

А.С. Левина<sup>1,2</sup>, О.В. Голева<sup>2</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>1,3</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>,  
Е.Н. Имянитов<sup>1,3</sup>, Е.Ю. Скрипченко<sup>1,2</sup>

## ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИММУНОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TNFRSF13B*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»,  
<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



**Цель работы:** изучить клинико-лабораторные особенности пациентов с мутациями в гене *TNFRSF13B*. **Материалы и методы исследования:** образцы ДНК от 112 детей с рекуррентными респираторными инфекциями проанализированы методом высокопроизводительного секвенирования, исследованы 338 гена, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. **Результаты:** у 6 из 112 пациентов (5%) выявлены гетерозиготные мутации в гене *TNFRSF13B*. У 2 из этих 6 детей также обнаружены варианты гена *NOD2*, описанные в литературе как факторы риска развития болезни Крона; у одного – редкий гетерозиготный вариант *CARD11*. **Заключение:** несмотря на отсутствие значимого снижения уровня иммуноглобулинов класса IgA, IgG или IgM, характерного для общей вариательной иммунной недостаточности, большинство детей с мутацией в гене *TNFRSF13B* уже с первого года жизни страдают от частых инфекционных заболеваний. Сочетание различных генетических факторов риска усугубляет тяжесть патологических процессов и проявляется атипичностью развивающихся заболеваний. **Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, ген *TNFRSF13B*, общая вариательная иммунная недостаточность.

**Цит.:** А.С. Левина, О.В. Голева, Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко, Е.Н. Имянитов, Е.Ю. Скрипченко. Полиморфизм клинических проявлений иммунодефицита у детей с мутациями в гене *TNFRSF13B*. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 110–115.

A.S. Levina<sup>1,2</sup>, O.V. Goleva<sup>2</sup>, E.N. Suspitsin<sup>1,3</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>,  
E.N. Imyanitov<sup>1,3</sup>, E.Yu. Skripchenko<sup>1,2</sup>

## POLYMORPHISM OF IMMUNODEFICIENCY CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH MUTATIONS IN *TNFRSF13B* GENE

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University; <sup>2</sup>Scientific Research Institute of Children's Infections, Russian Federal Biomedical Agency; <sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

### Контактная информация:

**Левина Анастасия Сергеевна** – к.м.н., асс. каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»  
**Адрес:** Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9  
**Тел.:** (812) 234-37-18, **E-mail:** rossii@mail.ru  
Статья поступила 10.11.17, принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

**Levina Anastasia Sergeevna** – Ph.D., assistant prof. of infectious diseases in children department, infectiologist of the consultative diagnostic clinic of Scientific Research Institute of Children's Infections, Russian Federal Biomedical Agency  
**Address:** Russia, 197022, St. Petersburg, Prof. Popova str., 9  
**Tel.:** (812) 234-37-18, **E-mail:** rossii@mail.ru  
Received on Nov. 10, 2017, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

**Objective of the research** – to study clinical and laboratory peculiarities of patients with mutations in *TNFRSF13B* gene. **Materials and methods:** DNA samples from 112 children with recurrent respiratory infections were analyzed by high-throughput sequencing, 338 genes related to the development of primary immunodeficiencies were examined. **Results:** 6 of 112 patients (5%) had heterozygous mutations in the *TNFRSF13B* gene. In 2 of these 6 children, variants of the *NOD2* gene, described in the literature as risk factors for the development of Crohn's disease, were also found; one had a rare heterozygous variant *CARD11*. **Conclusion:** despite the absence of a significant reduction in level of immunoglobulins class IgA, IgG or IgM, characteristic of the general variable immune deficiency, most children with a mutation in *TNFRSF13B* gene from the first year of life suffer from frequent infectious diseases. The combination of different genetic risk factors aggravates the severity of pathological processes and is manifested by the atypicality of developing diseases.

**Keywords:** primary immunodeficiency, *TNFRSF13B* gene, general variable immune deficiency.

**Quote:** A.S. Levina, O.V. Goleva, E.N. Suspitsin, N.V. Skripchenko, E.N. Imyanitov, E.Yu. Skripchenko. Polymorphism of immunodeficiency clinical manifestations in children with mutations in *TNFRSF13B* gene. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 110–115.

В последнее время одной из актуальнейших проблем отечественного здравоохранения становится рост числа детей, отнесенных к группе часто болеющих (ЧБД) острыми респираторными инфекциями (ОРИ), с обращением за медицинской помощью до 8 и более раз в год. Так, по данным ряда отечественных авторов, на часто и длительно болеющих детей приходится 50–60% всех регистрируемых заболеваний. Ежемесячно ОРИ фиксируются у 20% пациентов данной категории. К 7–8 годам у ЧБД, как правило, отмечается формирование хронической патологии [1–3].

Немаловажную роль в развитии хронического воспалительного процесса при этом играет наличие в организме ребенка иммунодефицитного состояния (ИДС). На фоне иммунодефицита существенно снижается скорость элиминации вирусных антигенов группы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), выявление которых может продолжаться даже спустя несколько месяцев после острого периода развития инфекционного процесса [4, 5]. Также для ЧБД характерна длительная активная персистенция герпесвирусов и бактериальных возбудителей [6].

В исследованиях последних лет все чаще можно встретить данные о влиянии на развитие частых (рекуррентных) респираторных инфекций (РРИ) генетической предрасположенности, т.е. наличием у ребенка генетически обусловленного первичного иммунодефицита (ПИД) [7]. К настоящему времени в мире известно более 150 форм иммунодефицитов, свыше 250 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций [8]. Известно, что клинические признаки ПИД могут проявиться как на первом году жизни, так и в более взрослом возрасте после контакта с определенными инфекционными агентами. Наличие ПИД можно подтвердить с помощью молекулярно-генетического анализа с выявлением дефектного гена, в совокупности с данными клинических и иммунологических исследований [9, 10]. Однако клиническая картина многих ПИД нередко характеризуется крайним полиморфизмом среди пациентов с одним и тем же дефектом иммунной системы,

иногда даже отсутствием корреляции между генотипом и фенотипом [11].

Одной из относительно частых форм ПИД является общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН). Это гетерогенная группа нарушений гуморального иммунитета, проявляющихся замедлением перехода зрелых В-лимфоцитов различных классов в плазматические клетки, нарушением антителопродукции, низким уровнем сывороточного IgG, IgA и/или IgM, что снижает способность бороться с инфекционными агентами и определяет повышенную чувствительность к инфекциям [11]. У взрослых ОВИН считается самым частым ПИД и встречается с частотой 1:25 000 населения [12]. ОВИН могут страдать пожилые люди и дети, но чаще всего заболевание выявляют в зрелом возрасте (от 20 до 40 лет) [13]. Переменной этот тип иммунной недостаточности назван, потому что степень и тип недостаточности иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также клиническое течение у разных пациентов различны [12].

Спектр клинических фенотипов при ОВИН очень широк и обуславливает развитие заболеваний различных органов и систем, характеризующихся хроническим рецидивирующим течением. Вследствие этого пациенты с ОВИН обращаются и наблюдаются у разных специалистов, а постановка диагноза нередко запаздывает [11, 13]. Инфекции с хроническим и рецидивирующим течением при ПИД склонны к прогрессированию и политопности (в виде множества поражений различных органов и тканей), а также отличаются полиэтиологичностью, восприимчивостью ко многим возбудителям одновременно, неполным эффектом от лечения или недостаточной элиминацией возбудителей из организма [11].

У 9–15% пациентов с ОВИН диагностирована бронхиальная астма, у 5–22% – неказеозные гранулематозные инфильтраты в лимфоидных органах и тканях, а также в легких. К моменту выявления ОВИН уже 90% пациентов страдают хроническим синуситом, отитом, а 73% к этому времени неоднократно перенесли пневмонию. У 37% лиц повышен риск развития рецидивирующих бактериальных пневмоний и брон-

хозктазов, что связывают со снижением числа В-клеток памяти и уровня антипневмококковых IgM-антител (в ответ на вакцинацию). При ПИД инфекционное поражение органов и тканей вызывают оппортунистические и условно-патогенные микроорганизмы (низковирулентная микрофлора) [13]. Аутоиммунные заболевания встречаются примерно у 25% больных ОВИН. Пациент может страдать одной или более аутоиммунной патологией: тромбоцитопенией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунной гемолитической анемией, тиреоидитом. Механизм развития аутоиммунных нарушений неизвестен. Онкологические заболевания обнаруживают у 15% пациентов, преимущественно в возрасте от 30 до 50 лет. В большинстве случаев в злокачественный процесс вовлекаются пищеварительный тракт и лимфоидная ткань: пациенты с ОВИН в 1,8–5 раз более склонны к развитию лимфом и рака желудка [13].

В последние два десятилетия целью многих генетических исследований явилась попытка определения генетических дефектов, приводящих к развитию ОВИН [10, 12]. В частности, выяснено, что ОВИН с аутосомно-рецессивным типом наследования может быть обусловлен мутациями в генах *ICOS* (индуцибельного ко-стимулятора), *CD19*, *CD20*, *CD21* и *CD81*. Примерно в 10% случаев ОВИН обнаруживаются мутации клеточного рецептора *TACI* (transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor — трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина) для двух факторов — *BAFF* (фактор активации В-клеток семейства *TNF*) и *APRIL* (лиганд А, индуцирующий пролиферацию), необходимых для нормального роста и регуляции В-клеток. Не вполне ясно, являются ли эти мутации главной причиной заболевания, поскольку некоторые из них можно обнаружить у лиц с нормальным содержанием иммуноглобулинов [12, 14, 15].

Дефицит клеточного рецептора *TACI*, который кодируется геном *TNFRSF13B*, возникающий в результате мутаций последнего, может наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и аутосомно-доминантному типам. *TACI*, взаимодействуя с лигандами стимуляторами и активаторами В-лимфоцитов, выполняет сложную сигнальную передачу для обеспечения выживания и дифференциации В-клеток, принимает участие в переключении синтеза одного иммуноглобулина на синтез другого [16]. *TNFRSF13B* является лимфоцит-специфическим членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (*TNF*). Экспрессируясь в периферических В-клетках, *TNFRSF13B/TACI* связывает *BAFF* (*B-cell activating factor*) и *APRIL* (*a proliferation-inducing ligand*), которые необходимы для переключения класса иммуноглобулина человека с IgM на IgA и IgG [17]. Доминирующая мутация в *TNFRSF13B*

может привести к возникновению двух синдромов иммунодефицита: селективному дефициту IgA (частота 1:600) и менее распространенной, но более тяжелой ОВИН [18, 19]. В работе E. Castigli мутация в гене *TNFRSF13B* выявлена у 4 из 19 пациентов с ОВИН (21%) и одного из 16 с IgA-дефицитом (6,2%), в группе контроля (150 здоровых людей) мутаций *TNFRSF13B* не выявлено [18]. В исследовании T. Freiburger мутация в гене *TNFRSF13B* была выявлена у 4 из 70 пациентов с ОВИН (5,7%), у 9 из 161 с IgA-дефицитом (5,6%) и ни у одного из 195 человек в группе контроля [19]. Однако в работе F. Pulvirenti, где изучалась распространенность различных вариантов гена *TNFRSF13B* в группах пациентов с ОВИН, IgA-дефицитом и здоровых лиц, показано, что встречаемость некоторых моноаллельных мутаций, таких, например, как C104R, в группе пациентов с ОВИН не отличается от частоты в контрольной группе, но биаллельные мутации выявлялись исключительно у пациентов с ОВИН [14].

Цель данной работы — представить клинико-лабораторные особенности пациентов с мутациями в гене *TNFRSF13B*, определить частоту выявления данных мутаций у детей с признаками иммунодефицита.

#### Материалы и методы исследования

В рамках проекта по изучению часто и длительно болеющих детей было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 112 пациентов. После целевого обогащения по последовательностям 338 генов, связанных с развитием ПИД, ДНК-библиотеки подвергали высокопроизводительному секвенированию (MiSeq, Illumina, США) со средним покрытием 70–90X. Биоинформатическая обработка данных включала следующие этапы: 1) конвертация нуклеотид-специфических флуоресцентных сигналов в буквенный формат (FASTQ); 2) выравнивание прочтений относительно референсного генома; 3) поиск вариантов (variant calling); 4) аннотация вариантов с помощью программы ANNOVAR ([www.openbioinformatics.org/annovar/](http://www.openbioinformatics.org/annovar/)); 5) приоритизация данных.

#### Результаты и их обсуждение

Гетерозиготные мутации *TNFRSF13B* были выявлены у 6 пациентов (5%). Клинико-анамнестические данные представлены в таблице.

Все пациенты были рождены в срок с нормальной массой тела от беременности, которая в 3 из 6 случаев протекала на фоне угрозы прерывания. У 4 пациентов частые (как правило, ежемесячные) респираторные заболевания отмечались уже на первом году жизни, у одного пациента — после 1 года и у одного — с 7 лет. Физическое развитие у всех и психомоторное развитие у большинства соответствовали возрасту, у одного ребенка отмечалась задержка, связанная с диагностированным в возрасте 1 года гипотиреозом. Из оппортунистических инфекций в затяжной или хронической форме чаще всего диагности-

Клинико-anamнестические данные детей с выявленной мутацией в гене *TNFRSF13B*

Показатели	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Пол	жен	жен	муж	муж	муж	жен
Возраст на момент генетического исследования	10 мес	2 года	9 лет	10 лет	10 лет	16 лет
Течение беременности	Норма	Норма	Угроза до 12-й недели	Норма	На фоне угроз	На фоне угроз
Вес при рождении, кг	3,7	3,6	4	3,6	3,6	3,5
Психомоторное развитие	Норма до 8 мес	Норма	Норма	Норма	Задержка (врожденный гипотиреоз)	Норма
Возраст, с которого отмечались частые ОРЗ	С 1 мес	С 1 мес	С 4 мес	С 7 лет	С 1 мес	С 1 года
Этиология затяжных или хронических инфекций	ЦМВ, простой герпес	Герпес 6-го типа	Стрептококк и ЦМВ	Стрептококк, Эпштейна-Барр-вирус, микоплазма	Стрептококк, ЦМВ-бронхиолит и поражение кишечника (ДНК+в биоптате)	ЦМВ, герпес 6-го типа (синдром хронической усталости)
Пневмония в анамнезе	В 8 мес	Нет	В 1,5 года	Нет	Нет	В 15 лет
Инфекции в тяжелой форме	Энцефалит (ЦМВ+ВПГ1), осложненный пневмонией	Дизентерия с менингоэнцефалитом в 8 мес и менингоэнцефалит в 2 года	Повторные фебрильные судороги при ОРЗ на 1-м году жизни	Нет	Нет	Нет
Хроническая соматическая патология	Последствия энцефалита, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия		Болезнь Крона Хронический тонзиллит Хронический аденоидит Пароксизмальная тахикардия	Хронический фарингитонзиллит	Болезнь Крона Хронический гастроудоденит Рецидивирующий панкреатит (токсический, на азатиоприн, метотрексат) Первичный гипотиреоз (диагностирован в 1 год) Хронический тонзиллит	Аномалия развития почек и ЦНС (гипоплазия правой почки, ангиолиптома почки, синдром Арнольда-Киари)
Аллергия	Нет	Реакция на цитрусовые – дерматит	Атопический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит	Нет	Атопический дерматит	Аллергический ринит, атопический дерматит
Частота антибактериальной терапии в год	6–7 в/м, в/в	6–7 внутрь, в/м и в/в	6, 2 раза в/в, в 5 лет курс бициллина 6 мес	3 курса в 7 лет, затем курс бициллина 6 мес, с 8 лет редко	До 5 лет часто, в 9 лет – бициллинопрофилактика	3–4 в год внутрь
Реакции на вакцинацию	Нет (сделана только BCG)	Нет (привита)	Нет (привит)	Нет (привит)	Нет (привит)	Нет (привита)
Результаты генетического исследования	<i>TNFRSF13B</i> с.542C>A (p.Ala181Glu)	<i>TNFRSF13B</i> с.310T>C (p.Cys104Arg)	<i>TNFRSF13B</i> с.310T>C (p.Cys104Arg) <i>NOD2</i> с.2372G>A (p.Arg791Gln) <i>CARD11</i> с.2483A>G (p.Asp828Gly)	<i>TNFRSF13B</i> с.542C>A (p.Ala181Glu)	<i>TNFRSF13B</i> с.605G>A (p.Arg202His) <i>NOD2</i> с.3019dupC (p.Leu1007fs)	<i>TNFRSF13B</i> с.659T>C (p.Val220Ala)



рвали цитомегаловирусную инфекцию – у 4 из 6 обследованных пациентов, реже – Эпштейна–Барр-вирусную инфекцию (1), герпес 6-го типа (у 2 детей). 3 из 6 обследованных детей в анамнезе получали многомесячную терапию бициллином в связи с диагностированной хронической стрептококковой инфекцией (хронический фарингит-тонзиллит). У 3 пациентов в анамнезе имела место пневмония. 2 детей в раннем возрасте перенесли энцефалит, причем у одного из них – менингоэнцефалит диагностирован дважды: в 8 месяцев на фоне тяжелой формы дизентерии и в 2 года. У одного ребенка в анамнезе имели место повторные судороги на фоне лихорадочных заболеваний. Частота антибактериальной терапии в год у исследованных лиц в среднем составляла от 3 до 6–7 раз в год. Только у одного ребенка 10 лет антибактериальная терапия проводилась редко, за исключением периода с 7 до 8 лет, когда была диагностирована смешанная Эпштейна–Барр, стрептококковая и микоплазменная инфекция с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта.

Все пациенты обследованы на ВИЧ. Аллергические заболевания отмечались у 4 из 6 пациентов в форме дерматита, у 2 из них в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом.

У 2 детей диагностирована болезнь Крона на основании эндоскопического исследования с биопсией. У обоих, помимо мутации в гене *TNFRSF13B*, выявлены варианты гена *NOD2*, описанные в литературе как факторы риска развития болезни Крона [20]. Диагноз у обоих был поставлен через 1,5 года от начала заболевания. Болезнь у данных пациентов протекала с особенностями: у первого – без параклинической активности (нормальные уровни СОЭ, СРБ, отсутствие признаков воспаления в клинических анализах крови), у второго – отмечалась рефрактерность к различным вариантам проводимой иммуносупрессивной и антиФНО-терапии. У ребенка с отсутствием параклинической активности обнаружен редкий гетерозиготный вариант *CARD11*, клиническая значимость которого неизвестна. Гетерозиготные мутации *CARD11* могут приводить к синдрому BENTA (B-cell expansion with NFkB and T-cell anergy), а также иммунодефициту типа 11B с атопическим дерматитом [21]. Протеин *CARD11* участвует в сигнальном пути активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor-kappa-B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и опухолей.

При иммунологическом исследовании, которое было проведено только у 3 из 6 пациентов, резкого снижения уровня иммуноглобулинов, характерного для ОВИН, выявлено не было. У одного пациента (№ 4) уровни Ig классов А, М, G, Е были в норме.

У пациентки № 6 при однократном исследовании незначительно снижен IgA (1,32 г/л при норме от 1,4 г/л), IgG, IgM и IgE в норме. Пациент № 3 с диагностированными мутациями в генах *TNFRSF13B*, *NOD2* и *CARD11* был углубленно обследован в лаборатории НИИЭМ им. Пастера. В 2 исследованиях у него выявлено незначительное снижение общего IgM (0,7 г/л в 1-м исследовании и 0,546 г/л во втором, при норме от 0,8 г/л). При фенотипировании лимфоцитов за счет лейкопении ( $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) выявлено снижение абсолютного числа лимфоцитов до  $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $2 \cdot 10^9/\text{л}$ , Т-лимфоцитов (CD45+CD3+) до  $0,979 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $1,32 \cdot 10^9/\text{л}$ , Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+) до  $0,435 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , Т-цитотоксических (CD45+CD3+CD4+CD8+) до  $0,375 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $0,45 \cdot 10^9/\text{л}$ , Т-хелперов наивных (CD45+CD4+CD45RO-CD45RA+) до  $0,17 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $0,272 \cdot 10^9/\text{л}$ , В-лимфоцитов (CD45+CD19+) до  $0,186 \cdot 10^9/\text{л}$  при норме от  $0,24 \cdot 10^9/\text{л}$ . По совокупности клинических и лабораторных данных диагноз ОВИН иммунологами был поставлен в результате 2-летнего наблюдения иммунологами и гастроэнтерологами.

Проведенное исследование показало, что гетерозиготные мутации *TNFRSF13B* определяются у 5% детей с рекуррентными инфекциями и характеризуются выраженным полиморфизмом клинической картины иммунодефицита. Несмотря на отсутствие значимого снижения уровня IgA, IgG или IgM, характерного для ОВИН, большинство детей с мутацией в гене *TNFRSF13B* уже с первого года жизни страдают от частых инфекционных заболеваний. Тяжелые формы и хронизация переносимых инфекционных заболеваний, вызванных нередко оппортунистическими возбудителями, свидетельствуют о недостаточности как противовирусного, так и антибактериального иммунитета [22, 23]. Сочетание различных генетических факторов риска усугубляет тяжесть патологических процессов и проявляется атипичностью развивающихся заболеваний.

Следует заметить, что и популяционная частота обнаруженных вариантов (p.Cys104Arg, p.Ala181Glu, p.Arg202His, p.Val220Ala) достаточно высока [15]. При этом информация о медицинской значимости, полученная в различных исследованиях, нередко противоречива, что требует осторожности при интерпретации результатов генетического тестирования [14]. По-видимому, наиболее целесообразно расценивать варианты *TNFRSF13B* как генетические факторы, повышающие риск развития ОВИН; обнаружение мутации при отсутствии соответствующих клинических и лабораторных признаков не должно служить главным критерием постановки диагноза.

### Заключение

Таким образом, согласно представленным результатам научного исследования мутации в

гене *TNFRF13B* у ЧБД встречаются в 5% случаев, что требует исключения ОВИН или селективного дефицита IgA на ранних сроках болезни у данных пациентов. Несмотря на отсутствие четких иммунологических признаков иммунодефицита в детском возрасте у лиц с мутациями в гене *TNFRF13B*, наличие подобных дефектов является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболеваний, формирование

коморбидной патологии, в частности, повторные энцефалиты. Данное исследование подтверждает огромное социальное значение своевременной генетической диагностики у пациентов с атипичным течением любого заболевания, в т.ч. и ЧБД, причиной которых может быть ПИД.

**Финансирование:** работа поддержана грантом РНФ 15-15-00079.

## Литература

1. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Педиатрия*. 2009; 6: 26–29.
2. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., Тиунова М.И. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия. *Детские инфекции*. 2009; 8 (4): 54–58.
3. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний. Евразийский Союз ученых (ЕСУ). 2014; 5: 62–64.
4. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей. *Лечащий врач*. 2013; 1: 26–28.
5. Агапова Е.И. Состояние иммунного статуса у часто болеющих детей. 2015; 5 (5): 595.
6. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (2): 72–77.
7. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. *Журнал инфектологии*. 2017; 9 (1): 40–46.
8. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. *ИМФ-центры в России. Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (6): 73–77.
9. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Новиков Д.К. Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013; 5: 21–31.
10. Усенова О.П., Габдуллина Д.М., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф. Первичный иммунодефицит: общая варибельная иммунная недостаточность. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016; 1 (39): 16–19.
11. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 634.
12. Мед. интернет-ресурсы. URL: [www.immunedisease.com/Common Variable Immune Deficiency](http://www.immunedisease.com/Common Variable Immune Deficiency) (дата обращения: 8.11.2017)
13. Никонов Е.Л., Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н., Кашин С.В., Куваев Р.О. Общая варибельная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014; 2: 3–10.
14. Pulvirenti F, Zuntini R, Milito C, Specchia F, Spadaro G, Danieli MG, Pession A, Quinti I, Ferrari S. Clinical Associations of Biallelic and Monoallelic *TNFRSF13B* Variants in Italian Primary Antibody Deficiency Syndromes. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 8390356. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/8390356/citations/> (дата обращения 3.11.2017)
15. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, Björkander J, Cunningham-Rundles C, Nelson DL, Bacchelli C, Gaspar HB, Offer S, Behrens TW, Grimbacher B, Hammarström L. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat. Genet.* 2007; 39: 429–430.
16. Мед. интернет-ресурсы. URL: [d.120-bal.ru/doc/44202/index.html?page=2](http://d.120-bal.ru/doc/44202/index.html?page=2) (дата обращения 01.11.2017)
17. Bossen C, Schnider P. BAFF, APRIL and their receptors: Structure, function and signaling. *Seminars in Immunology*. 2006; 18; 263–275.
18. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, Geha RS. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat. Genet.* 2005; 37 (8): 829–834.
19. Freiburger T, Ravukov B, Grodecká L, Litzman J. Sequence variants of the *TNFRSF13B* gene in Czech CVID and IgAD patients in the context of other populations. *Hum. Immun.* 2012; 73 (11): 1147–1154.
20. Vignal C, Singer E, Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Chamaillard M. How *NOD2* mutations predispose to Crohn's disease. *Microbes and Infection*. 2007; 9: 658–663.
21. Dadi H, Jones TA, Merico D, Sharfe N, Ovidia A, Schejter Y, Reid B, Sun M, Vong L, Atkinson A, Lavi S, Pomerantz JL, Roifman CM. Combined immunodeficiency and atopy caused by a dominant negative mutation in *CARD11*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1818–1830. pii: S0091-6749(17)31281-2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.047 (дата обращения 1.11.2017)
22. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (9): 133–143.
23. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: *Нейроинфекции у детей*. Скрипченко Н.В., ред. СПб.: Тактик-Студио, 2015: 245–263.