

# Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями

(к 30-летию ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)  
А. С. ЛЕВИНА<sup>1,2</sup>, Е. Н. СУСПИЦЫН<sup>1,3</sup>, Н. В. СКРИПЧЕНКО<sup>1,2</sup>, О. В. ГОЛЕВА<sup>2</sup>, О. М. ИБРАГИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней  
Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время наиболее эффективным способом диагностики наследственных дефектов иммунной системы является молекулярно-генетическое исследование, результаты которого оцениваются в совокупности с данными клинико-лабораторных исследований.

Цель: оценка частоты и спектра редких вариантов генов, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов (ПИД), у детей с рекуррентными инфекциями.

Материалы и методы: Образцы ДНК 113 детей с рекуррентными инфекциями проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на предмет наличия мутаций в генах ПИД.

Результаты: патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены у 8% пациентов. У 47,8% детей выявлены варианты генов, ассоциированных с развитием аутовоспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** дети, рекуррентные инфекции, первичный иммунодефицит, генетический анализ

## Genetic variants identified in children with recurrent infections

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

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Oncology named after N.N.Petrov, Saint-Petersburg, Russia

Currently, the most effective way to diagnose hereditary defects of the immune system is molecular genetic research, the results of which are evaluated in conjunction with the data of clinical and laboratory studies.

Aims of the study: to evaluate the frequency and spectrum of rare genetic variants associated with the development of primary immunodeficiency (PID) in children with recurrent infections.

Materials and methods: DNA samples from 113 children with recurrent infections were analyzed by targeted multigene sequencing of 338 PID-associated genes. Results: Pathogenic variants appropriate to the potential diagnosis of PID were identified in 8% of patients. Interestingly, 47.8% of children had variants associated with auto-inflammatory disorders.

**Keywords:** children, recurrent infections, primary immunodeficiency, genetic analysis

**Для цитирования:** Левина А.С., Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко, О.В. Голева, О.М. Ибрагимова. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями. Детские инфекции. 2021; 20(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17

**For citation:** Levina A.S., E.N. Suspitsin, N.V. Skripchenko, O.V. Goleva, O.M. Ibragimova. Genetic variants identified in children with recurrent infections. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17

### Информация об авторах:

**Левина Анастасия Сергеевна (A. Levina)**, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач-инфекционист, Санкт-Петербург; rossii@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0470-0672>

**Суспицын Евгений Николаевич (E. Suspitsin)**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова», доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; [evgeny.suspitsin@gmail.com](mailto:evgeny.suspitsin@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

**Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko)**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; [snv@niidi.ru](mailto:snv@niidi.ru); <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

**Голева Ольга Владимировна (O. Goleva)**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «ДНКЦИБ», Санкт-Петербург; [golev.ao@mail.ru](mailto:golev.ao@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

**Ибрагимова Олеся Мунировна (O. Ibragimova)**, к.м.н., врач-инфекционист ФГБУ «ДНКЦИБ», Санкт-Петербург; [ole\\_sya\\_ibr@bk.ru](mailto:ole_sya_ibr@bk.ru); <http://orcid.org/0000-0002-6127-9805>

Изучение причин рекуррентного течения респираторных инфекций крайне актуально, что обусловлено значительным числом детей, отнесенных к группе часто болеющих, а также высоким риском хронизации соматической (в первую очередь, ЛОР) патологии в результате рецидивирующего течения инфекционных заболеваний [1]. Причины упорного рецидивирования респираторной патологии многообразны. К ним относятся аллергия, анатомические дефекты, вторичные иммунодефицитные состояния, а также первичные иммунодефициты [2]. Первичные иммунодефициты (ПИД) — это группа врожденных заболеваний иммунной систе-

мы, насчитывающая более 400 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [3]. Ранее считалось, что ПИД встречаются редко, однако, результаты применения современных методов диагностики свидетельствуют, что частота этих состояний существенно недооценивалась. Распространенность ПИД, по-видимому, составляет не менее 1:10 000 рождений (1,4—10,1 на 100 000 новорожденных) [4, 5]. Хотя традиционно к основным проявлениям ПИД относятся тяжелые и/или необычно частые эпизоды инфекций, клиника может осложняться развитием аутоиммунных заболева-

ний, а также опухолей. В настоящее время наиболее эффективным способом диагностики наследственных дефектов иммунной системы является молекулярно-генетическое исследование, результаты которого оцениваются в совокупности с данными клинико-лабораторных исследований [5, 6, 7]. Современные технологии высокопроизводительного секвенирования позволяют одновременно проанализировать кодирующую последовательность всех известных генов, кодирующих факторы иммунной защиты. В то же время, предсказание патогенности выявленного варианта нередко является трудной задачей. Решение вопроса о связи генотипа и фенотипа подразумевает использование сведений, имеющих международных баз данных, таких как Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), The Human Gene Mutation Database (HGMD) и т.п. Выявленные варианты могут быть расценены как патогенные, то есть существенно нарушающие работу соответствующего белка, или как доброкачественные. Также выделяют варианты с неизвестным значением (variant of unknown significance (VUS)), однозначная трактовка патогенности которых невозможна. Для постановки диагноза ПИД генетические данные обязательно должны интерпретироваться с учетом клинических и лабораторных данных пациента [8, 9, 10].

Большинство первичных наследственных иммунодефицитов наследуются по рецессивному типу (аутосомно-рецессивное наследование (ар)). Это означает, что заболевание проявляется клинически лишь при наличии двух «дефектных» аллелей (гомозиготное состояние) или в случае, когда повреждение гена, находящегося на X-хромосоме, не компенсируется за счет гомологичного

участка второй X-хромосомы (X-сцепленное рецессивное наследование, XL). В некоторых случаях фенотипические эффекты могут проявляться и у гетерозиготных носителей рецессивных аллелей. Например, гетерозиготные родители детей, больных муковисцидозом, имеют повышенную склонность к заболеваниям дыхательных путей [11]. В случае аутосомно-доминантного (АД) наследования гетерозиготы почти всегда имеют клинические проявления заболевания.

В настоящее время сохраняется существенный разрыв между научными достижениями в области молекулярной биологии и генетики и реальной медицинской практикой. Диагноз ПИД нередко устанавливается с многолетним опозданием, особенно в случаях с умеренными или легкими клиническими проявлениями [2]. Исследование спектра и частоты мутаций, приводящих к первичным иммунодефицитам, представляется крайне актуальным для разработки эффективных методов диагностики данной группы патологий [12]. Практический интерес вызывает вопрос о том, насколько вероятно выявление патогенных вариантов, ассоциированных с развитием ПИД, у детей с рекуррентными инфекциями, не всегда формально соответствующих критериям подозрения на наличие первичного иммунодефицита.

**Целью** работы была оценка частоты и спектра редких вариантов генов, ассоциированных с развитием ПИД, у российских детей с рекуррентными инфекциями.

## Материалы и методы исследования

В рамках проекта по изучению часто и длительно болеющих детей было проведено молекуляр-

**Таблица 1.** Редкие варианты генов ПИД, выявленные у детей с рекуррентными инфекционными заболеваниями  
**Table 1.** Rare variants of PID genes identified in children with recurrent infectious diseases

Ассоциированный ПИД	Ген, вариант	n	Тип наследования	Значение варианта
Дефицит TAC1	TNFRSF13B p.Cys104Arg	2	ар/АД	патогенный
	TNFRSF13B p.Ala181Glu	2		патогенный
Дефицит TRAF3	TRAF3 p.Arg118Trp	1	АД	патогенный
Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией	AIRE p.Arg256Trp	1	ар/АД	VUS
	AIRE p.Val301Met	1		VUS
Дефицит STAT5b	STAT5B p.Trp641 *	1	АД	вероятно патогенный
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром с дефектом каспазы 10	CASP10 p.Ile406Leu	1	АД	патогенный
Дефицит TLR3	TLR3 p.Leu297Val	1	ар/АД	VUS
Дефицит TLR3	TLR3 p.Arg867Gln	1	ар/АД	патогенный
Дефицит C3 комплемента	C3 p.Val555Ile	1	ар/АД	VUS
Дефект фактора В/ Дефицит фактора В	CFB p.Lys533Arg	1	АД/ар	VUS
Дефицит CARD9	CARD9 p.Glu9Lys гомозигота	1	ар	VUS
Дефицит маннозосвязывающего лектина	MBL2 p.Arg52Cys гомозигота	1	ар	патогенный

но-генетическое исследование образцов ДНК 113 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст  $5,2 \pm 0,4$  года) с рекуррентным течением инфекций. Из них 40,7% детей страдали от ежемесячных респираторных заболеваний, повторные пневмонии регистрировали у 7,1%, рецидивирующее течение хронического тонзиллита (ангины) — у 19,5%, явления хронического аденоидита — у 23,9%, рецидивирующие катаральные отиты — у 10,6%, гнойные отиты — у 8,8%, гнойные синуситы — у 8%. У 27,4% детей в анамнезе имело место инфекционное заболевание, перенесенное в тяжелой форме: гнойный менингококковый менингит и менингококкцемия — у 6,2%, гнойный менингит иной этиологии — у 2,6%, сепсис — у 1,8%, вирусный менингоэнцефалит — у 8,8%, кишечные инфекции в тяжелой форме — у 5,3%; респираторные инфекции в тяжелой форме — у 3,5%. Помимо этого, у 7% пациентов диагностирована артропатия (реактивный артрит или инфекционно-аллергический артрит), у 4,4% — рецидивирующий герпетический дерматит, у 2,6% — рецидивирующий стоматит, у 2,6% — диагностирована Болезнь Крона. Мальчики составляли 57,5%.

В качестве метода исследования использовано таргетное мультигенное секвенирование на платформе Illumina; методика анализа была описана ранее [12]. Исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Всеми родителями (или пациентами старше 15 лет совместно с родителями) подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку личных данных.

## Результаты и их обсуждение

Патогенные/вероятно патогенные варианты генов ПИД, потенциально соответствующие диагнозу первичного иммунодефицита, выявлены у 9 пациентов (8%) (табл. 1). Обращает на себя внимание, что большинство обнаруженных мутаций относятся к низкопенетрантным. Еще у 6 пациентов (5,3%) были выявлены

варианты с неизвестным клиническим значением (VUS) (табл. 1). Сопоставление данных молекулярно-генетического исследования с клиническими и лабораторными данными не позволяет однозначно установить диагноз ПИД у большинства из этих больных. К исключениям можно отнести выявление транквирующего варианта *STAT5B* p.Trp641\* у пациента с низкорослостью и рекуррентными респираторными инфекциями, а также выявление аллеля *TLR3* p.Leu297Val у ребенка, перенесшего герпетический менингоэнцефалит, и *TLR3* p.Arg867Gln у ребенка, перенесшего энцефалит неуточненной этиологии. Кроме того, у одного пациента подтвержден диагноз дефицита маннозосвязывающего белка.

У 14 (12,4%) пациентов с рекуррентным течением инфекций выявлено гетерозиготное носительство вариантов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД (табл. 2).

У 54 (47,8%) детей с рекуррентным течением инфекционных заболеваний выявлено носительство вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, из них у двух детей варианты 2 генов одновременно (табл. 3).

Большинство детей с рекуррентными инфекциями не имеет серьезных наследственных дефектов иммунной системы [13]; вместе с тем, как свидетельствуют полученные данные молекулярно-генетического исследования, часть пациентов имеют мутации, потенциально совместимые с диагнозом ПИД. Частое выявление одного или нескольких вариантов генов, ассоциированных с ПИД, у пациентов с рекуррентными инфекциями может свидетельствовать о влиянии этих вариантов (или их комбинаций) на иммунную защиту; доказательство возможной связи требует проведения трудоемких функциональных исследований.

Особое внимание следует обратить на значительную долю детей (47,8%), у которых выявлены варианты в генах, связанных с аутовоспалительными нарушениями

**Таблица 2.** Гетерозиготное носительство патогенных вариантов генов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД, у детей с рекуррентными инфекциями

**Table 2.** Heterozygous carriage of pathogenic variants of genes associated with autosomal recessive PIDs in children with recurrent infections

Ген	вариант	Ассоциированный ПИД	n
<i>DCLRE1C</i>	p.Ser520fs	Дефицит <i>DCLRE1C</i> (Artemis)	1
	p.Gly33Arg		3
<i>NBN</i>	p.Arg215Trp	Синдром Ниймеген	3
<i>EPG5</i>	p.Gln2204*	Синдром Vici вследствие дефицита <i>EPG5</i>	1
<i>BLM</i>	p.Gln548*	Синдром Блума	1
<i>FCN3</i>	p.Leu117fs	Дефицит фиколина 3	1
<i>MASP2</i>	p.Asp120Gly	Дефицит MBL-ассоциированная сериновая протеаза-2 ( <i>MASP-2</i> )	2
<i>MPO</i>	p.Ala332Val	Недостаточность миелопероксидазы	1
<i>IRAK4</i>	p.Gln293*	Дефицит <i>IRAK4</i>	1
Всего			14

**Таблица 3.** Варианты генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями**Table 3.** Variants of genes associated with autoinflammatory disorders identified in children with recurrent infections

Ген	Вариант	n
LPIN2	p.Leu504Phe	3
	p.Ser579Pro	1
	p.Pro348Leu	1
	p.Glu601Lys	1
NOD2	p.Leu1007fs	6
	p.Ala1006fs	1
	p.Ala755Val	2
	p.Gly908Arg	1
	p.Arg703Cys	1
	p.Arg702Trp	2
NLRP3	p.Arg791Gln	2
	p.Gln705Lys	5
	p.Ser728Gly	2
	p.Arg444His	1
	p.Arg137His	2
NLRC4	p.Val200Met	1
	p.Gly786Val	1
MEFV	p.Lys695Arg	6
	p.Ile591Thr	1
	p.Lys596Arg	1
	p.Thr767Ile	1
	p.Pro369Ser	1
PSTPIP1	p.Asp266His	1
	p.Asp384Gly	1
NLRP12	p.Arg723Glu	1
	p.Gln417Leu	1
	p.Ala57Ser	1
	p.Phe402Leu	2
CARD14	p.Asp176His	2
	p.Arg720His	1
	p.Arg682Trp	1
TNFRSF1A	p.Arg121 Gln	1
PSMB8	p.Thr74Ser	1
всего		56

ми. Среди детей, болеющих ежемесячно, такие варианты выявлены у каждого второго, однако типичных клинических черт аутовоспалительных заболеваний у большинства из них не регистрируется. Известно, что в основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний лежит

нарушение взаимодействия регуляторов воспаления, спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления в системе врожденного иммунитета, отсутствие аутоантител и антигенспецифических Т-лимфоцитов, гиперпродукция интерлейкина 1 [14]. В работе Deerti Verma и соавт. (2012 г.) показано, что гетерозиготное носительство аллеля NLRP3 c.2113C>A p.Gln705Lys (полиморфизм) ассоциировано с повышенным содержанием интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-18 и TNF- $\alpha$ , зависимым от каспазы-1 и рецептора IL-1 образом [15]. При этом данный вариант не расценивается в качестве причины семейного холодового аутовоспалительного синдрома 1 типа или других аутовоспалительных заболеваний.

Аутовоспалительные заболевания (AB3) характеризуются огромным разнообразием проявлений, поражением различных органов и систем, нередко трудно отличимых от распространенных заболеваний детей. Поражения кожи при AB3 сходны с atopическим дерматитом или крапивницей, поражения суставов — с аутоиммунными заболеваниями или реактивными артропатиями, поражения желудочно-кишечного тракта неотличимы от кишечных инфекций или острого аппендицита. Однако помимо мимикрии под распространенные болезни детского возраста, AB3 часто сопровождаются повышенной восприимчивостью к инфекциям. В работе Костика М.М. и соавт. (2020 г.) показано, что повышенная восприимчивость к кишечным и респираторным инфекциям, определяемая как частые или тяжелые течения подтвержденной инфекции, требующие парентерального введения антибиотиков и госпитализации, наблюдалась у 9/15 (60%) пациентов с NLRP12-связанным аутовоспалительным заболеванием [16]. Ассоциация аутовоспалительных заболеваний с повышенной восприимчивостью к инфекциям была описана ранее у лиц с синдромом гипериммуноглобулинемии D: 13 из 50-ти (26%) этих пациентов страдали рецидивирующими и/или тяжелыми инфекциями [17]. В настоящее время патогенетические механизмы нарушения иммунной защиты у лиц с AB3 неясны.

## Выводы

1. У детей с рекуррентным течением инфекционных заболеваний со значительной частотой выявляются редкие варианты генов, ассоциированных с развитием ПИД; вместе с тем, функциональная связь подобных вариантов с риском развития рекуррентных инфекций требует дальнейшего изучения. Наиболее часто обнаруживались варианты генов, связанных с аутовоспалительными нарушениями (у 47,8%).

2. Патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены лишь у 9 пациентов (8%). При этом следует особенно подчеркнуть, что факт обнаружения патогенного варианта еще не позволяет говорить о наличии первичного иммунодефицита и требует тщательного дообследования ребенка, желатель-

но, в условиях специализированного иммунологического стационара.

## Заключение

У небольшого процента пациентов с рекуррентными инфекциями могут быть выявлены генетические дефекты, совместимые с диагнозом ПИД. В связи с этим важна осведомленность врачей различных специальностей в отношении клинических особенностей ПИД и возможностей их диагностики. Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением.

Работа поддержана грантом РНФ 20-45-1005

## Литература/ References:

- Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний. *Евразийский Союз ученых (ЕСУ)*. 2014; 5:62–64. [Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in children with recurrent respiratory diseases. *Evrasijskij Soyuz uchenyh (ESU)=Eurasian Union of Scientists*. 2014; 5:62–64. (In Russ.)]
- Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Российская академия наук, 2018:175. [Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. *Primary immunodeficiency at an early age*. М.: Rossijskaya akademiya nauk, 2018: 175. (In Russ.)]
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: First report from Kuwait national primary immunodeficiency registry (2004–2006). *Journal of Clinical Immunology*. 2008; 28(2): 186–93. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9144-5>.
- Gathmann B., Grimbacher B., Beauté J., Dudoit Y., Mahlaoui N., Fischer A., Kner V., Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008 *Clin Exp Immunol*. 2009; 157(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03954.x>
- Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 1(3):52–58. [Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency states: problems of diagnosis and therapy. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii=Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 1(3):52–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58>
- Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(1): 40–46. [Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyaninov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of predisposition to infectious diseases. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(1):40–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46>
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Интернет]. Baltimore (MD): McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. 1996–2021. [дата обращения: October 28, 2021]. Доступно по ссылке: <http://omim.org/>
- The Human Gene Mutation Database, HGMD [Интернет]. Cardiff (UK): Cardiff University. 2015 – [дата обращения: октябрь, 2021]. Доступно по ссылке: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>
- The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations [дата обращения: октябрь, 2021]. Доступно по ссылке: <https://infervers.umai-montpellier.fr/web/>
- Гурина И.В. Влияние генетических факторов на формирование бронхообструктивного синдрома и сочетание его с другой терапевтической патологией: Автореф. дис. ... к.м.н. Барнаул: Б.и., 2009:24. [Gurina I.V. The influence of genetic factors on the formation of bronchoobstructive syndrome and its combination with other therapeutic pathology: Abstr. PhDmed. Barnaul, 2009:24. (In Russ.)]
- Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M., Sokolov A.P., Skripchenko N.V., Levina A.S., Goleva O.V., Dubko M.F., Tumakova A.V., Makhova M.A., Lyazina L.V., Bizin I.V., Sokolova N.E., Gabrusskaya T.V., Ditkovskaya L.V., Kozlova O.P., Vahliarskaya S.S., Kondratenko I.V., Imyaninov E.N. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020; 98(3):231–239. <https://doi.org/10.1111/cge.13789>
- Slatter M.A., Gennery A.R. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152(3):389–96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x>
- Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В., Пушков А.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чоматидзе А.М., Денисова Р.В., Никитин А.Г., Пахомов А.В. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(3):363–373. [Alekseeva E.I., Savost'yanov K.V., Slepцова T.V., Pushkov A.A., Valieva S.I., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Chistyakova E.G., Chomahidze A.M., Denisova R.V., Nikitin A.G., Pahomov A.V. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii=Issues of Modern Pediatrics*. 2015; 14(3):363–373. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1372>
- Verma D., Särndahl E., Andersson H., Eriksson P., Fredrikson M., Jönsson J.-L., Lerm M., Söderqvist P. The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1 $\beta$  and IL-18 production. *PLoS ONE*. 2012; 7(4):e34977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977>
- Kostik M.M., Suspitsin E.N., Guseva M.N., et al. Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders. *Rheumatol Int*. 2018; 38(5):887–893. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4002-8>
- Bader-Meunier B., Florkin B., Sibilia J. et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011; 128:e152–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3639>

Статья поступила 10.11.21

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported