

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов

(обзор литературы и собственные клинические наблюдения)

А.А.Роппельт¹, Д.В.Юхачева¹, Н.В.Мякова¹, Н.В.Смирнова¹, Ю.В.Скворцова¹, Т.В.Варламова¹,
Е.В.Райкина¹, Д.С.Абрамов¹, Н.Б.Уланова², Т.В.Габрусская², А.Ю.Щербина¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (X-linked lymphoproliferative syndrome – XLP) – первичный иммунодефицит, характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вследствие чего развивается гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемия и в зависимости от типа синдрома злокачественной лимфопролиферацией. Известно 3 типа XLP. В основе XLP 1-го типа лежит мутация в гене *SH2D1A*, кодирующем адаптерную молекулу SAP. Этот тип XLP характеризуется предрасположенностью к ВЭБ-инфекции, гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ), дисгаммаглобулинемии и злокачественной лимфопролиферации. Схожий с ним по некоторым клиническим проявлениям, а именно предрасположенностью к ВЭБ-инфекции и высокому риску развития ГЛГ, XLP 2-го типа тем не менее сильно отличается от XLP 1-го типа по патогенезу, развитию геморрагического колита и отсутствию лимфом. Клиническая картина XLP 2-го типа складывается в результате дефекта гена *XIAP* или *BIRC4*, кодирующего антиапоптотический белок. Недавно был открыт и XLP 3-го типа, обусловленный мутацией с потерей функции в гене магниевого канала *MAGT1*. Кроме того, на сегодняшний день известно несколько синдромов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, со схожей с XLP клинической картиной, заключающейся в ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации, с дефектами в генах *ITK*, *CD27* и *CORO1A*. В статье представлены клинические наблюдения детей с XLP 1-го и 2-го типов как наиболее часто встречающихся.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, вирус Эпштейна–Барр, инфекционный мононуклеоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, дисгаммаглобулинемия, лимфома, воспалительное заболевание кишечника, ген *SH2D1A*, ген *XIAP*, ген *MAGT1*, ген *CD27*, ген *ITK*, ген *CORO1A*

Для цитирования: Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В., Смирнова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В., Райкина Е.В., Абрамов Д.С., Уланова Н.Б., Габрусская Т.В., Щербина А.Ю. Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 17–26. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-17-26

X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2

(Review of literature and clinical case reports)

А.А.Роппельт¹, Д.В.Юхачева¹, Н.В.Мякова¹, Н.В.Смирнова¹, Ю.В.Скворцова¹, Т.В.Варламова¹,
Е.В.Райкина¹, Д.С.Абрамов¹, Н.Б.Уланова², Т.В.Габрусская², А.Ю.Щербина¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

X-Linked lymphoproliferative syndrome (XLP) is a primary immunodeficiency characterized by atypical reaction to Epstein–Barr virus (EBV), resulting in the development of hemophagocytosis, dysgammaglobulinemia, and, depending on the syndrome type, malignant lymphoproliferation. Three types of XLP are known. XLP type 1 is a result of mutation in the *SH2D1A* gene encoding SAP adapter molecule. This XLP type is characterized by predisposition to EBV infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), dysgammaglobulinemia, and malignant lymphoproliferation. XLP type 2 is similar to XLP type 1 by some clinical manifestations, such as predisposition to EBV infection and high risk of HLH, but differs from type 1 by the pathogenesis, development of hemorrhagic colitis, and absence of lymphomas. The clinical manifestations of XLP type 2 develop as a result of defects in *XIAP* gene, also known as *BIRC4* gene, encoding an antiapoptotic protein. XLP type 3, caused by loss-of-function mutations in the gene encoding magnesium transporter 1 (*MAGT1*), has been recently discovered. In addition, several

Для корреспонденции:

Роппельт Анна Артуровна, врач-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 6225

E-mail: roppelt_anna@mail.ru

Статья поступила 28.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Anna A. Roppelt, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation

Phone: (495) 287-6570, ext. 6225

E-mail: roppelt_anna@mail.ru

The article was received 28.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

autosomal recessive syndromes with a similar XLP clinical manifestation – EBV-associated lymphoproliferation, with *ITK*, *CD27*, and *CORO1A* genes defects, are known. Clinical case reports of the most incident XLP types 1 and 2 are presented.

Key words: children, primary immunodeficiency, X-linked lymphoproliferative syndrome, Epstein–Barr virus, infectious mononucleosis, hemophagocytic lymphohistiocytosis, dysgammaglobulinemia, lymphoma, inflammatory bowel disease, *SH2D1A* gene, *XIAP* gene, *MAGT1* gene, *CD27* gene, *ITK* gene, *CORO1A* gene

For citation: Roppelt A.A., Yukhacheva D.V., Myakova N.V., Smirnova N.V., Skvortsova Yu.V., Varlamova T.V., Raikina E.V., Abramov D.S., Ulanova N.B., Gabrusskaya T.V., Shcherbina A.Yu. X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology)*. 2016; 15(1): 17–26. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-17-26

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (X-linked lymphoproliferative syndrome – XLP) – редкий первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вследствие чего развивается гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемией и в зависимости от типа синдрома злокачественной лимфопролиферацией. На сегодняшний день выделяют 3 типа XLP с мутациями в генах *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1* соответственно. Наиболее изученными из них являются 1-й и 2-й типы – XLP1 и XLP2 соответственно, по данным регистров, частота их встречаемости составляет 1–3 на 1 млн рожденных мальчиков [1, 2]. Исторически типы XLP объединены в одну группу в связи с наследованием по Х-сцепленному типу и в связи со схожестью клинической картины, представленной в первую очередь предрасположенностью к ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации и к развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Тем не менее имеются некоторые различия в клинической картине и существенные – в патогенезе XLP различных типов. В данной статье будет рассмотрена теоретическая основа разных типов XLP, а также представлены собственные клинические наблюдения детей с XLP 1-го и 2-го типов.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа

Впервые случаи XLP были описаны в 1969 г. у двух братьев с гипогаммаглобулинемией и лимфомой, развившимися после перенесенного мононуклеоза [3]. Позже, в 1975 г., было описано целое семейство Duncan, в котором болели только мужчины, причем клиническая картина варьировала – смерть от фульминантного мононуклеоза (ФМН) в раннем возрасте, гипогаммаглобулинемия после перенесенного мононуклеоза, экстранодальная илеоцекальная лимфома в более позднем возрасте. Первоначально болезнь называли именем заболевшей семьи «синдром Дункан», однако обнаружив похожие проявления в других семьях и поняв, что в основе лежит генетический дефект в *Hx25*, переименовали в XLP [4].

Клиническая картина

Как отмечено выше, для пациентов с XLP характерна высокая предрасположенность к ВЭБ-инфекции, при этом более чем в половине случаев XLP1 развивается ФМН, который фактически представляет собой ГЛГ. Следующей по частоте встречаемости клинических проявлений является дисгаммаглобулинемия, наблюдаемая у 38% пациентов [5]. Как правило, снижена концентрация иммуноглобулинов

класса G (IgG), однако в некоторых случаях наряду с этим может быть повышение концентрации IgM. Наконец, еще одним часто встречающимся проявлением XLP1 является развитие лимфом. В 90% случаев они имеют В-клеточную природу и обычно локализуются в илеоцекальной области [6]. К редким проявлениям XLP1 относятся апластическая анемия, некротизирующий лимфоидный васкулит, лимфоидный гранулематоз легких, бронхоэктазы, частота их встречаемости составляет всего около 3% [5]. Клиническая картина может быть представлена одним или комбинацией приведенных выше состояний, при этом проявления у представителей одной и той же семьи могут различаться.

Согласно данным регистра XLP1, созданного в 1978 г., 12,5% пациентов к 2000 г. являлись ВЭБ-негативными [7]. Интерес представляет тот факт, что частота развития дисгаммаглобулинемии и/или злокачественной лимфопролиферации у ВЭБ-негативных пациентов такая же, что и у ВЭБ-позитивных пациентов. Кроме того, нет значительной разницы в медиане возраста появления симптомов, медиане продолжительности жизни и летальности между ВЭБ-позитивными и ВЭБ-негативными лицами [8].

Патогенез

В 1998 г. был открыт ген, поврежденный при XLP1 – *SH2D1A* (Src homology 2-domain-containing gene 1A) [9–11]. Ген *SH2D1A* кодирует белок SAP [signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-associated protein или SLAM-ассоциированный белок, SLAM – сигнальная молекула активации лимфоцитов], который экспрессируется в Т-клетках, NK-клетках (natural killer cells или натуральные [естественные] киллеры), NKT-клетках (natural killer T-cells или натуральные киллерные Т-клетки) и, по некоторым источникам, в трансформированных В-клетках [12]. SLAM-подобные рецепторы участвуют в адгезивном процессе клеток, а также запускают внутриклеточные сигнальные пути, взаимодействуя с SAP через тирозин-содержащий участок [11]. Дальнейший путь передачи сигнала включает целый ряд белков: тирозинкиназу FYNT, адаптерные белки SHIP-1, DOK1, DOK2, SHC, RAS-GAP (RAS-GTPase-activating protein или RAS-ГТФаза-активирующий белок) [13]. Активация тирозинкиназы FYNT инициирует сигнальный путь, опосредуемый ядерным фактором κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-κB), через воздействие на протеинкиназу C-θ (protein kinase C-θ – PKC-θ) и белок BCL-10 (B-cell lymphoma/leukemia 10 или В-клеточная лимфома/лейкоз 10). Таким образом, SAP представляет собой адаптерный белок, соединяющий SLAM с биохимическими сигналами, нарушение которых формирует фенотип заболевания [14] (рис. 1).

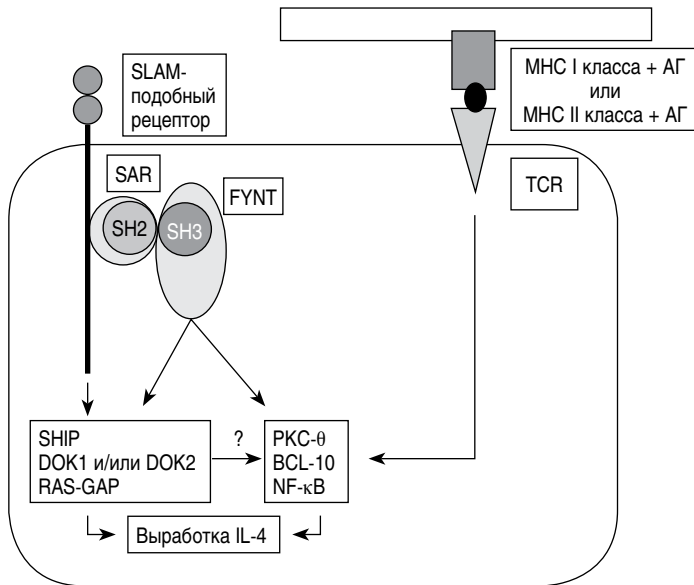


Рис. 1. Схематическое изображение SLAM-SAP сигнального пути (цит. по [15]).

MCH (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; АГ – антиген.

Мутация в гене *SH2D1A* приводит к следующим иммунологическим дефектам: нарушению эффекторных функций NK-клеток, $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клеток, резкому снижению/отсутствию NKT-клеток, гуморальным нарушениям в виде дисгаммаглобулинемии и уменьшению $CD27^+$ В-клеток памяти [16].

В норме стимуляция SLAM-рецепторов в NK-клетках приводит к повышению концентрации интерферона- γ и в целом к активации NK-клеток. Соответственно у пациентов с XLP1 NK-опосредованная цитотоксичность снижена. В дополнение к этому было показано, что в отсутствие SAP активирующий сигнал через SLAM-рецепторы смещается в сторону ингибирующего сигнала, хотя киллерная функция NK-клеток сохраняется при стимуляции других активирующих рецепторов, не требующих вовлечения SAP, таких как $CD16$, $NKp46$, $NKp30$, $NKp44$ [17].

Активация SAP-дефицитных $CD8^+$ Т-клеток в ответ на стимулы нарушена, но не на все. Так, если антиген презентруется В-клеткой, то $CD8^+$ Т-клеточный ответ снижен, однако если презентация антигена осуществляется другими антиген-презентирующими клетками, например, дендритными клетками, моноцитами или фибробластами, то ответ сохранен. Другими словами, в SAP-дефицитных $CD8^+$ Т-клетках ответ нарушен селективно при контакте с В-клетками [18]. Наконец, было показано, что в SAP-дефицитных клетках нарушена поляризация перфорина в месте контакта $CD8^+$ Т-клетки с клеткой мишенью, что ведет к нарушению образования литического синапса [19].

Итак, дефект киллерной функции NK-клеток и $CD8^+$ Т-клеток у пациентов с XLP1, наряду с нарушением созревания NKT-клеток, объясняет предрасположенность таких пациентов к ВЭБ-инфекции и В-клеточным лимфомам. Чувствительность именно к ВЭБ объясняется во многом тем, что ВЭБ заражает и персистирует в латентную фазу в В-клетках. Неспособность SAP-дефицитных $CD8^+$ Т-клеток отвечать на контакт с антиген-презентирующей В-клеткой делает пациентов с XLP1 чрезвычайно уязвимыми к ВЭБ. Остаточная

функция NK-клеток, которые ею все-таки обладают благодаря интактным сигнальным путям через SAP-независимые рецепторы, в сочетании со способностью SAP-дефицитных $CD8^+$ Т-клеток отвечать на антиген, презентируемый не В-клеткой, обеспечивает достаточный иммунитет против других вирусов [20]. Таким образом, предрасположенность пациентов с XLP1 к ВЭБ-инфекции объясняется скорее особенностями взаимодействия NK-клеток и $CD8^+$ Т-клеток с В-клетками, нежели самим вирусом. В таком случае закономерно предположить, что схожая ситуация будет с другими вирусами, поражающими В-клетки. Однако на сегодняшний день не описано других вирусов с подобными характеристиками. Действительно, родственный герпес-вирус, вызывающий саркому Капоши, также инфицирует В-клетки, но, кроме того, обнаруживается в эндотелиальных клетках и моноцитах, которые могут активировать специфические к вирусу $CD8^+$ Т-клетки [21]. Плохой контроль над В-клетками со стороны SAP-дефицитных $CD8^+$ Т-клеток мог бы объяснить повышенную частоту развития именно В-клеточных лимфом, а также тот факт, что они развиваются как у ВЭБ-позитивных, так и у ВЭБ-негативных пациентов с XLP1 с одинаковой частотой [8].

В NKT-клетках в сигнальные пути вовлечены как минимум два рецептора из семейства SLAM – SLAM и NTB-A. Для созревания NKT-клеток нужно взаимодействие между их предшественниками и кортикальными тимоцитами, экспрессирующими $CD1d$. Этот процесс опосредован двумя вышеуказанными рецепторами (ключевым моментом является активация транскрипционного фактора NF- κ B). Таким образом, развитие NKT-клеток у SAP-дефицитных лиц нарушено, что отражается в значительном снижении/отсутствии их у пациентов с XLP1 [22].

Имеющиеся при XLP1 дефекты гуморального иммунитета являются вторичными. В отсутствие SAP снижается способность фолликулярных Т-клеток формировать стабильные контакты с В-клетками. В результате нарушается дифференцировка наивных В-клеток в долгоживущие, высокоаффинные клетки памяти и плазматические клетки. Изучение SAP- и SLAM-дефицитных мышей дополнили эти наблюдения, установив важную роль SLAM-SLAM взаимодействия в продукции интерлейкина-4 (IL-4) фолликулярными Т-клетками. Это объясняет малочисленность В-клеток памяти у пациентов с XLP1 и гипогаммаглобулинемию и/или нарушение антиген-специфичного антительного ответа [23]. Кроме того, это соответствует картине, описанной D.Purtilo и соавт. [4] при открытии заболевания, с характерным отсутствием герминативных центров в лимфоидной ткани большинства пациентов.

И наконец, недавно проведенные A.Snow и соавт. [24] исследования показали вовлеченность SLAM-пути в процесс смерти, индуцируемой избыточной стимуляцией (restimulation-induced cell death – RICD). Запрограммированная клеточная гибель необходима для элиминации активированных Т-клеток во время иммунного ответа, что ограничивает иммунный ответ и предотвращает лимфопролиферацию и избыточное Т-опосредованное повреждение тканей. Вероятно, дефект пути RICD отвечает за значительное увеличение количества $CD8^+$ Т-клеток в ответ на ВЭБ-инфекцию у пациентов с XLP1 и развитие ГЛГ.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа

В 2006 г. у пациентов с клинической картиной XLP была обнаружена мутация в гене *XIAP* [X-linked inhibitor of apoptosis (IAP) или Х-сцепленный ингибитор апоптоза] при отсутствии мутации в гене *SH2D1A* [25]. С учетом схожести клинической картины заболевание было названо XLP2.

Клиническая картина

Для пациентов с XLP2, также как и для пациентов с XLP1, характерна предрасположенность к ВЭБ-инфекции: фульминантный ГЛГ развивается у 49% ВЭБ-позитивных и у 24% ВЭБ-негативных пациентов [26]. Однако летальность от ГЛГ при XLP2 ниже, чем при XLP1. Наиболее частым симптомом XLP2 является спленомегалия, встречающаяся в 88% случаев. Спленомегалия носит рецидивирующий характер, нередко сопровождается лихорадкой и цитопенией, и некоторые авторы на основании гистологической картины относят ее скорее к минимальной форме ГЛГ [27]. Дисгаммаглобулинемия встречается в 28% случаев и часто имеет транзиторный характер (в отличие от XLP1), описаны случаи восстановления нормальной концентрации иммуноглобулинов [2]. Первым существенным отличием XLP2 от XLP1 является развитие геморрагического колита (при XLP2 геморрагический колит развивается как минимум в 19% случаев), напоминающего гистологически и клинически воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) или болезнь Крона [28]. Вторым отличием является то, что у пациентов с XLP2 еще не зафиксирован ни один случай лимфомы. И хотя формально возможность развития лимфомы полностью исключить нельзя, это маловероятно, так как белок XIAP является антиапоптотической молекулой [29]. По последним данным ГЛГ, спленомегалия и поражение кишечника при XLP2 встречаются в 54, 56 и 25–30% случаев соответственно [2].

Патогенез

Ген *XIAP*, также известный как *BIRC4* (baculoviral IAP repeat-containing protein 4 – бакуловирусный протеин 4, содержащий IAP повторы), локализован на длинном плече 10-й хромосомы – Xq25. Он кодирует цитоплазматический белок XIAP. Данный белок экспрессируется повсеместно, более выражена его экспрессия в гемопоэтических клетках, где она сопоставима в различных субпопуляциях, включая CD4⁺, CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, NK- и NKT-клетки [30]. Белок XIAP является физиологическим ингибитором каспаз-3, -7, -9 и, следовательно, ингибитором клеточной гибели [31].

В связи с антиапоптотической ролью белка XIAP у пациентов с XLP2 бластные Т-клетки подвержены избыточному апоптозу в ответ на перекрестное связывание CD95 или FAS-подобного рецептора TRAIL-R. CD95-зависимая гибель бластных Т-клеток, следующая за анти-CD3-стимуляцией, также повышена, что, вероятно, и объясняет отсутствие лимфом у пациентов с XLP2 [25]. Интерес представляет тот факт, что при XLP2 усиление апоптоза наблюдается и в ВЭБ-инфицированных клетках. Несмотря на повышенную склонность лимфоцитов к апоптозу, снижения количества Т- и В-лимфоцитов у больных с XLP2 может и не быть.

Исключение составляет значительное снижение количества NKT-клеток. Предполагают, что по сравнению с обычными Т-клетками, NKT-клетки более чувствительны к апоптозу, индуцированному активацией, а, следовательно, более зависимы от белка XIAP [32].

Первоначально клиническую картину XLP2 пытались объяснить способностью белка XIAP ингибировать клеточную гибель, однако достаточно быстро обнаружили, что его функции выходят за пределы просто антиапоптотической молекулы – за счет своей убиквитинирующей функции белок XIAP включен в различные сигнальные пути. Так, этот белок опосредует активацию NF-κB и MAP-киназного (mitogen-activated protein kinase – MAPK или митоген-активируемая протеинкиназа) сигнального пути [33]. Причем активация NF-κB возможна несколькими путями, в частности, через активацию NOD1- и NOD2-рецепторов.

NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) – внутриклеточные рецепторы, распознающие продукты распада пептидогликана клеточной стенки бактерий после фагоцитоза и расщепления последней [34]. Имеются также доказательства того, что данные рецепторы могут быть активированы вирусными продуктами, в частности, вирусов герпетической группы [35]. NOD1 экспрессируется в эпителиальных клетках, тогда как NOD2 – в основном в миелоидных клетках и клетках Панета кишечника. Результатом связывания NOD-рецепторов с их лигандом является активация транскрипционного фактора NF-κB и выработка воспалительных [фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-α – TNFα), IL-8, моноцитарный хемотаксический протеин-1] и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. IL-10 – это ключевой противовоспалительный цитокин, обеспечивающий гомеостаз кишечника, дефицит IL-10 ведет к ранней манифестации ВЗК [36, 37]. Таким образом, нарушение NOD-опосредованной секреции цитокинов при дефиците белка XIAP ведет к персистенции патогенной микрофлоры, а также к нарушению гомеостаза кишечника, что в совокупности с чрезмерным апоптозом регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника формирует фенотип ВЗК. Интерес представляет тот факт, что мутация в гене *NOD2* встречается в 2,5–5% случаев болезни Крона, что может объяснить кроноподобные изменения в кишечнике при XLP2 [38].

Прогресс в понимании заболевания наступил тогда, когда в исследованиях на мышах была продемонстрирована способность белка XIAP ингибировать активность инфламасомы – молекулярного комплекса, превращающего основной провоспалительный цитокин IL-1 в его активную форму. И хотя неизвестно, является ли белок XIAP ингибитором инфламасомы у человека, нарушение данной регуляции при его дефиците может играть большую роль в чрезмерном воспалительном ответе в условиях персистирующей инфекции, в частности вирусной [39].

Существует несколько версий, хотя и не доказанных окончательно, как мутация в гене *XIAP* приводит к развитию ГЛГ-подобного заболевания. Во-первых, будучи ингибитором апоптоза, белок XIAP в норме предотвращает гибель цитотоксических клеток, утилизирующих патоген. Соответственно, при отсутствии белка XIAP ограничение инфекционного процесса нарушено. Во-вторых, отсутствие белка

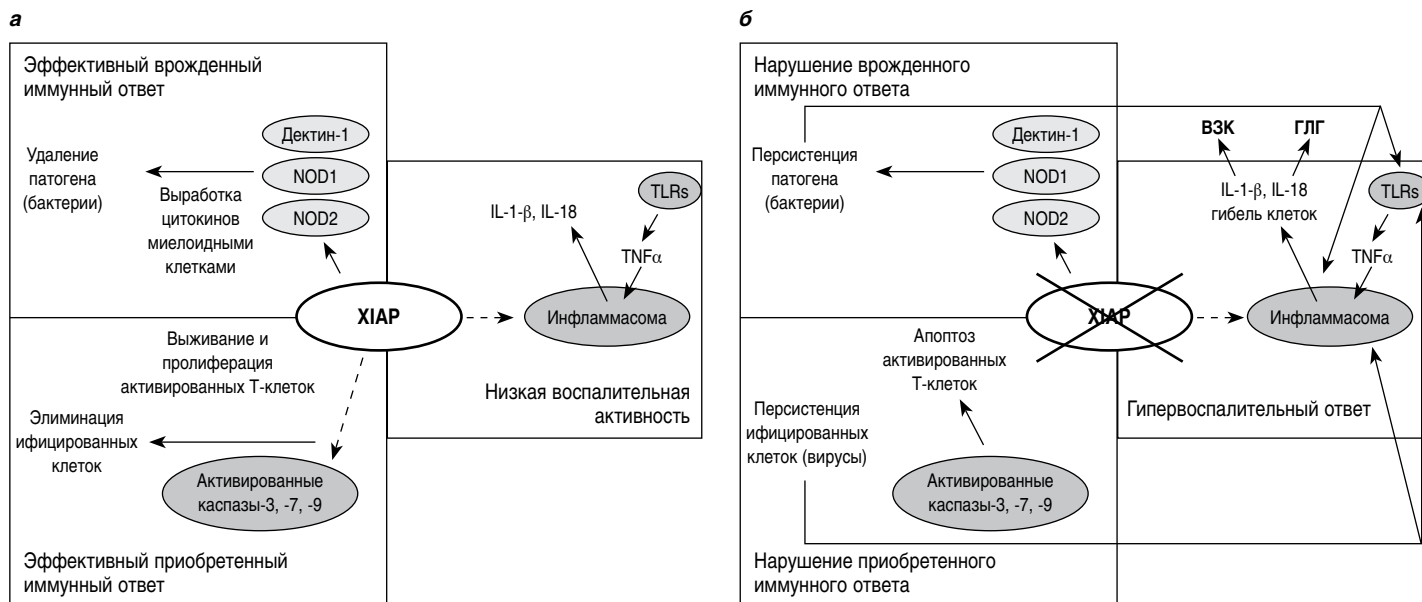


Рис. 2. Схематическое изображение врожденного и приобретенного иммунитета в норме (а) и при ХЛР2 (б) (цит. по [40]).

Сплошные стрелки – активирующие сигналы, прерывистые линии «точка-тире» – ингибирующие сигналы. TLRs (Toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы.

XIAP может способствовать усилению апоптоза Treg, таких как NKT-клетки и CD4⁺ Treg, которые в норме сдерживают чрезмерный патоген-индуцированный иммунный ответ. Не последняя роль в чрезмерном иммунном ответе принадлежит и упомянутым ранее дефекту NOD-сигнального пути и возможному нарушению регуляции инфламмасы, результатом чего становится гипервоспалительная реакция (рис. 2) [30].

Диагностика и лечение лимфопролиферативного синдрома 1-го и 2-го типов

Диагностика ХЛР1 и ХЛР2 основана на клинической картине, иммунологических показателях и молекулярном исследовании. К иммунологическим нарушениям при ХЛР1 относят снижение количества CD27⁺ В-клеток, резкое снижение количества/отсутствие NKT-клеток, нарушение цитотоксической функции NK-клеток и CD8⁺ Т-клеток. У пациентов с ХЛР2 усилена TCR (T cell receptor или Т-клеточный рецептор)/CD3-индуцированная гибель. Провести дифференциальную диагностику между ХЛР1 и ХЛР2 можно с помощью оценки экспрессии белков SAP и XIAP методом проточной цитометрии, однако критерием постановки окончательного диагноза является обнаружение мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP*.

Стандартного лечения пациентов с ХЛР не существует. С целью предотвращения или ослабления течения ВЭБ-инфекции проводили регулярную заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Несмотря на это, у многих мальчиков на фоне заместительной терапии все равно развивался ФМН. Пациенты с ХЛР с гипогаммаглобулинемией нуждаются в лечении ВВИГ для предотвращения тяжелых бактериальных и вирусных инфекций. У пациентов с острой ВЭБ-инфекцией хороший эффект достигается при использовании анти-CD20-антител (ритуксимаб) за счет элиминации В-клеток, являющихся резервуаром для

ВЭБ, и уменьшения вирусной нагрузки [41]. Описаны случаи применения блокатора TNFα (этанерцепт) для купирования «цитокинового шторма», вызванного ВЭБ-инфекцией [42].

Независимо от типа ХЛР и от пускового фактора, пациенты с угрожающим жизни течением ГЛГ нуждаются в лечении по соответствующему протоколу лечения ГЛГ. То же справедливо и при развитии лимфомы.

Единственным радикальным методом лечения ХЛР1 является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Без ее проведения прогноз при ХЛР1 неблагоприятный, и к 10-летнему возрасту более 70% детей умирают [5], поэтому возраст выполнения ТГСК является критичным. Общая выживаемость пациентов с ХЛР1, которым была выполнена ТГСК, составила 81,4% при медиане длительности наблюдения 52 мес по сравнению с 62,5% у пациентов, которым ТГСК не проводили [8]. Наиболее значимым фактором риска, влияющим на исход ТГСК, является предшествующий эпизод ГЛГ. Выживаемость в течение 1-го года пациентов, у которых развился ГЛГ, в случае проведения ТГСК составила 50%, без ТГСК – 18,8% [16].

Результаты лечения ХЛР2, в частности с применением ТГСК, недостоверны в силу малого количества наблюдений. Однако с учетом высокого риска развития ГЛГ ТГСК рассматривается как единственный эффективный метод лечения ХЛР2 [29, 43].

Для лечения ВЗК при ХЛР2 проводят иммуносупрессивную и/или противовоспалительную терапию такими препаратами, как глюкокортикостероиды, азатиоприн, месалазин, ингибиторы TNFα, однако больные нередко резистентны к проводимой терапии [44]. С учетом того, что в основе поражения кишечника при ХЛР2 лежит патология иммунных клеток, потенциальным методом лечения этого осложнения ХЛР2 является ТГСК. Описаны несколько случаев ремиссии заболевания после проведения ТГСК [40].

В будущем для лечения ХЛР возможно использование генной терапии: на мышиных моделях было продемонстри-

ровано, что перенос гена *SH2D1A* в гемопоэтические клетки исправлял дефекты, наблюдаемые при XLP1. Однако эта область требует дальнейших исследований [45].

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 3-го типа и ВЭБ-ассоциированные лимфопролиферативные синдромы, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу

В 2011 г. у мужчин двух разных семей с идиопатической CD4⁺-лимфопенией и хронической ВЭБ-инфекцией была обнаружена мутация с потерей функции в гене магниевого канала *MAGT1*. Позже обнаружили еще несколько пациентов с подобными проявлениями. У всех пациентов выявлялась спленомегалия, а у пациентов в постпубертатном возрасте развивалась ВЭБ-ассоциированная лимфопролиферация. Синдром был назван XMEN – Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ВЭБ-инфекцией и неоплазией. К его наиболее постоянным признакам относятся снижение соотношения CD4/CD8 (CD4⁺-лимфопения, снижение выхода CD4⁺ Т-клеток из тимуса), спленомегалия, персистенция ВЭБ и высокая предрасположенность к развитию ВЭБ-ассоциированной лимфомы, причем до сегодняшнего дня встречались только ВЭБ-позитивные лимфомы [46].

Ген *MAGT1* экспрессируется во всех клетках, но в некоторых сильнее, например, в гемопоэтических [47]. Потеря функции гена *MAGT1* в Т-клетках ведет к нарушению быстрого потока свободных ионов магния в клетку и, как следствие, к нарушению антигенной стимуляции TCR. В NK-клетках и цитотоксических (CD8⁺) Т-лимфоцитах магниевые каналы обеспечивают базальное содержание свободного магния, необходимое для поддержания экспрессии некоторых активирующих рецепторов. Соответственно, при отсутствии свободного магния цитотоксическая функция Т-клеток страдает. Клинически увеличивается предрасположенность к развитию опухолей и инфекций, в частности ВЭБ-инфекции [48]. Поскольку дефект активации Т-клеток при синдроме XMEN не столь значителен и может быть компенсирован более длительной и сильной стимуляцией, у таких пациентов не наблюдается тяжелых угрожающих жизни инфекций, как при других ПИД. В отличие от других типов XLP для пациентов с синдромом XMEN не характерно развитие ФМН, редко наблюдается ГЛГ и количество НКТ-клеток у них в норме [48].

Кроме представленных лимфопролиферативных синдромов, в последние несколько лет были описаны несколько заболеваний, которые также характеризуются предрасположенностью к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферацией, однако наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Так, клиническими проявлениями ПИД с мутацией в гене *ITK* (interleukin-2-inducible T-cell kinase) является выраженная ВЭБ-ассоциированная лимфопролиферация с возможным поражением легких и развитием аутоиммунных осложнений с CD4⁺-цитопенией и гипогаммаглобулинемией [49]. Фенотип другого наследуемого по аутосомно-рецессивному типу синдрома с дефектом гена, кодирующего CD27-рецептор, отличается значительной вариацией – от асимптоматического снижения количества В-клеток памяти до ВЭБ-ассоциированного гемофагоцитоза, лимфопролиферативного процесса или злокачественной лимфомы [50]. И наконец, выделя-

ют еще один ПИД с дефектом гена *CORO1A*, для которого описаны агрессивная ВЭБ-ассоциированная В-клеточная лимфопролиферация в раннем возрасте (7–14 мес) с развитием лимфомы или без нее, глубокая CD4⁺-цитопения, а также снижение количества наивных форм CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [51].

Интерес представляет тот факт, что в случае перечисленных синдромов, также как и при XLP 1-го и 2-го типов, наблюдается снижение количества НКТ-клеток, что свидетельствует в пользу возможной роли этих клеток в иммунной защите против ВЭБ.

Клинические наблюдения

Ниже мы приводим клинические наблюдения пациентов с XLP 1-го и 2-го типов (табл. 1 и 2), находившихся на лечении в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва).

Клиническое наблюдение №1 демонстрирует пример XLP1, который манифестировал в 5-летнем возрасте с ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферацией и лимфомы Ходжкина с поражением лимфатических узлов средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, легких, селезенки, обеих почек, костного мозга позвонков, костей таза и бедренной кости (рис. 3). Среди всех лимфом при XLP1 данный тип встречается не часто – всего в 3% случаев [52]. Лечение проводили в соответствии с протоко-

Таблица 1. Клинические проявления у пациентов с XLP (в скобках указан возраст появления симптомов и проведения ТГСК)

Показатель	Клиническое наблюдение	
	№1 (XLP1)	№2 (XLP2)
Генетический дефект	Делеция 1–4-го экзонов гена <i>SH2D1A</i>	Делеция 4–5-го экзонов гена <i>BIRC4</i>
Увеличение лимфатических узлов	+ (5,5 года)	–
Гепатомегалия	+ (5,5 года)	+ (9 мес)
Спленомегалия	+ (5,5 года)	+ (9 мес)
Лимфома	+ (5,5 года)	–
Колит	–	+ (1 мес)
Воспаление параректальной клетчатки	–	+ (9 мес)
ГЛГ	–	+ (16 мес)
Васкулит	–	+ (10 мес)
ЦМВ-инфекция	+ (после ТГСК)	+ (персистирующая)
ВЭБ-инфекция	+ (5,5 года)	–
ТГСК	От брата (8 лет)	От матери (17 мес)
Исход	Самовольная выписка на фоне РТПХ и ЦМВ-виремии	Смерть от полиорганной недостаточности на 20-е сутки после ТГСК

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с XLP

Показатель	Клиническое наблюдение №1 (XLP1)	Норма	Клиническое наблюдение №2 (XLP2)	Норма
Т-лимфоциты, × 10 ⁹ /л:				
CD3 ⁺	1,90	1,40–2,00	2,00	2,28–6,45
CD4 ⁺	0,56	0,70–1,10	0,91	1,69–4,60
CD8 ⁺	1,05	0,60–0,90	1,02	0,72–2,49
CD19 ⁺	0,27	0,30–0,50	0,29	0,50–1,50
Иммуноглобулин, г/л:				
A	2,26	0,3–1,5	0,97	0,1–0,4
M	2,12	0,8–1,6	0,82	0,4–0,8
G	1,19	6,8–15,4	14,2	3,2–12,8



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента с XLP1 (клиническое наблюдение №1): лимфома с наличием специфического поражения печени (а), почек (б), легких (в). Стрелками указаны очаги поражения в печени, левой почке и легких.

лом лечения лимфомы Ходжкина – GROH-2002. Однако после 6 блоков химиотерапии появились новые очаги ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации, что потребовало назначения препарата моноклональных анти-CD20-антител (ритуксимаб), с положительным эффектом. После облучения зоны поражения по данным контрольного обследо-



Рис. 4. Очаговый эрозивно-язвенный колит толстой кишки (данные колоноскопии) у пациента с XLP2 (клиническое наблюдение №2).

дования достигнута ремиссия (в отношении лимфомы), однако вскоре возник рецидив, в связи с этим ребенок получал противорецидивную терапию брентуксимабом ведотином. Период лечения сопровождался тяжелыми инфекционными осложнениями, потребовавшими проведения комбинированной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии, что в совокупности с химиотерапией отразилось на соматическом статусе. Было проведено миелоаблативное кондиционирование с включением ритуксимаба с целью профилактики ВЭБ-инфекции с последующей ТГСК от полностью HLA-совместимого здорового брата. К сожалению, вскоре после ТГСК родители самовольно забрали ребенка из стационара, связь с пациентом была утрачена, и оценить состояние в раннем посттрансплантационном периоде не представляется возможным. На момент выписки ребенок находился в состоянии ремиссии (в отношении лимфомы), с отсутствием ВЭБ-виремии, однако с учетом развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), цитомегаловирусной (ЦМВ)-виремии и отягощенного в плане инфекционных осложнений анамнеза без специализированной медицинской помощи прогноз для данного больного представлялся неблагоприятным.

Клиническое наблюдение №2 – это пример XLP2, манифестировавшего с ВЗК. Это привело к затруднениям в установлении диагноза заболевания, и поскольку в клинической картине доминировал геморрагический колит, то дифферен-

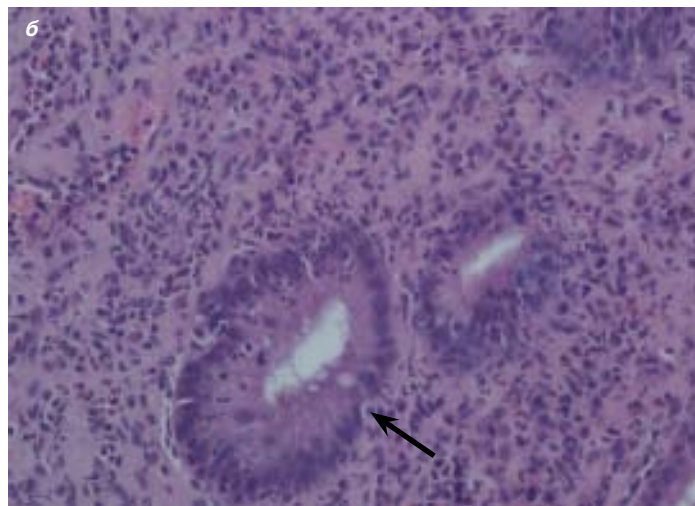
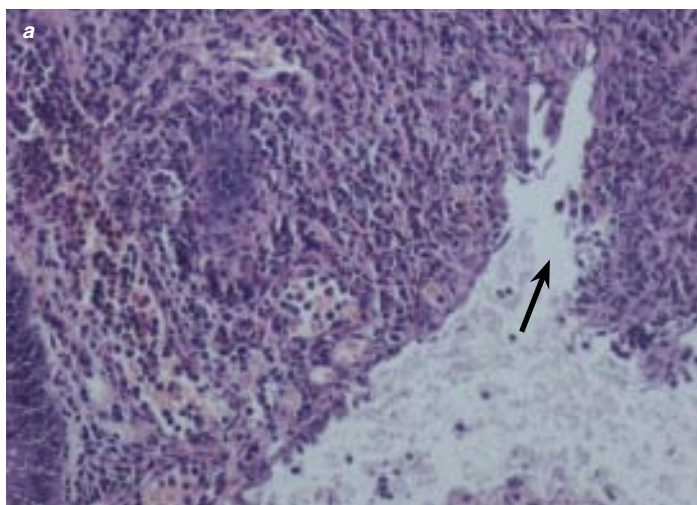


Рис. 5. Гистологическая картина активного язвенного колита сигмовидной кишки у пациента с XLP2 (клиническое наблюдение №2): а – язвенный дефект (указан стрелкой); б – крипит (указан стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

циальную диагностику проводили в первую очередь между ПИД, наследуемыми по X-сцепленному типу, а также иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися тяжелыми поражениями желудочно-кишечного тракта, – XLP2, X-сцепленная иммунодисрегуляция с полиэндокринопатией и энтеропатией (IPEX-синдром был исключен в связи с отсутствием мутации в гене *FOXP3*), хроническая гранулематозная болезнь (исключена в связи с нормальной хемилюминесценцией нейтрофилов), дефицит IL-10 и IL-10 рецептора (исследование было запланировано). Данное клиническое наблюдение подтвердило данные литературы о том, что воспаление кишечника при XLP2 носит крону-подобный характер, так как эндоскопическая картина действительно напоминала характерные для болезни Крона изменения стенки кишечника по типу «булыжной мостовой» (рис. 4, 5). В связи с тяжестью поражения кишечника была назначена патогенетическая иммуносупрессивная терапия, включавшая поэтапно сменявшие друг друга глюкокортикостероиды, циклоспорин А, препараты моноклональных антител к $TNF\alpha$, к IL-1 β , к рецептору IL-6, однако полного ответа не было получено, что соответствует данным литературы [44]. В 16 мес у ребенка развился ГЛГ, который успешно контролировали терапией по протоколу HLH-2004. С учетом выраженного поражения кишечника практически с рождения и развития ГЛГ по жизненным показаниям была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора (мамы). Приживление лейкоцитарного ростка кроветворения произошло на фоне стимуляции гранулоцитопозза на 9-е сутки после ТГСК. Тем не менее на 20-е сутки после ТГСК ребенок умер от полиорганной недостаточности.

Из особенностей иммунного статуса в 1-м случае можно выделить характерный для XLP1 дефект гуморального звена иммунитета в виде дисгаммаглобулинемии (снижение концентрации IgG и небольшое повышение концентрации IgM) и В-клеточной лимфопении. Во 2-м случае концентрация иммуноглобулинов была в норме, а концентрация IgA даже повышенной (вероятно, как отражение воспалительного процесса в кишечнике), и хотя по данным иммунофенотипирования лейкоцитов наблюдалась умеренная лимфопения, специфичными эти показатели сложно назвать, так как они могли являться следствием энтеропатии. Таким образом, установление диагноза XLP, как и многих других ПИД, не должно основываться только на показателях иммунного статуса, а требует обязательного проведения молекулярно-генетического исследования.

Заключение

После ознакомления с патогенезом XLP и разбора клинических наблюдений с абсолютно разной манифестацией возникает вопрос, действительно ли эти заболевания так похожи, или объединение их в одну группу, скорее всего, дань истории и следствие недостаточной изученности. Открытая недавно вовлеченность врожденного иммунитета в формирование фенотипа XLP2 еще больше указывает на их различия. Хотя, безусловно, есть и сходства. Так, во всех случаях XLP наблюдается недостаточность цитотоксического ответа против патогенов, однако если в случае XLP1 этот ответ нарушается из-за дефекта, опосредующего его сигнального пути, то

в случае XLP2 функция цитотоксических Т-лимфоцитов не нарушена – усилен их апоптоз. Представленные клинические наблюдения также демонстрируют сложности лечения данных состояний и неблагоприятный прогноз у таких больных без своевременно проведенной ТГСК.

Литература/References

1. Purtilo DT, Grierson HL. Methods of detection of new families with X-linked lymphoproliferative disease. *Cancer Genet Cytogenet.* 1991;51(2):143-53.
2. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol.* 2015;35(4):331-8.
3. Hambleton G, Cottom DG. Familial lymphoma. *Proc R Soc Med.* 1969;62(11, Pt 1):1095.
4. Purtilo DT, Grierson HL, Davis JR, Okano M. The X-linked lymphoproliferative disease: from autopsy toward cloning the gene 1975-1990. *Pediatr Pathol.* 1991;11(5):685-710.
5. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR, Kelly CM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res.* 1995;38(4):471-8.
6. Harrington DS, Weisenburger DD, Purtilo DT. Malignant lymphoma in the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Cancer.* 1987;59(8):1419-29.
7. Sumegi J, Huang D, Lanyi A., Davis JD, Seemayer TA, Maeda A, et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood.* 2000;96(9):3118-25.
8. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011;117(1):53-62.
9. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, Ohashi T, Howell GR, Bye JM, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet.* 1998;20(2):129-35.
10. Nichols KE, Harkin DP, Levitz S, Krainer M, Kolquist KA, Genovese C, et al. Inactivating mutations in an SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(23):13765-70.
11. Sayos J, Wu C, Morra M, Wang N, Zhang X, Allen D, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature.* 1998;395(6701):462-9.
12. Nagy N, Cerboni C, Mattsson K, Maeda A, Gogolák P, Sümegi J, et al. SH2D1A and SLAM protein expression in human lymphocytes and derived cell lines. *Int J Cancer.* 2000;88(3):439-47.
13. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev.* 2003;192:212-24.
14. Cannons JL, Yu LJ, Hill B, Mijares LA, Dombroski D, Nichols KE, et al. SAP regulates T(H)2 differentiation and PKC-theta-mediated activation of NF-kappaB1. *Immunity.* 2004;21(5):693-706.
15. Veillette A. Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(1):56-66.
16. Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):772-9.
17. Bottino C, Falco M, Parolini S, Marcenaro E, Augugliaro R, Sivori S, et al. NTB-A [correction of GNTB-A], a novel SH2D1A-associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J Exp Med.* 2001;194(3):235-46.
18. Hislop AD, Palendira U, Leese AM, Arkwright PD, Rohrlisch PS, Tangye SG, et al. Impaired Epstein-Barr virus-specific CD8+ T-cell function in X-linked lymphoproliferative disease is restricted to SLAM family-positive B-cell targets. *Blood.* 2010;116(17):3249-57.

19. Dupré L, Andolfi G, Tangye SG, Clementi R, Locatelli F, Aricò M, et al. SAP controls the cytolytic activity of CD8+ T cells against EBV-infected cells. *Blood*. 2005; 105(11):4383-9.
20. Palendira U, Low C, Chan A, Hislop AD, Ho E, Phan TG, et al. Molecular pathogenesis of EBV susceptibility in XLP as revealed by analysis of female carriers with heterozygous expression of SAP. *PLoS Biol*. 2011;9(11):e1001187.
21. Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest*. 2010;120(4):939-49.
22. Griewank K, Borowski C, Rietdijk S, Wang N, Julien A, Wei DG, et al. Homotypic interactions mediated by Slamf1 and Slamf6 receptors control NKT cell lineage development. *Immunity*. 2007;27(5):751-62.
23. Qi H, Cannons JL, Klauschen F, Schwartzberg PL, Germain RN. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature*. 2008;455(7214):764-9.
24. Snow AL, Marsh RA, Krummey SM, Roehrs P, Young LR, Zhang K, et al. Restimulation-induced apoptosis of T cells is impaired in patients with X-linked lymphoproliferative disease caused by SAP deficiency. *J Clin Invest*. 2009; 119(10):2976-89.
25. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110-4.
26. Zhao M, Kanegane H, Ouchi K, Imamura T, Latour S, Miyawaki T. A novel XIAP mutation in a Japanese boy with recurrent pancytopenia and splenomegaly. *Haematologica*. 2010;95(4):688-9.
27. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*. 2011;117(5):1522-9.
28. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13(3):255-62.
29. Ochs HD, Smith CI, Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach. 3rd ed. Oxford University Press; 2013.
30. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116(7):1079-82.
31. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep*. 2006;7(10):988-94.
32. Gérard S, Sibéil S, Martin E, Lenoir C, Aguilar C, Picard C, et al. Human iNKT and MAIT cells exhibit a PLZF-dependent proapoptotic propensity that is counterbalanced by XIAP. *Blood*. 2013;121(4):614-23.
33. Galbán S, Duckett CS. XIAP as a ubiquitin ligase in cellular signaling. *Cell Death Differ*. 2010;17(1):54-60.
34. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(1):9-20.
35. Kapoor A, Forman M, Arav-Boger R. Activation of nucleotide oligomerization domain 2 (NOD2) by human cytomegalovirus initiates innate immune responses and restricts virus replication. *PLoS One*. 2014;9(3):e92704.
36. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):19-23.
37. Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, Shah N, Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1246:102-7.
38. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
39. Yabal M, Müller N, Adler H, Knies N, Groß CJ, Damgaard RB, et al. XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. *Cell Rep*. 2014;7(6):1796-808.
40. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;39:115-23.
41. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein-Barr virus – induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376-82.
42. Mischler M, Fleming GM, Shanley TP, Madden L, Levine J, Castle V, et al. Epstein-Barr virus - induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimicker of sepsis in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2007;119(5):1212-8.
43. Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, Das R, Nichols KE. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;152(1):13-30.
44. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(5):1131-41. e9.
45. Rivat C, Booth C, Alonso-Ferrero M, Blundell M, Sebire NJ, Thrasher AJ, et al. SAP gene transfer restores cellular and humoral immune function in a murine model of X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2013;121(7):1073-6.
46. Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al. Second messenger role for Mg2+ revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*. 2011;475(7357):471-6.
47. Zhou H, Clapham DE. Mammalian MagT1 and TUSC3 are required for cellular magnesium uptake and vertebrate embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(37):15750-5.
48. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, Matthews H, Lenardo MJ. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg2+ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood*. 2014;123(14):2148-52.
49. Ghosh S, Bienemann K, Boztug K, Borkhardt A. Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) deficiency - clinical and molecular aspects. *J Clin Immunol*. 2014; 34(8):892-9.
50. Salzer E, Daschkey S, Choo S, Gombert M, Santos-Valente E, Ginzel S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica*. 2013; 98(3):473-8.
51. Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1594-603.
52. Donhuijsen-Ant R, Abken H, Bornkamm G, Donhuijsen K, Grosse-Wilde H, Neumann-Haefelin D, et al. Fatal Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma associated with persistent Epstein-Barr virus in four brothers. *Ann Intern Med*. 1988; 109(12):946-52.

Информация о соавторах:

Юхачева Дарья Валерьевна, ординатор по специальности аллерголог-иммунолог Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6225
E-mail: yudashechka@mail.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330
E-mail: nmikova@mail.ru

Смирнова Надежда Владимировна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: nadin-dok@mail.ru

Скворцова Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
E-mail: yuscvo@mail.ru

Варламова Татьяна Владимировна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: varlatwell@mail.ru

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: e_raikina@inbox.ru

Абрамов Дмитрий Сергеевич, врач патологоанатомического отделения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4911
E-mail: pathmorf@mail.ru

Уланова Наталья Борисовна, врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением гастроэнтерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России
Адрес: 194000, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (812) 542-9329
E-mail: natulan@inbox.ru

Габрусская Татьяна Викторовна, врач-гастроэнтеролог, ассистент кафедры гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России
Адрес: 194000, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (812) 542-9329
E-mail: tatyagabruskaya@yandex.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Information about co-authors:

Darya V. Yukhacheva, MD, Immunology fellow, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6225
E-mail: yudashechka@mail.ru

Natalya V. Myakova, MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 7330
E-mail: nmiakova@mail.ru

Nadezhda V. Smirnova, MD, Department of Oncohematology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 7332
E-mail: nadin-dok@mail.ru

Yuliya V. Skvortsova, MD, PhD, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6537
E-mail: yuscvo@mail.ru

Tatyana V. Varlamova, Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5410
E-mail: varlatwell@mail.ru

Elena V. Raikina, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5410
E-mail: e_raikina@inbox.ru

Dmitry S. Abramov, MD, Department of Pathological Anatomy, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 4911
E-mail: pathmorf@mail.ru

Natalya B. Ulanova, MD, Head of the Department of Gastroenterology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2, Litovskaya street, St. Petersburg, 194000, Russian Federation
Phone: (812) 542-9329
E-mail: natulan@inbox.ru

Tatyana V. Gabruskaya, MD, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 2, Litovskaya street, St. Petersburg, 194000, Russian Federation
Phone: (812) 542-9329
E-mail: tatyagabruskaya@yandex.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com