

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137

Особенности генетического разнообразия у пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета в России

Н.Б. Кузьменко, М.А. Алексенко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, А.М. Киева, Т.В. Варламова, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Н.Ю. Кан, Е.В. Дерипапа, А.Л. Козлова, З.А. Нестеренко, А.Я. Аведова, А.А. Моисеева, Е.А. Деордиева, О.А. Швеца, Е.А. Викторова, В.О. Блудова, А.Л. Огнева, Д.В. Богданова, И.В. Мерсиянова, Е.В. Райкина, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.Ю. Щербина

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

На сегодняшний день известно около 500 генетических дефектов, обуславливающих клинические проявления иммунодефицитных состояний. Молекулярно-генетический диагноз необходим для определения тактики ведения пациента с врожденными дефектами иммунитета (ВДИ) и играет важную роль в семейном генетическом консультировании. В целях поиска генетической причины ВДИ были обследованы 2395 пробандов, из них у 1507 (65,7%) идентифицированы 164 нозологические формы ВДИ с дефектами в 143 уникальных генах и локусах 8 хромосом. Подавляющая часть ВДИ (89,1%) представлена моногенными повреждениями, из которых 98,6% имели герминальное происхождение. ВДИ вследствие крупных хромосомных поломок развились у 10,6% пробандов. Наиболее часто встречающиеся моногенные формы ВДИ с подтвержденным генетическим дефектом представлены синдромом Вискотта–Олдрича, Х-сцепленной хронической гранулематозной болезнью, Х-сцепленной агаммаглобулинемией, синдромом Ниймеген, наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов, синдромом Луи–Бар, синдромом Швахмана–Даймонда, тяжелой врожденной нейтропенией, Х-сцепленной тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Среди иммунодефицитов с хромосомными поломками преобладает синдром del22.q11.2 (синдром ДиДжорджи). Эти 10 нозологических форм ВДИ отмечены у 51% (775/1507) всех наблюдаемых пробандов с подтвержденным генетическим диагнозом. Особый интерес представляют 6,4% (96/1507) пробандов с уникальными случаями ВДИ, обнаруженными у 1–2 пациентов и представленными 80 различными нозологическими формами с поломками в 73 генах и 6 хромосомах. Среди них преобладают ВДИ с аутосомно-рецессивным типом наследования (65%), еще 30% наследуются аутосомно-доминантным путем и лишь 5% – Х-сцепленным. Кроме того, у 0,3% пробандов выявлены полигенные причины ВДИ, у 0,9% пробандов к ВДИ привели соматические повреждения известных генов (*NRAS*, *KRAS*, *FAS*, *NLRP3*). Частота семейных случаев среди пробандов с подтвержденным генетическим диагнозом составила 9,6% (145/1507). Понимание механизмов возникновения и наследования ВДИ в гетерогенной российской популяции окажет важную роль в разработке диагностических и терапевтических стратегий для пациентов и их семей. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информированное согласие на генетическое обследование и публикацию результатов было получено от пациентов и/или хотя бы одного из родителей детей, не достигших возраста согласия.

Ключевые слова: врожденные дефекты иммунитета, генетическая диагностика, «эффект основателя», «горячие» точки мутагенеза, иммунодефицит

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 131–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137

Genetic diversity in pediatric patients with inborn errors of immunity in Russia

N.B. Kuzmenko, M.A. Alexenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, A.M. Kievskaya, T.V. Varlamova, D.V. Yuhacheva, V.I. Burlakov, N.Yu. Kan, E.V. Deripapa, A.L. Kozlova, Z.A. Nesterenko, A.Ya. Avedova, A.A. Moiseeva, E.A. Deordieva, O.A. Shvets, E.A. Viktorova, V.O. Bludova, A.L. Ogneva, D.V. Bogdanova, I.V. Mersyanova, E.V. Raykina, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.Yu. Shcherbina

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

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.09.2024
Принята к печати 09.10.2024



EDN: REJZPK

Контактная информация:

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

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.09.2024
Accepted 09.10.2024

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.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: plunge@list.ru

To date, about 500 genetic defects are known to cause clinical manifestations of immunodeficiency. Genetic diagnosis is necessary to guide the management of patients with inborn errors of immunity (IEI) and plays an important role in genetic counselling of families. To find the genetic cause of IEI, 2395 probands were tested, in 1507 (65.7%) of them we identified 164 forms of IEI with defects in 143 single genes and abnormalities in 8 chromosomes. The majority of IEIs (89.1%) were monogenic, with 98.6% of them being of germline origin. Only 10.6% of IEIs were due to large chromosomal breaks. The most common monogenic forms of IEI with a confirmed genetic defect are Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked chronic granulomatous disease, X-linked agammaglobulinemia, Nijmegen syndrome, hereditary angioedema types 1 and 2, ataxia-telangiectasia, Schwachman-Diamond syndrome, severe congenital neutropenia, X-linked severe combined immunodeficiency. Among IEIs associated with chromosomal abnormalities, del22.q11.2 syndrome (DiGeorge syndrome) predominates. These 10 forms of IEI were detected in 51% (775/1507) of all the probands with a confirmed genetic diagnosis. In our study, 6.4% (96/1507) of the probands had unique IEIs: a total of 80 different IEI entities associated with defects in 73 genes and 6 chromosomes (each entity affecting 1 or 2 patients). The majority of them were autosomal recessive IEIs (65%), 30% were autosomal dominant, and only 5% of the cases were X-linked. In addition, polygenic IEIs were identified in 0.3% of the probands and somatic mutations in well-known genes (*NRAS*, *KRAS*, *FAS*, *NLRP3*) led to IEI in 0.9% of the probands. The frequency of familial cases among the probands with a confirmed genetic diagnosis was 9.6% (145/1507). Understanding the mechanisms of occurrence and inheritance of IEI in the heterogeneous Russian population will play an important role in the development of diagnostic and therapeutic strategies for patients and their families. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Informed consent for genetic testing and for the publication of its results was obtained from the patients and/or from at least one parent of a child under the age of consent.

Key words: inborn errors of immunity, genetic diagnosis, "founder effect", "hot" spots of mutagenesis, immunodeficiency

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 131–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137

Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) – гетерогенная группа заболеваний иммунной системы с широким спектром клинических проявлений [1, 2]. Для успешного лечения пациентов с ВДИ необходим точный молекулярно-генетический диагноз [3].

Большинство ВДИ являются моногенными и наследуются по одному из трех путей: аутосомно-рецессивному (АР), Х-сцепленному рецессивному (Х-сцепленный) или аутосомно-доминантному (АД). Однако их соотношение в различных популяциях варьирует. В крупных европейских и американском регистрах ВДИ среди генетически подтвержденных случаев доминируют заболевания с Х-сцепленным типом наследования, с АД типом (синдром делеции 22q11.2 и дефекты гена *SERPINC1*), а также с АР типом с дефектом гена *ATM* [4–6]. На Ближнем Востоке и в Северной Африке высокая частота АР ВДИ объясняется распространенностью родственных браков в этих регионах [7]. Известно также, что на распространенность некоторых форм ВДИ влияет «эффект основателя» [8, 9].

Молекулярно-генетический диагноз открывает возможности для семейного генетического консультирования, пренатальной и преимплантационной диагностики в семьях, где встречались пациенты с диагнозом ВДИ [3].

Доступность современных методов генетической диагностики для пациентов с ВДИ в России позволяет не только подтвердить конкретную форму иммунодефицита и скорректировать тактику ведения пациента, но и получить представление о разнообразии генетических повреждений среди этнически гетерогенного населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье представлен анализ 2395 пробандов в возрасте от 0 до 18 лет с диагнозом ВДИ, постав-

ленным на основании критериев Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies) [10], которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2024 г. В основной анализ были включены только результаты обследования пробандов, у которых обнаружены молекулярно-генетические дефекты (1507 детей, медиана возраста 4 (0–18) года).

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информированное согласие на генетическое обследование и публикацию результатов было получено от пациентов и/или хотя бы одного из родителей детей, не достигших возраста согласия.

Генетическое тестирование

Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием стандартных протоколов. Поиск генетических вариантов осуществляли различными методами высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS): полногеномное секвенирование (whole genome sequencing), полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing), а также таргетные панели генов, разработанные специально для диагностики ВДИ. Подтверждение выявленных с помощью NGS генетических вариантов, генетическое обследование родственников пациентов, а также секвенирование генов-кандидатов у некоторых пациентов с типичным фенотипом определенных ВДИ проводили методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Для выявления протяженных делеций и дупликаций использовали метод мультиплексной лигазависимой амплификации проб (multiplex ligation-dependent probe amplification) с использованием наборов производства MRC Holland

(Нидерланды). Для поиска крупных хромосомных перестроек применяли метод сравнительной геномной гибридизации (array comparative genomic hybridization) или флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения XLSTAT (Addinsoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2012 по 2024 г. молекулярно-генетическое исследование в целях обнаружения генетической причины было проведено 2395 пробандам, отвечающим клиническим критериям диагноза ВДИ [10]. Генетическую причину заболевания удалось выявить у 65,7% (1507/2395) обследованных пробандов, разнообразие нозологических форм которых представлено 164 различными ВДИ с дефектами в 143 генах и поломками 8 хромосом.

Соотношение по полу – 2:1 (1012 мальчиков и 495 девочек).

Моногенные повреждения стали причиной ВДИ у 89,1% (1343/1507) детей, 98,6% (1330/1349) из них имели герминальное происхождение, 0,9% (13/1343) – соматическое. Еще 10,6% (160/1507) пациентов развили ВДИ вследствие крупных хромосомных поломок, преимущественно за счет del22q11.2 (таблица).

Из 1330 человек с герминальными мутациями в 138 генах 41% ($n = 545$) подтвердили ВДИ с АР типом наследования и мутациями в 84 генах, 30% ($n = 396$) – с АД типом наследования и дефектами в 46 генах, 29% ($n = 389$) – с Х-сцепленным типом наследования и мутациями в 13 генах.

Таблица

Результаты анализа генетических причин ВДИ в группе пациентов детского возраста

Table

The results of analysis of genetic causes of inborn errors of immunity (IEI) in the pediatric cohort

Параметр Parameter	Число пробандов, n (%) Number of probands, n (%)
Проведено генетическое обследование Genetic testing was performed	2395 (100,0)
Обнаружен генетический дефект Genetic defect was detected	1507 (65,7)
Моногенные ПИД: Monogenic PID: герминальные germinal соматические somatic	1343 (89,1)
	1330
	13
Хромосомные поломки Chromosomal breaks	160 (10,6)
Ди-/полигенные причины ПИД Digenic/polygenic causes of PID	4 (0,3)

Примечание. ПИД – первичные иммунодефициты.

Note. PID – primary immunodeficiency.

Среди 545 пробандов с АР типом наследования и дефектами в 84 генах 46% ($n = 250$) страдают синдромом Ниймеген с известной славянской мутацией в гене *NBN* (частота аллеля с.657_661delACAAA 100%), семейной средиземноморской лихорадкой с частотой аллеля М694V в гене *MEFV* 67%, синдромом Швахмана–Даймонда и синдромом аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидиазом и эктодермальной дистрофией (APECED-синдромом) с «горячими» точками мутагенеза в генах *SBDS* (частота аллелей с вариантами с.258+2T>C – 54% и с.183_184delTAinsCT – 41%) и *AIRE* (частота аллеля R257* 72%) соответственно.

Также важно отметить, что патогенные варианты в некоторых генах, таких как *WAS*, *STAT1*, *STAT2*, *STAT3*, приводили к разным фенотипам ВДИ в зависимости от повреждающего механизма (потеря функции белка (loss-of-function), доминантно-негативный эффект (dominant-negative), активирующая мутация (gain-of-function)).

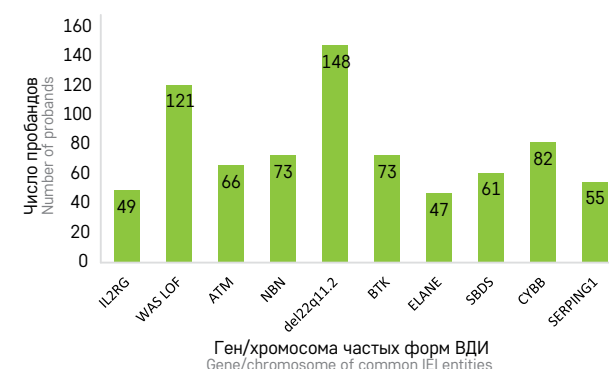
Наиболее многочисленными группами детей с генетическим диагнозом составили пробанды с хорошо описанными ВДИ: синдромом Вискотта–Олдрича, Х-сцепленной хронической гранулематозной болезнью, Х-сцепленной агаммаглобулинемией, синдромом Ниймеген, наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов, синдромом Луи–Бар (атаксия-телеангиэктазия), синдромом Швахмана–Даймонда, Х-сцепленной формой тяжелой комбинированной иммунной недостаточности и дефектами в генах *WAS*, *CYBB*, *BTX*, *NBN*, *SERPING1*, *ATM*, *SBDS*, *ELANE*, *IL2RG* соответственно. Также большое число пробандов (144 ребенка) с клиническими проявлениями синдрома Диджорджи обнаружили del22q11.2, лишь в 4 случаях причиной болезни стала нуклеотидная замена в гене *TBX1*. Эти 10 нозологических форм ВДИ встречаются у 51% (775/1507) всех наблюдаемых пробандов с подтвержденным генетическим диагнозом (рисунок 1).

Рисунок 1

Часто встречающиеся ВДИ (число пробандов с одной нозологической формой ВДИ)

Figure 1

Common IEIs (the number of probands with one IEI entity)



Особого внимания заслуживают уникальные моногенные формы ВДИ, которые были выявлены у 1 или 2 пациентов в популяции. При этом такие крайне редкие состояния представлены 80 нозологическими формами у 96/1507 (6,4%) детей, среди которых 73 моногенных ВДИ у 89 пробандов и 7 ВДИ, причиной которых стали хромосомные aberrации в 6 хромосомах. Распределение уникальных нозологических форм по группам в соответствии с современной классификацией ВДИ представлено на рисунке 2. Среди уникальных моногенных форм преобладают ВДИ с AP типом наследования 65% (58/89). Еще 30% (27/89) уникальных форм ВДИ наследуются АД путем и лишь 5% (4/89) – X-сцепленным.

Пробанды с вариантами в нескольких генах/хромосомах

У 3 пробандов к фенотипу иммунодефицита привели дефекты в нескольких генах: у одной пациентки сочетание биаллельных патогенных вариантов в генах *ATM* и *NFKB1*, у другого пробанда – в генах *MVK* и *MEFV*. У девочки с протеасом-ассоциированным синдромом 1-го типа (proteasome-associated autoinflammatory syndrome-1) повреждающие варианты были обнаружены в 3 генах, кодирующих различные субъединицы протеасомы, *PSMB8*, *PSMA5*, *PSMC5*, которые составляют 1 мультибелковый комплекс. У 1 пациента с подтвержденным методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА) синдромом del22q11.2 и клиническими проявлениями аутовоспалительного заболевания был выявлен соматический вариант в гене *NLRP3*.

Рисунок 2

Распределение пациентов по группам в соответствии с классификацией ВДИ уникальных моногенных и хромосомных нозологических форм

Figure 2

The distribution of the patients into the groups according to the IEL classification of unique monogenic and chromosomal entities



Пробанды с хромосомными aberrациями

Делеция del22q11.2 стала причиной синдрома Диджорджи у 144 детей. У 9 пробандов подтвержден синдром Якобсен с терминальной делецией 11-й хромосомы, у 1 из которых помимо del11q24.2q5 были обнаружены 2 микродупликации: 16p.13.11 и 22q13.31q13.33. У 1 пациентки выявлен синдром Диджорджи 2, причиной которого стала делеция короткого плеча 10-й хромосомы. Еще у 6 детей с синдромальной патологией, клиническими и лабораторными признаками иммунодефицита выявлены различные aberrации 4, 7, 18, 19 и 21-й хромосом, не включенные на сегодняшний день в классификацию ВДИ.

У 6 пробандов микроделеция включала ген (*CTLA4*, *NFKB1*) или в составе компаунд-гетерозиготы – часть известного гена ВДИ (*NBAS*, *DCLRE1C*). У 4 детей имел место комплексный фенотип, когда мутация в известном гене ВДИ (*BTK*, *CYBB*, *STAT1 GOF*, *ATM*) сочеталась с каким-либо хромосомным дефектом, не имеющим отношения к проявлениям иммунодефицита. В 1 случае гомозиготное повреждение гена *USB1* было подтверждено обнаружением однородительской дисомии хромосомы 16.

Семейные случаи

В процессе сегрегационного анализа у 145 пробандов с 47 различными формами ВДИ выявлен хотя бы один родственник с тем же диагнозом (семейный случай). При этом 114 пробандов имели больных родственников детского возраста (сиблинги, двоюродные братья, дяди по материнской линии). У 43 пробандов как минимум 1 взрослый родственник с клиническими

проявлениями ВДИ подтвердил тот же генетический дефект. В 12 семьях были обнаружены и больные сиблинги и пациенты с ВДИ взрослого возраста. Частота семейных случаев среди пробандов с подтвержденным генетическим диагнозом составила 9,6% (145/1507).

Пренатальная и преимплантационная диагностика

В 69 семьях пациентов с ВДИ было проведено 75 инвазивных исследований эмбрионов (диагностика ворсин хориона или амниотической жидкости). В 15/75 (20%) случаях были обнаружены патогенные варианты, ранее выявленные в семьях. Из 15 беременностей 14 было прервано по желанию родителей. В 12/75 (16%) случаях у плода обнаружено носительство, 48/75 (64%) не имели патогенных вариантов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наблюдаемой нами когорте детей у 65,7% был подтвержден генетический диагноз. Этот показатель сравним со средней выявляемостью причинно-значимых вариантов среди пациентов с ВДИ в других популяциях и опубликованными нами ранее данными на меньших выборках пациентов с ВДИ [11, 12]. Так, среди 1061 пациента, которым проводилось генетическое обследование в Германии, диагноз подтвержден у 84% [5]. Из 3405 пациентов французского регистра генетические причины обнаружены у 83,9% пациентов [4]. Среди 206 генетически обследованных пациентов Кувейта преимущественно детского возраста – у 70% [13]. Однако в исследованиях, проведенных в Индии, ЮАР, Австралии и др., пациенты с ВДИ с подтвержденным генетическим диагнозом составляют менее 25% от общего числа пациентов с ВДИ [4, 7, 14]. Сравнение этих данных представляет собой сложную задачу, поскольку исследуемые группы различаются по многим параметрам, в первую очередь важны распределение по возрасту и критерии включения в молекулярно-генетический поиск. Однако большинство исследователей указывают, что генетические диагнозы в основном верифицируются у детей [4]. Кроме того, многие регистры включают данные пациентов, обследованных до эпохи NGS.

В нашей когорте наибольшие группы пробандов с подтвержденными генетическими диагнозами были представлены синдромом Диджорджи, синдромом Вискотта–Олдрича, X-сцепленной агаммаглобулинемией, синдромом Луи–Бар (атаксия-телеангиэктазия) и наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов, что согласуется с данными, ранее опубликованными в различных европейских и американских

исследованиях [4–6]. Вероятно, высокая частота дефектов этих генов в российской когорте представляет собой не истинную частоту заболеваний, а общую осведомленность об этих хорошо известных «старых» ВДИ.

Уникальные моногенные формы ВДИ (1–2 пациента с дефектами в одном гене) встречаются у 6,4% наблюдаемых детей и представлены высоким разнообразием генетических дефектов (73/143 различных гена, что составляет чуть более половины всех представленных уникальных генов), которые можно было идентифицировать только благодаря внедрению методов NGS в последние годы.

Кроме нозологических форм, представленных в современной классификации ВДИ [1], были обнаружены 6 хромосомных повреждений (4q34.1–q35.2, del7q11.23, del18p11, del18p11.32–p11.21, 19q13.12–q13.11, моносомия хромосомы 21) и варианты в 11 генах (*DNASE1*, *COPZ1*, *MRE11*, *MAP2K*, *XRCC4*, *MPO*, *EP300*, *KNG*, *ALPK1*, *RAD50*, *MYOF*), которые в настоящее время не включены в классификацию. Некоторые из этих редких клинических случаев ранее были опубликованы нами [14–16]. Такие редкие расстройства требуют дальнейшего изучения и возможного включения в классификацию ВДИ.

Исторически сложилось так, что дефекты в генах ВДИ ассоциировались с моногенной зародышевой линией, преимущественно с точечными повреждающими вариантами [17–20]. С развитием генетических методов мы накопили больше данных о других генетических причинах ВДИ. В нашей когорте крупные хромосомные дефекты были выявлены у 160 детей. Кроме того, мы описали пациентов с полигенными дефектами, а также комбинированный фенотип ВДИ у мальчика с del22q11.2 и соматическим вариантом в гене *NLRP3*. Эти данные важно учитывать при выборе методов генетического тестирования, особенно у пациентов со сложными фенотипами.

В отличие от стран Ближнего Востока и Северной Африки, где лидируют ВДИ с АР типом наследования преимущественно с гомозиготными вариантами в силу высокой распространенности близкородственных браков [13, 21], среди нашей когорты пробандов с данным типом наследования доминируют (41% среди всех моногенных форм) группы с известными «горячими» точками мутагенеза или «эффектом основателя» [8, 9, 22–25]. Исследование групп пациентов с повторяющимися вариантами в генах ВДИ в неродственных семьях поможет определить дальнейшие тенденции при обследовании гетерогенной российской популяции и формировании рекомендаций для семейного консультирования.

Разнообразие дефектов, выявленных более чем в 140 генах и 8 различных хромосомах, свидетель-

ствуется о высокой гетерогенности в группе пациентов с ВДИ в России.

Соотношение полов в нашей группе было значительно смещено в сторону пациентов мужского пола (2:1), что можно объяснить высокой распространенностью X-сцепленных форм ВДИ и равным распределением мужчин и женщин среди других форм ВДИ. Эти данные согласуются с результатами европейских исследований [4–6].

Высокая частота семейных случаев (9,6%) говорит о необходимости повышения настороженности врачей при работе с пациентами с редкими генетически детерминированными заболеваниями, важности семейного консультирования и доступности пренатальной/преимплантационной диагностики для семей пациентов с ВДИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое обследование является важной частью диагностики пациентов с ВДИ. Понимание механизмов возникновения и наследования этих редких заболеваний в российской гетерогенной популяции может сыграть важную роль в разработке диагностических и терапевтических стратегий.

Подтверждение генетического диагноза позволяет обследовать других родственников в семьях, выявлять пациентов разных возрастов, в том числе взрослых, со стертыми формами болезни, носителей, подбирать потенциальных доноров для родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Важным аспектом при подтверждении молекулярно-генетического диагноза является возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

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>

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература / References

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Bousfiha A., Moundir A., Tangye S.G., Picard C., Jeddane L., Al-Herz W., et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1508–20. DOI: 10.1007/s10875-022-01352-z
3. Notarangelo L.D., Sorensen R. Is it necessary to identify molecular defects in primary immunodeficiency disease? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1069–73. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.038
4. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L., Yazdani R., Mohsenzadegan M., Delavari S., et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16 (7): 717–32. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1801422
5. 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
6. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Grüber M., Jandus P., Dupenthaler A., Willemin 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
7. Naidoo R., Ungerer L., Cooper M., et al. Primary immunodeficiencies: a 27-year review at a tertiary paediatric hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol* 2011; 31 (1): 99–105.
8. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., Laberko A., Myakova N., Davydova N.V., et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol* 2017; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807
9. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol* 2017; 36 (8): 1707–13. DOI: 10.1007/s10067-017-3715-5
10. European Society for Immunodeficiencies. Registry Working Party Diagnosis Criteria. (2018). [Electronic resource] URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (accessed December 3, 2019).

11. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.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
12. Kuzmenko N., Alexenko M., Mukhina A., Rodina Y., Fadeeva M., Pershin D., et al. Genetic Characteristics of a Large Pediatric Cohort of Patients with Inborn Errors of Immunity: Single-Center Experience. *J Clin Immunol* 2024; 44: 165. DOI: 10.1007/s10875-024-01767-w
13. Jindal A.K., Piloni R.K., Rawat A., Singh S. Primary Immunodeficiency Disorders in India-A Situational Review. *Front Immunol* 2017; 8: 714. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00714
14. Zakharova V., Raykina E., Mersyanova I., Deordieva E., Pershin D., Vedmedskia V., et al. Cancer-causing *MAP2K1* mutation in a mosaic patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and immunodeficiency. *Hum Mutat* 2022; 43 (12): 1852–5. DOI: 10.1002/humu.24463
15. Терентьева А.И., Викторова Е.А., Захарова В.В., Коновалов Д.В., Бурлаков В.И., Родина Ю.А. и др. Клинический случай протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (PRAAS2). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 108–13. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-108-113 [Terentieva A.I., Viktorova E.A., Zakharova V.V., Konovalev D.V., Burlakov V.I., Rodina J.A., et al. Clinical case of proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2 (PRAAS2). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (2): 108–13. (In Russ.)].
16. Le Coz C., Nguyen D.N., Su C., Nolan B.E., Albrecht A.V., Xhani S., et al. Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients. *J Exp Med* 2021; 218 (7): e20201750. DOI: 10.1084/jem.20201750
17. Maffucci P., Filion C.A., Boisson B., Itan Y., Shang L., Casanova J.-L., Cunningham-Rundles C. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* 2016; 7: 220. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00220
18. Seleman M., Hoyos-Bachilloglu R., Geha R.S., Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2017; 8: 847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00847
19. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (6): 1763–70. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
20. Abraham R.S., Butte M.J. The New “Wholly Trinity” in the Diagnosis and Management of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (2): 613–25. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.044
21. 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.
22. Boocock G.R., Morrison J.A., Popovic M., Richards N., Ellis L., Durie P.R., Rommens J.M. Mutations in SBDS are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33 (1): 97–101. DOI: 10.1038/ng1062
23. Garelli S., Dalla Costa M., Sabbadin C., Barollo S., Rubin B., Scarpa R., et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest* 2021; 44: 2493–510. DOI: 10.1007/s40618-021-01585-6
24. Heino M., Peterson P., Kudoh J., Shimizu N., Antonarakis S.E., Scott H.S., et al. APECED mutations in the autoimmune regulator (AIRE) gene. *Hum Mutat* 2001; 18 (3): 205–11. DOI: 10.1002/humu.1176
25. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э., Карева М.А. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России). *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (5): 9–13. DOI: 10.14341/probl20156159-13 [Orlova E.M., Sozaeva L.S., Karmanov M.E., Breivik L.E., Husebye E.S., Kareva M.A. The new immunological methods for diagnostics of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome (the first experience in Russia). *Problems of Endocrinology* 2015; 61 (5): 9–13. (In Russ.)].