

ГЕНЕТИКА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Е.Н. Суспицын^{1,2}, Е.Ю. Скрипченко^{1,3,4}, Е.Н. Имянитов^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Genetics of susceptibility to infectious diseases

E.N. Suspitsin^{1,2}, E.Yu. Skripchenko^{1,3,4}, E.N. Imyaninov^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,3}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Institute of Brain named after N.P. Bekhterev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Генетические особенности организма играют важную роль в развитии инфекционных заболеваний, обуславливая восприимчивость к разнообразным бактериям, вирусам и грибам, а также оказывая влияние на течение болезни. Многочисленные исследования свидетельствуют о существовании аллелей предрасположенности к инфекциям. Кроме того, в настоящее время известно около 300 нозологических форм первичных иммунодефицитов (ПИД), которые представляют собой наследственные дефекты иммунитета. Своевременная диагностика таких состояний представляет значительные трудности, однако она крайне необходима для повышения качества лечения пациентов. Использование современных методов ДНК-анализа во многих случаях позволяет установить генетическую причину уязвимости по отношению к тем или иным инфекционным агентам.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, мутации, первичные иммунодефициты, ДНК-диагностика, инфекционные заболевания.

Abstract

Genetic characteristics of host organism may cause susceptibility to a variety of bacteria, viruses and fungi, as well as influence the course of infectious diseases. Multiple studies indicate the existence of alleles predisposing to infections. Furthermore, there are about 300 nosological entities of primary immunodeficiencies (PID), i.e., inherited defects of immunity. Timely diagnosis of such conditions is quite challenging; however, it is vital for improving quality of patient care. Modern methods of DNA analysis allow establishing genetic causes of vulnerability to certain infectious agents in many individuals.

Key words: genetic susceptibility, mutation, primary immunodeficiencies, DNA diagnostics, infectious diseases.

Введение

Инфекционные заболевания долгое время считались примером патологии, в развитии которой генетические особенности организма играют незначительную роль по сравнению с влиянием внешней среды; ключевое значение придавалось патогенности и вирулентности микроорганизмов. С другой стороны, давно замечено существование индивидуальных различий в отношении восприимчивости и резистентности к инфекциям, а также особенностей клинической картины заболевания [1, 2].

В течение многих столетий инфекции являлись главной причиной смерти людей. Фактически происходила селекция генных вариантов, дающих их обладателям преимущества в выживании при воздействии опасных бактерий и вирусов. Повышение гигиенических норм и внедрение массовой вакцинации привели к многократному снижению показателей смертности, ослабив давление естественного отбора. Применение антибиотиков, противовирусных препаратов и иммуноглобулинов позволяет, по крайней мере отчасти, компенсировать наличие наследственных факторов, делающих их носителей уязвимыми к инфекциям.

Близнецовые исследования

Для оценки роли генетических факторов в развитии болезней применяется близнецовый метод. В его основе лежит тот факт, что монозиготные близнецы имеют идентичный генотип, тогда как дизиготные существенно отличаются друг от друга в отношении генетики. Сравнив степень конкордантности (совпадения) по тому или иному заболеванию в этих двух группах, можно сделать выводы о том, что вносит больший вклад в его развитие — генетика или внешняя среда. Результаты целого ряда работ говорят о том, что в отношении некоторых инфекций монозиготные близнецы демонстрируют существенно большую конкордантность. Такая закономерность наблюдалась при туберкулезе, лепре, менингококковой инфекции, инфекционном мононуклеозе [3, 4]. Явная генетическая предрасположенность описана при острых и хронических отитах и синуситах [5, 6].

Конечно, близнецовые исследования не позволяют полностью исключить влияние семейной среды — многие авторы свидетельствуют, что часто именно общие условия развития близнецов в детстве ответственны за риск заболевания [7]. Однако имеются убедительные аргументы в пользу существования явной генетической предрасположенности к инфекциям. Так, в работе [8] исследовались причины преждевременной смерти у детей, которые с раннего возраста воспитывались приемными родителями. Риск смерти от инфекций был у усыновленных детей в 6 раз выше, если их биологические родители также преждевременно умерли по этой причине. В случае, если от инфекции умирали приемные родители, такой закономерности не наблюдалось.

Серьезный научный интерес представляет крупное исследование, посвященное оценке различных иммунологических параметров (уровень цитокинов, субпопуляции лимфоцитов и т.д.) у здоровых близнецов [9]. Большинство показателей продемонстрировали низкую наследуемость: иными словами, их значения зависели преимущественно от негенетических факторов. Некоторые параметры, например содержание регуляторных Т-клеток и уровень хемокина CXCL10/IP10 изначально являются более генетически детерминированными, то есть демонстрируют высокую конкордантность у монозиготных близнецов, однако с возрастом сходство сильно снижается. Эти наблюдения подтверждают, что степень влияния наследственных особенностей на состояние иммунитета может меняться в течение жизни.

Генетика как причина инфекционных заболеваний

На клиническом уровне некоторые наследственные дефекты иммунитета описаны еще в 1950-е гг. Однако открытие генов, ответственных

за развитие этой группы заболеваний, стало возможным лишь в конце XX в., с появлением технических возможностей надежного выявления мутаций. Второе десятилетие XXI в. благодаря внедрению секвенирования нового поколения ознаменовалось многократным увеличением объема знаний в области генетики инфекций.

Следует заметить, что в течение долгого времени акцент генетических исследований делался на поиске аллелей предрасположенности, встречающихся в популяции с высокой частотой (полногеномный поиск ассоциаций, GWAS). Такой подход дал определенные результаты: в частности, удалось выявить генетические факторы, влияющие на клиническое течение гепатита С [10], локусы предрасположенности к лепре [11], воспалительным заболеваниям кишечника [12], туберкулезу [13] и другим инфекционным болезням [14].

Постепенно интерес исследователей смещается от изучения слабых, но широко распространенных факторов предрасположенности к поиску редких мутаций, вызывающих серьезные дефекты иммунитета. Это отражает изменение в понимании механизмов развития инфекционных заболеваний: фактически причиной многих инфекций признаются моногенные дефекты, наследуемые в согласии с законами Менделя [15].

Рекуррентные инфекции и первичные иммунодефициты

В практике иностранных врачей существует определение recurrent respiratory infection, подразумевающее наличие более 6 эпизодов ОРВИ в год [16]. В России близким по смыслу является термин «часто болеющие дети», который говорит о повышенной по сравнению со сверстниками частоте респираторных заболеваний (более 4 — 6 случаев в течение года). Необходимо заметить, что рекуррентные ОРВИ далеко не всегда свидетельствуют о наличии генетического дефекта иммунитета, а чаще отражают процесс функционального созревания иммунной системы. Повышенную частоту заболеваний у детей в первую очередь связывают с нахождением в детских учреждениях, где они впервые встречаются с большим скоплением людей и, соответственно, активно контактируют с новыми микроорганизмами. Причиной частых инфекций также могут быть проблемы питания и нерациональное применение антибиотиков.

Кроме того, к нарушениям иммунитета могут приводить пороки развития сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, а также такие наследственные заболевания, как муковисцидоз и первичные цилиарные дискинезии.

Без сомнений, немалая часть случаев рекуррентных инфекций обусловлена наличием первичного иммунодефицита (ПИД). Существуют косвенные признаки, позволяющие заподозрить у

ребенка первичный дефект иммунитета и стимулирующие к проведению тщательного иммунологического и генетического исследований: в частности, наиболее известны критерии, предложенные Jeffrey Modell Foundation (табл.).

Таблица

Критерии подозрения на наличие ПИД у детей (Jeffrey Modell Foundation)

1	Четыре и более случая отитов в течение года
2	Два и более серьезных синусита в течение года
3	Два и более месяца лечения антибиотиками без значительного эффекта
4	Две и более пневмонии в год
5	Задержка прибавки массы и/или роста
6	Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и/или внутренних органов
7	Кандидоз ротовой полости или грибковые поражения кожи
8	Необходимость внутривенного введения антибиотиков для лечения инфекций
9	Два и более эпизода генерализованных инфекций, в том числе септицемии
10	Семейный анамнез, отягощенный в отношении ПИД

В первую очередь, обращают на себя внимание повышенная частота эпизодов заболевания, необычная тяжесть протекания инфекции и ситуации, когда болезнь вызвана обычно непатогенными микроорганизмами. С проявлениями первичных иммунодефицитов могут сталкиваться врачи различных специальностей (пульмонологи, отоларингологи, гастроэнтерологи, дерматологи, онкологи и т.д.), поэтому предложены алгоритмы обследования больных, ориентированные на неиммунологов [17, 18].

Своевременная диагностика ПИД очень важна, так как адекватное и вовремя начатое лечение может существенно улучшить состояние пациентов [19, 20]. Кроме того, именно с лечением некоторых разновидностей ПИД (дефицит аденозиндезаминазы, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта — Олдрича) связаны немногочисленные примеры реальных успехов генотерапии [21].

Оценка числа пациентов, страдающих ПИД, достаточно проблематична. Частота очень сильно варьирует в зависимости от нозологии: от 1:600 при селективном дефиците IgA до 1:250 000 при хронической гранулематозной болезни [22]. Не вызывает сомнений тот факт, что встречаемость ПИД повсеместно существенно занижена [23, 24]: по-видимому, несколько миллионов человек в мире страдают разными формами этой патологии [25]. Главной причиной такой недооценки является недостаточная настороженность врачей и общества в отношении

симптомов первичного иммунодефицита [26, 27]. Следует подчеркнуть, что существует значительное число форм ПИД, которые протекают сравнительно неагрессивно, приводя не столько к уменьшению продолжительности жизни, сколько к снижению её качества. Таким образом, данная проблема касается не только детей, но и взрослых [28]. При некоторых разновидностях ПИД описано возрастное ослабление симптоматики. В частности, у обладателей гомозиготных мутаций IRAK-4 и MyD88 в раннем детстве возникают эпизоды тяжелых, жизнеугрожающих инфекций, но по мере взросления состояние здоровья существенно улучшается [29].

На данный момент к ПИД относят около 300 разнообразных нозологий, связанных с поражением тех или иных звеньев иммунной защиты. Последняя редакция классификации IUIS подразделяет их на 9 больших групп: дефекты клеточного и гуморального иммунитета, комбинированные иммунодефициты с дополнительными или синдромальными признаками, дефекты антител, болезни иммунной дисрегуляции, дефекты фагоцитоза, нарушения врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, нарушения комплемента и фенокопии ПИД [30, 31]. В то время как многие мутации повышают уязвимость к широкому спектру инфекций, другие обуславливают выраженную восприимчивость к достаточно узкой группе микроорганизмов. Так, существует генетическая предрасположенность к микобактериальным инфекциям, наследование которой подчиняется законам Менделя (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD). К настоящему моменту известны 9 генов MSMD [32]; все они так или иначе вовлечены в обеспечение антибактериальной защиты, опосредованной гамма-интерфероном. Для детей с мутациями характерна восприимчивость к аттенуированной *M. bovis* (компоненту прививки BCG) или условно-патогенным микобактериям.

Дефекты генов-участников цитокинового сигнального каскада (IL17F, IL17RA, IL17RC) приводят преимущественно к развитию изолированного хронического кожно-слизистого кандидоза [33, 34]. Еще один пример специфической инфекционной уязвимости — наследственный дефект рецептора UNC93B1, предрасполагающий к развитию энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ). При условии отсутствия контакта с ВПГ носители мутаций могут длительное время или даже всю жизнь оставаться здоровыми [35].

Наряду с повышенной восприимчивостью к инфекциям, существуют и примеры генетически обусловленной резистентности. В частности, носители гомозиготных мутаций в гене CCR5 устойчивы к заражению ВИЧ [36], а индивидуумы с аутосомно-рецессивным дефицитом FUT2 невосприимчивы к гастроэнтеритам, вызываемым норовирусами [37].

Роль генетических методов в диагностике ПИД

Значительному числу больных с первичными дефектами иммунитета так и не устанавливается правильный диагноз. В первую очередь, это связано с тем, что критерии подозрения на ПИД обладают низкой чувствительностью и специфичностью [18]. Также, помимо «истинных» иммунодефицитов, существуют многочисленные заболевания, в клинической картине которых доминируют признаки аутовоспаления, аллергии и аутоиммунных реакций [30]. В подобных случаях пациенты часто не соответствуют формальным критериям подозрения на наличие ПИД и поэтому не подвергаются тщательному обследованию [38].

Традиционные лабораторные подходы к выявлению наследственных дефектов иммунитета далеко не всегда позволяют установить точный диагноз. Это связано с тем, что данная группа заболеваний объединяет нозологические формы, крайне гетерогенные в отношении клинических, иммунологических и генетических характеристик. Дефекты различных генов могут приводить к развитию похожей симптоматики и одинаковым изменениям лабораторных показателей; и напротив, разные мутации одного и того же гена способны проявляться в формировании разных фенотипов [39].

Трактовка результатов серологических исследований может быть затруднена и вследствие комбинированного генетического дефекта нескольких звеньев иммунитета. Кроме того, в некоторых случаях, несмотря на наличие наследственной мутации, показатели стандартной иммунограммы остаются в пределах нормы, что приводит к диагностическим ошибкам.

Рутинная ДНК-диагностика, как правило, ограничена теми немногими нозологическими формами (агаммоглобулинемия Брутона и т.д.), при которых клиничко-иммунологические показатели обладают достаточной специфичностью. В подобных случаях вполне оправдан подход, при котором анализу (обычно — секвенированию по Сэнгеру) подвергается один ген, связанный с развитием заболевания. Однако значительно чаще «точечный» ДНК-анализ малоэффективен ввиду существования множества генов, мутации которых могут приводить к развитию сходной симптоматики. Современное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) позволяет преодолеть эти препятствия за счет одномоментного анализа большого числа генов или, в случае необходимости, всего экзона и даже генома.

Наиболее популярным направлением диагностики становится высокопроизводительное таргетное секвенирование, при котором выборочно анализируются участки ДНК пациента, содержащие десятки

или сотни известных генов ПИД. Однако, несмотря на большие возможности, выявить генетическую причину заболевания удастся лишь в 15–40% клинически неясных случаев [40–43]. В первую очередь, это можно объяснить существованием других генов, причастность которых к развитию ПИД еще не установлена. Полноэкзомное и полногеномное секвенирование не имеют подобных ограничений. Будучи ввиду высокой стоимости реагентов не очень пригодными к рутинному использованию, эти методы незаменимы именно в качестве исследовательских инструментов: ежегодно с их помощью происходит открытие около 10 новых генов ПИД [44].

В то же время необходимо отметить, что на современном этапе большинство разновидностей высокопроизводительного секвенирования не лишены технических недостатков. В частности, не всегда возможна надежная детекция крупных инсерций и делеций, а также неканонических сайтов сплайсинга [22].

Другую, еще более важную проблему представляет оценка медицинской значимости полученных результатов. Для выявления патогенной мутации исследователю в первую очередь необходимо отфильтровать огромное число безвредных полиморфных вариантов. Одним из критериев отбора является популяционная частота аллеля — чем она выше, тем больше вероятность того, что мы имеем дело с нейтральным явлением. Кроме того, очень важен тип выявленной мутации: если нуклеотидное изменение приводит к возникновению стоп-кодона или к сдвигу рамки считывания, скорее всего, оно влечет за собой серьезные последствия в виде нарушения функции кодируемого белка. Упрощает анализ генетических данных наличие сведений о патогенности данного варианта в научной литературе. Обнаруженные генетические повреждения должны соответствовать тому или иному типу менделевского наследования. Так, чтобы подтвердить наличие аутосомно-рецессивного заболевания, необходимо обнаружить мутацию двух копий конкретного гена в виде гомозиготы или компаунд-гетерозиготы.

«Неудобной» реальностью современной ДНК-диагностики является частое выявление вариантов с неясным клиническим значением (традиционно их называют аббревиатурой VUS — variant of unknown significance). Такие изменения могут быть не описаны в литературе или базах данных; нередко отсутствуют и сведения об их популяционной частоте. В этом случае невозможно с уверенностью сказать, связана ли находка с развитием заболевания у пациента. Прибегают к косвенной оценке патогенности, учитывая теоретические данные предиктивных программ, а также тип мутации. Очень важно подчеркнуть, что анализ данных не должен проводиться в отрыве от фенотипа пациента; как правило, для успешной диагностики

необходимо тесное взаимодействие специалистов (генетиков, иммунологов, эндокринологов и т.д.).

В отличие от многофакторных заболеваний, которые диагностируются в разных странах мира с более или менее сопоставимой частотой, встречаемость наследственных болезней подвержена значимым географическим и этническим вариациям. Фактически, каждая этническая группа имеет свой спектр патогенных мутаций, привнесённый генетическим пулом «прародителей нации». Кроме того, население некоторых регионов имеет повышенную частоту патологических аллелей вследствие географической и/или социальной изоляции. Описание «генетического груза» популяций может иметь большую практическую ценность, упрощая выявление причин рекуррентных инфекций у детей. Следует заметить, что если генетика населения стран Европы и Северной Америки хорошо изучена, то особенности многих других народов мира нуждаются в более тщательном исследовании.

Успешность выявления ПИД в первую очередь зависит от разумной настороженности врачей различных специальностей в отношении этой группы заболеваний. Кроме того, усилия требуются и от научного сообщества. В частности, крайне необходимы регулярное обновление генетических баз данных, улучшение способов биоинформатической обработки результатов высокопроизводительного секвенирования. Очень важна публикация сведений о патогенности или, наоборот, нейтральности тех или иных генетических вариантов; особенно стоит подчеркнуть ценность описания даже отдельных случаев пациентов с новыми мутациями или необычным течением заболевания [45].

Заключение

Таким образом, поиск редких мутаций, вызывающих серьезные дефекты иммунитета, которые существенно изменяют течение инфекционных заболеваний, представляет собой новое приоритетное научное направление. Только изучение генетики инфекционных заболеваний позволит понять причины «аномального» течения болезни у некоторых пациентов, определить пути совершенствования тактики ведения «тяжелых» и «непонятных» больных, что является чрезвычайно значимым для практического здравоохранения.

Работа поддержана за счет средств гранта РФФИ 15-15-00079.

Литература

1. Руководство по инфекционным болезням в 2 книгах / под ред. акад. РАМН проф. Лобзина Ю.В. и проф. К.В. Жданова. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — Книга 1. — 664 с. — Книга 2. — 744 с.
2. Хронические нейроинфекции / под ред. проф. И.А. Завалишина [и др.]. — М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2011. — 560 с.
3. Jenson A. Twin studies for the analysis of heritability of infectious diseases. *Bull Inst Pasteur*. 1998;96:71 — 81.
4. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, Mack TM, Cozen W. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. 2012 Nov;140(11):2089-95.
5. Rovers M, Haggard M, Gannon M, et al. Heritability of symptom domains in otitis media: a longitudinal study of 1,373 twin pairs. *Am J Epidemiol*. 2002;155:958 — 964.
6. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA*. 1999;282:2125 — 2130.
7. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, et al. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):493-6.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318:727 — 732. [PubMed: 3347221]
9. Brodin P, Jovic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):37-47.
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
11. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet*. 2011 Oct 23;43(12):1247-51.
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
13. Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. *Nat Genet*. 2012 Feb 5;44(3):257-9.
14. Abel L, Alcaïs A, Schurr E. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections. *Curr Opin Immunol*. 2014 Oct;30:72-8.
15. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 22;112(51):E7128-37.
16. Raniszewska A, Górka E, Kotula I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):167-73.
17. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006 Aug;145(2):204-14.
18. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases: the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014 Jan;34(1):10-22.
19. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день JMF-центры в России / Е.А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12(6). — С. 73 — 77.
20. Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune Gamma Globulin Therapeutic Indications in Immune Deficiency and Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Jul;16(8):55.
21. Kuo CY, Kohn DB. Gene Therapy for the Treatment of Primary Immune Deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 May;16(5):39.
22. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarström L. Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders — Future Directions. *J Clin Immunol*. 2016 May;36 Suppl 1:68-75.
23. Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012 Mar;167(3):479-91.

24. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):1-7.
25. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*. 2016 Jun;64(3):736-53.
26. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res*. 2009;44(1-3):132-49.
27. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes*. 2012 Jul 31;5:393.
28. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Feb;116(2):151-155.e1.
29. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012 Dec;42(12):3126-35.
30. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726.
31. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):727-38.
32. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- immunity. *Semin Immunol*. 2014 Dec;26(6):454-70.
33. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *// Science*. 2011 Apr 1;332(6025):65-8.
34. Ling Y, Cypowyj S, Aytakin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2015 May 4;212(5):619-31.
35. Gennery AR. The Evolving Landscape of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2016 May;36(4):339-40.
36. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
37. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med*. 2003 May;9(5):548-53.
38. Щербина, А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога / А.Ю. Щербина // Современная ревматология. — 2015. — № 1. — С. 48 — 54.
39. Al-Herz W, Notarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore. *Clin Immunol*. 2012 Jul;144(1):24-5.
40. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs. *Front Immunol*. 2014 Nov 3;5:531.
41. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):529-34.
42. Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One*. 2014 Dec 11;9(12):e114901.
43. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1780-7.
44. Raje N, Soden S, Swanson D, et al. Utility of next generation sequencing in clinical primary immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Oct;14(10):468.
45. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2137-49.

References

1. Lobzin YuV, editor. Manual in Infectious Diseases. Saint-Petersburg (Russia): Foliant; c2013 (in Russian).
2. Zavalishina I.A. Chronic neuroinfections. Moscow (Russia): GEOTAR-Media; c2011 (in Russian).
3. Jepsen A. Twin studies for the analysis of heritability of infectious diseases. *Bull Inst Pasteur*. 1998;96:71 — 81.
4. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, Mack TM, Cozen W. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. 2012 Nov;140(11):2089-95.
5. Rovers M, Haggard M, Gannon M, et al. Heritability of symptom domains in otitis media: a longitudinal study of 1,373 twin pairs. *Am J Epidemiol*. 2002;155: 958 — 964.
6. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA*. 1999;282:2125 — 2130.
7. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, et al. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):493-6.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318:727 — 732. [PubMed: 3347221]
9. Brodin P, Jovic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):37-47.
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
11. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet*. 2011 Oct 23;43(12):1247-51.
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
13. Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. *Nat Genet*. 2012 Feb 5;44(3):257-9.
14. Abel L, Alcaïs A, Schurr E. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections. *Curr Opin Immunol*. 2014 Oct;30:72-8.
15. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 22;112(51):E7128-37.
16. Ransiszewska A, Górka E, Kotula I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):167-73.
17. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006 Aug;145(2):204-14.
18. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014 Jan;34(1):10-22.
19. Latysheva E.A. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013\$ 12(6): 73-7(in Russian).

20. Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune Gamma Globulin Therapeutic Indications in Immune Deficiency and Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Jul;16(8):55.
21. Kuo CY, Kohn DB. Gene Therapy for the Treatment of Primary Immune Deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 May;16(5):39.
22. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarström L. Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders — Future Directions. *J Clin Immunol.* 2016 May;36 Suppl 1:68-75.
23. Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar;167(3):479-91.
24. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):1-7.
25. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res.* 2016 Jun;64(3):736-53.
26. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):132-49.
27. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes.* 2012 Jul 31;5:393.
28. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb;116(2):151-155.e1.
29. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012 Dec;42(12):3126-35.
30. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696-726.
31. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):727-38.
32. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014 Dec;26(6):454-70.
33. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *// Science.* 2011 Apr 1;332(6025):65-8.
34. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2015 May 4;212(5):619-31.
35. Gennery AR. The Evolving Landscape of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2016 May;36(4):339-40.
36. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
37. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003 May;9(5):548-53.
38. Shcherbina A.Yu. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 1: 48-54 (in Russian).
39. Al-Herz W, Notarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore. *Clin Immunol.* 2012 Jul;144(1):24-5.
40. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs. *Front Immunol.* 2014 Nov 3;5:531.
41. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):529-34.
42. Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One.* 2014 Dec 11;9(12):e114901.
43. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun;137(6):1780-7.
44. Raje N, Soden S, Swanson D, et al. Utility of next generation sequencing in clinical primary immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Oct;14(10):468.
45. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med.* 2014 Oct 20;211(11):2137-49.

Авторский коллектив:

Суспицын Евгений Николаевич — доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н.; тел.: 8(812)295-04-48; 8(812)439-95-28, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Скрипченко Елена Юрьевна — доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник отдела нейроиных инфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева; тел.: +7-911-255-85-98, e-mail: wwave@yandex.ru

Имянитов Евгений Наумович — заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующий отделом биологии опухолевого роста Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)295-04-48; 8(812)439-95-28, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru