

А.С. Левина^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,3}, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Д.Л. Стрекалов¹, О.В. Голева²

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ СТРЕПТОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ МАННОЗОСВЯЗЫВАЮЩЕГО ЛЕКТИНА

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,
²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России,
³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ



Цель работы – представить клинико-лабораторные особенности ребенка с врожденным дефицитом маннозосвязывающего лектина (МСЛ). Образцы ДНК 112 детей, страдающих частыми инфекционными заболеваниями, проанализированы методом высокопроизводительного секвенирования (Illumina) с использованием панели, включающей 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов (ПИД). Проведен поиск патогенных аллелей MBL2. Гомозиготная мутация в гене MBL2 выявлена у одного из 112 обследованных, гетерозиготное носительство патогенного аллеля MBL2 – у двух. Представлена история ребенка с гомозиготным дефектом этого гена. Продемонстрирована роль дефицита МСЛ в развитии рецидивирующего течения носоглоточной инфекции, вызванной стрептококком группы А, и формировании хронической болезни миндалин и аденоидов.

Ключевые слова: дефицит маннозосвязывающего лектина, дети, стрептококк группы А.

Цит.: А.С. Левина, Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко, Д.Л. Стрекалов, О.В. Голева. Рецидивирующая стрептококковая инфекция у ребенка с врожденным дефицитом маннозосвязывающего лектина. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 266–270.

A.S. Levina^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,3}, N.V. Skripchenko^{1,2}, D.L. Strekalov¹, O.V. Goleva²

RECURRENT STREPTOCOCCAL INFECTION IN A CHILD WITH A CONGENITAL DEFICIENCY OF MANNANOSE-BINDING LECTIN

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, ²Pediatric Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia, ³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Objective of the research: to present the clinical and laboratory features of a child with a congenital deficiency of mannose-binding lectin (MBL). **Materials and methods:** DNA samples of 112 children suffering from frequent infectious diseases were analyzed by high-throughput sequencing (Illumina) using a panel including 338 genes associated with the development of primary immunodeficiencies. A search for pathogenic alleles of MBL2 was performed. A homozygous mutation in the MBL2 gene was detected in one of 112 examined patients, heterozygous carriage of the pathogenic MBL2 allele in two children. The story of a child with a homozygous defect of this gene is presented. The role of MSL deficiency in the development of a recurrent course of a nasopharyngeal infection caused by group A streptococcus, the formation of a chronic disease of the tonsils and adenoids is demonstrated.

Keywords: mannose-binding lectin deficiency, children, group A streptococcus.

Quote: A.S. Levina, E.N. Suspitsin, N.V. Skripchenko, D.L. Strekalov, O.V. Goleva. Recurrent streptococcal infection in a child with a congenital deficiency of mannose-binding lectin. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 266–270.

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» ФМБА
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9
Тел.: (812) 234-37-18, E-mail: rossii@mail.ru
Статья поступила 26.02.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Levina Anastasia Sergeevna – MD, PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases in Children, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; infectious disease specialist at the consultative diagnostic polyclinic of the Pediatric Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, ul. Prof. Popova, 9
Phone: (812) 234-37-18, E-mail: rossii@mail.ru
Received on Feb. 26, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

Одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения становится рост числа детей, отнесенных к группе часто болеющих. По-видимому, у части таких пациентов рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) развиваются на фоне генетической предрасположенности в виде наличия «мягких» форм первичного иммунодефицита (ПИД) [1].

ПИД – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующих иммунный ответ. ПИД характеризуются снижением количественных показателей и/или функциональной активности основных компонентов иммунной системы, что приводит к нарушению защиты организма от патогенных микроорганизмов, а также повышает риск развития аутоиммунных и опухолевых процессов [2]. ПИД следует заподозрить, если ребенок переносит инфекционные заболевания более 10 раз в год, отстает в развитии. У детей с ПИД инфекции могут протекать в тяжелой генерализованной форме или приобретать персистирующий характер. Следует обращать внимание на рекуррентные синуситы, отиты, пневмонии, диареи, инфекции, вызванные оппортунистическими возбудителями [3].

На сегодняшний день описано более 400 генетических дефектов, лежащих в основе ПИД [4]. Встречаемость ПИД оказалась намного выше, чем считалось ранее, и, по данным многочисленных исследований, сейчас превышает 1 на 10 000 населения [5]. По некоторым данным, ПИД страдают не менее 1–2% населения земного шара, почти 30% коечного фонда детских стационаров в странах с развитым здравоохранением занято больными с наследственными и врожденными дефектами иммунитета [6]. Большая часть пациентов с ПИД получают диагноз с большой задержкой, поскольку врожденные нарушения иммунитета зачастую протекают нетяжело за счет компенсаторных возможностей макроорганизма, проявляясь лишь затяжными инфекционными заболеваниями и резистентностью к традиционным методам терапии [7].

Для различных групп ПИД часто характерны конкретные виды патологических процессов и оппортунистической флоры, выявление которой позволяет не только заподозрить иммунодефицитное состояние, но и в некоторых случаях думать о конкретных иммунологических дефектах [8].

ПИД возможно диагностировать только при комплексном обследовании с применением клинического, иммунологического и генетического методов. Отсутствие изменений в скрининговой иммунограмме при наличии соответствующей клиники не дает оснований исключить ПИД. Поэтому все шире внедряются в практику методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющие однозначно поставить диагноз. Генетическое обследование больного и членов его семьи необходимо как для окончательного подтверждения диагноза и определения прогноза течения ПИД (в зависимости от вида мутации), так и для проведения семейного консультирования и пренатальной диагностики [8].

Известно, что частота инфекционных эпизодов сама по себе не является надежным признаком ПИД [9]. В то же время нельзя исключить возможности нали-

чия у часто болеющих детей так называемых minor-ных ПИД, редко проявляющихся грубой клинической симптоматикой, длительное время протекающих скрыто. К таким нарушениям часто относят дефицит связывающего маннозу лектина (Mannose-binding lectin – MBL) [3].

Маннозосвязывающий лектин (МСЛ) – паттерн-распознающий острофазовый белок, играющий центральную роль как в системе молекулярной неспецифической защиты респираторного тракта, так и в процессах регуляции иммунного ответа. Манноза присутствует в поверхностных структурах многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов. Связываясь с ними, МСЛ может участвовать в иммунном ответе двумя путями:

1) МСЛ запускает один из основных путей активации системы комплемента – лектиновый путь, что способствует удалению патогенов с помощью комплемент-опосредованного фагоцитоза;

2) МСЛ, связываясь с рецепторами на фагоцитирующих клетках, может действовать напрямую как опсонин, усиливая фагоцитоз [10].

Дефицит МСЛ сопровождается сниженной резистентностью к респираторным патогенам, высоким риском развития пневмоний, отитов и сепсиса, склонностью к частым инфекциям и затяжному течению инфекционно-воспалительных заболеваний с рецидивами [11, 12]. Согласно результатам эпидемиологических исследований от концентрации МСЛ в сыворотке крови зависит чувствительность к различным инфекциям, а также предрасположенность к аутоиммунным, метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям. При снижении концентрации и изменении структуры маннозосвязывающего белка в сыворотке увеличивается риск развития тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций у детей и взрослых, повышается восприимчивость к гепатитам В и С, ВИЧ [12–14].

Уровень МСЛ на 96% определяется генетическими факторами. Его дефицит может возникнуть в результате одного или нескольких изменений в гене *MBL2*. Показано, что различные точечные мутации и делеции в гене *MBL2* встречаются у 17% людей европеоидной расы [3]. При данном дефекте по результатам анализа числа субпопуляций лимфоцитов, лейкоцитов, уровня иммуноглобулинов отклонений нет, но в сыворотке крови отсутствует или резко снижена концентрация МСЛ [3].

Условным критерием дефицита МСЛ в настоящее время принято считать его плазменный уровень <0,5 мкг/мл или, что считается надежнее, <0,2 мкг/мл в депозитах комплемента, это отражает непосредственную функциональную активность белка [14]. Однако функция МСЛ может быть нарушена и при его условно нормальных плазменных уровнях вследствие генетически детерминированных нарушений молекулярной конформации белковых субъединиц.

В настоящее время описано 6 генетических маркеров, ассоциированных с геном *MBL2* и влияющих на уровень белка в сыворотке крови. Показано, что отдельные полиморфизмы структурной части гена *MBL2* ассоциированы с низкой функциональной способностью МСЛ активировать комплемент, а полимор-

физмы промоторной части гена – с низким плазменным уровнем МСЛ [15]. Увеличение частоты респираторных инфекций отмечено как у гомо-, так и у гетерозиготных детей, но у гомозиготных наблюдалось более тяжелое течение болезни [16].

Единой точки зрения на однозначный лабораторный критерий дефицита МСЛ в настоящее время нет, используются различные точки разделения. Если за точку разделения принять упомянутый уровень МСЛ в плазме крови 0,5 мкг/мл, то около 20–25% населения будут признаны дефицитными, причем у 8% MBL в плазме крови вообще не определяется [13, 17].

В работах последних лет показана активная роль МСЛ в иммунном ответе при инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* [11, 14]. В то же время результаты изучения защитной роли МСЛ при инфекциях, вызванных представителями рода стрептококков, противоречивы. Так, в работе L.F. Lundbo (2014) не подтверждена значимая роль дефицита МСЛ при инвазивной пневмококковой инфекции у детей [18], что соответствует ранним работам Olaf Neth и соавт. (2000), которые показали низкое сродство МСЛ с пневмококком и стрептококком группы В [19]. Однако в работе D.P. Eisen и соавт. (2008) проанализирован уровень МСЛ у 675 пациентов из 5 взрослых исследований и одного детского исследования по тяжелой пневмококковой инфекции. Авторами показано, что низкий уровень МСЛ повышал риск смерти от пневмококковой инфекции [17]. N. Chen и соавт., сравнив полиморфизм структурной части гена *MBL2* у 33 детей с менингитом, вызванным стрептококком группы В, и 330 здоровых детей из группы контроля, продемонстрировали значимую роль дефицита МСЛ в повышении риска развития инвазивной формы стрептококковой инфекции [20]. Данные литературы о роли МСЛ в защите против стрептококка группы А противоречивы и скудны [11, 19].

Специфических методов лечения дефицита МСЛ в настоящее время не разработано. В критических ситуациях при тяжелых формах инфекционных заболеваний для замены компонентов комплемента может быть использована свежезамороженная плазма. В будущем эффективным методом лечения может быть генная терапия (заместительная терапия рекомбинантным белком МСЛ) [14].

Цель данной работы – представить клинико-лабораторные особенности ребенка с диагностированным на основании генетического исследования дефицитом МСЛ.

Материалы и методы исследования

Было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 112 детей, ежемесячно страдающих инфекционными заболеваниями преимущественно с поражением респираторного тракта и/или перенесших инфекционное заболевание в тяжелой форме.

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: а) конвертация нуклеотид-специфических флуоресцентных сигналов в буквенный формат (FASTQ); б) выравнивание прочтений относительно референсного генома; в) поиск вариантов (variantcalling); г) аннотация вариантов с помощью программы ANNOVAR; д) приоритизация данных [21].

Проведены поиск патогенных аллелей MBL2, анализ истории развития и болезни ребенка с выявленным гомозиготным дефектом этого гена.

Результаты

Несмотря на описанную в литературе высокую популяционную частоту дефицита МСЛ [3, 11, 13], в нашем исследовании гомозиготная мутация в гене *MBL2* (NM_000242 c.154C>T (p.R52C) выявлена только у одного из 112 обследованных. Еще у 2 детей установлено гетерозиготное носительство патогенного аллеля *MBL2* c.161G>A (p.G54D) в сочетании с другими мутациями в генах, определяющих иммунный ответ. У пациента с носительством гомозиготной мутации в гене *MBL2* других патогенных вариантов генов, связанных с развитием ПИД, не выявлено. Тем вероятнее, что выявленные особенности течения заболевания у данного ребенка в полной мере характеризуют роль дефицита МСЛ. Ниже представляем наше клиническое наблюдение.

Мальчик, 7,5 года, направлен на консультацию к инфекционисту с подозрением на острую Эпштейн–Барр вирусную инфекцию в связи с выявлением IgM к капсидному антигену вируса в диагностическом титре. Исследование было проведено перед планируемой операцией по удалению аденоидов.

Из анамнеза жизни: ребенок от I нормально протекавшей беременности, срочных родов естественным путем, масса тела при рождении 3200 г. Период новорожденности – без особенностей, грудное вскармливание до 9 мес., развивался по возрасту, привит по индивидуальному графику из-за медицинских отводов после ОРЗ, от гемофильной и пневмококковой инфекций не привит. Осложнений вакцинации не было. Отмечались аллергические реакции на пищевые аллергены в виде дерматита в легкой форме.

Наследственность отягощена по ЛОР-патологии со стороны отца, который с детства страдает частыми респираторными заболеваниями, в анамнезе имеет операции по удалению миндалин и аденоидов.

Ребенок с раннего возраста переносил респираторные заболевания практически ежемесячно в легкой и среднетяжелой форме, получая за год до 5 курсов антибиотиков перорально, в связи с чем детские коллективы посещать не получалось. В тяжелой форме заболеваний не регистрировали. В 5 лет перенес дважды острый тонзиллит с нарастанием антистрептолизина-О (АСЛ-О) до 768 Ед/л при норме до 200 Ед/л, на основании чего диагностирована стрептококковая инфекция. Назначен курс бицилинопрофилактики, который продолжался в течение 8 мес. На фоне лечения отмечалось урежение респираторных заболеваний, обострений тонзиллита не было, иная антибактериальная терапия в этот период не

потребовалась. Через несколько месяцев после отмены бициллина ребенок снова перенес острый тонзиллит, после которого уровень АСЛ-О оставался в норме. В клиническом анализе крови в острый период заболевания регистрировали воспалительные изменения – повышение СОЭ до 34 мм/ч, лейкоцитоз $12,9 \times 10^9$ /л, нейтрофилез 69% без палочкоядерного сдвига. В дальнейшем пациент перенес несколько риносинуситов, обострений хронического аденоидита и тонзиллита с регионарным реактивным лимфаденитом, получал частые курсы антибиотиков, в связи с чем ЛОР-врачом рекомендовано удаление аденоидов.

При обследовании в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней методом ПЦР и ИФА исключена Эпштейн–Барр вирусная инфекция, выявлены антитела класса IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) при отрицательном результате исследования на IgM и ДНК ЦМВ в крови и слюне методом ПЦР. Концентрации IgM, IgG, IgA, IgE в крови не выходили за пределы нормальных значений, АСЛ-О 80 Ед/л (норма), С-реактивный белок в норме. ЭКГ – вариант нормы. Бактериологическое исследование отделяемого носо- и ротоглотки – патогенной и условно-патогенной микрофлоры не обнаружено.

Ребенок направлен на оперативное лечение аденоидов, однако перед планируемой операцией перенес скарлатину в типичной форме. Амбулаторно пролечен амоксициллином 7 дней, контрольный посев на β -гемолитический стрептококк группы А отрицательный, выписан в школу. Через 5 дней у пациента снова отмечались жалобы на боли в горле, субфебрильную температуру, оториноларингологом диагностирован острый ринофаринготонзиллит, острый средний катаральный отит. При обследовании – лейкоцитоз $13,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилез 74%, незначительное повышение СОЭ до 20 мм/ч, гемоглобин, АСЛ-О и С-реактивный белок в пределах нормы, анализ мочи без патологических изменений. При бактериологическом исследовании мазка из зева на β -гемолитический стрептококк группы А получен отрицательный результат, однако методом ПЦР из зева выделена ДНК пиогенного стрептококка. Назначен 10-дневный курс амоксициллина/клавуланата, после которого зафиксировано выздоровление.

Через 2 мес. ребенок прооперирован – удалены аденоиды.

Через 3 нед. после операции с сентября у пациента отмечались вновь ежемесячные ринофарингиты с реактивным регионарным лимфаденитом со стороны переднешейных лимфоузлов. При обследовании в динамике нарастание АСЛ-О до 1142 Ед/л к ноябрю, ЭКГ, анализ мочи в норме, в гемограммах при обострениях незначительный лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9$ /л за счет нейтрофилеза (74%). С конца ноября снова назначена бициллинопрофилактика на 9 мес., на фоне которой отмечалось урежение респираторных заболеваний, проведено 2 курса антибактериальной терапии. Уровень АСЛ-О снизился до 450 Ед/л.

В связи с рецидивирующим течением стрептококковой носоглоточной инфекции, отягощенным семейным анамнезом по хронической ЛОР-патологии пациент был направлен на молекулярно-генетическое исследование для исключения ПИД. В результате

таргетного секвенирования 338 генов, связанных с развитием ПИД, у данного ребенка выявлен патогенный вариант гена *MBL2* в гомозиготном состоянии, на основании чего диагностирован врожденный дефицит активности МСЛ.

С учетом рецидивирующего течения бактериальной носоглоточной инфекции и выявленного первичного дефекта иммунной защиты ребенок привит против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций. Получил 3 курса бактериальных лизатов.

За последующий после курса бициллина год регистрировались легкие ринофарингиты, один эпизод затяжного трахеита микоплазменной этиологии (выявлена ДНК *M. pneumoniae* из зева), пролечен джозамицином 10 дней. Остается под наблюдением ЛОР-врача с диагнозом «хронический тонзиллит».

Выводы

1. Несмотря на высокую частоту ПИД, связанного с дефицитом МСЛ, в популяции, по данным литературы, в нашем исследовании гомозиготная патогенная мутация в гене *MBL2* выявлена только у одного ребенка из 112 детей с признаками иммунной недостаточности.

2. В представленном нами случае дефицит МСЛ, вероятно, предопределил развитие у ребенка рецидивирующего течения носоглоточной инфекции, вызванной стрептококком группы А, и формирование хронической болезни миндалин и аденоидов.

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о значительной роли МСЛ в иммунной защите макроорганизма при инфекции, вызванной стрептококком группы А. Дефицит МСЛ сопровождается сниженной резистентностью к *Streptococcus pyogenes* и сопряжен с развитием затяжного, рецидивирующего и хронического течения носоглоточной инфекции.

Несмотря на отсутствие в настоящее время специфических методов лечения дефицита МСЛ, уточнение первичного дефекта иммунной системы может позволить вовремя начать профилактику инфекционных заболеваний, а также определиться с причинами их рекуррентного течения.

Не менее важно точное знание дефекта при развитии тяжелых форм инфекционных заболеваний. В случае дефекта МСЛ при критической ситуации для замены компонентов комплемента возможно использование свежезамороженной плазмы.

Требуются дальнейшие исследования по определению частоты встречаемости дефицита МСЛ и других генетических дефектов и их роли в формировании хронической ЛОР-патологии для уточнения возможностей профилактики тяжелого и рецидивирующего течения носоглоточных инфекций.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: работа поддержана грантом РФФИ 20-45-01005.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: the research was supported by the Russian Science Foundation grant 20-45-01005.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Levina A.S.  0000-0003-0470-0672

Suspitsin E.N.  0000-0001-9764-2090

Skripchenko N.V.  0000-0001-8927-3176

Strekalov D.L.  0000-0002-1465-3286

Goleva O.V.  0000-0003-3285-9699

Литература

1. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. Журнал инфектологии. 2017; 9 (1): 40–46.
2. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 3: 51–57.
3. Иммунология: учебник. Хаитов Р.М., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 320.
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2020; 40 (1): 24–64.
5. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed PID diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27: 497–502.
6. Тузанкина И.А., Дерябина С. С., Болков М.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Российская академия наук, 2018: 175.
7. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. *ЖМФ-центры в России. Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (6): 73–77.
8. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 1 (3): 52–58.
9. Wagstrom P, Bengner M, Dahle C, Nilsson-Augustinsson A, Neumark T, Brudin L, et al. Does the frequency of respiratory tract infections help to identify humoral immunodeficiencies in a primary health-care cohort? *Infect. Dis. (Lond.)*. 2015; 47 (1): 13–19.
10. Dinasarapu AR, Chandrasekhar A, Fujita T, Subramaniam S. Mannose/mannan-binding lectin. *UCSD Molecule Pages.* 2013; 2 (1): 8–18.
11. Абатуров А.Е. Опсонизирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта. Здоровье ребенка. 2010; 6 (27): 104–108.
12. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (11): 1496–1505.
13. Rantala A, Lajunen T, Juvonen R, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Peitso A, et al. Mannose-Binding Lectin Concentrations, MBL2 Polymorphisms, and Susceptibility to Respiratory Tract Infections in Young Men. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (8): 1247–1253.
14. Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В. Дефицит маннозсвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта. Пульмонология. 2016; 26 (6): 748–752.
15. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun.* 2006; 7 (2): 85–94.
16. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ.* 1997; 314: 1229–1232.
17. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, et al. Low serum mannosebinding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 510–516.
18. Lundbo LF, Harboe ZB, Clausen LN, Hollegaard MV, Sørensen HT, Hougaard DM, et al. Mannose binding lectin gene, MBL2, polymorphisms are not associated with susceptibility to invasive pneumococcal disease in children. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (4): e66–71.
19. Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel H, Klein NJ, Turner MW. Mannose-Binding Lectin Binds to a Range of Clinically Relevant Microorganisms and Promotes Complement Deposition. *Infect. Immun.* 2000; 68 (2): 688–693.
20. Chen N, Zhang X, Zheng K, Zhu L, Zhang N, Liu L, et al. Increased risk of Group B Streptococcus causing meningitis in infants with mannose-binding lectin deficiency. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018; 25 (3): 384.e1–384.e3.
21. Левина А.С., Голева О.В., Суспицын Е.Н., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н., Скрипченко Е.Ю. Полиморфизм клинических проявлений иммунодефицита у детей с мутациями в гене *TNFRSF13B*. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97 (4): 110–115.