

Хроническая гранулематозная болезнь: обзор литературы и описание случаев хронической гранулематозной болезни у детей Челябинской области

Е.Н.Серебрякова, Д.К.Волосников,
А.Ю.Пищальников, Т.В.Шилова
Южно-Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это наследственное заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов, характеризующееся нарушением способности лейкоцитов синтезировать активные формы кислорода и завершить фагоцитоз, проявляющееся рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями. В последние годы в мире имеет место увеличение продолжительности жизни пациентов с ХГБ, в качестве лечебных мероприятий у пациентов с ХГБ используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в ранние сроки от начала заболевания, изучается эффективность и безопасность генотерапии. В статье представлены современные данные по ХГБ, описание случаев ХГБ у детей Челябинской области.

Ключевые слова: хроническая гранулематозная болезнь, дети, диагностика, лечение.

Chronic Granulomatous Disease: a Literature Review and a Description of Cases of Chronic Granulomatous Disease in Children of the Chelyabinsk Region

E.N.Serebryakova, D.K.Volosnikov,
A.Yu.Pischalnikov, T.V.Shilova
South Ural State Medical University,
Chelyabinsk

Chronic granulomatous disease (CGD) is a hereditary disease belonging to the group of primary immunodeficiencies and is characterized by the impairment in the ability of leukocytes to synthesize the active forms of oxygen and to complete phagocytosis, manifested by recurrent bacterial and fungal infections. In recent years, there has been an increase in life expectancy of patients with CGD, transplantation of hematopoietic stem cells in the early stages after the onset of the dis-

ease is used as a therapeutic measure in patients with CGD, the efficacy and safety of gene therapy is studied. The article presents the current data on CGD and the description of CGD cases in children of the Chelyabinsk region.

Keywords: chronic granulomatous disease, children, diagnostics, treatment.

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это наследственное заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов, характеризующееся нарушением способности лейкоцитов синтезировать активные формы кислорода и завершить фагоцитоз, проявляющееся рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями. Распространенность ХГБ в мире составляет, по разным данным, 1:200 000–1:500 000 человек в популяции. В последнее десятилетие отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов с ХГБ. Среди пациентов с ХГБ преобладают мальчики, что обусловлено сцепленным с X-хромосомой типом наследования, встречающемся в большинстве случаев [1].

Неспособность лейкоцитов синтезировать активные формы кислорода возникает в результате нарушения синтеза НАДФН-оксидазы. НАДФН-оксидаза (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидаза, NADPH-оксидаза, NОХ) является мультикомпонентным ферментным комплексом, различают несколько типов НАДФН-оксидазы, в частности, НАДФН-оксидаза 2 типа, синтезирующаяся в лейкоцитах, состоит из двух мембранных субъединиц gp91phox (α -субъединица, продукт гена CYBB, локализующегося на коротком плече X-хромосомы) и p22phox (β -субъединица, продукт гена CYBA, локализующегося на 16 хромосоме), трех цитозольных компонентов p40phox (продукт гена NCF4, локализующегося на 22 хромосоме), p47phox (продукт гена NCF1, локализующегося на 7 хромосоме), p67phox (продукт гена NCF2, локализующегося на 1 хромосоме) и низкомолекулярного G-белка Rac1, синтезирующегося в моноцитах, и Rac2, синтезирующегося в гранулоцитах. Субъединицы gp91phox и p22phox составляют цитохром b558, который в момент активации фагоцита связывается с цитозольными компонентами p47phox, p67phox, p40phox, белками Rac1/Rac2 и осуществляет перенос электрона от НАДФ (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата, NADP) на внешнюю сторону клеточной мембраны с образованием на наружной стороне клетки супероксидного радикала из кислорода среды. Супероксидный радикал диспропорционирует в пероксид водорода с участием супероксиддисмутазы, из пероксида водорода и аниона хлора с участием миелопероксидазы образуется гипохлорит, который обеспечивает гибель микроорганизмов. При ХГБ нейтрофилы не утрачивают способности к хемотаксису и фагоцитозу. Каталазонегативные бактерии, в том числе пневмококки, гемофильная палочка не опасны для пациентов с ХГБ, так как уничтожение данных микроорганизмов возможно без участия супероксидного радикала, поскольку фагоциты могут использовать для синтеза гипохлорита пероксид водорода, образующийся в процессе жизнедеятельности каталазонегативных микроорганизмов. Для уничтожения каталазопозитивных микроорганизмов необходим синтез реактивных форм кислорода, поскольку синтезируемая микроорганизмами каталаза разрушает пероксид водорода, образующийся в процессе их жизнедеятельности, и завершение фагоцитоза каталазопози-

тивных микроорганизмов без синтеза реактивных форм кислорода невозможно, что приводит к формированию гранулематозных очагов в органах и тканях вследствие незавершенного фагоцитоза и развитию ХГБ [1–3].

Клинические проявления ХГБ имеют место при нарушении синтеза субъединиц gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox. Случаев ХГБ, связанных с нарушением синтеза субъединицы p40phox не описано, роль p40phox в функционировании НАДФ-оксидантного комплекса до конца не изучена. Описан случай иммунодефицита, схожего с ХГБ и развившегося в результате нарушения синтеза G-белка Rac2. Наиболее часто у пациентов с ХГБ (в 50–70% случаев) выявляется сцепленная с X-хромосомой форма ХГБ, развивающаяся в результате мутаций в гене CYBB, кодирующем субъединицу gp91phox. Известно более 350 мутаций гена CYBB, мутации являются гетерогенными, не связаны с этнической принадлежностью, около 10% мутаций в гене CYBB возникают de novo. Вторыми по частоте выявляются мутации в гене NCF1, кодирующем субъединицу p47phox, и чаще всего выявляются в случае аутосомно-рецессивной формы ХГБ. Мутации в генах CYBA и NCF2, кодирующие субъединицы p67phox и p22phox соответственно, встречаются в менее чем 10% случаев ХГБ [4–7].

Начальные клинические проявления ХГБ могут иметь место в первые месяцы жизни, манифестировать инфекциями кожи, множественными абсцессами [8]. Первым проявлением ХГБ у ребенка первого года жизни может стать диссеминированная БЦЖ-инфекция [9]. Описано развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у ребенка в возрасте 1,5 мес, как первого проявления ХГБ [10].

По данным регистра Латинскоамериканского общества первичных иммунодефицитов, основанных на анализе 71 случая ХГБ у детей, подтвержденного с помощью молекулярно-генетического анализа, средний возраст начала заболевания составил 2 года, средний возраст, в котором диагноз ХГБ был установлен, составил 4 года. Наиболее частыми признаками заболевания были рецидивирующая пневмония (77%), лимфоаденопатия (59%), кожные инфекции (42%), хроническая диарея (42%), отит (29%), сепсис (23%), абсцессы (22%). Осложнения вакцинации БЦЖ встречались у 30% пациентов. У 53 пациентов из 47 семей выявлялись гетерогенные мутации в CYBB гене, 16 пациентов имели мутации в гене NCF1, 2 пациента имели мутации в гене CYBA [5].

В исследовании S.Meshaal (Египет) показано, что у 29 пациентов с ХГБ (20 мальчиков и 9 девочек, средний возраст на момент постановки диагноза ХГБ 4 года), наиболее частыми проявлениями заболевания были абсцессы, пневмония, поражения желудочно-кишечного тракта. У одного ребенка развился гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, пациент погиб. По данным молекулярно-генетического анализа, проведенного у 25 пациентов, сцепленная с X-хромосомой форма ХГБ имела место лишь у 6 пациентов, у 19 пациентов имела место аутосомно-рецессивная форма ХГБ [11].

Анализ 38 случаев ХГБ у детей, проведенный H.Xu et al (Китай), показал, что средний возраст начала первых проявлений болезни составил 3 мес, диагноз был установлен у большинства пациентов в 2,5 года, самыми частыми проявлениями болезни были пневмония, абсцессы, туберкулез, генерализованная БЦЖ-инфекция. У 17 пациентов имел место летальный исход, чаще всего выявлялись мутации в гене

CYBB (31 случай), были выявлены мутации в гене NCF1 (3 случая) и гене CYBA (2 случая) [12].

По данным P.Bortoletto и соавт. (Чикаго, Иллинойс, США), среди 27 детей с ХГБ, поступивших в детскую больницу Энн и Роберта Лурье с 1985 по 2013 гг., преобладали мальчики (23 случая), в 19 случаях ХГБ была сцепленной с X-хромосомой, в 8 – аутосомно-рецессивной. Средний возраст, в котором был установлен диагноз, для сцепленной с X-хромосомой формой ХГБ составил 2 года, для аутосомно-рецессивной формы ХГБ – 5 лет. Наиболее частыми инфекциями, требующими госпитализации и внутривенной антибактериальной терапии были пневмония (38 случаев), абсцесс (32 случая), лимфаденит (29 случаев). Наиболее частыми выявляемыми у пациентов с ХГБ инфекционными агентами были золотистый стафилококк, сerratia, клебсиелла, аспергиллы. Отставание в росте и массе тела имело место у 5 детей, 23 пациента на момент анализа были живы, получали терапию γ -интерфероном, триметоприм-сульфаметоксазолом, противогрибковую терапию, средний срок наблюдения за пациентами с ХГБ составил 10 лет [2]. Следует отметить, что использование препаратов γ -интерферона у пациентов с ХГБ используется в связи с полученными данными о стимуляции окислительного потенциала фагоцитов пациентов с ХГБ препаратами γ -интерферона, особенно у пациентов с мутациями в гене CYBB, кодирующем субъединицу gp91phox [13]. В исследовании H.S.Kang и соавт. (Южная Корея) представлено наблюдение за 15 пациентами с ХГБ в течение 2 лет, с выявленными мутациями в субъединице p22phox, получавшими γ -интерферон. Показано, что частота тяжелых инфекций на фоне приема γ -интерферона не снижалась значительно, 1 пациент погиб за время наблюдения, наиболее частыми инфекциями были пневмония, гнойный лимфаденит, инфекции кожи и подкожные абсцессы, средний возраст пациентов составил 14 лет, у 13 пациентов из 15 первый эпизод тяжелых инфекций имел место на первом году жизни. Самыми частыми идентифицированными возбудителями за время наблюдения были аспергиллы [14].

По данным В.Е. Marciano (Бетесда, Мэриленд, США), анализ 268 случаев ХГБ собранных за последние 40 лет показал, что самыми частыми у пациентов с ХГБ были инфекции легких, на втором месте по частоте были абсцессы печени. Формы ХГБ, сцепленные с X-хромосомой, имели более тяжелое течение. Стафилококк, буркхолдерия, сerratia, некардия, аспергиллы были наиболее часто выявляемыми возбудителями, наиболее частой причиной смерти у пациентов с ХГБ был инвазивный аспергиллез. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХГБ до 1990 г. составляла 15,5 лет, а в последнее десятилетие увеличилась до 28 лет, данный факт связан с совершенствованием методов лечения ХГБ [1].

Склонность пациентов с ХГБ к аутоиммунным процессам показана в ряде исследований. Аутоиммунный процесс может предшествовать первому эпизоду тяжелой инфекции. Описан случай пациента 5 лет с установленным диагнозом болезнь Крона, с развитием подкожных абсцессов, в биоптате было обнаружено гранулематозное воспаление, в дальнейшем диагноз «ХГБ» был верифицирован. Высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с ХГБ представлена в ряде исследований [15–17]. Риск аутоиммунных заболеваний более чем в 2 раза выше у пациентов с сцепленной с X-хромосомой формой ХГБ, чем при аутосомно-рецессивных формах [18].

Самым широко применяющимся методом диагностики ХГБ является тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), основанный на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформазаан под влиянием супероксидного радикала, образующегося в НАДФН-оксидазной реакции. Тест оценивает количество гранул диформазаана в фагоцитах и процент фагоцитов, содержащих гранулы диформазаана. Резкое снижение количества гранул диформазаана в фагоцитах и количества фагоцитов, содержащих гранулы диформазаана (менее 3%) позволяет заподозрить ХГБ. Возможно использование теста с дигидрородамином (ДГР), который при взаимодействии с пероксидом водорода флуоресцирует, что позволяет оценить способность фагоцитов синтезировать пероксид водорода. После получения результатов НСТ-теста и теста с ДГР, положительных в отношении ХГБ, проводится молекулярно-генетический анализ и осуществляется поиск мутаций, в генах, кодирующих субъединицы НАДФН-оксидазы [19, 20].

В качестве методов лечения при ХГБ, как было показано выше, применяется антибактериальная, противогрибковая терапия, препараты γ -интерферона. При развитии аутоиммунных, воспалительных заболеваний используется противовоспалительная, иммуносупрессивная терапия, возможно применение генно-инженерных биологических препаратов, в частности, антител к фактору некроза опухоли. Тяжелое течение ХГБ диктует необходимость трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Ранняя трансплантация ГСК пациентам с тяжелым течением ХГБ дает хорошие результаты и улучшает прогноз [21–23]. Аллогенная трансплантация ГСК требует подготовки (кондиционирования) пациента к трансплантации с целью снижения риска отторжения трансплантата и уничтожения собственных стволовых клеток, обладающих дефектами. Подготовка пациента к трансплантации несет в себе определенные риски вплоть до летального исхода в силу токсичности используемых для кондиционирования методов. В последние годы изучается эффективность мини-трансплантации аллогенных ГСК у пациентов с ХГБ, которая характеризуется более щадящими режимами кондиционирования. В результате мини-трансплантации ГСК образуется химера из собственных стволовых клеток и ГСК донора, при этом ГСК донора дают начало функционально активным фагоцитам, сохраняются в организме реципиента определенное время, режимы иммуносупрессивной терапии при мини-трансплантации ГСК являются более щадящими [24].

Восстановление иммунной функции при ХГБ после гетерологичной трансплантации ГСК имеет место, однако аутологичная трансплантация ГСК предпочтительнее и несет в себе меньшие риски, связанные с такими осложнениями, как отторжение трансплантата и развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В настоящее время активно изучается возможность редактирования генома. Для восстановления функции субъединицы gp91phox используются методы молекулярной биологии, в частности, изучается воздействие на индуцированные плюрипотентные стволовые клетки пациентов с ХГБ векторных систем, основанных на искусственных хромосомах бактерий, а также осуществляющих направленное изменение гена за счет гомологичной рекомбинации [4]. Редактирование генома осуществляют с использованием нуклеаз, содержащих «цинковые пальцы» (zinc-finger nuclea-

ses, ZFNs) и метода TALEN (transcription activator-like effector nucleases), позволяющих осуществлять вставки нуклеотидных последовательностей, кодирующих gp91phox в геном индуцированных стволовых клеток пациентов с ХГБ с последующей дифференцировкой стволовых клеток в функционально активные гранулоциты [25, 26]. Редактирование генома возможно с помощью системы CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR associated protein), являющейся на сегодняшний день наиболее перспективным методом редактирования генома, позволяющей редактировать геном с низкой вероятностью ошибок. Принцип работы системы CRISPR-Cas в клетках эукариот заключается в двухцепочечном разрыве ДНК с последующей вставкой необходимых нуклеотидных последовательностей [27]. Следует отметить, что методы редактирования генома у пациентов с ХГБ в настоящее время носят экспериментальный характер. Пересадка аутологичных ГСК с отредактированным геномом пациентам с ХГБ приводила к быстрому обратному развитию инфекционных осложнений ХГБ. Однако со временем имела место потеря клеток с исправленным геномом, мутагенез в клетках с отредактированным геномом приводил к миелоидной малигнизации у некоторых пациентов [28].

Ниже представлено описание случаев ХГБ, выявленных у детей Челябинской области, находившихся в 2015 г. на диспансерном учете у иммунолога отделения аллергологии и иммунологии Челябинской областной детской клинической больницы.

Пациент В., 4 года, мальчик. ХГБ манифестировала в первые месяцы жизни, ребенок перенес везикулопустулез, гнойный лимфаденит, пневмонию, тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) выявил отсутствие способности нейтрофилов к продукции активных форм кислорода, диагноз ХГБ верифицирован в 3 мес – проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация с. 374 G>A в экзоне 6 гена CYBB, кодирующего субъединицу gp91phox. Ребенок получал антибактериальную и противогрибковую терапию, на фоне антибактериальной терапии в течение первых двух лет жизни ребенок перенес гнойный лимфаденит, перитонит, повторную пневмонию, перитонит, сепсис. В возрасте 2 года 7 мес ребенку проведена аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-совместимого донора, у ребенка развилась РТПХ тяжелой степени, что потребовало иммуносупрессивной терапии. В настоящее время состояние ребенка стабильное, получает иммуносупрессивную, антибактериальную, противогрибковую терапию, заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином.

Пациент Г., 11 лет, мальчик. ХГБ манифестировала в первые месяцы жизни, перенес гнойные инфекции кожи, конъюнктивит, кишечную инфекцию, в дальнейшем перенес стоматит, рецидивирующий гнойный лимфаденит, сепсис, абсцесс печени. Диагноз ХГБ установлен в 2 года 6 мес, выявлено гранулематозное воспаление в удаленном лимфатическом узле, получен характерный результат НСТ-теста. Получал антибактериальную и противогрибковую терапию. В возрасте 9 лет перенес остеомиелит нижней челюсти, синусит, олигоартрит, в возрасте 10 лет назначена иммуносупрессивная терапия по поводу воспалительного заболевания кишечника. В настоящее время получает антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную терапию.

Пациентка Н., 9 лет, девочка. ХГБ манифестировала на первом году жизни – абсцессы в месте введения вакцины АКДС, стрептодермия. В возрасте 3 го-

да перенесла абсцедирующую пневмонию, сепсис, туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Выявлены характерные результаты НСТ-теста, установлен диагноз ХГБ, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация с. 73-74 del GT в гене NCF1, кодирующем субъединицу p47phox. В настоящее время состояние ребенка стабильное, антибактериальную и противогрибковую терапию не получает.

Пациентка Н., 4 года, девочка (родная сестра пациентки Н. 9 лет), на первом году жизни не болела, учитывая наличие ХГБ у сестры, проведен НСТ-тест, получены характерные для ХГБ результаты. Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена аналогичная мутация с. 73-74 del GT в гене NCF1, кодирующем субъединицу p47phox. В настоящее время состояние ребенка стабильное, антибактериальную и противогрибковую терапию не получает.

Пациент С., мальчик, 11 лет. ХГБ манифестировала с первых месяцев жизни инфекциями кожи. Перенес генерализованную БЦЖ-инфекцию, энтероколит сальмонеллезной этиологии, пневмонию, рецидивирующий гнойный лимфаденит. Диагноз ХГБ установлен в 2 года. Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация с.561-564 del АТТА в гене СУВВ, кодирующем субъединицу gp91phox. Учитывая тяжелое течение ХГБ, в возрасте 9 лет проведена аллогенная трансплантация периферических ГСК от гаплоидентичного HLA-совместимого донора, отмечалась тяжелая РТПХ, иммуносупрессивная терапия без эффекта, через 4 мес проведена повторная аллогенная трансплантация периферических ГСК от гаплоидентичного HLA-совместимого донора, вновь развитие РТПХ, гипопункция трансплантата. На фоне прогрессирования РТПХ, осложнений иммуносупрессивной терапии в возрасте 11 лет наступил летальный исход.

Пациент П., 8 лет, мальчик. ХГБ манифестировала в первые месяцы жизни. Перенес парапроктит, гнойный лимфаденит. Диагноз ХГБ установлен в 7 мес на основании характерного НСТ-теста, снижения хемилюминисценции нейтрофилов. Методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей гена СУВВ, в результате анализа мутаций не выявлено. В возрасте 5 лет на компьютерной томограмме легких выявлены изменения, характерные для туберкулезного поражения легких, по поводу которых получал противотуберкулезные препараты с положительным эффектом. В возрасте 8 лет на фоне ОРЗ резкое прогрессирующее ухудшение состояния, фебрильная лихорадка, нарастание тяжести дыхательной недостаточности, антибактериальная, противогрибковая, посиндромная терапия без эффекта, наступил летальный исход, патоморфологический диагноз – пневмония, вызванная грибами рода *Aspergillus*.

Таким образом, из 6 пациентов с ХГБ, проживающих на территории Челябинской области, у двух пациентов в 2015 г. наступил летальный исход, связанный в одном случае с инвазивным аспергиллезом, являющимся в настоящее время основной причиной смерти пациентов с ХГБ, и во втором случае – с последствиями трансплантации ГСК – развитием РТПХ тяжелой степени и токсичностью иммуносупрессивной терапии. Возраст первых проявлений заболевания и возраст, в котором был установлен диагноз ХГБ у пациентов Челябинской области, а также клинические проявления ХГБ, в целом, сопоставимы с данными других исследователей.

Прогноз ХГБ у детей зависит от своевременной диагностики заболевания, тяжести течения ХГБ, своевременного лечения инфекционных осложнений. Трансплантация ГСК при тяжелом течении ХГБ в ранние сроки, совершенствование методов трансплантации ГСК могут улучшить прогноз при ХГБ. Совершенствование методов редактирования генома позволит эффективно контролировать течение ХГБ в будущем.

Литература

- Marciano B.E., Spalding C., Fitzgerald A., Mann D., Brown T. et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15; 60 (8): 1176–83.
- Bortoletto P., Lyman K., Camacho A., Fricchione M., Khanolkar A., Katz B.Z. Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Oct; 34 (10): 1110–4.
- Brault J., Goutagny E., Telugu N., Shao K., Baqui O.M. et al. Optimized Generation of Functional Neutrophils and Macrophages from Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells: Ex Vivo Models of X(0)-Linked, AR22(0)- and AR47(0)- Chronic Granulomatous Diseases. *Biores Open Access.* 2014 Dec 1; 3 (6): 311–26.
- Lausch M., Rostovskaya M., Velychko S., Richter C., Zimmer A. et al. Functional Restoration of gp91phox-Oxidase Activity by BAC Transgenesis and Gene Targeting in X-linked Chronic Granulomatous Disease iPSCs. *Mol Ther.* 2015 Aug 28. doi: 10.1038/mt.2015.154.
- de Oliveira-Junior E.B., Zurro N.B., Prando C., Cabral-Marques O., Pereira P.V. et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: First report from the LASID registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jul 15. doi: 10.1002/pbc.25674.
- Ko S.H., Rhim J.W., Shin K.S., Hahn Y.S., Lee S.Y., Kim J.G. Genetic analysis of CYBB gene in 26 Korean families with X-linked chronic granulomatous disease. *Immunol Invest.* 2014; 43 (6): 585–94.
- Segal B.H., Leto T.L., Gallin J.I., Malech H.L., Holland S.M. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore).* May 2000; 79 (3): 170–200.
- Agarwal S. Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Diagn Res.* 2015 May; 9 (5): SD01–2.
- Delibalta G., Seringe H.M., Encül O. A case diagnosed with chronic granulomatous disease after disseminated infection following BCG vaccination. *Mikrobiyol Bul.* 2015 Jul; 49 (3): 461–6. Turkish.
- Valentine G., Thomas T.A., Nguyen T., Lai Y.C. Chronic granulomatous disease presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *Pediatrics.* 2014 Dec; 134 (6): e1727–30.
- Meshaal S., El Hawary R., Abd Elaziz D., Alkady R., Galal N., Boutros J., Elmarsafy A. Chronic granulomatous disease: Review of a cohort of Egyptian patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 May-Jun; 43 (3): 279–85.
- Xu H., Tian W., Li S.J., Zhang L.Y., Liu W. et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland China. *J Clin Immunol.* 2014 Aug; 34 (6): 633–41.
- Filiz S., Uygun D.F., Köksoy S., Şahin E., Ye in O. In vitro interferon improves the oxidative burst activity of neutrophils in patients with chronic granulomatous disease with a subtype of gp91phox deficiency. *Cent Eur J Immunol.* 2015; 40 (1): 54–60.
- Kang H.S., Hwang G., Shin K.S. Long-term outcome of patients with p22 (phox) – deficient chronic granulomatous disease on Jeju Island, Korea. *Korean J Pediatr.* 2015 Apr; 58 (4): 129–35.
- Gargouri L., Safi F., Mejdoub I., Maalej B., Mekki N. et al. Auto-immune hepatitis in chronic granulomatous disease in a 2-year-old girl. *Arch Pediatr.* 2015 May; 22 (5): 518–22.
- Roxo-Junior P., Simão H.M. Chronic granulomatous disease: why an inflammatory disease? *Braz J Med Biol Res.* 2014 Nov; 47 (11): 924–8.
- Barbato M., Ragusa G., Civitelli F., Marcheggiano A., Di Nardo G. et al. Chronic granulomatous disease mimicking early-onset Crohn's disease with cutaneous manifestations. *BMC Pediatr.* 2014 Jun 20; 14: 156.
- Magnani A., Brosselin P., Beauté J., de Vergnes N., Mouy R. et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients

- with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep; 134 (3): 655–662.
19. Johansen K.S. Nitroblue tetrazolium slide test. Use of the phorbol-myristate-acetate-stimulated NBT-reduction slide test for routine and prenatal detection of chronic granulomatous disease and diagnosis of heterozygous carriers. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C.* 1983 Dec; 91 (6): 349–54.
 20. Mauch L., Lun A., O’Gorman M.R., Harris J.S., Schulze I. et al. Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin Chem.* 2007 May; 53 (5): 890–6.
 21. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect.* 2014 Nov; 69: Suppl 1: S32–5.
 22. Pai S.Y., Cowan M.J. Stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases: the North American experience. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec; 14 (6): 521–6.
 23. Ahlin A., Fasth A. Chronic granulomatous disease - conventional treatment vs. hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Curr Opin Hematol.* 2015 Jan; 22 (1): 41–5.
 24. Takeuchi Y., Takeuchi E., Ishida T., Onodera M., Nakauchi H., Otsu M. Curative haploidentical BMT in a murine model of X-linked chronic granulomatous disease. *Int J Hematol.* 2015 Jul; 102 (1): 111–20.
 25. Dreyer A.K., Hoffmann D., Lachmann N., Ackermann M., Steinemann D. et al. TALEN-mediated functional correction of X-linked chronic granulomatous disease in patient-derived induced pluripotent stem cells. *Biomaterials.* 2015 Nov; 69: 191–200.
 26. Merling R.K., Sweeney C.L., Chu J., Bodansky A., Choi U. et al. An AAVS1-targeted minigene platform for correction of iPSCs from all five types of chronic granulomatous disease. *Mol Ther.* 2015 Jan; 23 (1): 147–57.
 27. Flynn R., Grundmann A., Renz P., HKnseler W., James W.S. et al. CRISPR-mediated genotypic and phenotypic correction of a chronic granulomatous disease mutation in human iPS cells. *Exp Hematol.* 2015 Oct; 43 (10): 838–848.
 28. Kaufmann K.B., Chiriaco M., Siler U., Finocchi A., Reichenbach J., Stein S., Grez M. Gene therapy for chronic granulomatous disease: current status and future perspectives. *Curr Gene Ther.* 2014; 14 (6): 447–60.

Сведения об авторах:

Серебрякова Е.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Волосников Д.К. – д.м.н., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Пищальников А.Ю. – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Шилова Т.В. – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск