

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104

Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай

Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Н.Г. Ускова, Г.В. Терещенко, Н.Б. Кузьменко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Хроническая гранулематозная болезнь – первичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением кислородозависимых механизмов фагоцитоза, так как при мутациях в генах, кодирующих белки НАДФН-оксидазного комплекса, происходит нарушение респираторного взрыва. Клинические проявления этой болезни – рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, а также развитие гранулематозных осложнений вследствие дефекта аутофагии, сопровождающееся повышением уровня интерлейкина-1 в крови. Лечение данного заболевания заключается в постоянной профилактической противомикробной терапии, а также специфической терапии для лечения гранулематозных осложнений. При этом единственным радикальным методом лечения этого заболевания считается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного родственного или неродственного донора. В статье представлен клинический случай манифестации X-сцепленной формы хронической гранулематозной болезни с гранулематозных проявлений при отсутствии инфекционного анамнеза. Родители дали согласие на использование информации ребенка в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: хроническая гранулематозная болезнь, ХГБ, CYBB, НАДФН-оксидазный комплекс, респираторный взрыв, тест с родамином, гранулематозное воспаление

Юхачева Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 99–104.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104

Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease: a clinical case report

D.V. Yukhacheva, D.E. Pershin, N.G. Uskova, G.V. Tereshchenko, N.B. Kuzmenko

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Chronic granulomatous disease is a primary immunodeficiency, characterized by a violation of the oxygen-dependent mechanisms of phagocytosis. Mutations in the genes encoding proteins of the NADPH-oxidase complex lead to a violation of the respiratory burst. Clinical manifestations are recurrent bacterial and fungal infections, and the development of granulomatous complications due to a defect in autophagy, accompanied by an increase in the level of interleukin-1 in the blood. The treatment of this disease is continuous preventive antimicrobial therapy, and specific therapy for the treatment of granulomatous complications. Hematopoietic stem cell transplantation from an allogeneic or unrelated donor is currently considered to be only radical treatment for CGD. This article presents a clinical case of the manifestation of an X-linked form of chronic granulomatous disease with granulomatous manifestations in the absence of an infectious history. Parents patient agreed to use personal data in research and publications.

Key words: chronic granulomatous disease, CGD, CYBB, NADPH - oxidase complex, respiratory burst, rhodamine test, granulomatous inflammation

Yukhacheva D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 99–104.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104

В 1954 году С.А. Janeway с коллегами сообщили о пяти клинических случаях у детей с повторяющимися тяжелыми инфекциями, вызванными определенными бактериальными возбудителями [1]. Спустя три года ученые описали еще шесть случаев у мальчиков с рецидивирующими инфекциями легких, лимфатических узлов и кожи, сопровождающихся гранулематозным поражением [2, 3]. Учитывая клинические проявления и высокую смертность в течение первых 10 лет жизни, данное

состояние было названо «фатальной гранулематозной болезнью детского возраста» [2]. Сегодня, после 60 лет исследований, это заболевание известно как «хроническая гранулематозная болезнь» (ХГБ) – первичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением работы никотинамидадениндиндифосфат-нуклеотид (НАДФН)-оксидазного комплекса, которое приводит к дефекту киллинга бактериальных и грибковых микроорганизмов, а также развитию гранулематозных осложнений [4].

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 29.09.2019

Принята к печати 28.10.2019

Контактная информация:

Юхачева Дарья Валерьевна, врач – аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yukhachevad@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 29.09.2019

Accepted 28.10.2019

Correspondence:

Daria V. Yukhacheva, MD, Department of Clinical Immunology of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: yukhachevad@gmail.com

В течение многих лет складывалось представление о X-сцепленном наследовании данного заболевания. С 1980-х годов установлена генетическая основа ХГБ: наиболее частая форма – связанная с X-хромосомой и обусловленная мутацией в гене *CYBB*, который кодирует белок gp91phox; остальные формы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования и возникают из-за мутаций генов *CYBA*, *NCF2*, *NCF1* или *NCF4*, кодирующих соответственно p22phox, p67phox, p47phox и p40phox (таблица 1) [5]. Эти пять субъединиц – три цитозольные (p47phox, p67phox и p40phox) и две мембраносвязанные (gp91phox и p22phox, которые объединяются в цитохром b558) – образуют НАДФН-оксидазный комплекс. В процессе фагоцитоза происходит активация данного комплекса, во время которой цитоплазматические компоненты мигрируют к цитохрому b558; как только все субъединицы объединятся, образуется активный фермент, приводящий к развитию респираторного (кислородного) взрыва (рисунок 1) [6].

Таблица 1

Классификация хронической гранулематозной болезни в зависимости от генетического дефекта

Table 1

Classification of chronic granulomatous disease

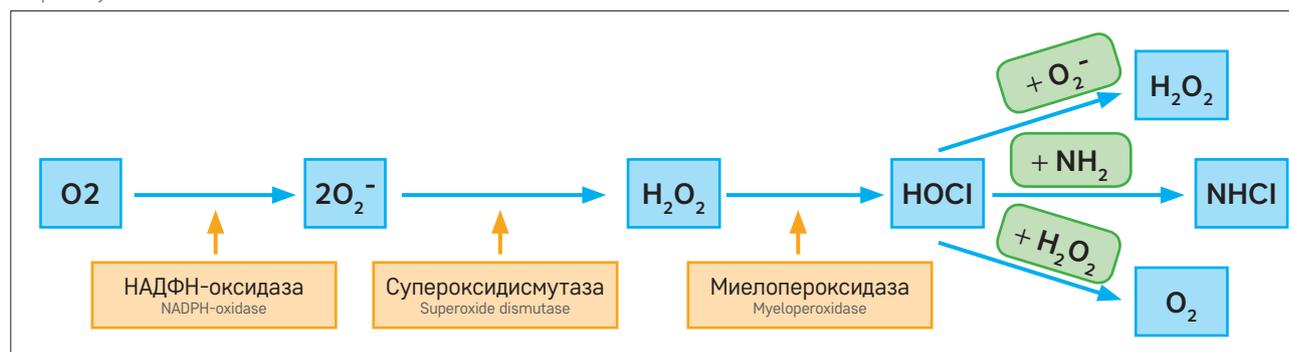
Тип наследования Mode of Inheritance	Ген Gene	Белок Protein
X-сцепленный X-linked	<i>CYBB</i>	gp91phox цитохрома b558 gp91phox – cytochrome b558
Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	<i>CYBA</i>	p22phox цитохрома b558 p22phox – cytochrome b558
	<i>NCF2</i>	p67phox цитозольного компонента p67phox – component of cytosol
	<i>NCF1</i>	p47phox цитозольного компонента p47phox – component of cytosol
	<i>NCF4</i>	p40phox цитозольного компонента p40phox – component of cytosol

Рисунок 2

Схема респираторного взрыва

Figure 2

Respiratory burst



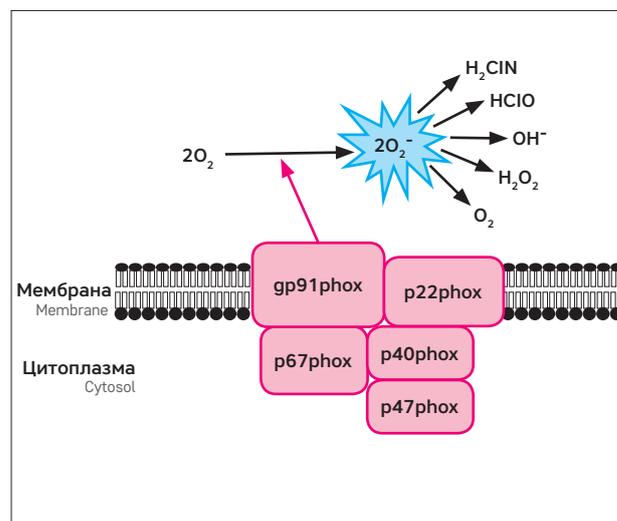
Первичный продукт, образующийся из кислорода, – супероксидный анион (O_2^-), обладающий слабым бактерицидным эффектом. Однако под действием фермента супероксиддисмутазы из него формируется перекись водорода (H_2O_2), обладающая выраженным цитотоксическим действием и приводящая к образованию других сильных окислителей – гипохлорной кислоты ($HClO$), гидроксильного радикала (OH^-), производного монохлорамина (H_2ClN) или синглетного кислорода (O_2) (рисунок 2) [7]. Все эти вещества лежат в основе кислородозависимого этапа фагоцитоза, способствуя уничтожению и перевариванию определенных видов микроорганизмов [8]. Фагоциты пациентов с ХГБ могут мигрировать в очаги инфекции, поглощать возбудителей инфекции и выделять в фагосомы переваривающие ферменты. При этом у них отсутствует механизм продукции цитотоксических метаболитов кислорода, в связи с чем невозможно уничтожение грибов и бактерий, продуцирующих каталазу [9].

Рисунок 1

Активация НАДФН-оксидазного комплекса

Figure 1

NADPH-oxidase complex activation



Таким образом, основное клиническое проявление данного заболевания – инфекции кожи, костей, лимфатических узлов, головного мозга, легких и печени, вызванные рядом бактериальных (*Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli* и др.) и грибковых (*Candida albicans*, *Aspergillus niger* и др.) возбудителей (таблица 2) [10].

В дополнение к инфекционным осложнениям характерная черта ХГБ – гранулематозное воспаление, которое может возникать в полых органах, лимфатических узлах, коже, легких и печени без течения инфекционного процесса [11]. Последние исследования свидетельствуют о том, что развитие гранулем связано с дефицитом активных форм кислорода и увеличением активации инфлассом и является проявлением гиперовоспалительной реакции с высвобождением интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [12].

Для постановки диагноза ХГБ применяют следующие лабораторные методы оценки функциональной активности нейтрофилов: хемилюминесценция нейтрофилов, исследующая продукцию активных форм кислорода [13], и тест с родамином [14]. Данный тест с помощью проточной цитометрии оценивает окислительный взрыв в гранулоцитах (CD45⁺SSChigh CD16⁺ популяция клеток) в образце цельной гепаринизированной крови после стимуляции поликлональным активатором форбол-12-мири-стат-13-ацетатом (ФМА). В присутствии ФМА в фагоците активируется НАДФН-оксидаза, которая опосредует продукцию активных форм кислорода

Таблица 2

Возбудители инфекционных осложнений у пациентов с хронической гранулематозной болезнью

Table 2
Pathogens of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease

Бактериальные возбудители Bacterial pathogens	Грибковые возбудители Fungal pathogens
<p>Грам+ бактерии: Gram-positive bacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Mycobacterium</i> (<i>M. tuberculosis</i>, <i>M. bovis</i>, <i>M. goodii</i>) • <i>Nocardia</i> (<i>N. asteroides</i>, <i>N. nova</i>, <i>N. farcinica</i>, <i>N. otitidiscaviarum</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> (<i>A. nidulans</i>, <i>A. flavus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. terreus</i>, <i>A. viridinutans</i>) • <i>Paecilomyces</i> (<i>P. variotti</i>, <i>P. lilacinus</i>) • <i>Geosmithia argillacea</i> • <i>Cephalosporium species</i> • <i>Chaetomium strumarium</i> • <i>Phialophora richardiae</i> • <i>Scedosporium apiospermum</i> • <i>Cladosporium species</i> • <i>Zygomycete species</i> • <i>Acremonium species</i> • <i>Neosartorya udagawae</i> • <i>Phellinus species</i> • <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. lusitanae</i>) • <i>Trichosporon</i> (<i>T. beigeli</i>, <i>T. inkin</i>) • <i>Arthrographis kalrae</i>
<p>Грам- бактерии: Gram-negative bacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Burkholderia</i> (<i>B. cepacia</i>, <i>B. pseudomallei</i>, <i>B. gladioli</i>) • <i>Granulibacter bethesdensis</i> • <i>Chromobacterium violaceum</i> • <i>Francisella philomiragia</i> 	

(респираторный взрыв). Продукты кислорода внутри фагоцита окисляют дигидрородамин-123 (DHR123) – центральный субстрат данного функционального теста и превращают его в флуоресцентный родамин-123, доступный к детекции с помощью проточного цитофлуориметра.

Основная опция терапии ХГБ – постоянная профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия [15], а также специфическое лечение гранулематозных осложнений [16]. При лечении гранулем долгое время применяют глюкокортикостероидные средства, что приводит к развитию большого числа побочных эффектов и предрасполагает к развитию инвазивной суперинфекции [17, 18]. Описаны также случаи применения ингибиторов фактора некроза опухоли – эффективных противовоспалительных средств, но они значительно увеличивают риск серьезных инфекционных осложнений [19]. Последние данные о гиперовоспалительной природе гранулем с высвобождением ИЛ-1 послужили основанием для применения ингибитора рецептора ИЛ-1 (анакина), который уменьшает секрецию ИЛ-1 β и приводит к восстановлению нормальной аутофагии и постепенному улучшению клинической симптоматики в течение нескольких месяцев [20].

Тем не менее единственным радикальным методом лечения данного заболевания остается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного родственного или неродственного донора [21].

Представляем клинический случай нетипичной манифестации заболевания с гранулематозных проявлений при отсутствии инфекционного анамнеза. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М., рожден от 5-й беременности, четвертых самостоятельных срочных родов. Течение беременности – без особенностей. Рост и масса тела ребенка при рождении – в пределах нормы. В родильном доме вакцинирован БЦЖ. Из семейного анамнеза: три старшие сестры – здоровы, старший брат погиб в возрасте 3 мес. от кишечной инфекции.

С рождения из инфекционных проблем неоднократно перенес ОРВИ (в 3 мес.). Однако в возрасте 1 года на фоне полного здоровья у ребенка отмечали подъемы температуры тела до 40 °С. Амбулаторно он получал симптоматическое лечение без значимого эффекта. Через неделю мама отметила у ребенка вздутие живота.

Мальчик был госпитализирован по месту жительства с предварительным диагнозом: «Кишечная непроходимость? Острый живот? Аппендикулярный

инфильтрат?» При поступлении отмечен анемический синдром со снижением показателя гемоглобина до 62 г/л. При ультразвуковом исследовании получены данные о гепатоспленомегалии, очаговых изменениях паренхимы печени (до 3–5 мм) и селезенки (до 5 мм), гипозоночном образовании забрюшинного пространства слева размером 13 × 8 мм.

По результатам обследования ребенок был направлен на госпитализацию в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагнозом: «новообразование брюшной полости (нейробластома с метастазами?)». При поступлении – жалобы на ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр (в течение последних 2–3 недель – до 2–3 раз в сутки), купирующиеся анальгетиками. При осмотре: живот увеличен в размере за счет гепатоспленомегалии, асцита, вздут, при пальпации безболезненный. Достоверно оценить размеры и структуру печени, селезенки и забрюшинно расположенного образования невозможно из-за вздутия живота и асцита.

Лабораторно сохранялась анемия средней степени тяжести; С-реактивный белок – 123,8 мг/л (норма 0–5 мг/л). При исследовании онкомаркеров: нейронспецифическая енолаза – 21,5 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл); лактатдегидрогеназа, бета-хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин – в пределах нормы. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза отмечены увеличенные лимфатические узлы среднего и заднего средостения, конгломераты увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости и забрюшинном пространстве, гиподенсивные очаги в паренхиме селезенки, гепатоспленомегалия (рисунки 3).

После консультации онколога с целью верификации диагноза проведено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической биопсии лимфатических узлов ворот печени. По результатам

Рисунок 5

КТ-картина гранулематозных очагов до (А) и после (Б) терапии кинеретом

Figure 5

CT granulomas in the lungs before (A) and after (B) therapy with Kineret

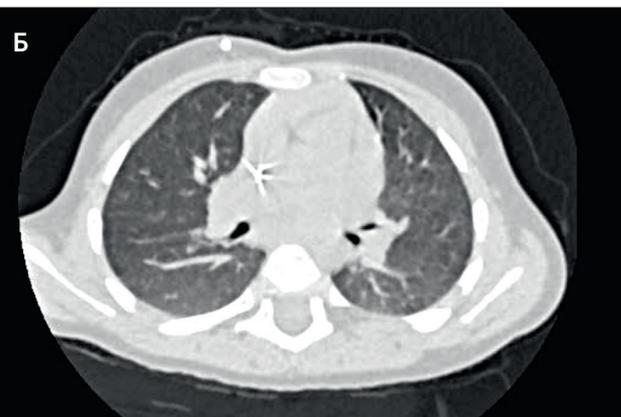
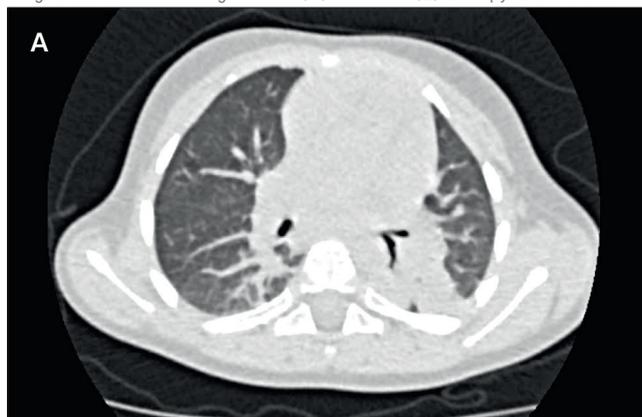


Рисунок 3

Компьютерная томография органов брюшной полости: конгломерат увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости

Figure 3

Abdomen CT: revealing lymph node conglomerate

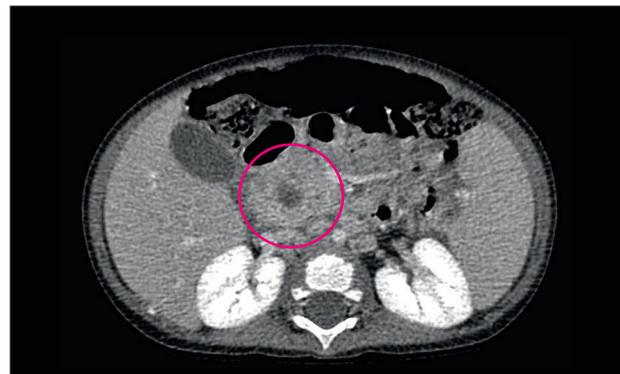
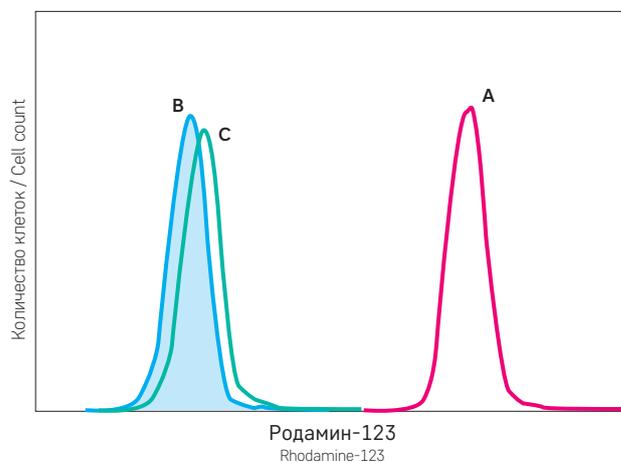


Рисунок 4

Результат теста с родамином, выполненного методом проточной цитометрии после стимуляции ФМА: пик А демонстрирует должностоящие значения флюоресценции родамина-123 (здоровый контроль); пик В – фоновую флюоресценцию в клетках, инкубированных в присутствии субстрата дигидрородамина-123, но без стимулирующего агента (отрицательный контроль); пик С – отсутствие флюоресценции в образце, указывающее на явную недостаточность НАДФН-оксидазы в популяции гранулоцитов (пациент с ХГБ)

Figure 4

The result of rhodamine test by flow cytometry after PMA-stimulated. This histogram shows: peak A – healthy control; peak B – negative control; peak C – patient with CGD



гистологического исследования выявлено неспецифическое гранулематозное некротизирующее поражение немикобактериальной природы.

По рекомендации иммунолога выполнен функциональный тест с родамином: выявлено снижение образования продукта флуорогенного субстрата (рисунок 4).

Таким образом, по совокупности данных семейного анамнеза (смерть старшего брата в возрасте до 1-го года от кишечной инфекции), результатов теста с родамином, а в дальнейшем – молекулярно-генетического исследования (в гене *CYBB* обнаружена замена одного нуклеотида в экзоне 3 с.252G > A в гемизиготном состоянии) ребенку установлен диагноз «первичный иммунодефицит: хроническая гранулематозная болезнь (X-сцепленный вариант)».

При контрольном обследовании через 2 месяца выявлены гранулематозные изменения в легких. Пациенту назначена комплексная противомикробная терапия и специфическая терапия гранулематозных очагов препаратом ингибитора рецептора IL-1 (кинрет) (*ClinicalTrials.gov* ID: NCT04136028), на фоне которой в течение 2 недель отмечена стабилизация состояния и нивелирование гранулематозных очагов (рисунок 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали случай X-сцепленной формы хронической гранулематозной болезни с нетипичной манифестацией – развитие гранулематозного воспаления на фоне отсутствия инфекционного анамнеза, что потребовало оперативного вмешательства для уточнения диагноза. Назначение специфической терапии способствовало стабилизации состояния ребенка и возможности проведения аллогенной ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yukhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kuzmenko N.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Хроническая гранулематозная болезнь – один из частых видов первичных иммунодефицитов: по данным мировой литературы, частота встречаемости ХГБ – 1:200 000 новорожденных [22], однако, по данным различных регистров, может быть выше [23]. Наиболее частым симптомом принято считать инфекционные проявления. Однако знание наиболее опасных возбудителей инфекций при ХГБ, современные бактериологические методы, широкий спектр противомикробных средств помогают контролировать большинство инфекционных процессов, в то время как воспалительные, в первую очередь гранулематозные осложнения ХГБ, отличаются гиподиагностикой, их лечение – проблема, до конца не решенная.

Сложность диагностики гранулем при ХГБ заключается в том, что их локализация в легких, печени, желудочно-кишечном тракте и лимфатических узлах не имеет специфических особенностей при инструментальных методах визуализации и диагностируется лишь при проведении биопсии соответствующих очагов. При этом нередко дифференциальный диагноз проводится не только с инфекционными, но и онкологическими заболеваниями, особенно когда гранулематозные проявления еще не сопровождаются инфекционной симптоматикой.

Вопрос терапии гранулематозных осложнений также остается открытым. По мнению многих авторов, применение стероидов – стандарт лечения гранулем при ХГБ. Однако очевидно, что длительный прием ГКС сопряжен с развитием побочных эффектов, в том числе с увеличением риска инфекционных осложнений.

В недавних исследованиях на мышинных моделях и клетках пациентов с ХГБ продемонстрировано, что дефект аутофагии вследствие уменьшения продукции активных форм кислорода у пациентов с ХГБ ведет к увеличению синтеза ИЛ-1 β , что нередко приводит к состоянию хронического воспаления. При этом активация каспазы-1 и секреция ИЛ-1 β из моноцитов пациентов были повышены до развития симптомов и еще значительно повысились при наличии гранулематозных осложнений [24].

Таким образом, терапия гранулематозного воспаления с применением ингибиторов провоспалительных цитокинов – в первую очередь ИЛ-1 – логичное следствие данных находок. Эффективное использование ингибитора рецептора ИЛ-1 кинерета описано ранее при гранулематозном поражении желудочно-кишечного тракта [25]. Данный клинический пример демонстрирует эффективность ингибитора ИЛ-1 и при лечении гранулем других органов при ХГБ.

Литература

- Janeway C.A., Craig J., Davidson M., Downey W., Gitlin D., Sullivan J.C. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic non-specific infection. *Am J Dis Child* 1954; 88: 388–92.
- Bridges R.A., Berendes H., Good R.A. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child* 1959; 97: 387–408.
- Landing B.H., Shirkey H.S. A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics* 1957; 20: 431–8.
- Seger R.A. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68 (11): 334–40.
- Rider N.L., Jameson M.B., Creech C.B. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S2–S5.
- Segal B.H., Leto T.L., Gallin J.I., Malech H.L., Holland S.M. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000; 79: 170–200.
- Harrison R.E., Touret N., Grinstein S. Microbial killing: oxidants, proteases and ions. *Curr Biol* 2002; 12: 357–9.
- Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 820–32.
- Meischl C., Roos D. The molecular basis of chronic granulomatous disease. *Springer Semin Immunopathol.* 1998; 19: 417–34.
- Jennifer W.L., Steven M.H. Chronic granulomatous disease. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. Initial Posting: 09.082012; Last Update: 11.02.2016.
- Segal A.W. The NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *Mol Med Today* 1996; 2 (3): 129–35.
- Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D., Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol* 2012; Article ID 252460. Published online 25.07.2011.
- Allen R.C., Stjernholm R.L., Reed M.A., Harper T.B., Gupta S., Steele R.H., Waring W.W. Correlation of metabolic and chemiluminescent responses of granulocytes from three female siblings with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 136: 510–8.
- Emmendorffer A., Hecht M., Lohmann-Matthes M.L., Roesler J. A fast and easy method to determine the production of reactive oxygen intermediates by human and murine phagocytes using dihydrorhodamine 123. *J Immunol Methods* 1990; 131 (2): 269–75.
- Slack M.A., Thomsen I.P. Prevention of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S25–S30.
- Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S18–S24.
- Kobayashi S., Murayama S., Takanaishi S., Miyatsuka S., Fujita T., Ichinohe S., et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatrics* 2008; 167 (12): 1389–94.
- Vinh D.C., Freeman A.F., Shea Y.R., Malech H.L., Abinun M., Weinberg G.A., Holland S.M. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (6): 1411–3.
- Uzel G., Orange J.S., Poliak N., Marciano B.E., Heller T., Holland S.M. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (12): 1429–34.
- van de Veerdonk F.L., Dinarello C.A. Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy* 2014; 10 (6): 1141–2.
- Seger R.A. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30 (2): 195–208.
- Kuhns D.B., Alvord W.G., Heller T., Feld J.J., Pike K.M., Marciano B.E., et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (27): 2600–10.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 24–31.
- Meissner F., Seger R.A., Moshous D., Fischer A., Reichenbach J., Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease *Blood* 2010; 116 (9): 1570–3.
- de Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S., et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(9): 3526–31.