

Гранулематозное поражение кожи как проявление первичного иммунодефицитного состояния у детей

О.С. Селезнева¹, А.Ю. Щербина²

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой генетически гетерогенную группу заболеваний из более 400 нозологий. Традиционно ПИДС проявляются повышенной восприимчивостью к различного рода инфекционным заболеваниям. Тем не менее в последнее десятилетие все большее значение приобретают неинфекционные осложнения, связанные с дисрегуляцией и аутоиммунными расстройствами. У пациентов с ПИДС часто встречаются кожные проявления, они являются одним из признаков, позволяющих заподозрить диагноз иммунодефицита в раннем детстве. При этом одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит. Данный обзор посвящен обобщению данных исследований патогенеза, методов диагностики и терапии гранулематозного дерматита у пациентов с различными ПИДС.

Ключевые слова: гранулемы, дети, макрофаги, врожденный иммунитет, первичный иммунодефицит

Селезнева О.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 85–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-85-93

Granulomatous skin lesion as a manifestation of primary immunodeficiency in children

O.S. Selezneva¹, A.Yu. Shcherbina²

¹Regional children's clinical hospital, Rostov-on-Don

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Primary immunodeficiencies (PID) compile a genetically heterogeneous group of more than 400 disorders. Most patients with PID are shown to be highly susceptible to various types of infectious diseases. However, in the past decade, non-infectious complications associated with immune dysregulation and autoimmunity have been increasingly recognized in PID. Patients with PID often have skin manifestations, that allow to suspect the diagnosis of immunodeficiency in early childhood. One of the least studied skin manifestations of PID is granulomatous dermatitis. This manuscript current research on the pathogenesis, methods of diagnosis and therapy of granulomatous dermatitis in patients with various PID.

Key words: granulomas, children, macrophages, innate immunity, primary immunodeficiency

Selezneva O.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 85–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-85-93

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это тяжелые, генетически детерминированные заболевания, вызванные мутациями различных генов, отвечающих за работу компонентов иммунной системы, и сопровождающиеся жизнеугрожающими клиническими проявлениями [1, 2]. По типу наследования они могут быть доминантными или рецессивными, аутосомными или X-сцепленными, с полной или неполной пенетрантностью [2]. В обновленной классификации Комитета экспертов Международного союза иммунологических обществ (IUIS) 2019 г. указано более 400 различных нозологий ПИДС [3, 4], тогда как еще в 2017 г. в аналогичной классификации было описано около 350 различных генетических дефектов [5]. ПИДС

проявляются повышенной восприимчивостью к различным инфекционным заболеваниям, а также растущим разнообразием аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических и злокачественных осложнений [6, 7]. Инфекционные и неинфекционные кожные проявления часто встречаются у пациентов с ПИДС и являются одним из признаков, позволяющих заподозрить диагноз иммунодефицита в раннем детстве. При этом одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит.

Данный обзор посвящен обобщению данных исследований патогенеза, методов диагностики и терапии гранулематозного дерматита у пациентов с различными ПИДС.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:

Селезнева Ольга Сергеевна,
врач-аллерголог-иммунолог отделения
детской гематологии и онкологии
с химиотерапией ГБУ РО «Областная
детская клиническая больница»
Адрес: 344014, Ростов-на-Дону,
ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14
E-mail: Selezneva-doc@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Olga S. Selezneva,
allergist-immunologist of the department
of pediatric hematology
and oncology with chemotherapy,
Regional children's clinical hospital
Address: 339th Strelkovoy Divisii St. 14,
Rostov-on-Don 344014, Russia
E-mail: Selezneva-doc@mail.ru

Гранулематозное воспаление

Гранулема – это специфическая форма местного воспалительного процесса, в котором клетки системы мононуклеарных фагоцитов доминируют, принимая форму гистиоцитов, эпителиоидных или гигантских многоядерных клеток. Гранулемы обычно рассматриваются как средство отграничения и защиты макроорганизма от персистирующего, неразрывимого инфекционного или иного повреждающего фактора [8].

В процессе жизнедеятельности здорового индивида гранулемы могут формироваться в ответ на:

- инфекционные факторы, к наиболее частым из которых относят микобактерии, трепонемы, лейшмании, а также некоторые другие грибковые и паразитарные возбудители [9, 10];

- инородные тела [11, 12].

Гранулемы могут сопровождать и ряд хронических, врожденных заболеваний. Например, они могут:

- формироваться в ответ на накопление патологического субстрата при обменных заболеваниях [13];

- сопровождать злокачественные образования или осложнять проводимую по их поводу химиотерапию [14, 15];

- развиваться на фоне системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, например воспалительного заболевания кишечника, ревматизма, саркоидоза и др. [16];

- развиваться в ответ на нетипичные возбудители или без выявления таковых при различных первичных иммунодефицитах, включая аутовоспалительные заболевания (АВЗ) [17–22].

Клинически выделяют локализованный гранулематоз и генерализованное поражение кожи, хотя это различие весьма искусственное [23]. С гистологической точки зрения общим признаком гранулем является наличие воспалительного инфильтрата в дерме и/или гиподерме. Этот инфильтрат в основном состоит из макрофагов, сгруппированных в гранулемы, имеющие узелковидную, палисадную или интерстициальную архитектуру [24].

В зависимости от характера антигенного воздействия макрофаги в ядре гранулемы претерпевают ряд морфологических изменений. Наиболее значимым из них является дифференцировка в эпителиоидные клетки, которые далее развиваются до многоядерных гигантских клеток, а в случае инфекции *Mycobacterium tuberculosis* эпителиоидные макрофаги могут трансформироваться в пенные клетки в результате усиленного накопления липидов по мере прогрессирования инфекции [25]. В дальнейшем по мере созревания гранулемы и в зависимости от провоцирующего

агента в ее структуре можно обнаружить клетки других линий дифференцировки. Это могут быть гранулоциты, моноциты, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки и фибробласты, а в некоторых случаях и эозинофилы, которые окружают макрофаги с формированием сложной и высокоорганизованной структуры гранулемы. Характер клеточного инфильтрата нередко может характеризовать подлежащий патологический процесс [26]. Наконец, в случае персистенции гранулемы могут возникать такие патологические патоморфологические изменения, как формирование внешней капсулы, фиброз и центральный некроз/казеоз (рисунки 1).

Таким образом, морфологический состав гранулем при различных заболеваниях достаточно хорошо охарактеризован. Однако изучение подлежащих молекулярных, иммунологических механизмов получило свое развитие лишь в последние годы.

Иммунология гранулематозного воспаления

Макрофаги гранулемы секретируют различные цитокины, которые влияют на клетки врожденного и приобретенного иммунитета, привлекая их в очаг гранулематозного воспаления. Те, в свою очередь, синтезируют цитокины, активирующие макрофаги, и приводят к формированию гранулемы [27].

Важным цитокином, продуцируемым макрофагами гранулемы, является фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), который вызывает вазодилатацию и тем самым способствует привлечению моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. Роль TNF- α в формировании гранулемы продемонстрирована на моделях животных при туберкулезе [27, 28]. Показано, что в отсутствие TNF гранулемы образуются, но их типичная организация нарушается. Кроме того, блокирование сигналов TNF нарушает уже сформированные гранулемы [28, 29].

В последние годы появилось достаточно много новых данных, которые объясняют сложные молекулярные механизмы, лежащие в основе функции макрофагов при развитии гранулематозного воспаления. Особого внимания заслуживает процесс поляризации макрофагов M1/M2.

В настоящее время описано 2 пути дифференциации, приводящие к 2 по-разному активированным типам макрофагов: классически активированным (M1) и альтернативно активированным (M2) (рисунки 2) [30].

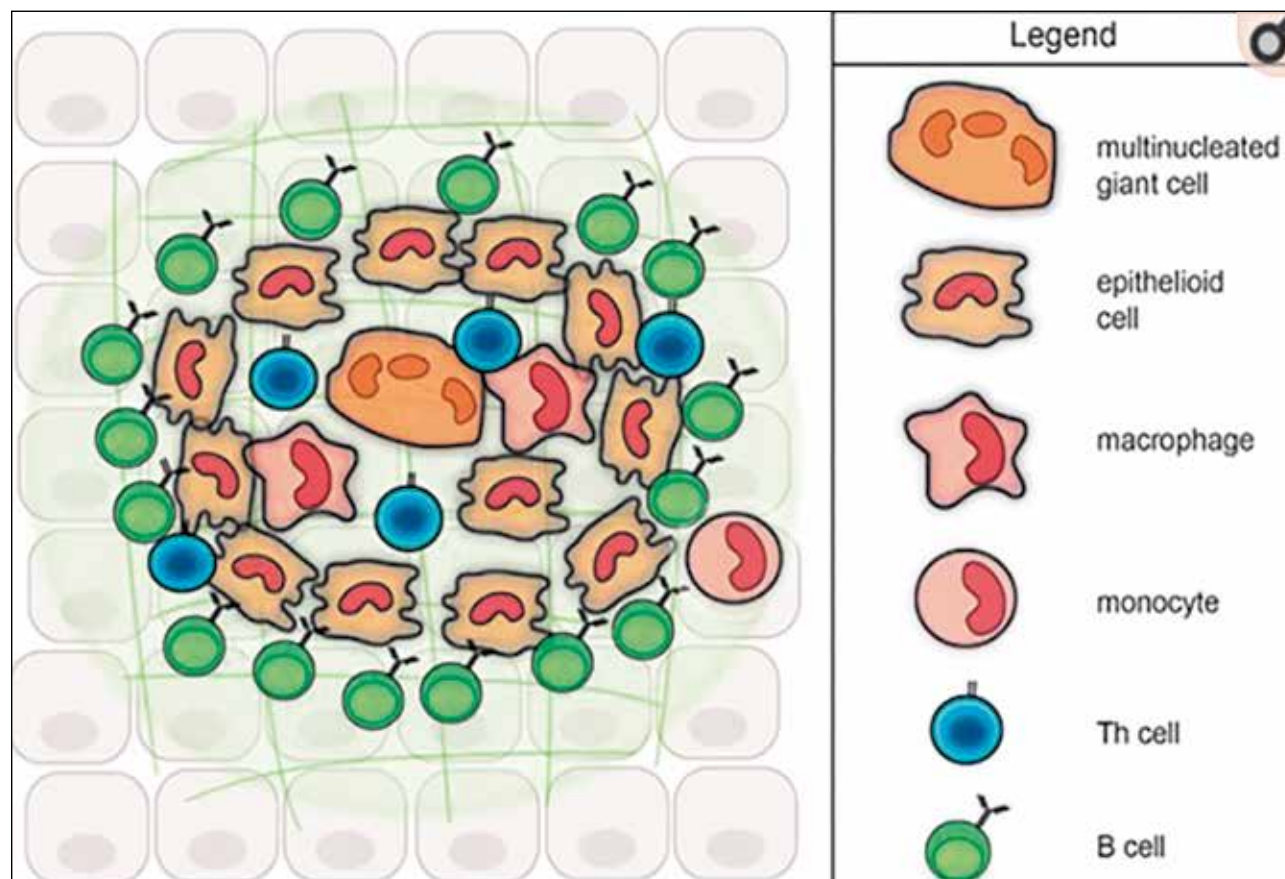
Поляризация макрофагов в M1 происходит вследствие стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR). [31] Секретируемый M1 макро-

Рисунок 1

Схематичная модель организации неказеозной гранулемы. Показано наличие макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток в ядре гранулемы. Т-клетки локализованы внутри и вокруг гранулемы, В-клетки в изобилии – вокруг гранулемы [12]

Figure 1

A schematic model of the cellular organization of a non-caseating granuloma. The model shows macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells in the core of the granuloma. T cells are localized in and around granuloma. B cells are abundantly present around granuloma [12]



фагами IL-12 играет ключевую роль в провоспалительной поляризации иммунного ответа по пути Th1-поляризации, а IL-1b и IL-23 направляют иммунный ответ по Th17-пути.

Поляризация макрофагов в M2 вызывается цитокинами IL-4 и IL-13, синтезируемыми Th2-лимфоцитами. [32] M2-макрофаги вырабатывают Arg1, CD206, хитиназоподобный 3 (Chi3l3), ретикулоноподобный A (Rtnla), TGF- β , NOS2, IL-4R α и IL-1R α , необходимые для регенерации тканей [33, 34].

В гранулемах человека и млекопитающих отмечается наличие обоих типов макрофагов. Противовоспалительный фенотип M2 расположен во внешних областях, тогда как во внутренней части преобладает провоспалительный фенотип M1. Следовательно, в одном и том же очаге воспаления присутствуют фенотипы M1 и M2, что играет важную роль в поддержании баланса иммунного ответа и повреждения ткани [35–37]. Таким образом, дисбаланс синтеза цитокинов и межклеточных взаимодействий, встречающийся при иммунопатологических состояниях, может приводить к формированию

гранулематозного воспаления на нетипичные для него патогены или даже в отсутствие таковых.

Первичные иммунодефицитные состояния с гранулематозным поражением кожи

Механизмы формирования гранул кожи, возникающие в ответ на «типичные» патогены (*Mycobacteria*, *Leishmania* и др.) хорошо описаны в литературе [38, 39] и выходят за рамки данной публикации. Тем не менее в свете гранулематозных дерматитов у пациентов с ПИДС нельзя не упомянуть особую предрасположенность больных с различными их видами к инфекциям, вызванным как патогенными, так и условно патогенными видами микобактерий [40–43]. В связи с этим обнаружение у пациента кожных гранул микобактериальной природы должно привести к консультации иммунолога в кратчайшие сроки.

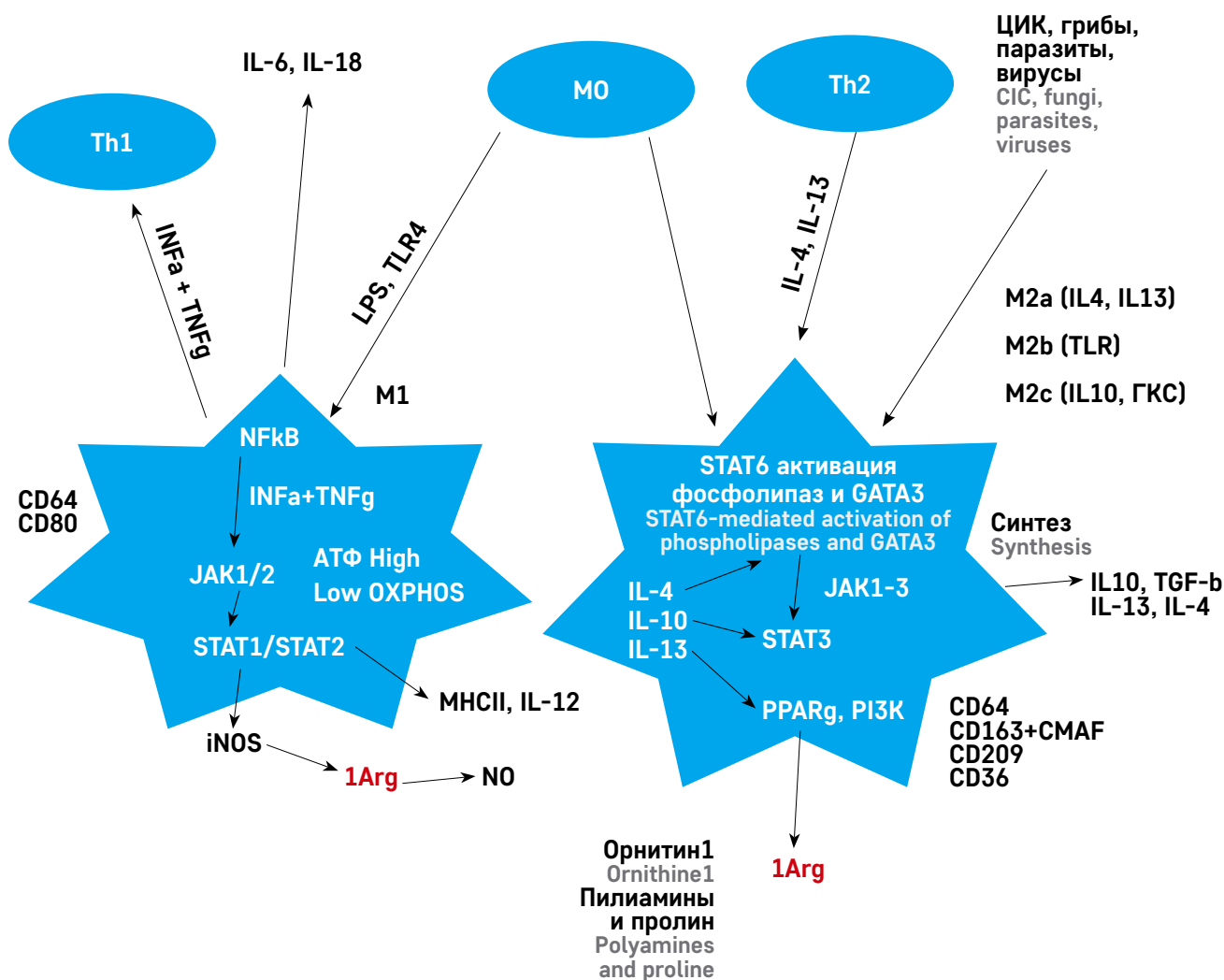
Гранулемы кожи различного происхождения наиболее часто описаны при комбинированных иммунодефицитах с дефектами клеточного и гуморального звена и комбинированных ПИДС с синдромом

Рисунок 2

Поляризация макрофагов M1/M2. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Figure 2

Polarization of M1/M2 macrophages. CIC – Circulating immune complexes



мальными проявлениями [44, 45]. Помимо них некоторые варианты общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) и синдромы дисрегуляции, такие как дефекты $NF\kappa B$, $PI3R1$, $CTLA-4$, сопровождаются развитием аутоиммунных и гранулематозных осложнений [46, 47]. Наконец, большая группа АВЗ часто осложняется образованием гранул (синдром Блау, дефицит антител, ассоциированных с фосфолипазой C2 (PLC2) и иммунной дисрегуляцией – PLAID-синдром, FAMIL-синдром, связанный с нарушением метаболизма жирных кислот) (таблица) [47–49].

Гранулематозное поражение кожи при ауто-воспалительных заболеваниях

Концепция аутовоспаления возникла как термин для описания заболеваний, которые проявляются хроническим рецидивирующим воспалением в отсутствие инфекционных агентов, аутореак-

тивных лимфоцитов или аутоантител [50, 51]. АВЗ, как правило, возникают вследствие генетически обусловленных дефектов молекул-регуляторов воспаления [52]. Среди растущего семейства АВЗ есть несколько состояний, при которых формирование гранулемы является характерной чертой (таблица) [53].

Синдром Блау является моногенным заболеванием, возникающим в результате мутаций в детерминанта-распознающем рецепторе NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing, нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации), и фенотипически характеризуется триадой гранулематозного полиартрита, дерматита и увеита, вызванного мутациями, содержащего белок 2 (NOD2) [54]. Белок NOD2 является внутрицитоплазматическим рецептором, участвующим во врожденных иммунных реакциях на бактерии. При стимуляции он вызывает образование гранулематозных поражений

посредством активации NFκB [55]. Иммуногистохимической особенностью гранул при синдроме Блау является наличие большого количества Т-лимфоцитов (особенно Th17) вокруг макрофагов (Rose и соавт., 2011) [56]. Другим наблюдением при гранулемах с синдромом Блау является фагоцитоз лимфоцитов, который наблюдается в многоядерных гигантских клетках гранулемы. Это явление можно объяснить тем, что генетические дефекты приводят к усилению функции NOD2, в том числе и в стимуляции аутофагии [57]. Другим АВЗ, при котором наблюдаются гранулемы, являются синдромы PLAID и APLAID (аутовоспалительные PLAID), оба вызваны активирующими мутациями *PLCG-2*, которые кодируют PLC2 [58]. Клинические проявления включают раннее возникновение рецидивирующих кожных поражений, вызванных воздействием холода, и иммунологических нарушений, таких как присутствие антиядерных антител (ANA), дисгаммаглобулинемию (за счет гипо-IgM, и гипо-IgA), гипер-IgE и снижение количества переключенных В-лимфоцитов, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям [59]. Гранулематозные инфильтраты при PLAID состоят из узловых очагов эпителиальных гистиоцитов CD68⁺ и многоядерных гигантских клеток, окруженных мягким лимфоцитарным инфильтратом CD4/CD8⁺ и рассеянными эозинофилами [60]. Предполагается, что нарушение регуляции макрофагов и/или нейтрофилов может способствовать образованию гранулемы при АВЗ [61]. При PLAID нейтрофилы и моноциты пациентов становятся спонтанно активированными при воздействии холода [61–63].

Таблица

Различные ПИДС, при которых описано гранулематозное поражение кожи

Table

Various PIDs which have been reported to be associated with granulomatous skin lesions

ПИДС PIDs	Известный ген Known gene(s)	Предрасположенность к возбудителям Susceptibility to pathogens
ТКИН SCID	<i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, PRKDC, Cernunnos, JAK3</i>	Микобактерии, вирусы Mycobacteria, viruses
КИН CID	<i>CCD40LG, CD40, ICOS, гипоморфные RAG1, RAG2, ZAP70</i> <i>CCD40LG, CD40, ICOS, hypomorphic RAG1, RAG2, ZAP70</i>	Микобактерии, вирусы Mycobacteria, viruses
Врожденная тромбоцитопения Congenital thrombocytopenia	WAS	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent
Дефекты репарации ДНК DNA repair defects	ATM, NBS1	Без выявленного инфекционного агента. Краснуха No identified infectious agent Rubella
ОВИН CVID	<i>PIK3R1, NFκB</i>	Без выявленного инфекционного агента. Краснуха No identified infectious agent Rubella
ХГБ CGD	<i>CYBB</i>	Микобактерии, грибы, стафилококк Mycobacteria, fungi, staphylococcus
ПИДС с иммунной дисрегуляцией PIDs with immune dysregulation	<i>STAT3gof, FOXP3, CTLA4, IL2RA</i>	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent
АВЗ AID	<i>NOD2, PLCG2</i>	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent

Примечание. ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; КИН – комбинированная иммунная недостаточность; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь.

Note. PIDs – primary immunodeficiency diseases; SCID – severe combined immunodeficiency; CID – combined immunodeficiency; CVID – common variable immunodeficiency; CGD – chronic granulomatous disease; AIDs – autoinflammatory diseases.

Гранулематозное поражение кожи при комбинированных иммунодефицитах

Как было сказано ранее, целый ряд ПИДС с дефектом Т-клеточного звена осложняется развитием гранулематозного дерматита. Так, при гипоморфных миссенс-мутациях генов *RAG1* или *RAG2*, с остаточной активностью белков RAG и приводящих к атипичной ТКИН [64–68], высока частота аутоиммунных проявлений и гранулематозных поражений кожи и легких. По данным O.M. Delmonte и соавт., у 35% пациентов с гипоморфными мутациями *RAG1/2* в фенотипе обнаруживаются обширные гранулемы в коже и внутренних органах [67].

Помимо мутаций в генах *RAG1/2* частое развитие гранул зарегистрировано и при других комбинированных ПИДС. В частности, развитие гранул кожи зарегистрировано при атаксии-телеангиоэктазии (АТ), синдроме Ниймеген, синдроме Блума, дефиците ДНК-лигазы 4, дефиците Artemis, мутациях *PRKDC* [68–72]. Надо отметить, что все вышеперечисленные ПИДС связаны с нарушениями репарации ДНК. В фенотипе этих пациентов отмечаются Т- и В-лимфопения, гипогаммаглобулинемия и/или нарушение образования специфических антител, что соответствует комбинированному фенотипу иммунодефицита. У части пациентов с АТ описан фенотип гипер-IgM с кожными гранулемами [73]. Возможно, что при различных дефектах репарации ДНК возникающие аномалии развития В- и Т-клеток и, как следствие, нарушение иммунного надзора, а также иммунная дисрегуляция макрофагов из-за нарушения регенерации лимфоцитов могут играть роль в патогенезе гранулематозного заболевания [74, 75].

Гранулемы, возникающие у детей с синдромами дисрегуляции (PIK3K1, NFkB, CTLA-4), по-видимому, связаны с нарушением путей регуляции иммунного ответа на микробные и воспалительные раздражители и с дефектом созревания В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией [76–79].

В большинстве случаев этиологический фактор при гранулемах неизвестен. Есть сообщение о развитии лимфоматоидного гранулематоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр у ребенка с синдромом Вискотта–Олдрича [80]. Также в течение последнего десятилетия в качестве этиологического фактора гранулем при некоторых ПИДС исследователи описывают вирус краснухи (RV) [81–83]. В исследовании D. Buchbinder и соавт. описана ассоциация краснухи вакцинного происхождения с кожной и висцеральной гранулематозной болезнью у пациентов с дефектами репарации ДНК [84]. Некоторые другие исследования также доказывают связь между персистенцией вакцино-ассоциированного штамма краснухи и развитием гранулем у детей с ПИДС. В исследовании L. Perelygina и соавт. RV-позитивные клетки в гранулемах были позитивными в отношении CD14 и CD68 – маркеров линии клеток моноцитов/макрофагов и CD206 и CD163 – маркеров активации для макрофагов M2 [85]. Эти результаты демонстрируют, что у пациентов с различными Т-клеточными дефектами образуются RV-положительные гранулемы M2-типа [86].

Подходы к терапии

На сегодняшний день нет общепринятых протоколов лечения гранулем кожи у пациентов с ПИДС.

При гранулемах, вызванных *M. Bovis*, у детей с различными видами ПИДС используется многокомпонентная противомикобактериальная терапия, но часто помимо противомикробного лечения требуется иммуномодулирующая терапия, особенно в период восстановления иммунитета после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [87]. При так называемом IRIS-синдроме (Immune reconstitution inflammatory syndrome – системный воспалительный синдром восстановления иммунитета), который сопровождается массивным высвобождением цитокинов и активацией латентной БЦЖ-инфекции, показала свою эффективность противовоспалительная терапия ингибиторами ИЛ-6 и ИЛ-1 [88].

У детей с дефектами репарации ДНК, гипоморфными мутациями *RAG* и некоторыми вариантами ОВИН, а также при некоторых АВЗ лечение антибиотиками и противогрибковыми препаратами не

принесло значимых результатов [89]. Были попытки использования в качестве патогенетической терапии препаратов ингибиторов TNF-α. В литературе есть несколько оптимистичных сообщений о том, что лечение инфликсимабом эффективно у некоторых пациентов с гранулемами при ПИДС [90–92]. Согласно опыту данных исследований, клинический эффект лечения замечен через 6 мес [90]. Однако, как сообщают T.J. Franxman и соавт., успех лечения ингибиторами TNF-α был переменным [89]. J.H. Lin и соавт. сообщают о случае эффективного лечения этанерцептом кожных гранулем, устойчивых к терапии инфликсимабом, у ребенка с ОВИН [92]. Однако в совокупности данные о терапии гранулем ингибиторами TNF-α противоречивы.

Попытки этиотропной терапии нитроксазидом у пациентов с RV-позитивными гранулемами кожи не показали убедительной эффективности данного метода терапии. В исследовании L. Perelygina и соавт. при проведении терапии нитроксазидом у 7 пациентов с распространенным RV-позитивным кожным гранулематозным процессом с ПИДС и наличием глубокой Т-клеточной лимфопении показана частичная эффективность данной терапии у 3 человек из 7 [93, 94].

Единственным куративным методом лечения пациентов с комбинированными ПИДС остается ТГСК. В литературе есть данные, что ТГСК приводила к рубцеванию кожных гранулем у пациентов с комбинированными ПИДС [71]. Большая часть случаев разрешения гранулем после ТГСК зарегистрирована у пациентов с нарушениями репарации ДНК.

Тем не менее не все пациенты с ПИДС подлежат ТГСК. В свете того, что гранулематозный дерматит приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, в настоящее время актуальным остается поиск таргетной терапии гранулематозного поражения кожи у детей с различными видами ПИДС, потому как все существующие на данный момент методы терапии не показали своей достоверной эффективности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Seleznova O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-4168>

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

Литература

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Щербины А.Ю., Пашанова Е.Д. М.: Медпрактика-М; 2006.
2. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
4. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [published correction appears in *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64.
5. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129–43. DOI:10.1007/s10875-017-0465-8
6. Sharma D., Jindal A.K., Rawat A., Singh S. Approach to a Child with Primary Immunodeficiency Made Simple. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8 (6): 391–405.
7. Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Y. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (3): 51–7. (In Russ.).
8. Продуктивное воспаление. Руководство для врачей. Под ред. Повзун С.А. С.-Пб.: спецЛит; 2018. 359 с.
9. Elbaz T., Esmat G. Hepatic and intestinal schistosomiasis: review. *J Adv Res* 2013; 4: 445–52.
10. Wilson M.S., Mentink-Kane M.M., Pesce J.T., Ramalingam T.R., Thompson R., Wynn T.A. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 148–54.
11. Martín-Callizo C., Marcoval J., Penín R.M. Granulomatous Reactions to Red Tattoo Pigments: A Description of 5 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106 (7): 588–90.
12. Molina-Ruiz A.M., Requena L. Foreign body granulomas. *Dermatol Clin* 2015; 33 (3): 497–523.
13. Piette E.W., Rosenbach M. Granuloma annulare: pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (3): 467–79.
14. Mangold A.R., Cumsy H.J.L., Costello C.M., et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (5): 913–20.e1.
15. Wanat K.A., Elenitsas R., Kim E.J., Rosenbach M. Granuloma annulare associated with cutaneous marginal zone lymphoma: a case linking a hematologic malignancy with granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2012; 34 (8): 844–6.
16. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–67.
17. Caso F., Galozzi P., Costa L., Sfriso P., Cantarini L., Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open* 2015; 1 (1): e000097.
18. Lo Schiavo A., Ruocco E., Gambardella A., O'Leary R.E., Gee S. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. *Clin Dermatol* 2014; 32 (5): 646–53.
19. Chua-Aguilera C.J., Möller B., Yawalkar N. Skin manifestations of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53 (3): 371–93.
20. Fischer A., Provot J., Jais J.P., et al.; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (5): 1388–93.e8.
21. Schuetz C., Huck K., Gudowius S., et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008; 358: 2030–38.
22. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID https://esid.org/content/download/13053/372959/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria2014.pdf (accessed December 15, 2019)
23. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol* 2017; 44 (3): 297–303.
24. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M. et al. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54: 131–46.
25. Wilson J.L., Mayr H.K., Weichhart T. Metabolic Programming of Macrophages: Implications in the Pathogenesis of Granulomatous Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 2265.
26. Girgis N.M., Gundra U.M., Ward L.N., et al. Ly6C(high) monocytes become alternatively activated macrophages in schistosoma granulomas with help from CD4+ cells. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004080.
27. Silva D.A.A.D., Silva M.V.D., Barros C.C.O., et al. TNF- α blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0194430.
28. Boros D.L. New perspectives on ancient granulomas. *Front Immunol* 2013; 4: 345. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00345
29. Li X., Körner H., Liu X. Susceptibility to Intracellular Infections: Contributions of TNF to Immune Defense. *Front Microbiol* 2020; 11: 1643.
30. Timmermans W.M., van Laar J.A., van Hagen P.M., van Zelm M.C. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5 (12): e118.
31. Huang Z., Luo Q., Guo Y., et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced polarization of human macrophage orchestrates the formation and development of tuberculous granulomas *in vitro*. *PLoS ONE* 2015; 10: e0129744.
32. Essandoh K., Li Y., Huo J., Fan G.C. MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response. *Shock* 2016; 46 (2): 122–31.
33. Jetten N., Roumans N., Gijbels M.J., et al. Wound administration of M2-polarized macrophages does not improve murine cutaneous healing responses. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102994.
34. Kumar R., Singh P., Kolloli A., et al. Immunometabolism of Phagocytes During *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Front Mol Biosci* 2019; 6: 105.
35. Wojtan P., Mierzejewski M., Osinska I., Domagala-Kulawik J. Macrophage polarization in interstitial lung diseases. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 159–64.
36. Mattila J.T., Ojo O.O., Kepka-Lenhart D., et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. *J Immunol* 2013; 191: 773–84.
37. Khan A., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. *J Leukoc Biol* 2019; 106 (2): 275–82.
38. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M., et al. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54: 131–46.

39. Wick MR. Granulomatous & histiocytic dermatitides. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(3):301-311.
40. Ito T., Connett J.M., Kunkel S.L., Matsukawa A. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development. *Front Immunol* 2015; 4: 10.
41. Norouzi S., Aghamohammadi A., Mamiishi S., et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012; 64 (6): 543-54.
42. Clay H., Volkman H.E., Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity* 2008; 29: 283-94
43. Ho H.E., Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11: 149.
44. Kamphuis L.S., van Zelm M.C., Lam K.H., et al. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 406-416.
45. Imadojemu S., Rosenbach M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (1): 49-64.
46. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors. *Curr. Protoc. Immunol* 2015; 109: 14.12.1-14.12.10. DOI: 10.1002/0471142735.im1412s109
47. Schmitt A., Volz A. Non-infectious granulomatous dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17 (5): 518-33.
48. Holl-Ulrich K., Rose C. Nichtinfektiöse granulomatöse Entzündungen: Schwerpunkt Lunge und Haut [Non-infectious granulomatous inflammation: Focus on the lungs and skin]. *Pathologie* 2016; 37 (2): 172-82.
49. Moghaddas F., Masters S.L. The classification, genetic diagnosis and modeling of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132 (17): 1901-24. DOI: 10.1042/CS20171498
50. de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis* 2016; 22 (7): 591-604.
51. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97 (1): 133-44.
52. Gandhi C., Healy C., Wanderer A.A., Hoffman H.M. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1245-50.
53. Hernández-Ostiz S., Xirottagaros G., Prieto-Torres L., et al. Enfermedades autoinflamatorias en dermatología pediátrica. Parte 2: síndromes histiocítico-macrofágicos y síndromes vasculopáticos. *Acta Dermosifiliogr* 2017; 108: 620-9.
54. Rose C.D., Martin T.M., Wouters C.H. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (5): 411-8.
55. Figueras-Nart I., Mascaró J.M. Jr, Solanich X., Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2448.
56. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012; 366 (4): 330-8.
57. Zhou Q., Lee G.S., Brady J., et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012; 91 (4): 713-20.
58. Novice T., Kariminia A., Del Bel K.L., et al. A Germline Mutation in the C2 Domain of PLCγ2 Associated with Gain-of-Function Expands the Phenotype for PLCG2-Related Diseases. *J Clin Immunol* 2020; 40 (2): 267-76.
59. Parackova Z., Bloomfield M., Vrabцова P. et al. Mutual alteration of NOD2-associated Blau syndrome and IFNγR1 deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 40: 165-78.
60. Aderibigbe O.M., Priel D.L., Lee C.-C.R., et al. Distinct cutaneous manifestations and cold-induced leukocyte activation associated with PLCG2 mutations. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 627-34.
61. Szymanski A.M., Ombrello M.J. Using genes to triangulate the pathophysiology of granulomatous autoinflammatory disease: NOD2, PLCG2 and LACC1. *Int Immunol* 2018; 30 (5): 205-13.
62. Aderibigbe O.M., Priel D.L., Lee C.C., et al. Distinct Cutaneous Manifestations and Cold-Induced Leukocyte Activation Associated With PLCG2 Mutations. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (6): 627-34.
63. Alizadeha A.A., Hamzeh-Mivehroud M., Haddad E., et al. Characterization of Novel Fragment Antibodies Against TNF-alpha Isolated Using Phage Display Technique. *Iran J Pharm Res* 2019; 18 (2): 759-71.
64. Sharapova S.O., Migas A., Guryanova I., et al. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male. *Hum Immunol* 2013; 74 (1): 18-22.
65. Walter J.E., Rucci F., Patrizi L., et al. Expansion of immunoglobulin-secreting cells and defects in B cell tolerance in Rag-dependent immunodeficiency. *J Exp Med* 2010; 207: 1541-54.
66. Schuetz C., Huck K., Gudowius S., et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 2030-8.
67. Delmonte O.M., Villa A., Notarangelo L.D. Immune dysregulation in patients with RAG deficiency and other forms of combined immune deficiency. *Blood* 2020; 135 (9): 610-9. DOI: 10.1182/blood.2019000923
68. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., 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
69. Mathieu A.L., Verronese E., Rice G.I., et al. PRKDC mutations associated with immunodeficiency, granuloma, and autoimmune regulator-dependent autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (6): 1578-88.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.040
70. Lakdawala N., Ferenczi K., Grant-Kels J.M. Granulomatous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2017; 35 (6): 555-65.
71. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., et al. Prospective study of a cohort of Russian Nijmegen break age 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.
72. Chiam L.Y.T., Verhagen M.M.M., Haraldsson A., et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatol* 2011; 223: 13-9.
73. Minto H., Mensah K.A., Reynolds P.R., et al. A novel ATM mutation associated with elevated atypical lymphocyte populations, hyper-IgM, and cutaneous granulomas. *Clin Immunol* 2019; 200: 55-63. DOI: 10.1016/j.clim.2019.01.002
74. Szczawińska-Popłonyk A., Olejniczak K., Tapolska-Jóźwiak K., et al. Cutaneous and systemic granulomatosis in ataxia-telangiectasia: a clinico-pathological study. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37 (5): 760-5. DOI: 10.5114/ada.2020.100485
75. Petersen H.J., Smith A.M. The role of the innate immune system in granulomatous disorders. *Front Immunol* 2013; 4: 120. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00120
76. Tuijnenburg P., Lango Allen H., Burns S.O., et al. Loss-of-function

- nuclear factor kappaB subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1285–96. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.039
77. Lo B., Zhang K., Lu W., et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349: 436–40. DOI: 10.1126/science.aaa1663
 78. Charbonnier L.M., Janssen E., Chou J., et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 217–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
 79. Coulter T.I., Chandra A., Bacon C.M., et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 597–606.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.021
 80. Sebire N.J., Haselden S., Malone M., et al. Isolated EBV lymphoproliferative disease in a child with Wiskott-Aldrich syndrome manifesting as cutaneous lymphomatoid granulomatosis and responsive to anti-CD20 immunotherapy. *J Clin Pathol* 2003; 56 (7): 555–7. DOI: 10.1136/jcp.56.7.555
 81. Neven B., Pérot P., Bruneau J., et al. Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (1): 83–6.
 82. Bodemer C., Sauvage V., Mahlaoui N., et al. Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (10): O656–63.
 83. Neven B., Pérot P., Bruneau J., et al. Cutaneous and visceral chronic granulomatous disease triggered by a rubella virus vaccine strain in children with primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (1): 83–6.
 84. Buchbinder D., Hauck F., Albert M.H., et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol* 2019; 39: 81–9.
 85. Perelygina L., Plotkin S., Russo P., et al. Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (5): 1436–9.e11.
 86. Perelygina L., Chen M.H., Suppiah S., et al. Infectious vaccine-derived rubella viruses emerge, persist, and evolve in cutaneous granulomas of children with primary immunodeficiencies. *PLoS Pathog* 2019; 15 (10): e1008080.
 87. Barkai G., Somech R., Stauber T., et al. Bacille Calmette-Guérin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond)* 2019; 51 (8): 585–92. DOI: 10.1080/23744235.2019.1628354
 88. Laberko A., Yukhacheva D., Rodina Y., et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCR $\alpha\beta$ /CD19⁺ Depleted HSCT. *J Clin Immunol* 2020; 40 (4): 625–36. DOI: 10.1007/s10875-020-00774-x
 89. Franxman T.J., Howe L.E., Baker J.R. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2014; 34: 820–7. DOI: 10.1007/s10875-014-0079-3
 90. Boursiquot J.N., Gérard L., Malphettes M., et al. Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *J Clin Immunol* 2013; 33: 84–95. DOI: 10.1007/s10875-012-9778-9
 91. Vignesh P., Rawat A., Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immuno.* 2017; 52 (2): 287–303.
 92. Lin J.H., Liebhaber M., Roberts R.L., et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 878–82.
 93. Perelygina L., Hautala T., Seppänen M., et al. Inhibition of rubella virus replication by the broad-spectrum drug nitazoxanide in cell culture and in a patient with a primary immune deficiency. *Antiviral Res* 2017; 147: 58–66. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.09.019
 94. Perelygina L., Buchbinder D., Dorsey M.J., et al. Outcomes for Nitazoxanide Treatment in a Case Series of Patients with Primary Immunodeficiencies and Rubella Virus-Associated Granuloma. *J Clin Immunol* 2019; 39 (1): 112–7. DOI: 10.1007/s10875-019-0589-0