

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования

Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, Е.А. Викторова, Д.В. Юхачёва, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.Ю. Щербина

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

Первичные иммунодефициты (ПИД) обусловлены дефектами в генах, контролирующими работу иммунной системы. Мутации могут возникать *de novo* или передаваться по наследству. Частота семейных случаев ПИД варьирует в различных популяциях и зависит от множества факторов. Целью данного исследования стал анализ семейных случаев ПИД пациентов детского возраста НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Ретроспективно проанализированы 1075 детей с генетически подтвержденным диагнозом ПИД. У 146 детей выявлен хотя бы 1 родственник с тем же диагнозом, мутации локализованы в 31 гене, ответственном за развитие ПИД. Частота семейных случаев составила 13,6%. Доля семей, где больны 2 детей и более, составила 5,4%. В семьях с больными сиблингами преобладают ПИД с аутосомно-рецессивным типом наследования, при этом в большинстве случаев родители не являются кровными родственниками. Пациенты, рожденные от близкородственного брака, составляют 3% от общей когорты. В семьях, где больны и взрослый, и ребенок, преобладают ПИД с аутосомно-доминантным типом наследования. Принимая во внимание высокую частоту семейных случаев, всем родителям пациентов и взрослым детородного возраста с ПИД показано семейное генетическое консультирование в кратчайшие сроки после постановки диагноза. Для пациентов с генетически неverified диагнозом ПИД показан незамедлительный поиск молекулярно-генетической причины заболевания для возможности проведения пренатальной/преимплантационной диагностики в семьях и обследования кровных родственников.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, генетические дефекты, семейные случаи, сиблинги, близкородственный брак, семейное генетическое консультирование, пренатальная/преимплантационная диагностика

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 125–133. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

Analysis of familial cases of primary immunodeficiency in the context of genetic counseling

N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, A.L. Kozlova, E.V. Deripapa, E.A. Viktorova, D.V. Yukhacheva, E.V. Raykina, D.E. Pershin, A.Yu. Shcherbina

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

Primary immunodeficiencies (PID) are caused by defects in genes of immune system. The mutations may occur *de novo* or can be inherited. The frequency of familial PID cases varies in different populations and depends on multiple factors. The aim of this study was to analyze familial PID cases among pediatric patients from NMRCPHOI D. Rogachev. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. 1075 children from 1020 families with molecular PID diagnosis were analyzed retrospectively. One hundred and forty-six children had at least one relative with the same disorder; mutations were identified in 31 PID's genes. The frequency of familial cases was 13.6%. The proportion of families with two or more affected children was 5.4%. Patients born in a consanguineous marriage made up 3% of the observed children. Autosomal dominant PID were typical for families with affected adult relatives. Because of the high amount of familial cases, all parents of children with PID as well as adult PID patients of childbearing age should seek a familial genetic counselling immediately after the corresponding diagnosis. Patients whose PID diagnosis has not been genetically verified, should be urgently tested to find an underlying molecular genetic cause of the disease. Prenatal/preimplantation diagnostic and screening of their close relatives are very important in these families.

Key words: primary immunodeficiency, genetic defects, familial cases, siblings, consanguineous marriage, familial genetic counseling, prenatal/preimplantation diagnosis

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 125–133. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2021
Принята к печати 22.09.2021

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна, канд. мед. наук, заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: plunge@list.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.09.2021

Accepted 22.09.2021

Correspondence:

Natalia B. Kuzmenko, cand. med. sci., Head of the Department of Epidemiology and Monitoring of Immunodeficiencies, an allergist-immunologist at the Outpatient Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: plunge@list.ru

Известно, что причиной развития первичных иммунодефицитов (ПИД) являются дефекты различных генов, участвующих в работе иммунной системы [1]. Мутации могут быть унаследованы или возникают *de novo* [2, 3]. В связи с этим наличие семейного анамнеза у пациента с ПИД не является редкостью и требует тщательного анализа для выявления родственников со стертыми формами заболевания, обследования родственных доноров для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также для консультирования семей о возможности рождения здоровых детей при использовании пренатальной и преимплантационной диагностики.

Большинство ПИД являются моногенными и наследуются по одному из трех типов: аутосомно-рецессивному (АР), Х-сцепленному рецессивному (Х-сц) и аутосомно-доминантному (АД). В зависимости от типа наследования и других генетических феноменов (неполная пенетрантность гена, неслучайная Х-инактивация и др.) кровные родственники пациента – носители мутантных генов – могут иметь стертые формы болезни, иногда диагностированные лишь во взрослом возрасте [1, 3].

На сегодняшний день существуют различные подходы для определения генетических дефектов моногенных заболеваний, включая ПИД, в пренатальном и преимплантационном периодах [4–6].

В данной статье мы публикуем данные о семейных случаях среди пациентов с ПИД из когорты детей, наблюдаемых в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ данных 1075 пациентов детского возраста из 1020 семей с диагнозом ПИД, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с января 2012 г. по июль 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) пациенты с наличием сиблинга детского возраста с ПИД; 2) пациенты с наличием кузенов детского возраста с ПИД; 3) пациенты с наличием хотя бы 1 взрослого (кровного) родственника с ПИД. Случаи, в которых у ребенка с ПИД был хотя бы 1 родственник с тем же диагнозом, называли семейными. Также проведен анализ семей с близкородственным браком.

Диагноз ПИД всем наблюдаемым пациентам был поставлен в соответствии с критериями ESID [7] и во всех случаях он подтвержден молекулярно-генетически. Генетическое исследование проводилось

следующими методами: прямое секвенирование по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения, включая таргетные панели известных генов ПИД и полноэкзомное секвенирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, мультиплексная амплификация, хромосомный микроматричный анализ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2015 (“Addinsoft”, Франция). Для характеристики данных применяли методы описательной статистики. Для выборок с нормальным распределением использованы среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения возраста постановки диагноза применяли U-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

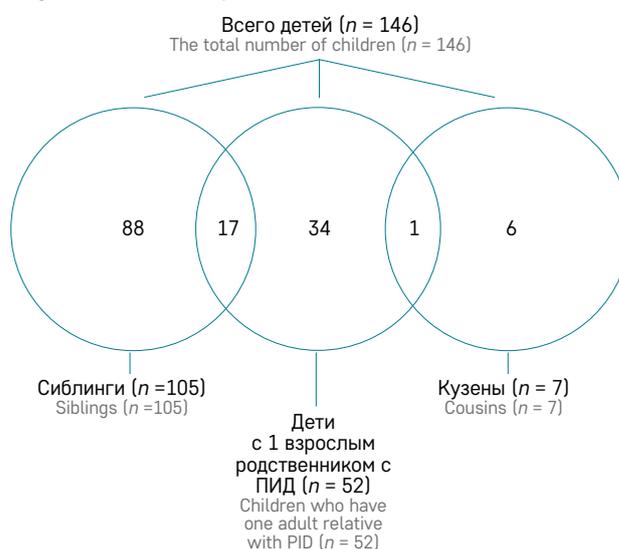
Семейные случаи среди пациентов с первичным иммунодефицитом

Анализируя семейный анамнез 1075 детей с ПИД, оказалось, что 146 из них имеют хотя бы 1 родственника с тем же заболеванием. Таким образом, частота семейных случаев в наблюдаемой нами когорте пациентов с ПИД детского возраста составила 13,6%, мутации локализованы в 31 гене, ответственном за развитие ПИД.

Больных сиблингов имели 105/146 пациентов из 52 семей. Дополнительно 17 из них имели взрослых родственников с ПИД. Еще у 34 детей из общей когорты пациентов, которые не имели братьев и сестер, были выявлены взрослые родственники с ПИД. Двоюродными братьями приходились друг другу 6 пациентов, 1 был кузеном 3 сиблингов из 1 семьи, в которой ПИД болен 1 взрослый (рисунки 1). Доля

Рисунок 1
Распределение семейных случаев ПИД по возрасту и степени родства

Figure 1
The distribution of familial cases of PID by age and the degree of relationship



семей, где больны 2 детей и более, составила 5,4% (55/1020).

Семьи с больными сиблингами

В 51/52 семье были больны по 2 сиблинга, в 1 семье – 3 сиблинга. У 105 пациентов данной группы были выявлены 25 генетических вариантов ПИД.

Наибольшее число больных сиблингов выявлено среди пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (ген *WAS*) – 14 человек из 7 семей (13,3% пациентов данной группы). Следующими по частоте (по 4 семьи каждое) оказались такие заболевания, как синдром дефицита мевалонаткиназы (ген *MVK*), синдром Луи–Бар (ген *ATM*), наследственный ангионевротический отек (НАО) 1-го типа (ген *SERPING1*) и семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) (ген *MEFV*). Синдром Ниймеген с известной «славянской» мутацией в гене *NBN* был диагностирован в 3 различных семьях. Также нами выявлено по 2 семьи с больными сиблингами, страдающими X-сцепленной агаммаглобулинемией, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1-го типа, синдромом Швахмана–Даймонда, ПИД с дефектом *STAT1 GOF*, X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью и дефицитом *DOCK8* с нарушениями в генах *BTK*, *SH1D1A*, *SBDS*, *STAT1*, *CYBB* и *DOCK8* соответственно. Кроме того, мы наблюдаем по 1 семье, где больны 2 детей с мутациями в еще 12 генах – *DCLRE1C*, *LIG4*, *STXBP2*, *RAB27A*, *AIRE*, *FAS*, *CARMIL2*, *NBAS*, *PSPTIP1*, *IL12RB1*, *NLRP3*, *COPZ1*. В 2 семьях выявлено по 2 детей с *del22q11.2* и клиническими проявлениями синдрома ДиДжорджи.

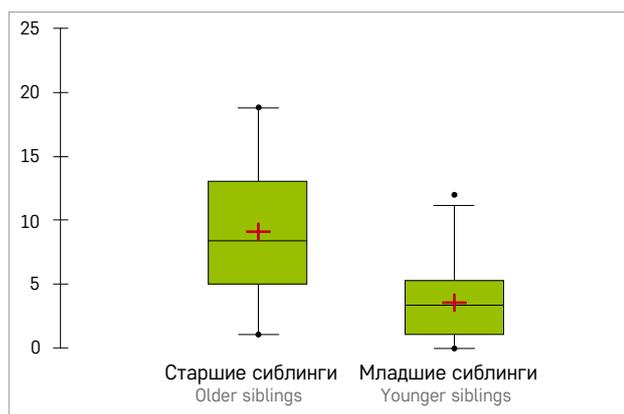
Средний возраст постановки диагноза ПИД старших детей в семьях с больными сиблингами составил $9,1 \pm 4,89$ года, младших детей – $3,6 \pm 3,0$ года ($p < 0,0001$).

Рисунок 2

Возраст постановки диагноза ПИД у старших и младших сиблингов
Плюсами обозначено среднее значение, горизонтальными чертами внутри боксов – медиана

Figure 2

Age of diagnosis of PID in older and younger siblings
Pluses represent the mean and horizontal lines inside the boxes represent the median



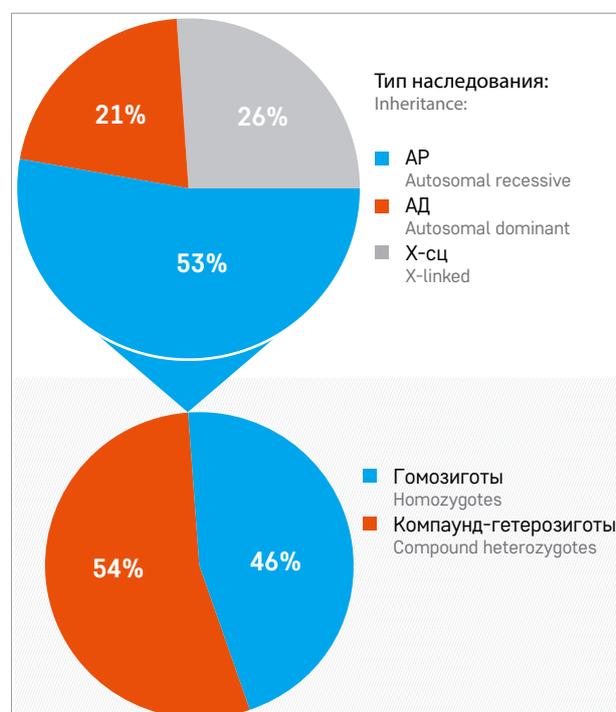
В контексте типов наследования наибольшую долю в 1-й группе составляют пациенты с ПИД, наследуемым АР-путем, – 53% (56/105), 26% (27/105) больных имели тип наследования Х-сц, еще 21% АД-тип наследования. Интересно, что среди 56 пациентов с АР-типом наследования у 30 (54%) детей из 15 семей мутации в генах ПИД встречались в компунд-гетерозиготном состоянии и у 26 (46%) детей из 13 семей – в гомозиготном состоянии (рисунок 3).

Рисунок 3

Доля ПИД с различными типами наследования и доля гомо- и компунд-гетерозиготных мутаций при АР-типе наследования среди семей с больными сиблингами

Figure 3

The distribution of inheritance patterns of PIDs; the percentage of homozygous and compound heterozygous mutations in case of autosomal recessive inheritance in families with affected siblings



Среди 13 семей, где мутации встречались в гомозиготном состоянии, родители сообщили о близкородственном браке в 6 случаях: 2 семьи с больными сиблингами и дефектами в гене *DOCK8*, 2 семьи, где по 2 сиблинга с синдромом Луи–Бар и гомозиготными мутациями в гене *ATM*, по 1 семье с дефектами в генах *CARMIL2* и *IL12RB1*. В оставшихся 7 семьях встречались известные мутации в генах *MEFV* (M694V), *NBN* (c.657_661delACAAA) и *AIRE* (R257X), в 1 из 7 семей у 2 детей обнаружена гомозиготная мутация в новом гене *COPZ1*, родители близкородственный брак отрицают.

Семьи с близкородственными браками

Помимо 6 вышеописанных семей с близкородственными браками, где больны по 2 сиблинга, еще

21 ребенок с ПИД рожден от кровнородственных родителей. Таким образом, среди когорты наших пациентов выявлены 33 пациента с ПИД из 27 семей с близкородственными браками и мутациями в 20 известных генах иммунодефицитов, что составляет 3% (33/1075) среди всех наблюдаемых пациентов с известным генетическим дефектом. В 6 семьях у 8 пациентов мутации были обнаружены в гене *ATM*, еще в 2 семьях у 4 пациентов – в гене *DOCK8*. По 2 детей с мутациями в гене *CYBA* были из разных семей. Еще в 2 семьях с мутациями в генах *CARMIL2* и *IL12RB1* – по 2 сиблинга. В остальных 15 семьях подтверждены мутации в генах *IL7RA*, *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *NBN*, *SMARCA1*, *STAT1*, *DNASE2*, *MEFV*, *MVK*, *IL2RG*, *BTK*, *CTLA4*, *STAT3 GOF*, *DNASE1*.

ПИД с АР-типом наследования имели 88% (28/33) детей, рожденных от близкородственного брака. Но также встречались ПИД с другими типами наследования – АД в 2 семьях и Х-сц также в 2 семьях.

Семьи с кузенами, больными первичным иммунодефицитом

Из общей когорты пациентов с ПИД в 3 семьях мы наблюдаем по 2 больных кузена (дефекты в генах *WAS*, *XIAP*, *BTK*), еще в 1 семье с мутацией в гене *WAS* и клиническими проявлениями легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича – 4 больных мальчика: 3 сиблинга и их кузен, а также их общий дедушка по материнской линии. Носительство патогенной мутации обнаружено у обеих матерей мальчиков и у девочки в семье с одним больным ребенком (рисунки 4).

Рисунок 4

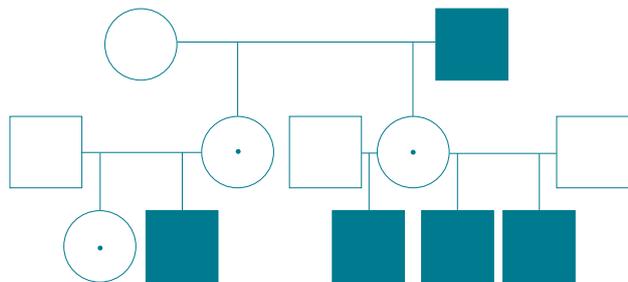
Семейное древо семьи с мутацией в гене *WAS* (синдром Вискотта–Олдрича).

Квадратами обозначены лица мужского пола, кругами – женского. Закрашенными квадратами обозначены пациенты с синдромом Вискотта–Олдрича, кругами с точкой посередине – женщины-носители патогенных мутаций

Figure 4

A pedigree of a family with a mutation in the *WAS* gene (Wiskott–Aldrich syndrome)

Squares represent males, circles represent females. Filled squares represent patients with Wiskott–Aldrich syndrome, circles with a dot in the middle represent females carrying pathogenic mutations



Дети с первичными иммунодефицитами, имеющие хотя бы 1 больного взрослого родственника

У 52 детей из 42 семей с генетически подтвержденным ПИД обнаружен хотя бы 1 взрослый

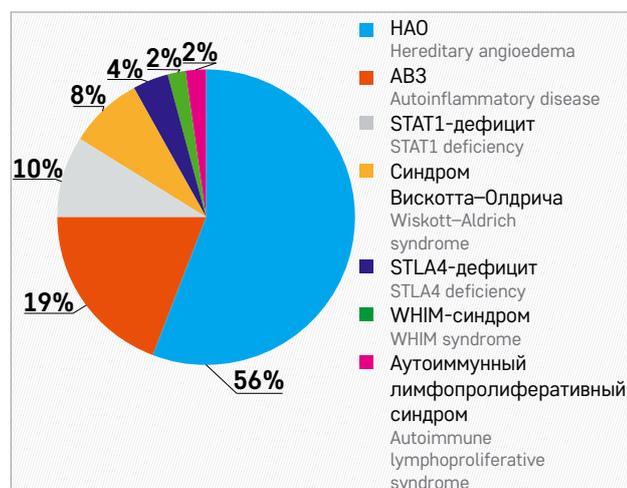
родственник с тем же генетическим дефектом и клиническими проявлениями заболевания. У 56% (29/52) детей из этой группы было обнаружено 33 взрослых родственника с НАО 1-го и 2-го типов. В 8 семьях с детьми с НАО заболевание встречалось у 2 взрослых, в остальных 17 семьях болен только 1 взрослый. У 19% (10/52) детей выявлены взрослые родственники с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ): проявлениями CAPS-синдрома (3 семьи с мутациями в гене *NLRP3*), PAID-синдрома (2 семьи с мутациями в гене *PSTPIP1*), TRAPS-синдрома (1 семья с мутацией в гене *TNFRSF1A*), а также 1 семья с дефектом *NLRP1*, 1 семья с ССЛ и мутациями в гене *MEFV* и 1 семья с мутацией в гене *TMEM173* и клиническими проявлениями SAVI-синдрома. В 1 из семей с PAID-синдромом больны мать и 2 сиблинга. Еще в 3 неродственных семьях у 5 детей с активирующими мутациями в гене *STAT1* выявлены взрослые родственники с клиническими проявлениями заболевания, что составило 9% (5/52) от числа детей, имеющих взрослого родственника с ПИД. В 1 семье синдром Вискотта–Олдрича в легкой форме с подтвержденной мутацией в гене *WAS* выявлен у дедушки 3 больных сиблингов и их кузена (рисунки 4), доля этих детей составила 8%. У 2 (2%) детей из неродственных семей диагностированы взрослые родственники с клинической картиной CTLA4-недостаточности. Еще в 2 различных семьях, где наблюдалось по 1 ребенку с мутациями в генах *CXCR4* и *FAS*, были поставлены соответствующие диагнозы ПИД взрослым пациентам, их доля составила по 2% (рисунки 5). В 40/42 (95%) семьях заболевания имели АД-тип наследования. В 1 семье с синдромом Вискотта–Олдрича, описанной выше, наблюдался тип наследования ПИД Х-сц. Еще в 1 семье, где ребенок и мать страдают ССЛ, – АР-тип наследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным различных источников, от 4 до 50% пациентов с ПИД имеют родственников с тем же заболеванием [8–15]. Мы проанализировали большую группу детей с хорошо охарактеризованными генетическими дефектами в генах ПИД и известным семейным анамнезом, где частота семейных случаев составила 13,6%. Однако сравнение с другими популяциями может быть неоднозначным, так как данные о семейных случаях представлены лишь в небольшом числе публикаций и получены либо в рамках исследований больших регистров, куда входят пациенты без генетически подтвержденных ПИД, либо в анализе небольших групп больных. Например, в китайское исследование J. Wu и соавт. вошли всего 112 детей с ПИД, 17,8% которых имели семейный анамнез [15].

Рисунок 5
Доля ПИД, при которых в семье помимо ребенка болен хотя бы 1 взрослый родственник

Figure 5
The distribution of familial PID cases with at least one affected adult relative



В работе S.M. El-Helou и соавт., где проведен анализ 2453 пациентов немецкого регистра, семейные случаи составили 21%. Однако анализируемая когорта включала пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и другими гуморальными дефицитами без известного генетического дефекта, частота семейных случаев среди пациентов с данным заболеванием составила 20%, тогда как среди групп с известным генетическим дефектом (хроническая гранулематозная болезнь, X-сцепленная агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром) – от 4 до 8% [13].

Кроме того, в большинстве источников обычно не представлен спектр молекулярно-генетических диагнозов в семьях, где выявлено более 1 пациента с ПИД.

Несмотря на отсутствие возможности объективного сравнения с другими популяциями, нам представляется важным обсудить данные о семейных случаях среди большой выборки пациентов с врожденными дефектами иммунной системы в российской популяции. Так, в 5,4% семей от общего числа всех семей с генетически подтвержденным ПИД обнаружено 2 больных ребенка или более (сиблинги и/или кузены). На наш взгляд, это высокий показатель, который в первую очередь говорит об отсутствии информации и/или четкого понимания у родителей ребенка с ПИД наличия врожденного заболевания в семье и вероятности рождения других детей с таким же генетическим дефектом. Кроме того, этот показатель не учитывает пациентов (в том числе погибших) и семьи с отягощенным анамнезом иммунодефицита, у которых на настоящий момент не обнаружен генетический дефект

и/или которые наблюдаются в других медицинских центрах.

Таким образом, можно предположить, что в российской популяции число семей с несколькими детьми с ПИД может оказаться выше. Наиболее вероятно, что причиной повторных случаев ПИД в российских семьях является отсутствие или недостаточное консультирование семьи врачом-генетиком или врачом-иммунологом, в том числе и о возможности проведения пренатальной или преимплантационной диагностики.

Кроме того, мы показали разницу в возрасте постановки диагноза ПИД в семьях с больными сиблингами. Несмотря на то, что средний возраст постановки диагноза ПИД среди младших сиблингов был достоверно меньше, чем среди старших, этот показатель достаточно высок [16] и говорит об отсутствии своевременной постнатальной диагностики ПИД даже в семьях с уже имеющимся больным ребенком.

Высокая частота АР ПИД в странах Ближнего Востока и Северной Африки связана с распространенностью близкородственных браков [17]. Учитывая наличие на территории Российской Федерации (РФ) регионов, где в силу исторических особенностей сохранилась традиция близкородственных браков, при анализе семейных случаев мы ожидали увидеть преобладание ПИД с АР-типом наследования и гомозиготными мутациями. Действительно, по нашим данным, частота АР ПИД составила 53% в группе сиблингов детского возраста, что выше, чем в целом в популяции пациентов регистра ПИД в РФ [18], где доля иммунодефицитов с различными типами наследования распределена относительно равномерно. Однако мы выявили менее половины гомозиготных мутаций (46%) среди всех АР ПИД в нашей группе и только 46% из них были обнаружены в семьях с близкородственным браком. Большинство пациентов (54%) с мутациями в гомозиготном состоянии выявлены в семьях, где родители не являются кровными родственниками. Это дети с синдромом Ниймеген, ССЛ, синдромом АРЕСЕС, при которых известны так называемые горячие точки, или часто встречающиеся мутации.

Делеция 5 нуклеотидов в гене *NBN* с.657_661delACAAA («славянская мутация»), которая в гомозиготном состоянии приводит к синдрому Ниймеген, связана с «эффектом основателя» и хорошо описана среди населения Восточной Европы, где частота гетерозиготного носительства в популяции славян достигает 1:154 [19]. Предположительно, хромосомы, несущие «славянскую мутацию», происходят от единого предка, и мутация с.657_661delACAAA могла возникнуть еще до разделения славян на западных и восточных. Другая теория, объясняющая

распространенность этой мутации в РФ, говорит о миграции группы западных славян-носителей на территорию современной России [20, 21]. Среди пациентов с ПИД в РФ синдром Ниймеген является одним из часто встречающихся и может быть диагностирован относительно легко [16, 18, 20].

В 2 описанных нами семьях с ССЛ, где родители не являются родственниками, наличие гомозиготной мутации M694V в гене *MEFV* также объясняется эффектом основателя. Этот феномен хорошо известен для 5 мутаций гена *MEFV* – M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q. Носительство таких мутаций распространено среди народов средиземноморского происхождения – евреев-сефадов, армян, арабов, турок [22]. Мутация M694V считается одной из самых древних, так как была обнаружена в различных исследованиях со специфическими микросателлитными гаплотипами в популяциях, которые были географически разделены на протяжении многих веков (например, североафриканские и иракские евреи, еврей-ашкенази и арабские друзья) [23–25]. В настоящее время эта мутация в гене *MEFV* широко распространена во всех популяциях. Ее частота составляет от 20 до 65%, а среди европейцев – около 30% [26]. На территории РФ носителями данной мутации часто являются представители армянской диаспоры [27, 28]. В нашем исследовании все семьи с мутациями в гене *MEFV* были представителями этой национальности.

У 2 сиблингов с APECED-синдромом от неродственных родителей гомозиготная R257X мутация в гене *AIRE* также является ожидаемой, так как известна как «горячая точка». Ее аллельная частота в российской популяции составляет 76% [29]. Однако появление в семье второго ребенка с редкой формой иммунодефицита можно объяснить отсутствием информированности родителей-носителей мутантного аллеля о рисках повторного рождения больного ребенка.

В связи с описанным выше эффектом основателя для генов *NBN* и *MEFV* и наличием «горячей точки» в гене *AIRE* неудивительно гомозиготное состояние мутаций в семьях с неродственным браком. Однако семейные случаи для таких частых и хорошо описанных в РФ ПИД, как синдром Ниймеген и ССЛ, говорят о недостаточной осведомленности врачей (прежде всего первичного звена) об этих иммунодефицитах, что неизбежно приводит к тому, что пациенты не осознают риск передачи врожденных заболеваний по наследству и повторного появления больных детей в их семьях.

Доля детей, рожденных от близкородственных браков, в анализируемой нами группе составила лишь 3% (33/1075). Этот показатель совпадает со средними данными европейских национальных реги-

стров ПИД, где кровное родство родителей представлено в 3,4% случаев [17]. В азиатских странах, где широко распространены близкородственные браки, пациенты с ПИД, рожденные от кровнородственных родителей, составляют от 20 до 7–80% [8–10, 12, 30–36].

Несмотря на разнообразие нозологических форм ПИД (20 иммунодефицитов в 27 семьях) среди пациентов от кровнородственных родителей в нашей когорте, 6 ПИД оказались из группы тяжелых комбинированных иммунодефицитов, для которых радикальным терапевтическим методом является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее даже в этой группе встречаются большие сиблинги в 2 разных семьях с мутациями в гене *DOCK8*.

Таким образом, низкая информированность пациентов о рисках повторного рождения детей с генетической патологией в сочетании с устоявшимися традициями близкородственных браков, существующими в некоторых регионах РФ, приводит к семейной трагедии.

В семьях с больными сиблингами также встречаются ПИД с другими типами наследования – АД и Х-сц. Среди АД ПИД по 2 больных детей чаще отмечены в семьях с НАО 1-го типа, что, возможно, связано с высокой частотой семейных случаев НАО в общей популяции в связи с ломкостью гена *SERPING1* и широким распространением этого иммунодефицита на территории РФ [16, 37]. Среди Х-сц ПИД больных сиблингов чаще всего имеют пациенты с синдромом Вискотта–Олдрича. Вероятно, это также связано с широкой распространенностью этого ПИД в РФ [16, 18].

Из нашей когорты пациентов отдельного внимания заслуживают 2 семьи с сиблингами с синдромом ДиДжорджи. Делеции при синдроме ДиДжорджи обычно случаются спорадически, однако, по разным данным, врожденные делеции 22q11.2 описаны у 6–28% пациентов с этим синдромом [38–42]. В исследовании С. Poirsier и соавт., включавшем большую когорту пациентов ($n = 749$) с делецией 22q11.2, 15% получили хромосомную поломку от одного из родителей, при этом 85,5% случаев от матери [43]. В исследовании D.M. McDonald-McGinn и соавт. сообщалось о наследовании делеции 22q11.2 в 6–10% наблюдений. В большинстве случаев было отмечено возникновение мутации *de novo* вследствие перестройки в процессе спермато- или овогенеза [44].

Также было отмечено, что скорость рекомбинации у женщин в области 22q11.2 была примерно в 1,6–1,7 раза выше, чем у мужчин. Это позволяет предположить, что для данной области генома характерна высокая скорость мейотической рекомбинации,

а также наличие других специфических особенностей региона 22q11.2, что может являться причиной более частого происхождения делеции от матери, чем от отца [45].

В одной из наблюдаемых нами семей с синдромом Диджорджи дети являются сиблингами по матери (единоутробными), однако делеция 22q11.2 у нее не обнаружена. Вероятно, в этой ситуации мать имеет гонадный мозаицизм, когда в клетках крови мутация не определяется, однако из-за наличия в овоцитах может передаваться потомкам. Во второй семье, где оба ребенка от общих родителей, носительство которых не подтверждено, без дополнительных исследований невозможно установить, кто из них имеет мозаицизм. Однако, учитывая литературные данные и описанные выше примеры, можно говорить о наличии гонадного мозаицизма, характерного для АД-типа наследования в семьях пациентов с синдромом Диджорджи. В связи с этим необходимо проводить обследование родителей пациентов с синдромом Диджорджи на предмет определения носительства, а также пренатальную/преимплантационную диагностику в семьях, где встречался пациент с этим синдромом – так же, как и при точечных повреждениях генов ПИД.

В нашей когорте отмечена небольшая группа детей, приходящихся друг другу двоюродными братьями, с клиническими проявлениями ПИД с Х-сц типом наследования – синдром Вискотта–Олдрича, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа, Х-сцепленная агаммаглобулинемия. Несмотря на то, что эта группа представлена всего 7 пациентами из 4 различных семей, в 1 из которых еще 3 больных сиблинга с синдромом Вискотта–Олдрича, наличие таких семейных случаев говорит о необходимости обследования двоюродных братьев пациента с ПИД и определения носительства сестер матери и больного в семьях с Х-сц ПИД.

Все ПИД у взрослых родственников в анализируемой группе детей за исключением 2 случаев иммунодефицита – легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича и ССЛ – имеют АД-тип наследования, для которого характерна неполная пенетрантность гена [1, 3, 46]. Часто это приводит к более мягкому фенотипу и старту ПИД в более позднем, иногда взрослом, возрасте. Среди взрослых родственников с ПИД в нашей когорте не только родители, но и другие кровные родственники – бабушки, дедушки, дяди пациентов детского возраста. Все пациенты взрослого возраста, за исключением пациентки с дефектом *STAT1 GOF*, получили свой диагноз после 18 лет, несмотря на то, что в 100% случаев начало клинических проявлений пришлось на детский возраст.

Неудивительно, что в этой группе наибольшая доля детей, у которых есть хотя бы 1 взрослый родственник с ПИД, обнаружена среди пациентов с

НАО 1-го и 2-го типов (53%), для которого описано большое число семейных случаев. Также мы наблюдаем семьи, где по 2 больных взрослых имеют генетически подтвержденный диагноз НАО. Также неудивительно, что 2-е место по частоте семей с больными взрослыми занимают АВЗ, и среди них лидируют пациенты с CAPS-синдромом, при котором отмечается различная степень проявления фенотипа при мутациях в гене *NLRP3* [47, 48].

Менее ожидаемым стало число семейных случаев с больными взрослыми при дефектах гена *STAT1 GOF* и *CTLA4*. Несмотря на АД-тип наследования, эти иммунодефициты редко встречаются не только в РФ, но и в других странах. Тем не менее мы наблюдаем 3 семьи с мутациями в гене *STAT1 GOF* и 2 – в гене *CTLA4*. Во всех семьях, кроме одной, взрослые получили свой диагноз ПИД после его верификации у ребенка. В 1 случае патогенная мутация была обнаружена у плода при проведении пренатальной диагностики женщине с мутацией в гене *STAT1 GOF* (по решению семьи беременность была сохранена).

Число взрослых родственников с ПИД в когорте наблюдаемых нами детей указывает на необходимость обследования кровных родственников любого возраста при обнаружении у ребенка иммунодефицита с АД-типом наследования. Также важно отметить, что причиной поздней постановки ПИД у пациентов взрослого возраста является отсутствие настороженности врачей взрослого звена относительно этой группы заболеваний из-за устоявшегося ложного мнения о том, что врожденные дефекты иммунной системы характерны в основном для детской когорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы проанализировали большую когорту пациентов детского возраста с генетически подтвержденными ПИД на предмет наличия семейного анамнеза, показав различный спектр иммунодефицитов среди больных сиблингов и в семьях, где у ребенка с ПИД есть взрослый родственник с тем же диагнозом. Однако проблема наследования ПИД актуальна и для семей, где не верифицирован генетический дефект. При недифференцированном иммунодефиците важно максимально быстро получить точный молекулярно-генетический диагноз, используя различные методы молекулярно-генетической диагностики, не только для адекватного терапевтического подхода к пациенту, но и для предоставления возможности выбора семьям, где уже рожден ребенок с ПИД. Несмотря на разнообразие генетических дефектов и фенотипических проявлений, всем пациентам с диагнозом ПИД, независимо от типа наследования и степени родства родителей, показано семейное

консультирование и проведение пренатальной или преимплантационной диагностики. Наш опыт проведения пренатальной диагностики описан ранее [49].

Врачам, которые ведут пациентов с наследственными заболеваниями, включая ПИД, важно предупреждать родителей и пациентов детородного возраста о рисках рождения больного ребенка, рекомендовать различные методы профилактики, такие как пренатальная, преимплантационная диагностика. В случае невозможности проведения такой консультации лечащим врачом необходимо направить пациента к генетику. Только совместная работа специалистов разных профилей, включая врачей первичного звена, приведет к раннему выявлению пациентов с ПИД и информированию семей о дальнейших рисках рождения больных детей, к выявлению пациентов с ПИД среди взрослых.

Таким образом, данные, полученные в результате анализа семейных случаев ПИД среди пациентов

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, затрагивают не только вопросы семейного консультирования, но и проблемы гиподиагностики и поздней постановки диагноза ПИД в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

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

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

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

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Tangye S.G., 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: 24–64.
2. Yamashita M., Inoue K., Okano T., Morio T. Inborn errors of immunity – recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen* 2021; 41 (1): 9.
3. Casanova J.L., Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol* 2018; 36: 1–12. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.008
4. Chinn I.K., Orange J.S. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16 (9): 897–909.
5. Lee W.I., Huang J.L., Yeh K.W., Cheng P.J., Jaing T.H., Lin S.J., et al. The effects of prenatal genetic analysis on fetuses born to carrier mothers with primary immunodeficiency diseases. *Ann Med* 2016; 48 (1–2): 103–10. DOI: 10.3109/07853890.2016.1140224
6. Xu C., Xu B., Huang H., Huang X., Jin F. Preimplantation genetic diagnosis for X-linked agammaglobulinemia: a case report. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1958.e5–7.
7. European Society for Immunodeficiencies. Registry Working Party Diagnosis Criteria. (2018). [Электронный ресурс] URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (accessed December 3, 2019).
8. Bousfiha A.A., Jeddane L., El Hafidi N., Benajiba N., Rada N., El Bakkouri J., et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998–2012). *J Clin Immunol* 2014; 34 (4): 459–68. DOI: 10.1007/s10875-014-0005-8
9. Aghamohammadi A., Mohammadinejad P., Abolhassani H., Mirminachi B., Movahedi M., Gharagozlou M., et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry *J Clin Immunol* 2014; 34 (4): 478–90.
10. Al-Saud B., Al-Mousa H., Al Gazlan S., Al-Ghonaïm A., Arnaout R., Al-Seraihy A., et al. Primary immunodeficiency diseases in Saudi Arabia: a tertiary care hospital experience over a period of three years (2010–2013) *J Clin Immunol* 2015; 35 (7): 651–60.
11. Wallace J.G., Tipu H.N., Stafstrom K., Alosaimi M.F., Massaad M.J., Bainter W., et al. Rethinking newborn screening for severe combined immunodeficiency: lessons from an international partnership for patients with primary immunodeficiencies in Pakistan. *Clin Immunol* 2019; 202: 29–32.
12. Naidoo R., Ungerer L., Cooper M., Pienaar S., Eley B.S. Primary immunodeficiencies: a 27-year review at a tertiary paediatric hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol* 2011; 31 (1): 99–105.
13. El-Helou S.M., Biegner A.K., Bode S., Ehl S.R., Heeg M., Maccari M.E., et al. The German National Registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* 2019; 10: 1272. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01272
14. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Grüber M., Jandus P., Duppen-thaler A., Wuillemin W.A., et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 45–50. DOI: 10.1111/cei.12661
15. Wu J., Zhong W., Yin Y., Zhang H. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr* 2019; 19: 410. DOI: 10.1186/s12887-019-1729-7
16. 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (3): 24–31.
17. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L., Yazdani R., Mohsenzadegan M., Delavari S., et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Exp Rev Clin Immunol* 2020; 16 (7): 717–32. DOI: 10.1080/1744666X.2020.180142218
18. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V., et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol* 2020; 11: 1491. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01491

19. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., Hnateyko O., Piekutowska-Abramczuk D., Krajewska-Walasek M., et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three slav populations Eur J Hum Genet 2000; 8: 900–2.
20. Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (4): 116–24.
21. Резник И.Б., Тогоев О.О., Кондратенко И.В., Пашанов Е.Д., Евграфов О.В., Тверская С.М. и др. Эффект основателя при синдроме Ниймеген. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2001; 4: 14–8.
22. Daniels M., Shohat T., Brenner-Ulman A., Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the nonAshkenazi and Ashkenazi-Jewish populations in Israel. Am J Med Genet 1995; 55: 311–4.
23. Yepiskoposyan L., Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. Eur J Hum Genet 2007; 15: 911–6.
24. Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J., Centola M., Pras E., Chae J.J., et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1999; 64: 949–62.
25. Gershoni-Baruch R., Shinawi M., Leah K., Badarnah K., Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet 2001; 9: 634–7.
26. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001; 9: 473–83.
27. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология 2018; 12 (3): 61–9.
28. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2012; 91 (5): 120–32.
29. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э.С., Караева М.А. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (обзор литературы). Проблемы эндокринологии 2015; 61 (5): 9–13. DOI: 10.14341/probl20156159-13
30. Qureshi S., Mir F., Junejo S., Saleem K., Zaidi S., Naveed A.B., et al. The spectrum of primary immunodeficiencies at a tertiary care hospital in Pakistan, World Allergy Organ J 2020; 13 (7): 100133. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100133
31. Kilic S.S., Ozel M., Hafizoglu D., Badarnah K., Brik R. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. J Clin Immunol 2013; 33 (1): 74–83.
32. Jindal A.K., Pilia R.K., Rawat A., Singh S. Primary immunodeficiency disorders in India—A situational review. Front Immunol 2017; 8: 714.
33. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Ibtihal Benhsaien, Mahlaoui Nizar, Jean-Laurent Casanova, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013 Jan;33(1):1–7.
34. Al-Herz W., Al-Ahmed M., Al-Khabaz A., Husain A., Sadek A., Othman Y. et al. The Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry 2004–2018. Front Immunol 2019; 10: 1754.
35. Ehlayel M.S., Bener A., Laban M.A. Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar. J Clin Immunol 2013; 33 (2): 317–24.
36. Mellouli F., Mustapha I.B., Khaled M.B., Besbes H., Ouederni M., Mekki N., et al. Report of the Tunisian Registry of primary immunodeficiencies: 25-years of experience (1988–2012). J Clin Immunol 2015; 35 (8): 745–53.
37. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. Allergy 2018; 73 (8): 1575–96. DOI: 10.1111/all.13384
38. Digilio M.C., Angioni A., De Santis M., Lombardo A., Giannotti A., Dallapiccola B., et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. Clin Genet 2003; 63: 308–13.
39. Digilio M.C., Marino B., Giannotti A., Dallapiccola B. Familial deletions of chromosome 22q11. Am J Med Genet 1997; 73: 95–6.
40. Leana-Cox J., Pangkanon S., Eanet K.R., Curtin M.S., Wulfsberg E.A. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. Am J Med Genet 1996; 65: 309–16.
41. McDonald-McGinn D.M., Tonnesen M.K., Laufer-Cahana A., Finucane B., Driscoll D.A., Emanuel B.S., et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! Genet Med 2001; 3 (1): 23–9.
42. Carelle-Calmels N., Saugier-Verber P., Girard-Lemaire F., Rudolf G., Doray B., Guerin E., et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. N Eng J Med 2009; 360: 1211–6. [PubMed: 19297573, related citations] [Full Text].
43. Poirsier C., Besseau-Ayasse J., Schluth-Bolard C., Toutain J., Misisirian C., Le Caignec C., et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. Eur J Hum Genet 2014 (6): 844–51. DOI: 10.1038/ejhg.2015.219
44. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Medicine (Baltimore). 90 (1): 1–18. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182060469
45. Delio M., Guo T., McDonald-McGinn D.M., Zackai E., Herman S., Kaminetzky M., et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. Am J Hum Genet 2013; 92: 439–47. Note: Erratum: Am J Hum Genet 2013; 92: 637. [PubMed: 23453669, images, related citations].
46. Stray-Pedersen A., Sorte H.S., Samarakoon P., Gambin T., Chinn I.K., Coban Akdemir Z.H., et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 232–45.
47. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001; 29: 301–5.
48. Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D.L., Lachmann H.J., Touitou I., et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1558–65.
49. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мухина А.А., Бриллиантова В.В., Райкина Е.В., Новичкова Г.А. и др. Опыт пренатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Педиатрия 2019; 98 (3): 44–8.