**Классификация основных вариантов первичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с ВЗК-подобными проявлениями, с верифицированными генетическими вариантами [7, 15, 16, 18]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Варианты ПИДС** | **Известные гены** | **ВЗК-фенотип / локализация, клиника** |
| **Дефекты клеточного и гуморального звена** |
| Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (TКИН Т-В+) | *1L-2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, ZAP70, RAG2* | К, ЭК / гастроинтестинальные инфекции, АГА, нефротический синдром, аутоиммунные болезни |
| Атипичные формы ТКИН (Т-В+) | *LIG4, AK2, RAG 1/2, (ARTEMIS), IL2RG, IL7R, JAK3, ADA* | ЭК / АГА, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кандидоз |
| Синдром Оменна | Гипоморфные мутации *RAG1, RAG2, IL-2RG* | К, ЭК / рецидивирующие инфекции, рецидивирующий кандидоз |
| ОВИН – дефицит LRBA, дефицит CTLA4, ОВИН-подобный синдром | *LRBA, CTLA4, IL21, TACI, BAFF-R, ICOS* | ЭК, БК / узловатая эритема, АГА, панкреатит, увеит, СД1, гепатит, ПСХ, рот (афты) |
| Редкие иммунодефициты: синдром дефицита RIPK1 синдром дефицита Caspase-8 | *RIPK1*CASP8 | К, БК / стриктуры, свищи, рот (язвы), перианальные поражения |
| **Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями** |
| Врожденная тромбоцитопения (синдром Вискотта – Олдрича) | *WAS, WIPF1* | ЯК, К / артрит, АГА, дерматит, синдром мальабсорбции |
| Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями (Синдром Ди Джорджи) | Делеция 22q11.2, *TBX1* | ВЗК / ювенильный ревматоидный артрит |
| Врожденный дискератоз, синдром Хойераала–Хрейдассона | *RTEL1, DKC1* | ЭК, БК (с язвами и стриктурами) / рот, кожа (пигментация), ногти (дистрофия), анемия, микроцефалия |
| Ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром NEMO) | *NEMO (IKBKG)* | ЭК / кожа, пневмонии, псоас-абсцессы |
| **Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета** |
| Выраженное снижение всех изотипов Ig со снижением или полным отсутствием В-клеток (агаммаглобулинемия; PI3KD) | *BTK, PIK3R1, PIK3CD* | БК, К / респираторные инфекции, синдром мальабсорбции, узловатая эритема, АГА |
| Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток (селективный дефицит IgA) | *TNFRSF13B* | ЭК / синдром мальабсорбции, непереносимость лактозы, рот (афты) |
| Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток (гипер-IgM) | *CD40LG, AICDA* | БК, ЭК / рот (афты), ПСХ, АГА, перианальные поражения (язвы, свищи), энтеропатия |
| **ПИДС с иммунной дисрегуляцией** |
| Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации (XLP1 и XLP2) | *XIAP/BIRC4, SH2D1A* | БК / кожа (абсцессы), артрит, холангит, перианальные поражения (свищи) |
| Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией (синдром Германски – Пудлака) | *HPS1, HPS4, HPS6, AP3B1, PLDN* | БК, ЭК / кожа (альбинизм), нистагм, перианальные поражения (свищи, абсцессы), кишечные кровотечения и перфорации, рецидивирующие инфекции |
| Дефекты Т-регуляторных клеток (аутоиммунная энтеропатия: I типа / IPEX-синдром, II типа / IPEX-подобный синдром и др.) | *FОХP3, IL-2RA/CD25, STAT1 GOF, MALT1, STAT3 GOF, JAK1 GOF* | ЭК / кожа (атопический дерматит, экзема), артрит, АГА, СД1, гепатит, нефропатия, эндокринопатия, бактериальные/грибковые инфекции |
| Иммунная дисрегуляция с колитом (дефекты IL-10 и IL-10R) | *IL10, IL10RA, IL10RB* | БК / кожа (фолликулит, экзема, пиодермия), перианальные поражения (свищи), артрит, АГА |
| **Количественные и качественные дефекты фагоцитов** |
| Дефекты респираторного взрыва (хроническая гранулематозная болезнь) | *CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, GATA2* | БК / рот (афты, язвы), кожа (экзема), перианальные поражения (свищи), кишечные стриктуры |
| Врожденные нейтропении Другие дефекты (гликогеноз типа 1b) | *G6PC3, G6PT1**SLC37A4* | БК / кожа (фолликулит, сосудистые мальформации),рот (язвы), стриктуры, перианальные и урогенитальные поражения (афты, язвы) |
| Дефекты молекул адгезии лейкоцитов CD11/CD18 | *ITGB2, SLC35C1* | ЭК, БК со стриктурами / рот (язвы, гингивит, периодонтит), кожа (длительно незаживающие раны, язвы), стенозы/стриктуры кишки |
| **Дефекты врожденного иммунитета** |
| Дефекты звена ИФН-γ/ИЛ-12 (менделевская чувствительность к микобактериям, вирусным инфекциям, инвазивным микозам; эпидермоплазия) | *IL12RB1, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, STAT2, IRF7, CYBB, IRF8, TYK2, ISG15, RORC* | Пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит, аспления, бактериемия |
| **Аутовоспалительные заболевания** |
| Дефекты инфламмасомы (дефицит мевалонат-киназы, гипер-IgD-синдром) | *MVK* | ЯК, ЭК / стриктуры, перфорации кишечника, спаечная болезнь, полиартрит, кожа (отеки), рецидивирующая лихорадка |
| Не связанные с инфламмасомой дефекты (TRAPS) | *TNFRS1A* | ЯК, ЭК / рот (афтозный стоматит), боли в животе, диарейный синдром |
| **Дефекты системы комплемента** |
| Дефекты компонентов системы комплемента | *C1QA, C1QB, C1QC, C1R* | Менингит, пневмонии |
| Дефекты регуляции системы комплемента | *SERPING1, CFB, CFP, CFD, CFH, CFI, CFHR1-5, CHBD, CD21, ITGAM, CD46* | Гломелуронефриты, васкулиты, гемолитическая анемия |
| **Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями** |
| Связанные с антителами | Герминальные мутации в AIRE-аутоантителах к IL-17 и/или IL-22, аутоантитела к ИФН-γ, IL-6, GM-ГКСФ, C1-ингибитору | «Взрослые» ПИДС, рецидивирующие кожные инфекции, ангионевротический отек |
| Связанные с соматическими мутациями | *TNFRSF6, NRAS, KRAS, NLRP3* | Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунная цитопения, артропатия |

АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительное заболевание кишечника, ГКСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ – интерлейкин, ИФН-γ – интерферон гамма, К – колит, рот – ротовая полость, ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность, ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, СД1 – сахарный диабет I типа, ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит, ЭК – энтероколит, ЯК – язвенный колит