

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА ЧЕЛОВЕКА, ОБНОВЛЕННАЯ ЭКСПЕРТАМИ КОМИТЕТА МЕЖДУНАРОДНОГО СОЮЗА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ В 2019 ГОДУ

Болков М.А.^{1,2}, Тузанкина И.А.^{1,3}, Шинвари Х.³, Черемохин Д.А.¹

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный юридический университет», г. Екатеринбург, Россия

³ Химико-технологический институт ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Мы представляем для русскоязычной аудитории перевод и комментарии к классификации врожденных ошибок иммунитета, представленной в конце 2019 года комитетом по врожденным ошибкам иммунитета международного союза иммунологических обществ (IUIS). Врожденные ошибки иммунитета или, как их было принято называть ранее, первичные иммунодефициты — стремительно расширяющийся класс болезней, объединяющий самую разнообразную врожденную патологию, которая может проявляться в любом возрасте и в любой симптоматике. Для этих болезней характерны клинические маски, вследствие чего время от дебюта болезни до постановки окончательного диагноза может занимать многие годы. Эти пациенты встречаются врачу любой специализации, а молекулярные механизмы патологии затрагивают все органы и системы человека. Классификация представляет собой десять таблиц из более чем 400 синдромов и соответствующих им генов или хромосомных аномалий. Это инструмент, который позволит ориентироваться в широком разнообразии различных первичных иммунодефицитов, аутоиммунных и аутовоспалительных синдромов, дефектах комплемента и синдромах костномозговой недостаточности. Мы надеемся, что благодаря переводу современные знания об этих разнообразных болезнях станут ближе и доступнее для русскоязычной аудитории.

Ключевые слова: перевод, комментарии, классификация, первичные иммунодефициты, врожденные ошибки иммунитета

Адрес для переписки:

Тузанкина Ирина Александровна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620049, Россия, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.
Тел.: 8 (904) 980-42-36.
E-mail: antanariva@gmail.com, ituzan@yandex.ru

Address for correspondence:

Tuzankina Irina A.
Research Institute of Immunology and Physiology, Ural
Branch, Russian Academy of Sciences
620049, Russian Federation, Ekaterinburg,
Pervomayskaya str., 106.
Phone: 7 (904) 980-42-36.
E-mail: antanariva@gmail.com, ituzan@yandex.ru

Образец цитирования:

М.А. Болков, И.А. Тузанкина, Х. Шинвари, Д.А. Черемохин «Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета Международного союза иммунологических обществ в 2019 году» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 7-68.
doi: 10.46235/1028-7221-975-TIR

For citation:

M.A. Bolkov, I.A. Tuzankina, Kh. Shinvari, D.A. Cheremokhin "Translation into Russian of the Classification of inborn errors of immunity in humans updated by experts from a Committee on Congenital Immunity Errors of International Union of Immunological Societies (Russian version 2019)", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 7-68.
doi: 10.46235/1028-7221-975-TIR

© Болков М.А. и соавт., 2021

DOI: 10.46235/1028-7221-975-TIR

TRANSLATION INTO RUSSIAN OF THE CLASSIFICATION OF INBORN ERRORS OF IMMUNITY IN HUMANS UPDATED BY EXPERTS FROM A COMMITTEE ON CONGENITAL IMMUNITY ERRORS OF INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES (RUSSIAN VERSION 2019)

Bolkov M.A.^{a, b}, Tuzankina I.A.^{a, c}, Shinwari Kh.^c, Cheremokhin D.A.^a

^a Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Law University, Ekaterinburg, Russian Federation

^c Institute of Chemical Engineering, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. We present to Russian-speaking audience a translation and commentary on the classification of inborn errors of immunity presented at the end of 2019 by the Committee on Congenital Immunity Errors at the International Union of Immunological Societies (IUIS). Inborn errors of immunity, or, as they were called earlier, primary immunodeficiencies, is a rapidly expanding class of diseases that includes the most diverse congenital pathologies which can manifest at any age by heterogenous symptoms. Clinical masks characterize these diseases, hence the time from the onset of clinical disorder to the final diagnosis may take many years. A doctor of any specialty encounters these patients, and the molecular mechanisms of pathology concern different organs and systems of the patients. The classification consists of ten tables covering more than 400 syndromes and their corresponding genes, or associated chromosomal abnormalities. This is a tool, which allows navigating a wide variety of different primary immunodeficiencies, autoimmune and autoinflammatory syndromes, complement defects, and bone marrow failure syndromes. We hope that, due to translation, current knowledge about these various diseases will become more close and available to the Russian-speaking audience.

Keywords: Russian version, classification, comments, primary immunodeficiencies, immunity, inborn errors

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-14059.

Врожденные дефекты иммунитета или первичные иммунодефициты – разнообразная группа генетической патологии, которая приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям и может реализоваться такими иммунопатологическими процессами, как аутоиммунные, аутовоспалительные и (или) онкологические и реже – аллергические.

В 2019 году Международный союз иммунологических обществ (IUIS) представил обновленную классификацию врожденных ошибок иммунитета [18], которая включает 412 заболеваний и 407 уникальных генов. Само понятие врожденных ошибок используется уже с 2005 года, и комитетом IUIS, ответственным за классификацию первичных иммунодефицитов, внедрено взамен термина «первичные иммунодефициты» в 2017 году [7, 10]. В классификации выделяется десять групп врожденных ошибок иммунитета.

Первая группа врожденных ошибок иммунитета отечественным специалистам больше

знакома под названием «комбинированные иммунодефициты», но официально называется «иммунодефициты, с поражением клеточного и гуморального иммунитета» (табл. 1). Фактически в этой группе объединены различные тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН Т-В⁺ и ТКИН Т-В⁻), а также комбинированные иммунодефициты, менее тяжелые, чем ТКИН. В этой группе представлены 50 различных нозологических синдромов и 57 соответствующих генов.

Вторая группа названа «комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями» (табл. 2). Среди этой группы выделяются иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией (например синдром Вискотта–Олдрича), многочисленные дефекты репарации ДНК (атаксия-телеангиоэктазия, синдром Ниймеген и пр.), иммунокостные дисплазии (синдром Шимке и т.п.), иммунодефициты с дефектом тимуса (Ди Джорджи, CHARGE), подгруппа гипер-IgE синдромов, дефекты фолатов и витамина В12, ангиодермические эктодермодисплазии (NEMO и пр.), дефекты кальциевых каналов и другие комбинированные иммуноде-

фициты с выраженными клиническими особенностями. В этой группе объединены 58 синдромов, при которых верифицированы 62 гена.

Третья группа – преимущественно антительные дефекты, подразделяющиеся на агаммаглобулинемии, синдромы с фенотипом ОВИН (общая вариабельная иммунная недостаточность) и различные другие селективные дефициты антител (табл. 3). Однако многие пациенты с первичными иммунодефицитами в дебюте болезни имеют клиническую манифестацию в виде рецидивирующих инфекций, гипогаммаглобулинемии и нормального или сниженного количества В-клеток (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, WHIM-синдром, иммунодефицит с центромерной нестабильностью (ICF), тимомы с иммунодефицитом (или синдром Гуда). К этой группе относится 45 нозологических синдромов и 38 соответствующих генов.

Четвертая группа – болезни иммунодисрегуляции, включает подгруппу гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов, в том числе с дефектом пигментации (например синдром Чедиака–Хигаши), дефекты Т-регуляторных клеток (IPEX-синдром и т.п.), подгруппу «аутоиммунные состояния с/без лимфопролиферации», классическим представителем которой является аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа, подгруппу иммунодисрегуляторных синдромов с колитом (дефицит IL-10, его рецепторов и т.п.), подгруппу аутоиммунных лимфопролиферативных синдромов и синдромов с предрасположенностью к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям (табл. 4). Впрочем, предрасположенность к ВЭБ и лимфопролиферация характерна для многих иммунодефицитов. Одной из отличительных особенностей этой группы является относительно нормальные значения Т- и В-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов и нейтрофилов, что затрудняет диагностику данной патологии. В этой группе представлено 44 синдрома и 45 генов.

Пятая группа в классификации называется «врожденные дефекты числа и функций фагоцитов» и объединяет широкое разнообразие врожденных нейтропений, функциональных дефектов фагоцитов и таких нелимфоидных дефектов, как синдром MonoMAC и врожденный альвеолярный протеиноз легких (табл. 5). В этой группе представлено 34 нозологических синдрома и 41 ген.

Шестая группа «дефекты внутреннего и врожденного иммунитета» объединяет разнообразные моногенные синдромы, повышающие восприимчивость к разнообразным инфекциям – микобактериям, папилломовирусам, герпесвирусам, микозам и кандидозам, различным бактериям и

простейшим (табл. 6). Термином «внутренний иммунитет» (intrinsic immunity) с недавнего времени обозначают клеточные интерферон-независимые врожденные механизмы противовирусной защиты, которые напрямую ограничивают репликацию и сборку вируса за счет конститутивно экспрессируемых клеточных белков – так называемых внутренних факторов рестрикции [1, 20]. В этой группе представлено 53 нарушения и 64 соответствующих гена. Для пятой и шестой группы также не характерны количественные дефициты лимфоцитов, антител или нейтрофилов.

Седьмая группа объединяет различные аутовоспалительные синдромы, в патогенезе которых ключевым звеном является нарушение молекулярных механизмов регуляции воспаления (табл. 7). В зависимости от механизмов среди аутовоспалительных нарушений выделяют интерферопатии 1-го типа, дефекты инфламмосомы и состояния с ней не связанные. В этой группе представлено 44 нозологических синдрома и 40 верифицированных генов.

Восьмая группа объединяет дефекты комплемента (табл. 8), среди которых по фенотипическим проявлениям можно выделить две группы – с повышенной чувствительностью к инфекциям и без такой восприимчивости [8]. Повышенная восприимчивость к неиссерийным инфекциям наблюдается, например, при дефиците компонентов комплемента C5-C9, к пиогенным инфекциям – при дефиците фиколина 3. Для другой части синдромов характерна симптоматика системной красной волчанки (СКВ) – это дефицит C1-C2 и т.п., атипичного гемолитико-уремического синдрома (дефицит фактора H и т.п.) или других специфических проявлений, как, например, наследственный ангионевротический отек при дефиците C1-ингибитора. В этой группе всего представлено 30 нозологических синдромов и 37 генов.

Девятая группа – новая для классификации первичных иммунодефицитов, однако в ней представлены уже ранее известные синдромы, в том числе различные типы анемии Фанкони, врожденные дискератозы и синдромы костномозговой недостаточности (табл. 9). В таблице представлено 43 нозологических синдрома и 40 соответствующих генов.

Десятая группа – фенокопии первичных иммунодефицитов (табл. 10). В оригинальной статье авторов классификации десятая группа представлена двенадцатью синдромами, но на сайте IUIS в загружаемой базе данных данная таблица отсутствует [13]. Теоретически, фенокопии могут быть самыми разнообразными, в перспективе наблюдений повторяя все перечисленные в других группах диагнозы. Фенокопии могут быть вызва-

ны как мутациями в соматических клетках, так и через механизмы синтеза аутоантител, приводя к изменению определенных функций и формируя развитие патологии. Мутации в соматических клетках могут появиться на раннем сроке эмбрионального развития, и тогда клинические проявления могут начаться с детства либо в любом другом возрасте, вызывая проявления признаков наследственной патологии. Однако пациент не сможет передать свой генетический дефект по наследству, он не получал его от родителей, но клиническая симптоматика будет соответствовать генетическому дефекту герминативных клеток. А примером фенкопии, ассоциированной с аутоантителами, является аутоагрессия против собственных интерферонов, которыми объясняется тяжесть течения SARS-CoV-2 инфекции у некоторых пациентов с COVID-19 [5]. Связывание собственными антителами цитокинов имитирует их врожденную недостаточность, но не требует такого радикального лечения, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

В классификации представлены многочисленные примеры, в которых наследование может быть и аутосомно-доминантным, и аутосомно-рецессивным при одной и той же патологии. Гетерозиготное влияние аутосомно-рецессивной патологии объясняется гаплонедостаточностью, при которой, несмотря на присутствие дикого (нормального) гена в одной из аллелей, его функции недостаточно для выработки нужного количества продукта этого гена [15]. В классификации перечислено несколько генов, для которых известны разные способы наследования. Так, выделено 35 генов, для каждого из которых были выявлены различные варианты наследования, в том числе 15 генов, дефекты которых приводят к разным фенотипам – с потерей функции (loss-of-function, LOF) или с усилением функции (gain-of-function, GOF): C1R, C1S, C3, CARD11, CFB, IFIH1, IKKB, JAK1, NLRP1, NLRP3, RAC2, STAT1, STAT3, WAS, ZAP70. Кроме того, в классификации остались перечислены немонагенные дефекты, вызванные делецией хромосом, а также диагнозы с неизвестной генетической природой.

Однако из данной классификации, как и в предыдущей, были исключены синдром Оменн и синдром Маршалла. Информация об этих нозологических синдромах будет представлена после таблиц соответствующих групп врожденных ошибок иммунитета.

Ниже мы представляем полный перевод таблиц классификации на русском языке, представленных IUIS для свободного использования на их официальном сайте [13] и в соответствующей публикации [18]. Для некоторых сокращений названий синдромов дан развернутый перевод, помогающий уже при его прочтении понять суть патологии. В некоторых случаях в оригинальном варианте авторы указали изменения клеточного состояния в колонке особенности синдрома, а не в колонке соответствующих клеток. В таких случаях мы добавили информацию в соответствующую пустую ячейку. Также для удобства использования в колонках о других вовлеченных клетках или особенностях синдромов в некоторых случаях добавлена дополнительная информация, выделенная курсивом, дается сноска на источник. В четвертой колонке указан код OMIM – онлайн-базы данных менделевского наследования у человека [2]. Воспользовавшись этим кодом на сайте OMIM (<https://www.omim.org/>), можно найти подробную информацию по болезни или генам. Если номер OMIM еще не выдан для определенного синдрома, то предоставленный номер обычно относится к OMIM для этого гена. В последней колонке представлен код по МКБ-10. Сноски, расшифровывающие многочисленные обозначения, даны в конце всех таблиц.

Мы надеемся, что данный перевод и комментарии помогут практикующим врачам и исследователям в области педиатрии, клинической и фундаментальной иммунологии, генетики. Представленная классификация – удобный инструмент для определения направления диагностики, выбора стандартизированных исследований, разработки диагностических рекомендаций и для исследований иммунологических механизмов различной патологии.

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОДЕФИЦИТЫ, С ПОРАЖЕНИЕМ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Диагноз	Ген	Насл.	ОМИМ	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Т-В+ ТКИН										
Дефект общей γ -цепи	IL2RG	XL	308380	↓↓	N / ↑	↓	N	↓ NK		D81.2
Дефицит JAK3	JAK3	ар	600173	↓↓	N / ↑	↓	N	↓ NK		D81.2
Дефицит IL7R α	IL7R	ар	146661	↓↓	N / ↑	↓	N		NK-N	D81.2
Дефицит CD45	PTRC	ар	151460	↓↓	N	↓	N		γ/δ T-N	D81.2
Дефицит CD3 δ	CD3D	ар	186790	↓↓	N	↓	N	Нет γ/δ T	NK-N	D81.2
Дефицит CD3 ϵ	CD3E	ар	186830	↓↓	N	↓	N	Нет γ/δ T	NK-N	D81.2
Дефицит CD3 ζ	CD3Z (CD247)	ар	186780	↓↓	N	↓	N	Нет γ/δ T	NK-N	D81.2
Дефицит Coronin-1A	CORO1A	ар	605000	↓↓	N	↓	N		Определаемый тимус, ВЭБ-инфекция	D81.2
Дефицит LAT	LAT	ар	602354	N / ↓	N / ↓	↑	N		Аденопатия, сплено-мегалия, рецидивирующие инфекции, аутоиммунные процессы	D81.2
Т-В- ТКИН										
Дефицит RAG	RAG1	ар	179615	↓↓	↓↓	↓	N	NK-N	↑ риск отторжения трансплантата, возможно, из-за активированных NK	D81.1
	RAG2	ар	179616	↓↓	↓↓	↓	N	NK-N	↑ риск отторжения трансплантата, возможно, из-за активированных NK. Радиочувствительность	D81.1
Дефицит DCLRE1C (Artemis)	DCLRE1C	ар	605988	↓↓	↓↓	↓	N	NK-N	Радиочувствительность. Микроцефалия	D81.1
Дефицит PRKcs ДНК	PRKDC	ар	176977	↓↓	↓↓	N / ↓	N	NK-N	Радиочувствительность. Микроцефалия	D81.1
Дефицит SeipinosXLF	NHEJ1	ар	611290	↓↓	↓↓	↓	N	NK-N	Радиочувствительность. Микроцефалия	D81.1
Дефицит ДНК-лигазы IV	LIG4	ар	601837	↓↓	↓↓	↓	N	NK-N	Радиочувствительность. Микроцефалия	D81.1

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит аденозин-дезаминазы (ADA)	ADA	ар	608958	↓↓	↓, прогресс.↓	↓	N	↓ NK	Аномалии скелета. Иногда когнитивные нарушения, альвеолярный протеиноз, патология печени. Частичный дефицит ADA может привести к отсрочке дебюта или более мягкому фенотипу [11]	D81.3
Ретикулярная дисгенезия (дефект AK2)	AK2	ар	103020	↓↓	N / ↓	↓	↓		Глухота. Ретикулярная дисгенезия с нейтропенией	D81.0
Дефект активации RAC2	RAC2	АД GOF	602049	↓↓	↓↓	↓, спец. а/т ответ ↓	↓	Большие вакуоли в нейтрофил. и лимфоцитах [12]	Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, лимфопролиферация; нейтропения	D81.0
Комбинированные дефекты, обычно менее тяжелые, чем ТКИН										
Дефицит CD40-лиганда (CD154)	CD40LG (TNFSF5)	ар	380230	~ N / ↓	slgM ⁺ IgD ⁺ Нет В-кп. с другими изотип.	IgM ~ N / ↑, IgG ↓, IgA ↓	вариативно	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия	Тяжелые и оппортунистические инфекции, идиопатическая нейтропения; гепатит и холангит, криптоспоридиоз, холангиокарцинома; аутоиммунные цитопении крови; периферические нейроэктодермальные опухоли	D80.5
Дефицит CD40	CD40	ар	606843	N	slgM ⁺ IgD ⁺ Нет В-кп. с другими изотип.	IgM ~ N / ↑, IgG ↓, IgA ↓	вариативно	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия	Нейтропения, оппортунистические инфекции, криптоспоридиоз, болезни ЖКТ, печени и билиарного тракта	D80.5

Диагноз	Ген	Насл.	ОМИМ	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит ICOS	ICOS	ар	604558	N	N	↓			Рецидивирующие инфекции, аутоиммунные болезни, гастроэнтериты, гранулемы	D81.9
Дефицит ICOSLG	ICOSLG	ар	605717	↓	↓	↓	↓		Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, нейтропения	
Дефицит CD3γ	CD3G	ар	186740	кол-во ~ N, ↓ TCR	N	~ N			Иммунодефицит и аутоиммунные болезни различной степени тяжести	D81.9
Дефицит CD8	CD8A	ар	186910	Нет CD8, CD4 ~ N	N	~ N			Рецидивирующие инфекции. Может протекать без симптомов	D81.9
Дефицит ZAP-70 (LOF)	ZAP-70	ар LOF	296840	CD8 ↓, CD4 ~ N, но ↓ их функции	N	N			Могут быть аутоиммунные болезни и болезни иммунодепрессии	D81.9
Комбинированные гипоморфные и активирующие мутации ZAP-70 (LOF / GOF)	ZAP-70	ар LOF/ GOF	617006	CD8 ↓, CD4 N / ↓	N / ↓	N / ↓			Тяжелые аутоиммунные болезни (буллезный пемфигоид, воспалительный колит)	D81.9
	TAP1	ар	170260						Васкулит, гангренозная пиодермия	
	TAP2	ар	170261							
TAPBP	ар	601962								
Дефицит MHC I	B2M	ар	109700	↓ CD8 CD4 ~ N Нет MHC I на лимф.	N	N			Синопульмонарные инфекции, кожные гранулемы, типопроteinемия [4], отсутствие β2m-ассоциированных белков (MHC-I, CD1α и CD1b, CD1c)	D 81.6

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит МНС II, группа А, В, С, D	СИТА	ар	600005	↓ CD4 Нет МНС II на лимф.	N	N / ↓			Нарушение нормального развития, инфекции респираторного тракта и ЖКТ, заболевания печени / желчевыводящих путей	D81.7
	RFXANK	ар	603200							
	RFX5	ар	601863							
	RFXAP	ар	601861							
Дефицит IKAROS	IKZF1	ДН	603023	Нет Tmem	Нет Vmem	↓		Рецидивирующие синопульмонарные инфекции. Пневмоцистная пневмония в дебюте комбинированного иммунодефицита		
Дефицит DOCK8 (Гипер-IgE синдром, аутосомно-рецессивный)	DOCK8	ар	243700	↓, ↓ naive CD8, ↑ Тex TEMRA, ↓ MAIT и ↓ NKT, ↑ γδ Ткл; ↓ пролиф, ↓ Treg и их функций	↓ CD27+ Vmem ↓ периф. В-кл. то-лерант.	↓ IgM, IgG и IgA-N / ↑, ↑ IgE, слабый а/Т ответ		↓ NK, дефект их функции, эозинофилия	Рецидивирующие инфекции, обширные кожные вирусные, грибковые и стафилококковые инфекции. Тяжелая атопия. Восприимчивость к раку	D81.9
Дефицит DOCK2	DOCK2	ар	603122	↓	N	↓	N	Кол-во NK ~ N, но дефект их функции	Нарушение ответа на интерферон в гемопатических и негемопатических клетках	D81.9
Дефицит полимеры δ	POLD1	ар	174761	↓ CD4	↓	↓			Рецидивирующие инфекции дыхательных путей, кожные инфекции, бородавки и моллюски, низкий рост, умственная отсталость	
	POLD2	ар	600815							
Дефицит RhoN	RHOH	ар	602037	кол-во ~ N, ↓ naive T, ↓ репертуар, ↓ пролиф. на акт. CD3	N	N			ВПЧ-инфекция. Легочные гранулемы, контактиозный моллюск, лимфомы	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМИМ	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит STK4	STK4	ар	614868	↓, ↓ TEMRA, ↓ naive T, ↓ пролиф.	↓ Vmem	↓ IgM, ↑ IgG, ↑ IgA, ↑ IgE; слабый а/т ответ	↓		Переменяющаяся нейтропения, Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции. ВПЧ-инфекции, ВЭБ-ассоциированная лимфопролиферация, лимфомы. Врожденные пороки сердца. Аутоиммунные цитопении	D81.9
Дефицит TCRα	TRAC	ар	615387	Нет α/β TCR, все Т-кл.-γ/δ TCR, ↓ пролиф.	N	N			Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции Аутоиммунные болезни и иммунная дисрегуляция, диарея	D81.9
Дефицит LCK	LCK	ар	615758	↓ CD4, ↓ Treg ↓ Т-кл. репертуар, ↓ TCR сигналинг	N	↑ IgM			Рецидивирующие инфекции, иммунная дисрегуляция, аутоиммунные болезни	D81.9
Дефицит ITK	ITK	ар	186973	Прогрессирующее ↓	N	N / ↓			ВЭБ-ассоциированная В-клеточная лимфопролиферация, лимфома	D82.3
Дефицит MALT1	MALT1	ар	615468	кол-во ~ N, ↓ пролиф.	N	слабый а/т ответ			Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции	D81.9
Дефицит CARD11 (LOF)	CARD11	ар LOF	615206	кол-во ~ N, ↑ naive T, ↓ пролиф.	кол-во N, ↑ транз.В	нет / ↓			Пневмоцистная пневмония (<i>Pneumocystis jirovecii</i>). Бактериальные и вирусные инфекции	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит VCL10	<i>VCL10</i>	ар	616098	кол-во ~ N, ↓ Tmem, ↓ Treg, ↓ пролиф. ответ на антиген и ан- ти-CD3	кол-во ~ N, ↓ Vmem, ↓ перекл.	↓			Рецидивирующие бактериальные, ви- русные и кандидоз- ные инфекции. Гастроэнтериты	D81.9
Дефицит IL-21	<i>IL21</i>	ар	615767	кол-во ~ N, ~ N / ↓ функц.	↓, ↓ Vmem и перекл.	↓, ↓ спец. а/г ответ, ↑ IgE			Тяжелые с ранним дебютом колиты, рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D81.9
Дефицит IL-21R	<i>IL21R</i>	ар	615207	кол-во ~ N, ↓ продукции цитокин., ↓ пролиф. ответа на ан- тиген	N, ↓ Vmem				Рецидивирующие инфекции, пневмо- цистная пневмо- ния (<i>Pneumocystis jiroveci</i>), предраспо- ложенность к крипто- поридиям. Холангит, болезни печени	D81.9
Дефицит OX40	<i>TNFRSF4</i>	ар	615593	кол-во ~ N, ↓ анти- ген-спец. CD4 Tmem	кол-во ~ N, Vmem ↓	N			Предрасположен- ность к ВГЧ-8 (HNV-8) Саркома Капоши	D81.9
Дефицит IKKB	<i>IKKB</i>	ар	615592	кол-во ~ N, нет Treg и γ/δ TCR, ↓ TCR-акти- вация	кол-во ~ N, ↓ функция	↓			Рецидивирующие бактериальные, ви- русные, кандидозные, оппортунистические инфекции.	D81.9
Дефицит NIK	<i>MARCK14</i>	ар	604655	кол-во ~ N, ↓ пролиф. ответ на ан- тиген	↓, ↓ перекл. Vmem	↓		↓ NK	Рецидивирующие бактериальные, ви- русные инфекции, криптоспоридиоз	D81.9
Дефицит RelB	<i>RELB</i>	ар	604758	кол-во ~ N, ↓ Т-кл. репер- туар, ↓ функ- ции	нарушен. созрева- ния	↓ спец. а/г ответ		Дефект дендрит- ных клеток [3]	Рецидивирующие инфекции, дисплазия тимуса [17]	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМИМ	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Галлоне-достаточность RelA	RELA	АД гапло	618287	N	N	N			Изызвление слизистой, нарушение активации NF-κB	D81.9
Дефицит Moesin	MSN	XL	300988	кол-во ~ N, ↓ миграц., ↓ пролиф.	↓	со вре-менем ↓	↓		Рецидивирующие бактериальные инфекции, <i>Varicella Zoster</i>	D81.9
Дефицит TFRC	TFRC	ар	616740	кол-во ~ N, ↓ пролиф.	кол-во ~ N, ~ N, Вмест ↓	↓	↓	Тромбоцитопения	Тромбоцитопения. Рецидивирующие инфекции	D81.9
Дефицит c-Rel	REL	ар	164910	N	↓	↓, ↓ спец. а/т ответ			Рецидивирующие бактериальные, микобактериальные, сальмонеллезные и оппортунистические инфекции	D81.9
Дефицит FCSO1	FCSO1	ар	613437	↓	N	N			Рецидивирующие инфекции, лимфо-пролиферация, повышенная активатор-индуцированная гибель Т-клеток, дефектный клатрин-опосредованный эндоцитоз	D81.9

Примечание. Синдром Оменн исключен из классификации с 2017 года. При этом синдроме могут выявляться аутосомно-рецессивные гипоморфные мутации различных генов, в том числе RAG1, RAG2, Artemis, IL7RA, RMRP, ADA, ДНК-лигазы IV, IL2RG, AK2. Он может сопровождать синдром Ди Джорджи, иногда генетическая основа синдрома остается неустановленной. Выявляется у новорожденных. Основными симптомами являются эритродермия, ↑ IgE, эозинофилия, аденопатия, гепатоспленомегалия [16]. В базе ОМИМ фенотипическому описанию синдрома присвоен шифр 603554. Шифр в МКБ-10: D81.2.

ТАБЛИЦА 2. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПИД, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИНДРОМАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
2.1 Иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией										
Синдром Вискотта–Олдрича (WAS LOF)	WAS	XL LOF	300392	Прогрес ↓, ↓ пролиф. ответ на анти-CD3	Кол-во N	↑ IgE, ↓ IgM		Тромбоцитопения.	Тромбоцитопения с мелкими тромбоцитами, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, кровавая диарея, экзема, лимфома, аутоиммунные болезни, IgA нефропатия, васкулиты. XL-тромбоцитопения это легкая форма WAS	D82.0
Дефицит WIP	WIPF1	ар	602357	↓, ↓ пролиф. ответ на анти-CD3	N / ↓	↑ IgE		Тромбоцитопения.	Тромбоцитопения с или без мелких тромбоцитов, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, экзема, кровавая диарея, нет WAS белка	D81.9
Дефицит ARPC1B	ARPC1B	ар	604223	N	Кол-во N	↑ IgE		Тромбоцитопения., эозинофилия	Мягкая тромбоцитопения с нормальными размерами тромбоцитов, эозинофилия. Рецидивирующие инвазивные инфекции, колиты, васкулиты, аутоантитела (ANA, ANCA), дефектное ветвление филаментов актина Agr2/3	D81.9
2.2. Дефекты репарации ДНК, не перечисленные в таблице 1										
Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)	ATM	ар	607585	Прогрес. ↓ ↓ пролиф. ответ на митоген	N	Варибельно			Атаксия, телеангиэктазия; легочные инфекции; лимфоэктационные и другие злокачественные опухоли; повышенный альфа-фетопротеин и повышенная радиочувствительность; хромосомная нестабильность и транслокации	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Синдром Ниймеген	NBS1	ар	602667	Прогрессирующее ↓	вариативное ↓	вариативно			Микроцефалия, дисморфическое (птичье) лицо; лимфомы, солидные опухоли; повышенная радиочувствительность, хромосомная нестабильность.	D81.9
Синдром Блума	BLM (RECQL3)	ар	604610	N	N	↓			Невысокий рост; лицевой дисморфизм; чувствительная к солнцу эритема; отказ костного мозга; лейкемия; лимфомы; хромосомная нестабильность.	D81.9
Иммунодефицит с центромерной нестабильностью и лицевыми аномалиями (ICF тип 1-4)	DNMT3B	ар	602900	N / ↓ иногда ↓ответ на ФГА	N / ↓	нет / ↓, ↓ IgM, ↓ IgA		цитопении	Лицевой дисморфизм, задержка развития, макроглоссия, бактериальные / оппортунистические инфекции, мальабсорбция, цитопении, малигнизация, мультирадиальная конфигурация 1, 9, 16 хромосом	D81.9
	ZBTB24	ар	614064	N / ↓					Лицевой дисморфизм, макроглоссия, бактериальные / оппортунистические инфекции, мальабсорбция, цитопении, малигнизация, мультирадиальная конфигурация 1, 9, 16 хромосом	D81.9
	CDCA7	ар	609937	N / ↓ иногда ↓ответ на ФГА						
	HELLS	ар	603946	N / ↓						D81.9
Дефицит PMS2	PMS2	ар	600259	N	↓ перекл. и неперекл.	IgG ↓, IgA ↓, IgM ↑, наруш. антит. ответа			Рецидивирующие инфекции, пятна «кофе с молоком», лимфомы, когортальная карцинома, опухоли головного мозга	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит RNF168 (RIDDLE синдром)	RNF168	ар	612688	N	N	↓ IgG или ↓ IgA			Низкий рост, дефект контроля движений от умеренного до атаксии, интеллект от нормального до трудностей в обучении, лицевой дисморфизм – от легкого до микроцефалии, повышенная радиочувствительность	D81.9
Дефицит MCM4	MCM4	ар	602638	N	N	N		↓ числа и функции NK	Вирусные инфекции (ВЗВ, ВПГ, Varicella Zoster), низкий рост, В-клеточная лимфома, надпочечниковая недостаточность	D81.9
X-сцепленное ретикулярное пигментное расстройство -POLA1	POLA1	XLR	301220						Гиперпигментация, характерные черты лица, поражение легких и ЖКТ	D81.9
Дефицит POLE1 (полимеразы ε субъединицы 1) или FILS синдром (Лицевой дисморфизм, иммунодефицит и низкорослость)	POLE1	ар	174762	↓ пролиф.	↓ Vmem	↓ IgG2 ↓ IgM, ↓ а/т к PPS			Рецидивирующие респираторные инфекции, менингит, лицевой дисморфизм, ливедо, низкий рост	D81.9
Дефицит POLE2 (полимеразы ε субъединицы 2)	POLE2	ар	602670	↓, ↓ TREC, ↓ пролиф. ответ на антиген	↓↓	↓			Рецидивирующие инфекции, диссеминированная БЦЖ-инфекция, аутоиммунные процессы (диабет 1 типа, гипотиреозидизм), лицевой дисморфизм	D81.9
Дефицит Лигазы 1	LIG1	ар	126391	↓, ↓ пролиф. ответ на митоген	N	↓, ↓ функц			Рецидивирующие респираторные инфекции, задержка роста, лимфомы, чувствительность к солнечной радиации, излучению	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит NSMCE3	NSMCE3	ар	608243	↓, ↓ пролиф. ответ на антиген и митоген	N	IgG-N, IgA-N, IgM N / ↑, ↓ антит. ответ на PPS			Тяжелое заболевание лег-ких (возможно, вирусное), гипоплазия тимуса, хромо-сомные поломки, радиац-онная чувствительность	D81.9
Дефицит GINS1	GINS1	ар	610608	N / ↓	N / ↓	↑ IgA, ↓ IgM ↓ IgG	↓	↓ NK	Нейтропения, задержка внутриутробного развития	D81.9
2.3. Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями										
Синдром делеции 22 хромосомы (del22q11DS) – синдром Ди Джорджи / велокардиофасци-альный синдром	Large (3Mb) del в типичном участке (TBX) 22q11.2	АД	602054	У 5% ↓ ТгЕС в пятнах и < 1500 CD3+Ткл./мкл в неонат. периоде	N	N / ↓	N		Гипопаратиреоидизм, конотрунккулярные пороки сердца (тетрада Фалло, прерывистая дуга аорты, общий легочный ствол и дефекты межжелудочковой перегородки), аномалии лица, дефект твердого и мягкого неба, умственная отсталость, дефекты ти-муса	D82.1
	? / экология	спора-диче-ски / токси-чески		N / ↓						
Дефицит TBX1	TBX1	АД	602054	N / ↓, мо-жет быть ↓ ТгЕС в пятнах	N	N / ↓	N		Колобома, дефекты сердца, атрезия хоан, задержка раз-вития, аномалии гениталий (гипогонадизм, неопущение яичек, кроме гипоспадии) и уха (чашевидные или вогнутые уши), дефекты ЦНС. У некоторых детей с ТКИН-подобной клиникой снижены ТгЕС.	D81.9
	CHD7 SEMA3E ? / экология	АД АД	608892 608166	N / ↓, ино-гда ↓ ТгЕС в пятнах и ↓ ответ на ФГА	N	N / ↓	N			

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит «крылатой спирали» FOXN1 («Голый ТКИН»)	FOXN1	ар	601705	↓↓	N	↓	N		Тяжелые инфекции, дефект эпителия тимуса, иммунодефицит, врожденная алопеция, дистрофия ногтей, дефект нервной трубки.	D81.9
FOXN1 гаплонедостаточность	FOXN1	АД гапло	600838	↓↓ с рождения, нормал. с возрастом	N / ↓		N		Рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции респираторного тракта, вовлечение кожи (экзема, дерматиты), дистрофия ногтей	D81.9
Синдром делеции 10p13-p14 (10p13-p14DS)	Del10p13-p14	АД	601362	N / редко ↓ и ↓ пролиф. ответ на антиген и митоген	N	N	N		Гипопаратиреоз, болезни почек, глухота, задержка роста, лицевой дисморфизм, иногда порок сердца, рецидивирующие инфекции +/-, может быть гипоплазия тимуса	D81.9
Синдром делеции 11 хромосомы (синдром Якобсена)	11q23del	АД	147791	Варибельно ↓	↓, ↓ перекл. В-кл. п. м. яти	Варибельно ↓	N		Рецидивирующие респираторные инфекции, множественные бородавки, дисморфизм лица, задержка роста	D81.9
2.4. Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями										
Хряще-волосная гипоплазия (Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика)	RMRP	ар	157660	от ТКИН / до N, ↓ пролиф.	N		вариативно		Карликовость за счет коротких конечностей и метафизарного дизостоза, редкие волосы, отказ костного мозга, аутоиммунные процессы, подверженность лимфомам и другим онкологиям, нарушен сперматогенез, нейродисплазия тонкого кишечника.	D82.2

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Иммуноночная дисплазия Шимке	SMARCAL1	ар	606622	↓	N		вари- тивно		Низкий рост, спондилоэ- пифизарная дисплазия, внутриутробная задержка развития, нефропатия, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, отказ костного мозга, может про- являться как ТКИИ	D81.9
Дефицит MYSM1	MYSM1	ар	612176	↓, ↓ naive T	Незрелые				Низкий рост, рецидивир- ующие инфекции, врожден- ный отказ костного мозга, миелодиспластический синдром, дефект затрагива- ет В-клетки и гранулоциты, скелетные аномалии, ката- ракта, задержка развития	D81.9
Дефицит MORP1 (синдром Ройфмана)	RNU4ATAC	ар	601428	N	N	↓, вари- тивно, ↓ спец. a/t			Рецидивирующие бак- териальные инфекции, лимфоаденопатии, спонди- лоэпифизарная дисплазия, экстремальная задержка внутриутробного развития, дистрофия сетчатки, низкий рост, лицевой дисморфизм (может проявиться как ми- кроцефалия)	D81.9
Иммуноночная дисплазия с по- роками нервной системы (Дефицит EXTL3)	EXTL3	ар	617425	↓	N	N / ↓			Невысокий рост; стеноз шейного отдела позвоноч- ника, нарушения развития нервной системы; эозино- филия; может иметь место ранняя младенческая смертность	D81.9

2.5. Гипер-IgE-синдромы										
Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром (синдром Джоба (Иова))	STAT3	AD L OF	147060	N, ↓ Th17, ↓ TFH	↓ перекл. и неперекл Vmem, ↑BAFF	↑ IgE	N	эозинофилия	Широкая переносица, бактериальные инфекции (фурункулез, легочные абсцессы, пневматоцеле) вследствие S. Aureus, аспергиллез легких пневмоцистная пневмония, экземы, холодные абсцессы кожи и подкожной клетчатки, кожно-слизистый кандидоз; гипербиллирующая суставов, остеопороз и переломы костей, сколиоз, ретенция молочных зубов, формирование коронарных и церебральных аневризм	D82.4
Дефицит рецептора к IL-6	IL6R	ар	147880	N	N	↑ IgE	N		Рецидивирующие гнойные инфекции, холодные абсцессы, высокий уровень циркулирующего IL6	D82.4
Дефицит преобразователя сигнала IL-6 (IL-6ST)	IL6ST	ар	618523	↓ Th17	↓ перекл. и неперекл Vmem	↑ IgE, вариаб. спец. а/т	N		Бактериальные инфекции, фурункулы, экзема, абсцессы легких, пневматоцеле, переломы костей, сколиоз, задержка прорезывания (ретенция) молочных зубов, краниосиностаз	D82.4
Аутосомно-рецессивный гипер-IgE синдром (дефицит ZNF341)	ZNF341	ар	618282	↓ Th17	↓ Vmem	↑ IgE, ↑ IgG	N		Бактериальные инфекции, легкий дисморфизм лица, пневматоцеле, гипербиллирующая суставов, переломы, ретенция молочных зубов	D82.4

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит ERBIN	ERBB2IP	АД	606944	↑ Treg	~ N	IgE N / ↑	N		Рецидивирующие респираторные инфекции, чувствительность к <i>S. aureus</i> , экзема, гипермобильность суставов, сколиоз, у некоторых легочная артериальная дилатация	D82.4
Синдром Лойса-Дитца (Loeys-Dietz) или дефицит TGFB2R	TGFB1	АД	609192						Рецидивирующие респираторные инфекции, экзема, пищевая аллергия, гипермобильность суставов, сколиоз, ретенция молочных зубов, аневризмы аорты	D82.4
	TGFB2R	АД	610168	N	N	↑ IgE	N			
Синдром Комель-Нетертона (Comel-Netherton)	SPINK5	ар	605010	N	↓ перекл. и неперекл Вmem	↑ IgE, ↑ IgA	N	эозино-филия [19]	Врожденный ихтиоз, бамбуковые волосы, атопический дерматит, частые бактериальные инфекции, нарушения развития	D82.4
Дефицит PGM3	PGM3	ар	172100	иногда ↓ CD8 и CD4	↓, ↓ Вmem	IgG, IgA-N / ↑, чаще ↑ IgE		эозино-филия	Тяжелая атопия, аутоиммунные процессы, бактериальные и вирусные инфекции, скелетные аномалии: низкий рост, брахидактилия, дисморфические черты лица, нарушения интеллекта и когнитивной сферы, гипомиелинизация	D82.4
Дефицит CARD11 доминантно-негативный LOF	CARD11	ДН LOF	617638	N, ↓ мито-ген.	N	↑ IgE, ↓ спец. а/т			Тяжелая атопия, рецидивирующие инфекции	D82.4
2.6. Дефекты витамина В12 и метаболизма фолатов										
Дефицит транскобаламина 2 (TCN2)	TCN2	ар	613441	N	вариативно	↓	вариативно		Мегалобластная анемия, панцитопения, если не лечить в течение длительного времени, приводит к умственной недостаточности	D81.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит SLC46A1/PCFT, приводящий к наследственной мальабсорбции фолата	SLC46A1	ар	229050	вариативно кол-во и активц. профиль	вариативно	↓			Мегалобластная анемия, отставание в развитии, если не лечить в течение длительного времени, приводит к умственной недостаточности	D81.9
Дефицит метилен-тетрагидрофолат дегидрогеназы 1 (MTHFD1)	MTHFD1	ар	172460	↓ тлимич. мигранты, N пролиф. in vitro	↓	↓	↓		Рецидивирующие бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония, мегалобластная анемия, отставание в развитии, нейтропения, судорожные приступы, умственная недостаточность	D81.9
2.7. Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EDA-ID)										
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита вследствие дефицита NEMO (IKBKG)	IKBKG	XL	300248	N / ↓, ↓ TCR активация	N, ↓ Vmem ↓ перекл. B	↓, иногда ↑ IgA и IgM, ↓ спец. а/т, ↓ ответа на полисах. антиген		↓ функция NK	Ангидротическая эктодермальная дисплазия (в некоторых случаях), различные инфекции (бактерии, микробактерии, вирусы и грибы), колиты, конические зубы, различные дефекты кожи, волос и зубов, дисфункция моноцитов	D81.9
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита вследствие GOF мутации IKBA	NFKBIA	АД GOF	164008	N, ↓ TCR активация	N, ↓ BCR активц., ↓ Vmem ↓ перекл. B	↓ IgG и IgA, ↑ IgM, ↓ спец. а/т, ↓ ответа на полисах. антиген			Ангидротическая эктодермальная дисплазия, различные инфекции (бактерии, микробактерии, вирусы и грибы), колиты, различные дефекты кожи, волос и зубов, дисфункция Т-клеток и моноцитов	D81.9
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита вследствие GOF мутации IKBKB	IKBKB	АД GOF	618204	↓	N, ↓ функц.	↓			Рецидивирующие бактериальные, грибковые инфекции, различные эктодермальные дефекты	

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
2.8. Дефекты кальциевых каналов										
Дефицит ORAI1	ORAI1	ар	610277	N, ↓ TCR-опосред. активации	N	N			Аутоиммунные процессы, англдротическая эктодермальная дисплазия (ногтей и эмали зубов), непрогрессирующая миопатия (отсутствии рефлекска радужки на свет, гипотония скелетных мышц)	D81.9
Дефицит STIM1	STIM1	ар	605921	N, ↓ TCR-опосред. активации	N	N			Аутоиммунные процессы, англдротическая эктодермальная дисплазия, непрогрессирующая миопатия	D81.9
2.9. Другие комбинированные иммунодефициты с синдромальными особенностями										
Дефицит пуриноклеозидфосфолазы (PNP)	PNP	ар	164050	Прогрес. ↓	N	N / ↓	вариативно		Аутоиммунная гемолитическая анемия, неврологические нарушения	D81.9
Иммунодефицит с множественной атрезией кишечника	TTCS7A	ар	609332	вариатив., иногда ↓ TREC	N / ↓	↓	N		Бактериальные (сепсис), грибковые, вирусные инфекции, множественные кишечные атрезии, часто беременность с многоводием, ранняя смертность, иногда фенотип ТКИИ	D81.9
Трихогопагоэнтэральный синдром (THES)	TTCS37	ар	222470	Наруш. функция	вариатив., ↓ перекл. Вмет	↓		аномалии тромбоцитов	Респираторные инфекции, задержка внутриутробного развития, дисморфические черты лица, шерстяные волосы, трудноизлечимая диарея с ранним дебютом, цирроз печени, аномалии тромбоцитов	D81.9
	SKIV2L	ар	614602							

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Гепато-вено-окклюзионная болезнь с иммунодефицитом (VODI)	SP110	ар	604457	N; ↓ Tmem	N, ↓ Vmem	↓		Тромбоцитопения	Вено-окклюзионная болезнь печени, восприимчивость к пневмоцистам, ЦМВ, Candida; гепатоспленомегалия, цереброспинальная лейкодистрофия. Тромбоцитопении	D81.9
Дефицит VCL11B	VCL11B	АД	617237	↓	N	N			Врожденные пороки развития, зубы у новорожденных, дисморфии лица, отсутствие мозолистого тела, нейрокognитивные нарушения.	D81.9
Дефицит EPG5 (Синдром Vici)	EPG5	ар	615068	↓ CD4+	дефектные				Агенезия мозолистого тела, катаракта, кардиомиопатия, гипопигментация кожи, умственная недостаточность, микроцефалия, рецидивирующие инфекции, кожно-слизистый кандидоз	D81.9
Дефицит NOIL1	RBCK1	ар	610924	N	N, ↓ Vmem				Бактериальные инфекции, аутовоспаление, амилопектиноз	D81.9
Дефицит NOIP	RNF31	ар	612487	N	N, ↓ Vmem				Бактериальные инфекции, аутовоспаление, амилопектиноз, лимфоангиоэктазия	D81.9
Синдром лимфангизазий-лимфедемы Хеннекама (1-3* типа) [9]	CCBE1	ар	612753	↓ / вариативно	↓ / вариативно				Лимфоангиэктазы и лимфедема с лицевыми аномалиями и другими дисморфическими особенностями	D81.9
	FAT4	ар	612411							
	ADAMTS3	ар	618154							
Синдром активации NFE2L2 GOF	NFE2L2	АД GOF	617744		↓ перекл. Vmem	↓		Рецидивирующие респираторные и кожные инфекции, задержка роста, задержка развития; поражение головного мозга, повышение уровня гомоцистеина; повышенная экспрессия генов стрессовой реакции	D81.9	

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит STAT5b аутосомно-рецессивный	STAT5B	ар	245590	Умеренно ↓	N	N			Карликовости из-за нечувствительности к гормону роста, дисморфические особенности, экзема, лимфоцитарный интерстициальный пневмонит, аутоиммунные реакции	D81.9
Дефицит STAT5b доминантно-регрессивный	STAT5B	ДН	604260	N	N	↑ IgE			Нарушение роста, экземы	D81.9
	KMT2D (MLL2)	АД	602113						Типичные лицевые аномалии, расщелина неба или высокое арочное небо, скелетные аномалии, низкий рост, умственная недостаточность, врожденные пороки сердца, рецидивирующие инфекции (отиты, пневмонии) у 50% пациентов. Иногда аутоиммунные процессы	D81.9
Kabuki-синдром (1-2 типа)	KDM6A	XL (де-вочки могут тоже)	300128	N	N	↓ IgA, иногда ↓ IgG	N			
		АД								
Дефицит KMT2A (Синдром Видеманна-Штайнера)	KMT2A	АД	605130	N	↓ перекл. Вмет	↓			Респираторные инфекции, низкий рост, гипертелоризм, волосатые локти, задержка развития, умственная отсталость	D81.9

Примечание. * – третий тип синдрома Хеннекама добавлен в таблицу авторами перевода

ТАБЛИЦА 3. ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АНТИТЕЛЫНЫЕ ДЕФЕКТЫ

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
3.1. Агаммаглобулинемия										
Дефицит ВТК (X-сцепленная агаммаглобулинемия, XLA)	ВТК	XL	300300	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции. У некоторых пациентов обнаруживаются иммуноглобулины	D80.0
Дефицит тяжелых μ-цепей	IGHM	ар	147020	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит λ5	IGLL1	ар	146770	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Igα	CD79A	ар	112205	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Igβ	CD79B	ар	147245	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит BLNK	BLNK	ар	604515	N	↓↓, N про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит p110δ (PIK3CD)	PIK3CD	ар	602839		↓↓	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции, аутоиммунные осложнения (B3K)	
Дефицит p85 (PIK3R1)	PIK3R1	ар	615214		↓↓, ↓/- про-В	↓↓			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит фактора транскрипции E47	TCF3	АД	619941						Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.0
		ар	147141		↓↓	↓↓			Тяжелые, рецидивирующие бактериальные инфекции, задержка развития	

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит SLC39A7 (ZIP7)	SLC39A7	ар	601416		↓↓	↓↓		тромбоцитопения	Ранние инфекции, пузырчатый дерматоз, задержка развития, тромбоцитопения	
Синдром Хоффмана (дефицит TOR2B)	TOR2B	АД	126431		↓↓	↓↓			Рецидивирующие инфекции, лицевой дисморфизм, аномалии конечностей	
3.2. Фенотип ОВИН (общего переменного иммунодефицита)										
Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	?	вариативно	-	вариативно	вариативно	↓ IgG, ↓ IgA и/или ↓ IgM			Различный фенотип: у большинства рецидивирующие инфекции, у некоторых поликлональная лимфопрлиферация, аутоиммунные цитопении и/или гранулематозные болезни	D83.9
Синдром активации p110δ (p13-киназы δ)-APDS 1-2 типа	PIK3CD	АД GOF	615513		↑ незр., ↓ Vmem, ↑ транзит.	N / ↑ IgM, ↓ IgG, ↓ IgA			Тяжелые бактериальные инфекции, ВЭБ ± ЦМВ вирусемия, аутоиммунные поражения, лимфоаденопатия / спленомегалия, лимфопрлиферация, лимфомы	D83.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит PTEN (LOF)	PTEN	АД	158350			N / ↓			Рецидивирующие инфекции, лимфопролиферация, аутоиммунные поражения; задержка развития	D83.9
Дефицит CD19	CD19	ар	107265			↓ IgG, ↓ IgA и/или ↓ IgM			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD81	CD81	ар	186845			↓ IgG, ↓ / N IgA и IgM			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD20	CD20	ар	112210			↓ IgG, N / ↑ IgM и IgA			Рецидивирующие инфекции	D83.9
Дефицит CD21	CD21	ар	120650			↓ IgG, ↓ антипневмокок. а/г			Рецидивирующие инфекции	D83.9
Дефицит TAC1*	TNFRSF13B	АД/ар	604907			↓			Вариативная экспрессия и пенетрантность для моноаллельных вариантов	D83.9
Дефицит BAFF-рецептора	TNFRSF13C	ар	606269			↓ IgG и IgM			Вариативная клиническая выраженность	D83.9
Дефицит TWEAK	TNFSF12	АД	602695			↓ IgM и IgA, ↓ антипневмокок. а/г	↓	тромбоцитопения	Пневмония, бактериальные инфекции, боррелиоз, тромбоцитопения	D83.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит SEC61A1	SEC61A1	АД	609213			↓			Тяжелые рецидивирующие инфекции респираторного тракта	
Дефицит RAC2	RAC2	ар	602049			↓			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции, селективный дефицит IgA; постстрептококковый гломерулонефрит, крапивница	
Дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS)	MOGS (GCS1)	ар	601336	N	N / ↑	↓, ↓ ответ на вакц.			Бактериальные и вирусные инфекции, тяжелая неврологическая патология, также известная как врожденное нарушение гликозилирования, тип IIb, (CDG-IIb) (GCS1)	
3.3. Сильное снижение сывороточных IgG и IgA с N / повышенным IgM и нормальным количеством В-клеток, гипер-IgM										
Дефицит AID (индуцированной активацией цитидиндезаминазы)	AICDA	ар	605258						Бактериальные инфекции; увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры. Дефект соматического гипермутагеназа	D80.5
		АД	605257	N		↓ IgG, ↓ IgA, N / ↑ IgM			Увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры.	D80.5
Дефицит UNG	UNG	ар	191525			↓ IgG, ↓ IgA, N / ↑ IgM			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.5
Дефицит INO80	INO80	ар	610169			↓ IgG, ↓ IgA, N / ↑ IgM			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.5

Диагноз	Ген	Насл.	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит MSH6	MSH6	ар	600678		↓ перекл.	вариативно IgG, N / ↑ IgM			Семейный или персональный онкологический анамнез. Дефект соматического гипермутагенеза и переключения классов	D80.5
3.4. Дефицит изотипов, легких цепей или функциональная недостаточность при нормальном количестве В-клеток										
Дефект тяжелых цепей Ig	мутации или del 14q32	ар		N	N	дефект субклассов			Может протекать бессимптомно. Один или более субклассов IgG и/или IgA, как и IgM могут отсутствовать	D80.3
Дефицит каппа цепей	IGKC	ар	147200	N	N	только λ-цепи			Бессимптомно. Все Ig имеют легкую λ-цепь	D80.3
Изолированный дефицит субклассов IgG	?	?		N	N	↓ подклассов IgG			Обычно бессимптомно, меньшинство может иметь плохой ответ антител на специфические антигены и рецидивирующие вирусные / бактериальные инфекции	D80.3
Дефицит субклассов IgG и дефицит IgA	?	?		N	N	↓ IgA и ↓ подклассов IgG			Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.3
Селективный дефицит IgA	?	?		N	N	нет IgA			Может быть бессимптомно. Бактериальные инфекции, умеренные аутоиммунные реакции	D80.2

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Специфическая анти-гельминтная недостаточность с нормальным уровнем Ig и количеством В-клеток	?	?		N	N	N			Может быть бессимптомно. Сниженная способность продуцировать антитела к специфическим антигенам	D80.6
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	?	?		N	N	↓ IgG и IgA			Может быть бессимптомно. Нормальная способность продуцировать антитела к вакцинным антигенам, обычно не связанным со значительными инфекциями	D80.7
Синдром активации CARD 11	CARD11	АД GOF	607210		↑ из-за активации NF-κB				Может быть бессимптомно. Спленомегалия, лимфоаденопатия, слабый вакцинальный ответ	D80.9
Селективный дефицит IgM	?	?				↓ IgM			Может быть бессимптомно. Пневмококковая / бактериальная инфекция	D80.4

Примечание.* – гетерозиготные варианты TNFRSF13B были обнаружены у здоровых людей, поэтому такие варианты, скорее всего, модифицируют заболевание, а не вызывают его.

ТАБЛИЦА 4. БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
4.1. Семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (FHL-синдромы)										
Перфориновая недостаточность (FHL2)	<i>PRF1</i>	ар	170280	↑ актив-вир Т	N	N	↓ с активным ГПГ	цитопении	Лихорадка, гепатоспленомегалия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГПГ), цитопении	D76.1
Дефицит <i>UNC13D</i> / <i>Munc13-4</i> (FHL3)	<i>UNC13D</i>	ар	608897	↑ актив-вир Т	N	N	↓ с активным ГПГ	цитопении	Лихорадка, гепатоспленомегалия, ГПГ, цитопении	D76.1
Дефицит <i>Syntaxin 11</i> (FHL4)	<i>STX11</i>	ар	605014	↑ актив-вир Т	N	N	↓ с активным ГПГ	цитопении	Лихорадка, гепатоспленомегалия, ГПГ, цитопении	D76.1
Дефицит <i>STXBP2</i> / <i>Munc18-2</i> (FHL5)	<i>STXBP2</i>	ар / АД	601717	↑ актив-вир Т	N	N	↓ с активным ГПГ	цитопении	Лихорадка, гепатоспленомегалия, ГПГ, цитопении, энтеропатии	D76.1
Дефицит <i>FAAP24</i>	<i>FAAP24</i>	ар	610884	↑ актив-вир Т	N	N			ВЭБ-зависимое лимфопролиферативное заболевание	D76.1
Лизинурическая переносимость белка (дефицит <i>SLC7A7</i>)	<i>SLC7A7</i>	ар	222700	N	N	N		активированные ма-крофаги	Лизинурическая переносимость белка, склонность к кровотечениям, альвеолярный протеиноз	D76.1
4.2. Семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (FHL-синдромы) с гипопигментацией										
Синдром Чедиака-Хигаши	<i>LYST</i>	ар	606897	↑ актив-вир. Т	N		↓	цитопении	Парциальный альбинизм, рецидивирующие инфекции, лихорадка, гепатоспленомегалия, ГПГ, гигантские лизосомы, склонность к кровотечениям, прогрессирующая неврологическая дисфункция	D76.1
Синдром Грисцелли 2 типа	<i>RAV27A</i>	ар	603868	N	N				Парциальный альбинизм, лихорадка, гепатоспленомегалия, ГПГ, цитопении	D76.1
Синдром Германски-Пудлака 2 типа	<i>AP3B1</i>	ар	603401	N	N		↓		Парциальный альбинизм, рецидивирующие инфекции, фиброз легких, повышенная кровоточивость, ГПГ	D76.1

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Синдром Германски-Пудлака 10 типа	<i>AP3D1</i>	ар	617050	N	N		↓		Глазкожный альбинизм, рецидивирующие инфекции, судорожные приступы, потеря слуха и задержка нейромоторного развития	D76.1
4.3. Дефекты регуляторных Т-клеток										
ИРЕХ синдром (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия X-сцепленная)	<i>FOXP3</i>	XL	300292	N	N	↑ IgE, ↑ IgA		тромбоцитопения, эозинофилия	Аутоиммунная энтеропатия, экземы, ранний дебют диабета, тиреоидит, гемолитическая анемия	D81.8
Дефицит CD25	<i>IL2RA</i>	ар	147730	N / ↓ Т-кл. пролиф.	N				Лимфопрролиферация, аутоиммунитет, нарушение пролиферации Т-клеток	D81.8
Дефицит CD122	<i>IL2RB</i>	ар	618495	↑ CD8 Tmem, ↓ Treg	↑ Vmem	↑		↓ NK функции	Лимфопрролиферация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунная гемолитическая анемия, дерматит, энтеропатия, рецидивирующие вирусные (ВЭБ, ЦМВ) инфекции	
Дефицит CTLA4 (АЛПС тип V)	<i>CTLA4</i>	АД	123890	↓	↓	вариативно	N		Аутоиммунные цитопении, энтеропатии, интерстициальная болезнь легких, экстранодулярная лимфоидная инфильтрация, рецидивирующие инфекции	D81.8
Дефицит LRBA	<i>LRBA</i>	ар	606453	N / ↓ CD4, Ткл. дисрегуляция	↓ / N	вариативно	N		Рецидивирующие инфекции, воспалительные болезни кишечника, аутоиммунные процессы, ВЭБ-инфекция	D81.8
Дефицит DEF6	<i>DEF6</i>	ар	610094	мягкое ↓	↓ / N	N	N	нарушение Treg функции	Энтеропатия, гепатоспленомегалия, кардиомиопатия, рецидивирующие инфекции	
Синдром активации STAT3 (STAT3 GOF)	<i>STAT3</i>	АД GOF	102582	↓	↓	N	N		Аутоиммунные поражения солидных органов, рецидивирующие инфекции, лимфопрролиферация (описана CD3+CD8+ лейкокемия)	D81.8

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит VASH2	VASH2	АД	605394	прогр. ↓	Дефект развития Bmem	↓	N		Лимфоцитарный колит, синопульмонарные инфекции	D81.8
Дефицит FERMT1 (Синдром Киндлер)	FERMT1	ар	173650	N	N			дефект клеток кожи	Дерматоз, характеризующийся врожденными волдырями, атрофией кожи, светочувствительностью, хрупкостью кожи и шелушением.	
4.4. Аутоиммунные состояния с/без лимфопрролиферации										
APESCD (APC1) – аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией	AIRE	ар / АД	240300	N	N	N	N		Аутоиммунные болезни: гипопаратиреоз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, диабет, дисфункция гонад и др. эндокринные нарушения, хронический кожно-слизистый кандидоз, гипоплазия эмали, очаговая алопеция, энтеропатия, B12-дефицитная анемия	D81.8
Дефицит ITCH	ITCH	ар	606409			N	N		Хронические болезни лёгких с ранним дебютом, (интерстициальная пневмония), аутоиммунные процессы (тиреоидит, диабет I типа, хроническая диарея/энтеропатия и гепатит), нарушение роста, задержка развития, дисморфия лица	D81.8
Дефицит трипептидил-пептидазы II	TRP2	ар	190470	↓	↓	↑			Различная лимфопрролиферация, тяжелые аутоиммунные цитопении, рецидивирующие инфекции.	D81.8
Синдром активации JAK1 (GOF)	JAK1	АД GOF	147795					эозинофилия	Гепатоспленомегалия, эозинофильный энтерит, болезни цитовидной железы, плохой рост, вирусные инфекции	D81.8
Дефицит пролидазы	PEPD	ар	613230	N	N				Общие аутоантитела, хронические язвы кожи, экзема, инфекции	D81.8
4.5. Иммунная дисрегуляция с колитом										
Дефицит IL-10	IL10	ар	124092	N	N	N	N		Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Фолликулит, рецидивирующие респираторные болезни, артриты	D82.8

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит рецептора к IL-10 (IL1-R)	IL10RA	ар	146933					лейкоциты не отвечают на IL-10	ВЗК, фолликулит, рецидивирующие респираторные болезни, артриты, лимфома	D82.8
	IL10RB	ар	123889	N	N	N	N	лейкоциты не отвечают на IL-10, IL-22, IL-26, IL-28A, IL-28B, IL-29		D82.8
Галлонедостаточность NFAT5	NFAT5	АД галло	604708	N	↓ Vmem	N	N	↓ плазмобласты	ВЗК, рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D82.8
Дефицит TGFB1	TGFB1	ар	618213	↓ пролиф. и ответ на ангио-CD3	N	N	N		ВЗК, иммунодефицит, рецидивирующие вирусные инфекции, микрорефалия и энцефалопатия	D82.8
Дефицит RIPK1	RIPK1	ар	618108	↓	N / ↓	N	N	↓ активация сигнальных путей MAPK, NFκB	Рецидивирующие инфекции, ВЗК с ранним дебютом, прогрессирующий полиартрит	D82.8
4.6. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС, синдром Канале-Смита)										
АЛПС с дефектом FAS (ALPS-FAS)	TNFRSF6	ар / АД	134637	↑ dn Tкп	Vmem ↓	N / ↑ IgG и IgA	N	цитопении, FAS-опосредованный дефект апоптоза	Спленомегалии, аденопатии, аутоиммунные цитопении, высокий риск лимфомы, в сыворотке ↑ FasL и IL-10, витамин B12	D89.82
АЛПС с дефектом FAS-лиганда (ALPS-FASLG)	TNFSF6	ар	134638	↑ dn Tкп	N	N	N	цитопении, FASL-опосредованный дефект апоптоза	Спленомегалии, аденопатии, аутоиммунные цитопении, СКВ, растворимый FasL не повышен	D89.82
АЛПС с дефектом каспазы 10	CASP10	АД	601762	↑ dn Tкп	N	N	N	дефект апоптоза лимфоцитов	Аденопатии, спленомегалии, аутоиммунные процессы	D89.82

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
АЛПС с дефектом каспазы 8	CASP8	ар	601763	Легкое ↑ dn Ткл	N	↓	N	дефект апоптоза м активации лимфоцитов	Аденопатии, спленомегалии, бактериальные и вирусные инфекции	D89.82
Дефицит FADD	FADD	ар	602457	↑ dn Ткл	N			дефект апоптоза лимфоцитов	Функциональный гипоспленизм, бактериальные и вирусные инфекции, рецидивирующие эпизоды энцефалопатии и дисфункции печени	D89.82
4.7. Предрасположенность к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям										
Дефицит SAP (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа, XLP1)	SH2D1A	XL	300490	N / ↑ актив.Т	↓ Vmem	вариативно (↓)	N	нет iNKT	ВЭБ, ГЛГ, лимфопролиферация, апластическая анемия	D82.3
Дефицит XIAP (XLP2)	XIAP	XL	300079	N / ↑ актив.Т	↓ / N Vmem	вариативно (↓)	N	N / ↓ iNKT	ВЭБ-инфекция, спленомегалия, лимфопролиферация, ГЛГ, колит, ВЗК, гепатиты, тигогаммаглобулинемия	D82.3
Дефицит CD27	CD27	ар	615122	N	нет Vmem		N	↓ iNKT	Особенности спровоцированы ВЭБ-инфекцией, ГЛГ, апластическая анемия, лимфома	D82.3
Дефицит CD70	CD70	ар	602840	~ N, ↓ Treg, ↓ актив.ц. и функции	~ N, ↓ антит. ответ и ответ памяти		N		ВЭБ, Ходжкинская лимфома	D82.3
Дефицит CTPS1	CTPS1	ар	615897	~ N / ↓, ↓ пролиф. на антиген	~ N / ↓		N		Рецидивирующие / хронические вирусные инфекции, особенно (ВЭБ, Varicella Zoster), ВЭБ-лимфопролиферация, В-кл. неходжкинская лимфома	D82.3
Дефицит CD137 (41BB)	TNFRSF9	ар	602250	N	N	↓	N		ВЭБ лимфопролиферация, В-кл. лимфома	

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро- филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит RASGRP1	RASGRP1	ар	603962	↓ активация, ↓ пролиферация, ↓ подвижность	↓ активация, ↓ пролиферация, ↓ подвижность		N		Рецидивирующая пневмония, герпесвирусные инфекции, ВЭБ-ассоциированные лимфомы	D82.3
Дефицит RLTPR	CARMIL2	ар	610859	~ N, ↓ Treg, ↑ CD4, ↓ функция	~ N				Рецидивирующие бактериальные, грибковые и микобактериальные инфекции, вирусные бородавки, моллюски, ВЭБ-лимфопролиферация и другие новообразования, атопия	
Болезнь «ХИМЕН»- X-сцепленный иммунодефицит с дефектом магневых каналов, ВЭБ- инфекцией и неоплазией	MAGT1	XL	300853	↓ CD4, ↓ RTE, ↓ пролиф. ответ на CD3	N				ВЭБ, лимфома, вирусные инфекции, инфекции респираторного и гастроинтестинального тракта	D82.3
Дефицит PRKCD	PRKCD	ар	176977	N	↓ Vmem, ↑ CD5 В-кл.	↓ IgG			Рецидивирующие инфекции, хроническая ВЭБ, лимфопролиферация, СКВ-подобные аутоиммунные процессы (нефротический и антифосфолипидный синдромы), ↓ IgG	D82.3

ТАБЛИЦА 5. ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ЧИСЛА И ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	T-клетки	B-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
5.1. Врожденные нейтропении										
Дефицит эластазы (Тяжелая врожденная нейтропения 1, SCN1)	ELANE	АД	130130				↓		Подверженность МДС/лейкемии. Тяжелая врожденная или циклическая нейтропения. Дефект дифференцировки миелоидных клеток	D70.0
Дефицит GFI 1 (SCN2)	GFI1	АД	600871	↓	↓		↓		ВТ лимфопения. Дефект дифференцировки миелоидных клеток	D70.0
Дефицит HAX1 (Болезнь Костманна, SCN3)	HAX1	ар	605998				↓		Подверженность МДС/лейкемии. Если дефект обоих изоформ HAX1, то когнитивные и неврологические симптомы	D70.0
Дефицит G6PC3 (SCN4)	G6PC3	ар	611045				↓		Структурные пороки сердца, пороки уrogenитального тракта, глухота внутреннего уха, венозные ангиомакты на туловище и конечностях	D70.0
Дефицит VPS45 (SCN5)	VPS45	ар	610035				↓		Экстрамедуллярный гемопоэз, фиброз костного мозга, нефромегалия	D70.0
Гликогеноз 1b-типа	G6PT1	ар	602671				↓	↓ моноцитов	Гипогликемия натощак, лактоцидоз, гиперлипидемия, гепатомегалия	D70.0
X-сцепленная нейтропения/миелодисплазия WAS GOF	WAS	XL GOF	300392				↓	↓ моноцитов	Нейтропения, задержка миелоидного созревания, моноцитопения, различные лимфоидные аномалии	D70.0
Дефицит P14/LAMTOR2	LAMTOR2	ар	610389	↓ CD8 цитотоксичность		↓	↓	↓ моноцитов	Нейтропения, гипогаммаглобулинемия, CD8 цитотоксичность, парциальный альбинизм, задержка роста	D70.0
Синдром Барта (3-метилглутаконная ацидурия ацидурия, тип II)	TAZ	XL	300394				↓		Кардиомиопатия, миопатия, задержка роста; дефект нейтрофилов, лимфоцитов и меланоцитов	D70.0
Синдром Кохена	VPS13B	ар	607817				↓		Дисморфизм, умственная отсталость, ожирение, глухота	D70.0

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Синдром Клерифицио (Пойкилодермия с нейтропенией-PN)	USB1	ар	613276				↓		Ретинопатия, задержка развития, лицевой дисморфизм, пойкилодермия.	D70.0
Дефицит JAGN1	JAGN1	ар	616012				↓		Остановка миелоидного созревания, остеопения	D70.0
3-метилглутаминовая ацидурия	CLPB	ар	616254				↓		Нарушения нейрокognитивного развития, микроцефалия, гипогликемия, гипотония, атаксия, судороги, катаракта, задержка внутриутробного развития	D70.0
Дефицит рецептора G-CSF	CSF3R	ар	138971				↓		Снижен ответ на G-CSF	D70.0
Дефицит SMARCD2	SMARCD2	ар	601736				↓		Нейтропения, отклонения в развитии, скелетные аномалии, миелодисплазия с избытком бластных (миелоидных) клеток	D70.0
Дефицит специфических гранул нейтрофилов	CEBPE	ар	189965				↓		Нейтрофилы с двулопастными ядрами	D71
Синдром Швахмана-Даймонда	SBDS	ар	607444				↓, дефект созревания и хемотаксиса	панци-топения, дефект биогенез рибосом	Панцитопения, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хондродисплазия	D71
	DNAJC21	ар	617048			Изменения метафизов, низкий рост, задержка развития, дисфункция поджелудочной железы, отказ костного мозга				
	EFL1	ар	617941							
Дефицит NYOU1	NYOU1	ар	601746				↓	Гипогликемия, воспалительные осложнения	D70.0	
Дефицит SRP54	SRP54	АД	604857				↓, ↓ функция	панци-топения, дефект миелоидной дифференцировки	Особенности синдрома Швахмана-Даймонда (панцитопения, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хондродисплазия). Дефект транслокации белка в ЭГР	

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
5.2. Дефекты подвижности фагоцитов										
Дефект адгезии лейкоцитов 1 типа (LAD1)	<i>ITGB2</i>	ар	600065	↓ функц.			↑	лейкоцитоз	Позднее отпадение пуповины, кожные язвы, пародонтит, лейкоцитоз; дефект адгезии, хемотаксиса, эндотоза лейкоцитов, цитотоксичности Т и NK	D84.0
Дефект адгезии лейкоцитов 2 типа (LAD2)	<i>SLC35C1</i>	ар	605881	↓ функц.			↑		Мягкий фенотип LAD 1, ассоциированный с группой крови без антигенов ABO (Бомбейский феномен, <i>hн-группа крови</i>), задержка роста и развития; дефект роллинга и хемотаксиса	D71
Дефект адгезии лейкоцитов 3 типа (LAD3)	<i>FERMT3</i>	ар	607901	↓ функц.			↑		Фенотип LAD 1 с тенденцией к кровоточивости; дефект адгезии и хемотаксиса	D71
Дефицит Rac 2	<i>RAC2</i>	АД LOF	602049				↑	лейкоцитоз	Дефект репарации ран, лейкоцитоз; дефект адгезии, хемотаксиса и продукции O2 нейтрофилов	D71
Дефицит β-актина	<i>ACTB</i>	АД	102630						Умственная отсталость, низкий рост; дефект подвижности нейтрофилов и моноцитов	D71
Локализованный ювенильный пародонтит	<i>FPR1</i>	ар	136537				N		Только пародонтит; нарушение формилпептид-индуцированного хемотаксиса	D71
Синдром Папийона-Левевра (Papillon-Lefevre)	<i>CTSC</i>	ар	602365				N		Пародонтит, у некоторых пациентов пальмоплантарный гиперкератоз.	D71
Дефицит WDR1 (синдром «ленивых лейкоцитов»)	<i>WDR1</i>	ар	604734				↓		Мягкая нейтропения, дефект репарации ран, тяжелый стоматит, гравидные нейтрофильные ядра	D71
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	<i>CFTR</i>	ар	602421				N	Дисфункция макрофагов	Респираторные инфекции, панкреатическая недостаточность, повышение хлоридов в поте, кистозный фиброз легких	D71

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Нейтропения с комбинированной иммунной недостаточностью вследствие дефицита MKL1	MKL1	ар	606078				↓	тромбоцитопения	Мягкая тромбоцитопения; дефект экспрессии генов цитоскелета (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, NK)	D71
5.3. Дефекты респираторного взрыва										
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ, дефект gp91 rhoх)	CYBB	XL	300481			N	N, дефект продукции O ₂		Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект p22rhoх	D71
	CYBA	ар	608508						Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект r22rhoх	
	CYBC1	ар	618334						Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект EROS	
	NCF1	ар	608512			N	N, дефект продукции O ₂		Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект r47rhoх	D71
	NCF2	ар	608515						Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект r67rhoх	
	NCF4	ар	613960						Инфекции, аутовоспалительный фенотип; дефект r40rhoх	
Дефицит G6PD класса I	G6PD	XL	305900			N	N, ↓ O ₂		Инфекции	D71
5.4. Другие нелимфоидные дефекты										
Дефицит GATA2 (Синдром MonoMAC)	GATA2	АД	137295	N	↓	N	N	мульти-ростковая цитопения, дефект моноцитов и периф. DC	Восприимчивость к микобактериям, ВПЧ; гистоплазмоз, альвеолярный протеиноз, МДС/ОМЛ/ХММЛ, лимфедема	D72.818
	CSF2RA	XL	300770					дефект альвеол. МФ	Альвеолярный протеиноз	
Врожденный альвеолярный протеиноз легких	CSF2RB	ар	614370	N	N	N	N			

ТАБЛИЦА 6. ДЕФЕКТЫ ВНУТРЕННЕГО И ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Диагноз	Ген	Насл.	ОМИМ	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10																		
6.1. Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям (MSMD)																												
Дефицит общей субъединицы p40 для IL-12 и IL-23 (IL-12r40)	IL12B	ар	161561					дефект моноцитов		D72																		
											Дефицит субъединицы β1 рецептора для IL-12 и IL-23	IL12RB1	ар	601604	N	N	N	дефект лимфоцитов и NK		D72								
																					Дефицит субъединицы β2 рецептора к IL-12 (IL-12Rb2)	IL12RB2	ар	601642				
Дефицит α-цепи (R1) рецептора к IFN γ	IFNGR1	АД	209950	N	N	N	N	дефект лимфоцитов и моноцитов	Восприимчивость к внутриклеточным бактериям и микобактериям Salmolella; дефект рецепции и передачи сигнала IFN γ	D72																		
											Дефицит β-цепи (R2) рецептора к IFN γ	IFNGR2	ар	147569	N	N	N	N	Восприимчивость к внутриклеточным бактериям и микобактериям Salmolella; дефект передачи сигнала IFN γ	D72								
Дефицит STAT1 (AD LOF)	STAT1	АД LOF	600555	N	N	N	N			D72																		
Макрофагальный дефицит gp91 phox	CYBB	XL	300481	N	N	N	N	Дисфункция макрофагов	Изолированная восприимчивость к микобактериям; дефект продукции O ₂	D72																		

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит IRF8	IRF8	АД	601565	иногда ↓ Th1	N	N	N	↓ CD1c+ mDC ↓ моноцитов	Восприимчивость к микобактериям; дефект макрофагов и лимфоцитов	D72
		ар	601565					↓ моноцитов и DC, иногда ↓ NK и их функц.	Восприимчивость к микобактериям и многим другим инфекциям, включая ВЗБ	D72
Дефицит SPPL2a	SPPL2A	ар	608238	↓ Th1				↓ mDC	Восприимчивость к микобактериям и <i>Salmolella</i> ; дефект макрофагов и лимфоцитов	
Дефицит тирозинкиназы Tyk2	TYK2	ар	611521			N / ↑ IgE		дефект ответа на IL-10, IL-12, IL-23, IFN I типа	Восприимчивость к внутриклеточным бактериям (микобактерии, <i>Salmolella</i>), вирусам, +/- ↑ IgE; дефект макрофагов и лимфоцитов	D72
Гомозиготность по P1104A Tyk2	TYK2	ар	176941					дефект ответа на IL-23	Восприимчивость к микобактериям, туберкулезу; дефект лимфоцитов	
Дефицит ISG15	ISG15	ар	147571					экспрессируется повсеместно; ↓ IFN γ	Восприимчивость к микобактериям, БЦЖ, кальцификаты в мозге, неврологические и дерматологические симптомы [14]	D72
Дефицит ROR γ t	RORC	ар	602943					нет белка ROR γ T, ↓ IFN γ	Восприимчивость к микобактериям и <i>Candida</i> ., полное отсутствие T-клеток, продуцирующих IL-17A / F	D72

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит JAK1 (LOF)	JAK1	ар	147795					↓ активации JAK1 цитокинами, ↓ IFN γ	Восприимчивость к микобактериям и вирусам, уретероальная карцинома	D72
6.2. Бородавчатая эпидермодисплазия (ВПЧ-инфекция)										
Дефицит EVER1	TMC6	ар	605828					↓ кератиноциты ↓ лейкоциты	ВПЧ (группы В1), инфекции и рак кожи. Типичная бородавчатая эпидермодисплазия	D89.9
Дефицит EVER2	TMC8	ар	605829					↓ кератиноциты ↓ лейкоциты	ВПЧ (группы В1) инфекции и рак кожи. Типичная бородавчатая эпидермодисплазия	D89.9
Дефицит C1B1	C1B1	ар	618267					↓ кератиноциты	ВПЧ инфекции (группы В1) и рак кожи Типичная бородавчатая эпидермодисплазия (EV)	
WHIM синдром (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокатексис)	CXCR4	АД GOF	162643	вариа- тивно	вариа- тивно	вариа- тивно	вариа- тивно	↓ гранулоциты, ↓ лимфоциты	Бородавки (ВПЧ), нейтропения, ↓ В-кл, гипогаммаглобулинемия; повышенный ответ рецептора CXCR4 к хемокину CXCL12 (SDF-1)	D89.9
6.3. Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям										
Дефицит STAT1 (ар LOF)	STAT1	ар (LOF)	600555	↓				↓ NK ↓ моноциты	Тяжелые вирусные инфекции, микобактериальные инфекции.	D89.9
Дефицит STAT2	STAT2	ар	600556	↓				↓ NK	Тяжелые вирусные инфекции (диссеминированная вакцинальная корь)	D89.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит IRF7	<i>IRF7</i>	ар	605047					лейкоциты, рДС, негемопоэтические клетки	Тяжелое течение гриппозной инфекции; дефект продукции IFN α , IFN β , IFN γ и IFN λ .	D89.9
Дефицит IRF9	<i>IRF9</i>	ар	147574						Тяжелое течение гриппозной инфекции; дефект IRF9- и ISGF3-зависимых ответов на IFN α , IFN β и IFN λ .	
Дефицит α -цепи IFN α , IFN β рецептора (IFNAR1)	<i>IFNAR1</i>	ар		N	N	N	N	дефект лейкоцитов и др. клеток	Тяжелые болезни, вызванные вакцинацией против желтой лихорадки и кори	
Дефицит β -цепи IFN α , IFN β рецептора (IFNAR2)	<i>IFNAR2</i>	ар	602376	N	N	N	N	экспрессируется повсеместно	Тяжелые вирусные инфекции (диссеминированная вакцинальная корь, ВГЧ-6)	D89.9
Дефицит CD16	<i>FCGR3A</i>	ар	146740	N	N	N	N	дисфункция НК	Тяжелые герпес вирусные инфекции, в частности Varicella Zoster, ВЭБ и ВПЧ	D89.9
Дефицит MDA5 (LOF)	<i>IFIH1</i>	ар (LOF)	606951	N	N	N	N	поражение гемопоэт. и соматических клеток	Риновирусные инфекции и инфицирование другими РНК-содержащими вирусами	D89.9
Дефицит РНК-полимеразы III (Pol III)	<i>POLR3A</i>	АД	614258						Тяжелое течение Varicella Zoster инфекции, гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия [6]	D89.9
	<i>POLR3C</i>	АД	617454							
	<i>POLR3F</i>	АД	617455	N	N	N	N	поражение лейкоцитов и других клеток		

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
6.4. Герпетические энцефалиты (HSE)										
Дефицит TLR3	TLR3	АД	613002	N	N	N	N		Вирусные ВПГ-1 энцефалиты, неполная клиническая выраженность; тяжелая гриппозная пневмония, <i>Varicella Zoster</i>	D89.9
		ар								
Дефицит UNC93B1	UNC93B1	ар	608204	N	N	N	N	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные ВПГ-1 энцефалиты, неполная клиническая выраженность при всех перечисленных синдромах	D89.9
Дефицит TRAF3	TRAF3	АД	601896	N	N	N	N			D89.9
Дефицит TRIF	TICAM1	АД ар	607601	N	N	N	N			D89.9
Дефицит TBK1	TBK1	АД	604834	N	N	N	N		Герпес-вирусные энцефалиты ствола мозга. Другие вирусные инфекции ствола мозга; неполная клиническая выраженность	D89.9
Дефицит IRF3	IRF3	АД	616532	N	N	N	N			D89.9
Дефицит DBR1	DBR1	ар	607024	N	N	N	N			
6.5. Предрасположенность к инвазивным микозам										
Дефицит CARD9	CARD9	ар	607212	N	N	N	N	мононукл. фагоциты	Инвазивные кандидозные инфекции, глубокий дерматофитоз, другие инвазивные грибковые инфекции	D89.9
6.6. Предрасположенность к кожно-слизистому кандидозу										
Дефицит IL-17RA	IL17RA	ар	605461	N	N	N	N	эпителиальные клетки, фибробласты, мононукл. фагоциты	Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК), фолликулит	D89.9
Дефицит IL-17RC	IL17RC	ар	610925	N	N	N	N			ХКСК

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит IL-17F	IL17F	АД	606496	N	N	N	N	Т кл	ХКСК, фолликулит	D89.9
Синдром активации STAT1 (GOF)	STAT1	АД GOF	600555	вари- тивно	вари- тивно	вари- тивно	N	Т-кл, В-кл, моноциты	ХКСК различные грибковые, бактериальные и вирусные (ВПГ) инфекции, аутоиммунные болезни (тироидит, диабет, цитопени), энтеропатии	D89.9
Дефицит ACT1	TRAF3IP2	ар	607043	N	N	N	N	Т кл, фибробласты	ХКСК, blepharitis, блефарит, фолликулит и макроглоссия	D89.9
6.7. Дефицит TLR-сигнального пути с чувствительностью к бактериям										
Дефицит IRAK1	IRAK1	XL	300283	N	N	N	N	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Бактериальные инфекции, X-сцепленный синдром дефицита MESP2 вследствие большой делеции Xq28 de novo, захватывающей гены MESP2 и IRAK1	D89.9
Дефицит IRAK4	IRAK4	ар	606883	N	N	N	N		Бактериальные инфекции (пиогенные)	D89.9
Дефицит MyD88	MYD88	ар	602170	N	N	N	N	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Бактериальные инфекции (пиогенные)	D89.9
Дефицит TIRAP	TIRAP	ар	614382	N	N	N	N		Стафилококковые инфекции в течении детства	D89.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтро-филы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10	
6.8. Другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с негемопозитическими тканями											
Врожденная изолированная аспления (ISA)	RPSA	АД	271400	N	N	N	N	нет селезенки	Бактериemia (ин-капсулированными бактериями)	D89.9	
	HMOX	ар	141250					дефект МФ, нет селезенки	Гемолиз, нефрит, воспаление	D89.9	
Восприимчивость к трипаносомозу	APOL1	АД	603743	N	N	N	N		Трипаносомозы (сонная болезнь, болезнь Шагаса и пр.)	D89.9	
Острая печеночная недостаточность вследствие дефицита NBAS	NBAS	ар	608025	N	N	N	N	соматические и гемопозитические	Лихорадка, вызванная поражением печени	D89.9	
Острая некротизирующая энцефалопатия	RANBP2	АД	601181	N	N	N	N	экспрессируется повсеместно	Лихорадка вызывает острую энцефалопатию	D89.9	
Иммунодефицит, ассоциированный с остеопетрозом	CLCN7	ар	602727					остеокласты	Остеопетроз с гипокальциемией, неврологические особенности.	D89.9	
		ар	614780				Остеопетроз с видимыми повреждениями		D89.9		
	OSTM1	ар	607649						Остеопетроз с гипокальциемией, неврологические особенности	D89.9	
		ар	611466						Остеопетроз	D89.9	
	TCIRG1	ар	604592						Остеопетроз с гипокальциемией	D89.9	
		ар	603499						Остеопетроз	D89.9	
	TNFSF11	ар	602642						клетки стромы	Остеопетроз с тяжелой задержкой роста	D89.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Ig	Нейтрофилы	Другие клетки	Особенности синдрома	МКБ-10	
Суппуративный гидраденит, болезнь Вернейля (Verneuil's disease)	NCSTN	АД	605254					эпидермис	Гнойный гидраденит с акне	D89.9	
			613737	N	N	N	Гнойный гидраденит с гиперпигментацией кожи				D89.9
			613736								
6.9. Другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с лейкоцитами											
IRF4 гаплонедостаточность	IRF4	АД гапло	601900					дефект лимфоцитов и моноцитов	Болезнь Уиппла (Whipple's disease) (мультисистемное заболевание с разнообразной клиникой)	D89.9	
Дефицит IL-18BP	IL18BP	ар	604113					лейкоциты и другие клетки	Фульминантный вирусный гепатит	D89.9	

ТАБЛИЦА 7. АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задетствованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
7.1. Интерферопатии 1 типа							
Младенческая STING-ассоциированная васкулитопатия (SAVI)	TMEM173	ар	612374		STING активируется в NF-κB и IRF3 путях, индуцируя IFN	Кожная васкулитопатия, воспалительные заболевания легких, системное ауто-воспаление и внутричерепные кальцификаты, семейная ознобленная волчанка	D89.9
Дефицит ADA2 (DADA2)	ADA2	ар	607575		ADA2 не деактивирует внеклеточный аденозин	Узелковый полиартериит, дебют в детстве, рецидивирующий ишемический инсульт с ранним началом и лихорадка	D89.9
Дефицит TREX1, синдром Айкарди-Гутьереса 1 типа (AGS1)	TREX1	ар / АД	606609		Внутриклеточное накопление аномальных оцДНК, ведет к ↑ IFN I типа	Классический синдром Айкарди-Гутьереса, СКВ, семейная ознобленная волчанка	D89.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задействованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит RNASEH2B, AGS2	RNASEH2B	ар	610326		Внутриклеточное накопление аномальных видов гибридов РНК-ДНК, ведет к ↑ IFN I типа I	Классический синдром Айкарди-Гутьереса, спастический парализ	D89.9
Дефицит RNASEH2C, AGS3	RNASEH2C	ар	610330			Классический синдром Айкарди-Гутьереса	D89.9
Дефицит RNASEH2A, AGS4	RNASEH2A	ар	606034			Классический синдром Айкарди-Гутьереса	D89.9
Дефицит SAMHD1, AGS5	SAMHD1	ар	606754		↑ ДНТФ в цитозоле, что ведет к ↑ IFN I типа	Классический синдром Айкарди-Гутьереса, семейная ознобленная волчанка (FCL)	D89.9
Дефицит ADAR1, AGS6	ADAR1	ар	146920		↓ дезаминирование аденозина до инозина в субстратах дцРНК, что ведет к ↑ IFN I типа	Классический синдром Айкарди-Гутьереса, билатеральный некроз стриатума, спастический парализ	D89.9
Синдром Айкарди-Гутьереса 7 (AGS7)	IFIH1	АД GOF	606951		↑ передачи сигналов к IFN I типа через адаптерную молекулу MAVS	Классический синдром Айкарди-Гутьереса, СКВ, спастический парализ, Синдром Синглтона-Мертена (SMS)	D89.9
Дефицит ДНКазы II	DNASE2	ар	126350		↓ активности ДНКазы II ↑ сигналинг IFN I типа	Гломерулонефрит, артропатия, васкулит	D89.9
Детская системная красная волчанка, вызванная дефицитом DNASE1L3	DNASE1L3	ар	602244		Дефицит DNASE1L3 снижает разрушение внеклеточной ДНК при апоптозе	СКВ, волчаночный нефрит, гипокрематуремический уртикарный васкулит	D81.8
Спондилохондродисплазия с иммунной дисрегуляцией (SPENCD)	ACP5	ар	171640		Повышенная регуляция IFN через механизм, возможно связанный с рDC	Низкий рост, спастический парализ, внутричерепные кальцификаты (ICC), СКВ, тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия, возможны рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции.	D89.9
Дефицит USP18	USP18	ар	607057		Негативная регуляция ISG15 ведет к ↑ IFN	TORCH-подобный синдром	
Синдром активации OAS1 (GOF)	OAS1	АД GOF	164350		↑ IFN в силу ↑ реакции на РНК	Легочный альвеолярный протеиноз, кожная сыпь	D89.9

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задействованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
7.2. Дефекты, влияющие на инфламмасому							
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	MEFV	ар (LOF)	249100	зрелые гранулоциты, цитокин-активированные моноциты	Повышенная индукция IL-1 β , опосредованная инфламмасомами	Возвратная лихорадка, серозит, терапевтический ответ на колхицин. Предрасположенность к васкулиту и ВЗК	M04.1
			134610				Обычно вариант M694del.
Дефицит мевалонаткиназы (Гипер IgD синдром)	MVK	ар	260920	соматические и гемопозитические клетки	влияет на синтез холестерина, патогенез заболевания неясен	Периодическая лихорадка и лейкоцитоз с высоким уровнем IgD	M04.1
Синдром Макла-Уэллса (Muckle-Wells)			191900	полиморфнояд. нейтрофилы, моноциты		Крапивница, сенсорно-невральная тугоухость, амилоидоз	M04.1
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1 типа			120100				M04.2
Мультисистемное воспалительное заболевание neonatalного возраста (NOMID) или Хронический инфантильный неврологический, кожный, суставной синдром (CINCA)	NLRP3	АД GOF	607115	полиморфнояд. нейтрофилы, хондроциты	Дефект криопирин, вовлеченный в апоптоз лейкоцитов, передачу сигналов NF- κ B и процессинг IL-1	Неонатальная сыпь, хронический менингит и артропатия с лихорадкой и воспалением	M04.2
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2 типа	NLRP12	АД GOF	611762	полиморфнояд. нейтрофилы, моноциты		Крапивница без зуда, артрит, озноб, лихорадка и лейкоцитоз после холодного воздействия	M04.2
			616050	полиморфнояд. нейтрофилы, моноциты, макрофаги			
NLRС4-MAS							
NLRС4-зависимый синдром активации макрофагов	NLRС4	АД GOF	616115		\uparrow NLRС4 приводит к \uparrow секреции IL-1 β и IL-18, а также к активации макрофагов	Тяжелый энтероколит и синдром активации макрофагов	M04.2
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 4 типа							

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задействованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
PLCG2, ассоциированный антительный дефицит и иммунная дисрегуляция (PLAID)	PLCG2	АД GOF	614878	В-клетки, НК, тучные клетки	мутация ведет к активации сигнального пути IL-1	Холодовая крапивница, гипогаммаглобулинемия, аутовоспаление	M04.8
			614468				
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 3 (APLAID) (c2120A>C)							
Дефицит NLRP1	NLRP1	ар	617388	лейкоциты	системное ↑ IL-18 и каспазы 1, предполагающее участие инфлам-масы NLRP1	Дискератоз, аутоиммунные процессы и артриты	M04.8
Синдром активации NLRP1 GOF	NLRP1	АД GOF	615225	кератиноциты	↑ IL-1β	Ладонно-подошвенный рак, рубцевание роговицы	
7.3. Состояния, не связанные с инфлам-массомой							
Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS)	TNFRSF1A	АД	142680	полиморфнояд. нейтрофилы, моноциты	мутации TNF рецептора массой 55 кДа ведет к удержанию внутриклеточного рецептора или ↓ растворимой фракции рецептора TNF	Возвратная лихорадка, серозит, сыпь, воспаление глаз или суставов	M04.8
Пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, акне (PAPA), гиперциркемия и гиперкальпротектинемия	PSTPIP1	АД	604416	Гемопозитч. ткани, ↑активность активир. Т-кл	Нарушение реорганизации актина ведет к нарушению физиологической передачи сигналов во время воспалительной реакции	Деструктивный артрит, воспалительная кожная сыпь, миозит	M04.8
Синдром Блау	NOD2	АД	186580	моноциты	мутации в сайте связывания нуклеотидов CARD15, возможно, нарушают взаимодействия с ЛПС и сигналинг NF-κB	Увеит, гранулематозный синовит, камптодактилия, сыпь и черепные невропатии, в 30% развивается болезнь Крона	M04.8
Дефицит ADAM17	ADAM17	ар	614328	лейкоциты и эпителиальные клетки	дефект продукции TNF	Ранний дебют диареи и поражений кожи	M04.8

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задействованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и врожденная дизэритропоэтическая анемия (Маджид синдром)	<i>LPLIN2</i>	ар	609628	нейтрофилы, костно-мозговые клетки	-	Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (СРМО), трансфузионно-зависимая анемия, воспалительные заболевания кожи	M04.8
DIRA (Дефицит антагониста рецептора к IL-1)	<i>IL1RN</i>	ар	612852	полиморфнояд. нейтрофилы, моноциты	беспрепятственное действие IL-1	Неонатальное начало стерильного мультифокального остеомиелита, перистит и пустулеза	M04.8
DITRA (Дефицит антагониста рецептора к IL-36)	<i>IL36RN</i>	ар	614204	кератиноциты, лейкоциты	↑ IL-8	Пустулезный псориаз	M04.8
Гиперпигментационный гипертрихоз, гистиоцитоз-лимфаденопатия плюс синдром мутации <i>SLC29A3</i>	<i>SLC29A3</i>	ар	602782	лейкоциты, клетки костной ткани	-	Гиперпигментация, гипертрихоз, гистиоцитоз, лимфаденопатия	M04.8
CAMPS (CARD14-опосредованный псориаз)	<i>CARD14</i>	АД	602723	в основном кератиноциты	мутации в <i>CARD14</i> активируют путь NF-κB и продукцию IL-8	Псориаз	M04.8
Херувизм	<i>SH3BP2</i>	АД	118400	стромальные клетки, клетки костной ткани	гиперактивные макрофаги и ↑ NF-κB	Дегенеративные изменения костей челюсти	M04.8
CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией)	<i>PSMB8*</i>	ар / АД	256040	кератиноциты, В-кл., адипоциты	через неизвестный механизм ↑ IL-1	Контрактуры, панникулит, внутривенные кальцификаты, лихорадка	L98.2
	<i>PSMG2</i>	ар	609702	лимфоциты			<i>Panniculitis, lipodystrophy, autoimmune hemolytic anemia</i>
Дефект <i>COPA</i>	<i>COPA</i>	АД	601924	полиморфнояд. нейтрофилы и тканеспециф. клетки	нарушение внутриклеточного транспорта через комплекс белков оболочки I (COP1)	Аутоиммунный воспалительный артрит и интерстициальная болезнь легких с дисрегуляцией Th17 и продуццией аутоантител	M04.8
Отупления/ORAS	<i>OTULIN</i>	ар	615712	лейкоциты	↑ LUBAC ведет к ↑ NF-κB, что ↑ цитокины	Лихорадка, диарея, дерматиты	M04.8
Дефицит A20	<i>TNFAIP3</i>	АД LOF	616744	лимфоциты	↓ ингибирования сигнального пути NF-κB	Артралгия, язвы на слизистой, воспаление глаз	M04.8
Дефицит AP1S3	<i>AP1S3</i>	ар	615781	кератиноциты	нарушение транслокации TLR3	Пустулезный псориаз	M04.8

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Задействованные клетки	Функциональный дефект	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит ALPI	ALPI	ар	171740	интерстиц. эпители- альные клетки	↓ ингибирование ЛПС в кишечнике	ВЗК	K52.3
Дефицит TRIM22	TRIM22	ар	606559	МФ, интерстиц. эпи- телиальные клетки		Гранулематозный колит, ВЗК	K52.3
Дефицит Tim-3	HAVCR2	ар	606652	лейкоциты	дефектной передачи сигналов контрольной точки	Подкожная панникулитоподобная Т-кле- точная лимфома, ГЛГ	S86.3

Примечание. * – предполагается, что варианты PSMB4, PSMB9, PSMA3 и POMP вызывают аналогичный фенотип SANDLE в сложных гетерозиготных моногенных (PSMB4), дигенных (PSMA3 / PSMB8, PSMB9 / PSMB4, PSMB4 / PSMB8) и аутосомно-доминантных моногенных (POMP) моделях.
Синдром Маршалла (PFAPA) – синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденоитом-в классификации 2015 и 2017 года отсутствует, однако в 2015 году составителями давалась сноска, что он может быть ассоциирован с активацией сигнального пути IL-1 и нарушением ответа к антагонистам IL-1β [16]. Для синдрома Маршалла в МКБ-10 указан шифр M04.8.

ТАБЛИЦА 8. ДЕФЕКТЫ КОМПЛЕМЕНТА

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Лабораторные признаки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит C1q	C1QA	ар	120550	Отсутствие гемолитической активности СН50, дефектная активация классическо- го пути, снижение клиренса апоптотиче- ских клеток	СКВ, инфекции инкапсулиро- ванными микроорганизмами.	D84.1
	C1QB	ар	120570			
	C1QC	ар	120575			
Дефицит C1r	C1R	ар	613785	Отсутствие гемолитической активности СН50, дефектная активация классическо- го пути	СКВ, инфекции инкапсулиро- ванными микроорганизмами, фенотип синдрома Элер- са-Данло	D84.1
C1r периодонтит Элер- са-Данло	C1R	АД GOF	613785	СН50 в норме	Гиперпигментация, ломкость кожи	D84.1
Дефицит C1s	C1S	ар	120580	Отсутствие гемолитической активности СН50, дефектная активация классическо- го пути	СКВ, инфекции инкапсулиро- ванными микроорганизмами, фенотип синдрома Элер- са-Данло	D84.1
C1s периодонтит Элерса-Данло	C1S	АД GOF	613785	СН50 в норме	Гиперпигментация, ломкость кожи	D84.1
Дефицит C2	C2	ар	217000	Отсутствие гемолитической активности СН50, дефектная активация классическо- го пути	СКВ, инфекции инкапсулиро- ванными микроорганизмами, атеросклероз	D84.1

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Лабораторные признаки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит C3	C3	ар LOF	120700	Отсутствие гемолитической активности CН50 и АН50, дефектная опсонизация, дефектный гуморальный иммунный ответ	Инфекции, гломерулонефрит	D84.1
Синдром активации C3 (C3-гломерулопатия)	C3	АД GOF	120700	Повышенная активация компонента	Атипичный гемолитико-уремический синдром. Болезнь плотных депозитов.	D84.1
Полный дефицит C4	C4A+C4B	ар	120810	Отсутствие гемолитической активности CН50, дефектная активация классического пути, полный дефицит требует двупольных мутаций / делеций / конверсий как C4A, так и C4B	СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами. Частичная недостаточность является обычным явлением (C4A или C4B) и, по-видимому, оказывает умеренное влияние на защиту хозяина	D84.1
Дефицит C6	C6	ар	217050			D84.1
Дефицит C7	C7	ар	217070	Отсутствие гемолитической активности CН50 и АН50. Нарушение бактерицидной активности	Диссеминированные нейсерийные инфекции (в т.ч. менингиты)	D84.1
Дефицит C8 α	C8A	ар	120950			D84.1
Дефицит C8 β	C8B	ар	120960			D84.1
Дефицит C8 γ	C8G	ар	120930			D84.1
Дефицит C9	C9	ар	120940	Сниженная гемолитическая активность CН50 и АР50, недостаточная бактерицидная активность	Легкая восприимчивость к диссеминированным нейссерийным инфекциям	D84.1
Дефицит MASP2	MASP2	ар	605102	Дефицит активации лектинового пути	Пиогенные инфекции, воспалительные заболевания легких, аутоиммунные процессы	D84.1
Дефицит фиколина 3	FCN3	ар	604973	Отсутствие активации компонента по пути фиколина 3	Респираторные инфекции, абсцессы	D84.1
Дефицит C1-ингибитора (НАО -наследственный ангионевротический отек)	SERPING1	АД	606860	Спонтанная активация пути компонента с потреблением C4 / C2, спонтанная активация контактной системы с образованием брадикинина из высокомолекулярного кининогена	Наследственный ангионевротический отек	D84.1
Дефицит фактора В	CFB	ар LOF	615561	Дефицит активации альтернативного пути	Инфекции инкапсулированными микроорганизмами	D84.1

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Лабораторные признаки	Особенности синдрома	МКБ-10
Дефицит фактора D	CFD	ар	134350	Отсутствие гемолитической активности АН50	Нейсерриальные инфекции	D84.1
Дефицит пропердина	CFP	XL	300383			D84.1
Дефицит фактора H	CFH	ар / АД	134370	Спонтанная активация альтернативного пути комплемента с потреблением C3	Инфекции, диссеминированные нейсерриальные инфекции, атипичный гемолитико-уремический синдром, преэремический синдром, преэремическая, болезнь плотных депозитов	D84.1
Дефицит фактора I	CFI	ар	217030			D84.1
Дефицит фактор-Н зависимо-го белка	CFHR1		134371	Нормальные СН50, АН50, аутоантитела к фактору Н. Связанные делеции одного или нескольких генов CFHR приводят к опосредованному аутоантителами атипичному гемолитико-уремическому синдрому	Поздний дебют гемолитико-уремического синдрома, диссеминированные нейсерриальные инфекции	D84.1
	CFHR2		600889			
	CFHR3	ар / АД	605336			
	CFHR4		605337			
	CFHR5		608593			
Дефицит тромбомодулина	THBD	АД	188040	СН50 и АН50 в норме	Атипичный гемолитико-уремический синдром	D84.1
Дефицит белка мембранного ко-фактора (CD46)	CD46	АД	120920	Ингибитор альтернативного пути комплемента, снижение связывания C3b	Атипичный гемолитико-уремический синдром, инфекции, преэремическая	D84.1
Дефицит CD55 (Болезнь SHARPEL)	CD55	ар	125240	Гиперактивация комплемента на эндотелии	SHARPEL – гиперактивация комплемента, тромбоцитоз, энтеропатия с потерей белка	D84.1
Дефицит ингибитора мембраноатакующего комплекса (CD59)	CD59	ар	107271	Эритроциты очень чувствительны к лизису, опосредованному комплектом	Гемолитическая анемия, полинейропатия, тромбоз	D84.1

ТАБЛИЦА 9. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Другие вовлеченные клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
Анемия Фанкони тип А	FANCA	ар	227650					D61.89
Анемия Фанкони тип В	FANCB	XLR	300514					D61.89
Анемия Фанкони тип С	FANCC	ар	227645					D61.89
Анемия Фанкони тип D1	BRCA2	ар	605724					D61.89
Анемия Фанкони тип D2	FANCD2	ар	227646					D61.89
Анемия Фанкони тип E	FANCE	ар	600901					D61.89
Анемия Фанкони тип F	FANCF	ар	603467					D61.89
Анемия Фанкони тип G	XRCC9	ар	614082					D61.89
Анемия Фанкони тип I	FANCI	ар	609053					D61.89
Анемия Фанкони тип J	BRIP1	ар	609054					D61.89
Анемия Фанкони тип L	FANCL	ар	614083					D61.89
Анемия Фанкони тип M	FANCM	ар	618096					D61.89
Анемия Фанкони тип N	PALB2	ар	610832					D61.89
Анемия Фанкони тип O	RAD51C	ар	613390					D61.89
Анемия Фанкони тип P	SLX4	ар	613951					D61.89
Анемия Фанкони тип Q	ERCC4	ар	615272					D61.89
Анемия Фанкони тип R	RAD51	ар	617244					D61.89
Анемия Фанкони тип S	BRCA1	ар	617883					D61.89
Анемия Фанкони тип T	UBE2T	ар	616435					D61.89
Анемия Фанкони тип U	XRCC2	ар	617247					D61.89
Анемия Фанкони тип V	MAD2L2	ар	617243					D61.89
Анемия Фанкони тип W	RFWD3	ар	617784					D61.89
MIRAGE-миелодисплазия, инфекция, ограничение роста, гипоплазия надпочечников, генитальные фенотипы, энтеропатия	SAMD9	АД GOF	617053			гемопозитические стволовые клетки, миелоидные клетки	Задержка внутриутробного развития с пороками гонад, надпочечниковая недостаточность, МДС с аберрациями хромосомы 7, предрасположенность к инфекциям, энтеропатия, отсутствие селезенки	D46.9
Синдром атаксии панцитопении	SAMD9L	АД	611170	~ N	↓		МДС, неврологические особенности	D61.89

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Другие вовлеченные клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
DKCX1 (X-сцепленный врожденный дискератоз или синдром Хойераа-ла-Хрейдарссона)	DKC1	XL	305000					D61.89
DKCA1 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 1)	TERC	АД	127550					D61.89
DKCA2 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 2)	TERT	АД	187270					D61.89
DKCA3 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 3)	TINF2	АД	604319					D61.89
DKCA4 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 4)	RTEL1	АД	615190					D61.89
DKCA5 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 5 или Синдром Ревеза)	TINF2	АД	268130	N / ↓	N / ↓	гемопозитические стволовые клетки	Недостаточность костного мозга, фиброз легких и печени, дистрофия ногтей, лейкоплакия, сетчатая пигментация кожи; микроцефалия, задержка психомоторного развития	D61.89
DKCA6 (Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз 6)	ACD	АД	616553					D61.89
DKCB1 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 1)	NOLA3	ар	224230					D61.89
DKCB2 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 2)	NOLA2	ар	613987					D61.89
DKCB3 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 3)	WRAP53	ар	613988					D61.89
DKCB4 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 4)	TERT	ар	613989					D61.89

Диагноз	Ген	Насл.	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Другие вовлеченные клетки	Особенности синдрома	МКБ-10
DKCB5 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 5)	RTEL1	ар	615190	N / ↓	↓	гемопозитические стволовые клетки	Дистрофия ногтей, лейкоплакия, недостаточность костного мозга, тяжелый В-клеточный иммунодефицит, задержка внутриутробного развития, задержка роста, микроцефалия, гипоплазия мозжечка и дисфункция пищевода	D61.89
DKCB6 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 6)	PARN	ар	616353	N / ↓	N / ↓	гемопозитические стволовые клетки	Задержка развития, микроцефалия и гипоплазия мозжечка	D61.89
DKCB7 (Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз 7)	ACD	ар	616553	N / ↓	N / ↓	гемопозитические стволовые клетки	Недостаточность костного мозга, фиброз легких и печени, дистрофия ногтей, лейкоплакия, сетчатая пигментация кожи; микроцефалия, задержка нервного развития	D61.89
BMFS1 (Синдром отказа костного мозга 1 или дефицит SRP72)	SRP72	АД	602122			гемопозитические стволовые клетки	Недостаточность костного мозга и врожденная нейросенсорная тугоухость	D61.89
BMFS2 (Синдром отказа костного мозга 2 или дефицит Hebo)	ERCC6L2	ар	615667			гемопозитические стволовые клетки	Недостаточность костного мозга, трудности обучения, микроцефалия, лицевой дисморфизм	D61.89
BMFS3 (Синдром отказа костного мозга 3, дефект гомолога HSP40)*	DNAJC21	ар	617048			гемопозитические стволовые клетки	Недостаточность костного мозга	D61.89
BMFS5 (Синдром отказа костного мозга 5)	TP53	АД	618165	вариативно	↓	гемопозитические стволовые клетки	Эритроидная гипоплазия, дефицит В-клеток	D61.89
Синдром Коатса+ (плюс)	STN1	ар	613128	вариативно	вариативно	гемопозитические стволовые клетки	Задержка внутриутробного развития, преждевременное старение, панцитопения, гипоцеллюлярный костный мозг, желудочно-кишечное кровотечение из-за эктазии сосудов, внутричерепные кальцификаты, аномальные теломеры	D82.8
	CTC1	ар	613129	N	N			

Примечание. * – в оригинальной статье [18] синдрома BMFS3 не указано, однако он есть в обновленной таблице на сайте IUIS [13].

ТАБЛИЦА 10. ФЕНОКОПИИ

Диагноз	Генетический дефект / предполагаемый патогенез	Т-клетки	В-клетки	Ig	Особенности синдрома / Похожий первичный иммунодефицит
10.1. Связанные с соматическими мутациями					
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, соматический (ALPS – SFAS)	Соматическая мутация в <i>TNFRSF6</i>	↑ CD4 ⁺ CD8 ⁻ dh Т-кл	↑ CD5 В-кл.	N / ↑	Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунные цитопении, дефект апоптоза лимфоцитов / соответствует АЛПС типа Im
RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание (RALD)	Соматическая мутация в <i>KRAS</i> (GOF)	N	↑	N / ↑	Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунные цитопении, гранулоцитоз, моноцитоз / АЛПС-подобный синдром
	Соматическая мутация в <i>NRAS</i> (GOF)	↑ CD4 ⁺ CD8 ⁻ dh Т-кл	↑	N / ↑	Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоантитела / АЛПС-подобный синдром
Криопиринопатия (Макла-Уэллса / CINCA / NOMID – подобный синдром)	Соматическая мутация в <i>NLRP3</i>	N	N	N	Крапивница, артропатия, неврологические симптомы
Гиперэозинофильный синдром, вследствие соматической мутации в <i>STAT5b</i>	Соматическая мутация в <i>STAT5B</i> (GOF)	N	N	N	Эозинофилия, атопический дерматит, крапивница, диарея
10.2. Связанные с антителами					
Хронический кожно-слизистый кандидоз	Аутоантитела к IL-17 и/или IL-22	N	N	N	Эндокринопатия, хронический кожно-слизистый кандидоз / ХКСК
Иммунодефицит взрослых с восприимчивостью к микобактериям	Аутоантитела к IFN γ	↓ naïve Т-кл	N	N	Микобактериальные, грибковые инфекции, сальмонеллез, <i>Varicella Zoster</i> / MSMD или комбинированный иммунодефицит
Рецидивирующая кожная инфекция	Аутоантитела к IL-6	N	N	N	Стафилококковая инфекция / дефицит STAT3

Диагноз	Генетический дефект / предполагаемый патогенез	Т-клетки	В-клетки	Ig	Особенности синдрома / Похожий первичный иммунодефицит
Альвеолярный протеиноз легких	Аутоантитела к GM-CSF	N	N	N	Альвеолярный протеиноз легких, криптококковый менингит, диссеминированный нокардиоз / дефицит CSF2RA
Приобретенный ангионевротический отек	Аутоантитела к C1-ингибитору	N	N	N	Ангионевротический отек / дефицит C1-ингибитора (врожденный ангионевротический отек)
Атипичный гемолитико-уремический синдром	Аутоантитела к комплементу фактор H	N	N	N	Атипичный гемолитико-уремический синдром / спонтанная активация альтернативного пути комплемента
Тимома с гипогаммаглобулинемией (синдром Гуда)	Аутоантитела к различным цитокинам	↑ CD8 ⁺ Т-кл.	нет В-кл.	↓	Инвазивные бактериальные, вирусные или оппортунистические инфекции, аутоиммунные болезни, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, красный плоский лишай, цитопения, колит, хроническая диарея

Общие примечание к таблицам. Ткл – Т-клетки, уровень Т-лимфоцитов в сыворотке; В-кл – В-клетки, уровень В-лимфоцитов в сыворотке; Ig – уровень сывороточных иммуноглобулинов; ар – аутосомно-рецессивное наследование; АД – аутосомно-доминантное наследование; XL – X-сцепленное наследование; XLR – X-сцепленное рецессивное наследование; ДН – доминантно-негативное наследование – продукт изменённого аллеля является антагонистом продукта нормального гена; GOF – мутация с усилением функции; LOF – мутация с потерей функции (нулевая); гапло-гаплонедостаточность – проявление рецессивного дефекта в гетерозиготе; Tmem – Т-клетки памяти; Tmem – В-клетки памяти (CD27⁺); Tex – истощенные CD8⁺Т-клетки; TEMRA – терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти; naive – наивные клетки; перекл. – переклечаемые В-клетки (CD19⁺CD27⁺); RTE – recent thymic emigrants – тимические мигранты; MAIT – инвариантные Т-лимфоциты, ассоциированные со слизистой негативные Т-клетки (CD4⁺CD8⁺TCR $\alpha\beta$); RTE – recent thymic emigrants – тимические мигранты; MAIT – инвариантные Т-лимфоциты, ассоциированные со слизистой оболочкой; ↓ – снижено; ↓↓ – резко снижено; N – в норме; ~ N – незначительные изменения; ↑ – выше нормы; прогр.↓ – прогрессирующее снижение; пролиф. – пролиферация; PPS – пневмококковый полисахарид; СКВ – системная красная волчанка; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; МДС – миелоидные дендритные клетки (у человека тоже что и с DC – дендритные клетки); mDC – дендритные клетки; mDC – миелоидные дендритные клетки (у человека тоже что и с DC – конвенционные); рDC – плазматоцитоподобные дендритные клетки; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ЛПС – липополисахарид; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; оцДНК – одноцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота; ХКСК – хронический кожно-слизистый кандидоз; ВПГ – вирус простого герпеса; ВЭВ – вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ – цитомегаловирус. Курсивом (кроме генов и латинских названий микроорганизмов) выделены данные, отсутствовавшие в оригинальной таблице на английском языке, но добавленные авторами перевода.

Список литературы / References

1. Alandijany T. Host intrinsic and innate intracellular immunity during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *Front. Microbiol.*, 2019, Vol. 10, 2611. doi: 10.3389/fmicb.2019.02611.
2. Amberger J.S., Bocchini C.A., Schiettecatte F., Scott A.F., Hamosh A. OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.*, 2015, Vol. 43 (Database issue), pp. D789-D798.
3. Andreas N., Potthast M., Geiselhöringer A.L., Garg G., de Jong R., Riewaldt J., Russkamp D., Riemann M., Girard J.P., Blank S., Kretschmer K., Schmidt-Weber C., Korn T., Weih F., Ohnmacht C. RelB deficiency in dendritic cells protects from autoimmune inflammation due to spontaneous accumulation of tissue T regulatory cells. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 203, no. 10, pp. 2602-2613.
4. Ardeniz Ö., Unger S., Onay H., Ammann S., Keck C., Cianga C., Gerçeker B., Martin B., Fuchs I., Salzer U., İkinçioğulları A., Güloğlu D., Dereli T., Thimme R., Ehl S., Schwarz K., Schmitt-Graeff A., Cianga P., Fisch P., Warnatz K. β 2-Microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 2, pp. 392-401.
5. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q., Michailidis E., Hoffmann H.H., Zhang Y., Dorgham K., Philippot Q., Rosain J., Béziat V., Manry J., Shaw E., Haljasmägi L., Peterson P., Lorenzo L., Bizien L., Trouillet-Assant S., Dobbs K., de Jesus A.A., Belot A., Kallaste A., Catherinot E., Tandjaoui-Lambiotte Y., Le Pen J., Kerner G., Bigio B., Seeleuthner Y., Yang R., Bolze A., Spaan A.N., Delmonte O.M., Abers M.S., Aiuti A., Casari G., Lampasona V., Piemonti L., Ciceri F., Bilguvar K., Lifton R.P., Vasse M., Smadja D.M., Migaud M., Hadjadj J., Terrier B., Duffy D., Quintana-Murci L., van de Beek D., Roussel L., Vinh D.C., Tangye S.G., Haerynck F., Dalmau D., Martinez-Picado J., Brodin P., Nussenzweig M.C., Boisson-Dupuis S., Rodríguez-Gallego C., Vogt G., Mogensen T.H., Oler A.J., Gu J., Burbelo P.D., Cohen J.I., Biondi A., Bettini L.R., D'Angio M., Bonfanti P., Rossignol P., Mayaux J., Rieux-Laucat F., Husebye E.S., Fusco F., Ursini M.V., Imberti L., Sottini A., Paghera S., Quiros-Roldan E., Rossi C., Castagnoli R., Montagna D., Licari A., Marseglia G.L., Duval X., Ghosn J; HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort., Tsang J.S., Goldbach-Mansky R., Kisand K., Lionakis M.S., Puel A., Zhang S.Y., Holland S.M., Gorochoy G., Jouanguy E., Rice C.M., Cobat A., Notarangelo L.D., Abel L., Su H.C., Casanova J.L. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020, Vol. 370, no. 6515, eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
6. Bernard G., Vanderver A. POLR3-related leukodystrophy. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, 2017.
7. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Chatila T., Crow YJ., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Tang M.L.K., Tangye S.G., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 38, no. 1, pp. 129-143.
8. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E., Tangye S.G. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypic classification. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 66-81.
9. Brouillard P., Dupont L., Helaers R., Coulie R., Tiller G.E., Peeden J., Colige A., Vikkula M. Loss of ADAMTS3 activity causes Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome 3. *Hum. Mol. Genet.*, 2017, Vol. 26, no. 21, pp. 4095-4104.
10. Casanova J.L., Abel L. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 2, pp. 197-201.
11. Flinn A.M., Gennery A.R. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2018, Vol. 13, no. 1, pp. 1-7.
12. Hsu A.P., Donkó A., Arrington M.E., Swamydas M., Fink D., Das A., Escobedo O., Bonagura V., Szabolcs P., Steinberg H.N., Bergerson J., Skoskiewicz A., Makhija M., Davis J., Foruraghi L., Palmer C., Fuleihan R.L., Church J.A., Bhandoola A., Lionakis M.S., Campbell S., Leto T.L., Kuhns D.B., Holland S.M. Dominant activating RAC2 mutation with lymphopenia, immunodeficiency, and cytoskeletal defects. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 18, pp. 1977-1988.
13. Inborn Errors of Immunity Committee (IEI). Available at: <https://iuis.org/committees/iei/> (Date of application 26.11.2020).
14. Martin-Fernandez M., Bravo García-Morato M., Gruber C., Murias Loza S., Malik M.N.H., Alsohime F., Alakeel A., Valdez R., Buta S., Buda G., Marti M.A., Larralde M., Boisson B., Feito Rodriguez M., Qiu X., Chrabieh M., Al Ayed M., Al Muhsen S., Desai J.V., Ferre E.M.N., Rosenzweig S.D., Amador-Borrero B., Bravo-Gallego L.Y., Olmer R., Merkert S., Bret M., Sood A.K., Al-Rabiaah A., Tamsah M.H., Halwani R., Hernandez M., Pessler F., Casanova J.L., Bustamante J., Lionakis M.S., Bogunovic D. Systemic Type I IFN inflammation in human ISG15 deficiency leads to necrotizing skin lesions. *Cell Rep.*, 2020, Vol. 31, no. 6, 107633. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107633.
15. Morrill S.A., Amon A. Why haploinsufficiency persists. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2019, Vol. 116, no. 24, pp. 11866-11871.

16. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Holland S.M., Klein C., Nonoyama S., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J.M., Sullivan K.E., Tang M.L., Franco J.L., Gaspar H.B. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 35, no. 8, pp. 696-726.
17. Sharfe N., Merico D., Karanxha A., Macdonald C., Dadi H., Ngan B., Herbrick J.A., Roifman C.M. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. *J. Autoimmun.*, 2015, Vol. 65, pp. 90-100.
18. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 24-64.
19. Williams K.W., Milner J.D., Freeman A.F. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2015, Vol. 35, no. 3, pp. 523-544.
20. Yan N., Chen Z.J. Intrinsic antiviral immunity. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 13, no. 3, pp. 214-222.

Авторы:

Болков М.А. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент ФГБОУ ВО «Уральский государственный юридический университет», г. Екатеринбург, Россия

Тузанкина И.А. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник. ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; ведущий научный сотрудник химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Шинвари Хайбер – аспирант и инженер-исследователь химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия

Черемохин Д.А. – аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Bolkov M.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Immunology and Physiology; Associate Professor, Ural State Law University, Ekaterinburg, Russian Federation

Tuzankina I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Main Research Associate, Research Institute of Immunology and Physiology; Leading Research Associate, Institute of Chemical Engineering, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Shinwari Khyber, Postgraduate Student, Research Engineer, Institute of Chemical Engineering, B. Yeltsin Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Cheremokhin D.A., Postgraduate Student, Research Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 01.12.2020
Принята к печати 22.03.2021

Received 01.12.2020
Accepted 22.03.2021