

**ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА И КОРЬ. РАЗБОР
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ**

Тузанкина И. А. ¹,

Болков М. А. ²,

Крохалева Я. М. ³,

Володин А. Д. ³,

Санникова О. Ю. ¹,

Шинвари Х. ⁴

¹ ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия.

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

³ ГАУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро», Екатеринбург, Россия.

⁴ Нанграхарский университет, Джелалабад, Афганистан

**INBORN ERRORS OF IMMUNITY AND MEASLES. CASE REPORT
WITH FATAL OUTCOME**

Tuzankina I. A. ^a,

Bolkov M. A. ^b,

Krohaleva Ya. M. ^c,

Volodin A. D. ^c,

Sannikova O. Yu. ^a,

Shinwari K. ^d

^a Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

^b Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

^c Sverdlovsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Ekaterinburg, Russia.

^d Nangrahar university, Jalalabad, Afghanistan

Резюме

Роль посмертного диагноза не только в установке истинной причины смерти, но и в обратной связи с врачом, системой здравоохранения и родственниками пациента. Выявление истинной причины смерти позволяет спасти sibсов, будущих детей, а порой и родителей пациента. По классификации 2024 года насчитывается 555 различных форм врожденных ошибок иммунитета и 17 фенокопий, но многие из пациентов остаются не выявленными как при жизни, так и после смерти. Врожденные ошибки иммунитета (или первичные иммунодефициты) часто мимикрируют и скрываются под маской других заболеваний. Инфекции у пациентов с врожденными ошибками иммунитета могут протекать атипично, упорно рецидивируют и могут принимать жизнеугрожающий характер, приводя к смерти или инвалидизации пациента. Это же справедливо и для кори, которая у пациентов с иммунодефицитом любого генеза может развиваться атипично, часто с отсутствием или задержкой высыпаний на слизистой и коже, и с характерным поражением легких. В статье описан клинический случай пневмонии с вероятным комбинированным поражением от вирусов кори и SARS-CoV-2, осложнившиеся бактериальной инфекцией. При этом у пациента, его sibсов и матери была выявлена транслокация участков длинного плеча между 7 и 18 хромосомами. Несмотря на то, что данная хромосомная патология не значится в классификации врожденных ошибок иммунитета, список включенных диагнозов постоянно расширяется, и наличие врожденного иммунодефицита в данном клиническом случае было подтверждено морфологически. В прижизненной диагностике первичных иммунодефицитов могут помочь характерныестораживающие признаки, которые разработаны национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов. Неонатальный скрининг на маркеры лимфопений TREC и KREC помогает выявить состояния, сопровождающиеся дефектом созревания Т- и В-лимфоцитов, а УЗИ тимуса оказывается важным диагностическим методом, который помогает при жизни выявить изменения

размеров и структуры тимуса – одного из главных органов иммунной системы. Морфологическое исследование, проводимое либо прижизненно при оперативной резекции тимуса, либо постмортально, позволяет выявить характерные признаки дизэмбриогенеза иммунной системы, включая нарушение размеров и гистологической структуры тимуса, уменьшение количества и изменения размеров телец Гассала. Тем самым, опираясь на клинические, морфологические и генетические данные, возможность пропустить первичный иммунодефицит снижается, а своевременная диагностика открывает окно для терапевтического вмешательства и спасения жизни.

Ключевые слова: корь, первичный иммунодефицит, врожденные ошибки иммунитета, хромосомные aberrации, врожденные пороки развития, гигантоклеточная пневмония, тимус, морфология.

Abstract

The role of postmortem diagnosis is not only to establish the true cause of death, but also to provide feedback to the physician, the health care system and the patient's relatives. Identifying the true cause of death can save sibs, future children, and sometimes even the patient's parents. According to the 2024 classification, there are 555 different forms of inborn errors of immunity, and 17 phenocopies, but many of the patients remain undetected both in life and after death. Inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies) often mimic and hide under the mask of other diseases. Infections in patients with inborn errors of immunity may be atypical, persistently recurrent, and may be life-threatening, leading to death or disability of the patient. The same is true for measles, which in immunodeficient patients of any genesis may develop atypically, often with absent or delayed mucosal and cutaneous rashes, and with typical lung lesions. This article describes a clinical case of pneumonia with probable combined lesions from measles and SARS-CoV-2 viruses complicated by bacterial infection. In this case, an equilibrium translocation of long arm regions between chromosomes 7 and 18 was detected in the patient, his sibs and mother. Although this chromosomal pathology is not listed in the classification of inborn errors of immunity, the list of included diagnoses has been continuously expanding, and the presence of inborn immunodeficiency in this clinical case was confirmed morphologically. The National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies has developed warning signs of primary immunodeficiencies that may help in the lifetime diagnosis of these diseases. Neonatal screening for the TREC and KREC markers of lymphopenia helps to identify conditions accompanied by defects in T- and B-lymphocyte maturation, and thymus ultrasound is proved to be an essential diagnostic method that helps to detect changes in thymus (one of the main organs of the immune system) size and structure during life. Morphological study, performed either at lifetime during operative thymus resection or postmortem, allows to reveal characteristic signs of immune system dysembryogenesis, including disturbance of thymus size and histological structure, decrease in the number and changes in the size of Hassall's corpuscles. Thus, based on clinical, morphological

and genetic data it reduces a chance of missing primary immunodeficiency, whereas timely diagnostics opens a window for therapeutic intervention and life-saving.

Keywords: measles, primary immunodeficiency, inborn errors of immunity, chromosomal aberrations, congenital malformations, giant cell pneumonia, thymus, morphology.

1 Введение

2 Корь – опасное инфекционное заболевание, которое поражает не только
3 детей, но и взрослых [1], рост заболеваемости корью за последние годы –
4 всемирная проблема [2]. Это обусловлено рядом причин, но в данной статье
5 приведен разбор клинического случая, который является показательным
6 примером того, как данное заболевание проявляется у пациентов с
7 врожденными ошибками иммунитета, то есть с первичными
8 иммунодефицитами, которых с каждым годом выявляется все больше и
9 распространенность которых значительно выше, чем предполагалось пару
10 десятилетий назад [3,4].

11 Первичные иммунодефициты имеют характерные настораживающие
12 признаки [5], но впервые установленный диагноз уже после смерти, к
13 сожалению, не редкое явление [6,7]. Выявление реальной причины смерти,
14 когда пациент погибает от инфекции, всегда сложный и спорный момент, но
15 верная постановка диагноза, даже после смерти пациента, это залог того, что
16 удастся избежать новых летальных случаев, а для семьи пациента станет
17 известным носительство врожденной патологии или предрасположенности к
18 болезням, что поможет не только при планировании последующих
19 беременностей, но и для диагностики болезней у сибсов или других
20 родственников.

21 Представление об инфекциях меняется с развитием науки и теперь мы
22 яснее представляем, как в результате взаимодействия организма и патогена,
23 включая экологические и прочие факторы, формируется инфекционный
24 процесс. Инфекционная патология является лакмусовой бумажкой для
25 выявления дефектов в иммунной системе пациента. Иначе говоря, мы боеем
26 тем, к чему предрасположены [8].

27 Вакцин-ассоциированные инфекции, например, БЦЖ-ит, очевидные
28 проявления первичных иммунодефицитов, но и просто атипичное проявление,
29 фульминантное, полисистемное, с глубоким проникновением в ткани, или
30 наоборот, вялотекущее, постоянно рецидивирующее, торпидное к терапии,

31 вызываемое вполне обычными инфекционными возбудителями (или даже
32 условно-патогенными) – тоже признак неадекватной иммунной реакции
33 пациента, требующей тщательного анализа. Микоз слизистых, а тем более
34 кожи и глубоких тканей – также явный признак иммунодефицита [5].

35 Более того, существуют такие врожденные ошибки иммунитета, при
36 которых для пациента повышена подверженность только к определенному
37 типу инфекций. И речь не столько о семейной предрасположенности, причина
38 которой может быть как полигенная, так и вовсе находиться в поле
39 эпигенетической регуляции, но и о моногенных дефектах иммунной системы
40 [9].

41 Например, моногенные дефекты *IL12B* или *IL12RB1* являются одной из
42 причин повышенной чувствительности к микобактериям. Болезнь обычно
43 развивается в детстве, но с возрастном ребенок перестаёт болеть, более того,
44 даже наблюдается перекрестная защита от микобактериальных инфекций [10].

45 Мутации в *IRAK4* или *MYD88* приводят к часто рецидивирующим
46 пиогенным инфекциям, включая инвазивные пневмококковые инфекции (при
47 том, серотип может меняться), но частота рецидивов снижается, и, начиная с
48 подросткового возраста, новых инфекций может не наблюдаться [11].

49 Даже единичный случай в истории болезни детского герпетического
50 энцефалита, который может закончиться выздоровлением, может оказаться
51 следствием мутации в генах *UNC93B1* или *TLR3*. При этом, в мире не
52 зарегистрировано случаев более двух эпизодов этого заболевания у одного
53 пациента. Это принципиальное доказательство того, что инфекционные
54 заболевания детского возраста, поражающие только один раз, могут быть
55 следствием моногенных врожденных ошибок иммунитета [9].

56 Но в данной статье речь пойдет о летальном клиническом случае,
57 вызванном сочетанием новой коронавирусной инфекции (НКВИ) и кори, а
58 генетическая причина оказалась не моногенной, а результатом хромосомных
59 aberrаций.

60 2 Материалы и методы

61 В качестве материалов использовались выписки и истории болезни из
62 стационаров, патологоанатомическое заключение. Методами исследования
63 являлись рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) тимуса, общий,
64 биохимический и гемостазиологический анализы периферической крови,
65 цитогенетические исследования, постмортальные гистологические
66 исследования микропрепаратов.

67 **Клинический случай**

68 Пациент – девочка, родившаяся от 7 беременности много рожавшей
69 женщины, где мать и две сестры (от 1-й и 3-й беременности) - носители
70 хромосомной патологии материнского происхождения – дериватной
71 хромосомы 18, образованной в результате транслокации между длинными
72 плечами 7 и 18 хромосомы. У матери детей, у данного ребенка (от 7
73 беременности и 3 родов) и первой дочери в семье – транслокация реципрокная
74 (кариотип: 46, XX, der(18)t(7;18)(q22;q23)dmат), у дочери от 3-й беременности
75 и 2 родов – несбалансированная (умерла во младенчестве). Сестра от 2
76 беременности без патологии. У матери отягощенный акушерский анамнез и
77 рубец на матке после кесаревых сечений. Четвертая беременность закончилась
78 медицинским абортom, 5 и 6 - самопроизвольными выкидышами в раннем
79 сроке гестации. Данная беременность протекала под контролем врачей с
80 учетом генетических рисков, с тазовым предлежанием, маловодием, низкой
81 массой и кардиомиопатией плода, гидроперикардом, расширением большой
82 затылочной цистерны, синдромом задержки роста плода тяжелой степени. У
83 плода выявлена Rh-отрицательная кровь без титра антител (проведена
84 профилактика).

85 На сроке гестации 14-15 недель мать перенесла сотрясение головного
86 мозга, перелом костей носа, в сроке гестации 19-20 недель – новую
87 коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (НКВИ) в лёгкой форме.

88 Девочка родилась в 36 недель гестации с массой 1790 г, длиной 46 см. с
89 множественными врожденными порками развития (ВПР) и стигмами
90 дизэмбриогенеза.

91 Среди ВПР центральной нервной системы (ЦНС): расширенная большая
92 затылочная цистерна, атрофически-дистрофическая энцефалопатия. В
93 дальнейшем клинически это проявилось в виде центрального тетрапареза,
94 птоза левого верхнего века, сходящегося косоглазия, псевдобульбарного
95 синдрома, миотонического синдрома, задержки статико-моторного и
96 психоречевого развития, контрактуры крупных суставов.

97 Также выявлены ВПР мочеполовой системы - двусторонний
98 уретерогидронефроз и вторичный нефросклероз правой почки, а также
99 срединная расщелина мягкого неба.

100 С рождения состояние ребенка было тяжелым за счет дыхательной
101 недостаточности, но гемодинамика оставалась устойчивой. Оценка по шкале
102 Апгар при рождении - 5/7 баллов. Выявлена анемия недоношенного тяжелой
103 степени (Hb 71 г/л) и резистентность к инсулину.

104 В первый же месяц жизни у ребенка развился инфекционный процесс и
105 дыхательная недостаточность (ДН2). Была назначена стартовая терапия
106 ампициллином и амикацином, через 7 суток заменена на комбинацию
107 ванкомицина и сульфасина, что купировало процесс.

108 Далее - болела различными инфекциями, частыми и повторными,
109 наблюдаясь в госпитальных условиях.

110 В возрасте полутора лет девочка вновь заболела острым респираторным
111 заболеванием с развитием острой дыхательной недостаточности. При
112 поступлении выявлена сатурация 75%, пульс 91 в минуту, ЧДД 60 в минуту,
113 лихорадка до 39,5⁰С. Установлен диагноз: внебольничная, двухсторонняя
114 полисегментарная пневмония, нетяжелая форма. Назначена
115 антибиотикотерапия (сульпинрацеф и дексаметазон). С учетом
116 сохраняющейся гиперкапнии, высокой кислородозависимости – проведено
117 подключение к аппарату высокопоточной оксигенации. Анализ полимеразной
118 цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявил НКВИ. В периферической
119 крови в течение 10 суток отмечалась выраженная лимфопения (17,1%) и
120 моноцитоз (15,2%). Согласно УЗИ, линейные размеры правой доли печени и

121 селезенки больше возрастной нормы, линейные размеры правой почки меньше
122 возрастной нормы (вторично-сморщенная почка). Согласно компьютерной
123 томографии, помимо двусторонней пневмонии, отмечена умеренная
124 лимфоаденопатия средостения, расширение ствола и ветвей легочной артерии,
125 гепатоспленомегалия, расширение воротной и селезеночной вен, асцит.

126 В связи с некупирующимся тяжелым состоянием, пациентка была
127 переведена в другой стационар, где находилась 30 календарных дней.
128 Проведена ингаляционная терапия, кислородная поддержка,
129 антибактериальная терапия – назначен цефтриаксон и азитромицин, в
130 дальнейшем начат прием антибиотика сульбактам и гормональная терапия
131 дексаметазоном. По рентгенографии кроме инфильтративных изменений был
132 выявлен ателектаз верхней доли справа. Лечение привело к положительной
133 динамике общего состояния, нормализации температуры тела и купированию
134 дыхательной недостаточности, однако сохранялась кислородозависимость.

135 Пациентка была переведена на долечивание. Однако на 4 сутки после
136 перевода начался ежедневный подъем температуры тела до 38,5-39°C,
137 сатурация без поддержки опускалась до 94-95 % (на 1 л кислорода 99%). В
138 общем анализе крови (ОАК) выявлен лейкоцитоз до $17,3 \cdot 10^9$ /л, нейтрофиллез,
139 гемоглобин 103 г/л. Для лечения применяли ингаляции с пульмикортом,
140 беродуалом, кислородотерапию, сульперацеф, а также внутривенные
141 антибиотики цефепим и амоксиклав, но это не снизило выраженность
142 лихорадки.

143 Кроме того, в стационаре произошел контакт по кори, в связи с чем
144 ребенок переведен в инфекционное отделение с направительным диагнозом:
145 острая респираторная вирусно-бактериальная инфекция. И там при ПЦР
146 исследовании кала на кишечную группу обнаружены микроорганизмы рода
147 *Salmonella*, при бактериологическом посеве мочи на стерильность – обильный
148 рост *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*.

149 Тогда же по УЗИ была выявлена гипоплазия тимуса, а при КТ головного
150 мозга - синдром Денди-Уокера (гипоплазия червя мозжечка, увеличение

151 задней черепной ямки, расширение желудочков, гипоплазия мозолистого
152 тела).

153 В возрасте 1 год 10 месяцев пациентка умерла. При
154 патологоанатомическом исследовании на конечностях и боковых
155 поверхностях тела выявлена мелкопятнистая геморрагическая сыпь,
156 высыпания на внутренних поверхностях щек белесоватого цвета с красной
157 каймой. Доли легких с 2х сторон диффузно уплотнены, печеночной плотности,
158 бордового цвета, маловоздушны. Бифуркационные лимфоузлы серые
159 однородные до 1см. Тимус размером 2 на 1,5см с массивными
160 кровоизлияниями в капсуле и окружающей жировой клетчатке.

161 При гистологическом исследовании наблюдалась картина
162 лимфоклеточного опустошения лимфоузлов и селезенки (рисунок 1.). В
163 тимусе - гипопластическая дисплазия с отсутствием кортико-медуллярной
164 дифференцировки и телец Гассала, участками несвоевременного жирового
165 патоморфоза, массивными кровоизлияниями в капсуле и окружающей
166 клетчатке (рисунок 2).

167 В легких - двусторонняя тотальная рецидивирующая интерстициальная,
168 гигантоклеточная пневмония (рисунок 3), гнойный бронхит, бронхиолит,
169 гиалиновая пневмопатия с множественными обтурирующими мембранами.
170 Сердце с белковой дистрофией, полнокровием сосудов, отеком межуточной
171 стромы, серозной воспалительной инфильтрацией интерстиция. Выявлена
172 делипоидизация гипоплазированных надпочечников.

173 Опираясь на макроскопические и микроскопические данные, был
174 сформулирован патологоанатомический диагноз с основным заболеванием –
175 первичный иммунодефицит, хромосомная патология: дериватная 18
176 хромосома с кариотипом 46, XX, der(18)(7:18)(q22,q23)mat, и осложнением в
177 виде двусторонней тотальной рецидивирующей интерстициальной и
178 гигантоклеточной пневмонии (PHK SARS-CoV-2); IgM и IgG к вирусу кори в
179 крови; гнойный бронхит, бронхиолит.

180 3 Обсуждение и результаты

181 Фактически у пациентки с такой комплексной патологией любое
182 инфекционное заболевание протекало бы с высоким риском осложнений и
183 риском летального исхода. Но сфокусировать внимание хотелось бы на том,
184 что первичной причиной инфекционной патологии было иммунодефицитное
185 состояние. И подобные «фоновые» состояния на деле являются
186 определяющими, первичными, и их своевременная диагностика позволяет
187 вовремя скорректировать терапию.

188 Что при жизни помогло бы заподозрить врожденный дефект иммунной
189 системы? В первую очередь УЗИ тимуса.

190 Рентгенографическое исследование не позволяет объективно оценить
191 размеры этого центрального органа иммунной системы, поскольку тимус
192 располагается за костной тканью грудины, а вот УЗИ является давно
193 доказанным методом оценки размеров и структуры органа [12], позволяет
194 прижизненно выявлять гипоплазии тимуса (таблица 1), который к концу
195 первого триместра беременности (12-16 неделя) уже должен быть полностью
196 сформирован [13].

197 Во-вторых, среди настораживающих факторов первичных
198 иммунодефицитов [5] могут быть упорно протекающие различные, в том
199 числе условно-патогенные инфекции, и, конечно же, все признаки,
200 указывающие на генетическую патологию – длительные периоды
201 невынашивания, мертворождения, младенческая смертность, самые
202 различные врожденные пороки развития и стигмы дизэмбриогенеза. В
203 частности, у данного пациента, помимо врожденных пороков ЦНС и мочевой
204 системы, была выявлена добавочная доля с селезенки, срединная расщелина
205 мягкого неба и гипоплазия надпочечников, ускорившая приближение
206 летального исхода.

207 Симптомы кори обычно начинаются через 10-14 дней после заражения
208 вирусом. Наиболее заметным симптомом является выраженная сыпь, которая
209 начинается после продромального периода через 7-18 дней после заражения,
210 обычно на лице и верхней части шеи [14]. Среди распространенных

211 осложнений - вторичные инфекции, связанные с иммуносупрессией,
212 вызванной корью, диарея, кератоконъюнктивит (с риском слепоты, особенно
213 у людей с дефицитом витамина А), средний отит, коревой энцефалит и
214 пневмония, которая является основной причиной смертности от кори [15,16].

215 У детей с иммунодефицитом вследствие первичных или вторичных
216 причин вероятность развития осложнений и атипичной клинической
217 симптоматики всегда выше [17]. В таких случаях корь протекает особенно
218 тяжело, вызывая гигантоклеточную пневмонию, причем при отсутствии
219 выраженной сыпи, что затрудняет постановку диагноза. Гигантоклеточная
220 пневмония или пневмония Гехта является классическим осложнением коревой
221 инфекции, протекающая с дыхательной недостаточностью и в последующем
222 гибелью пациента [18]. При гистологическом исследовании чаще всего
223 выявляются немногочисленные гигантские клетки (клетки Уортина). В
224 данном случае наблюдается особенно выраженное скопление клеток Уортина
225 в межальвеолярных перегородках и перибронхиальной строме (рисунок 3), что
226 отличает описываемый случай.

227 Уменьшение тимуса в размерах, замещение большей части паренхимы
228 тимуса жировой тканью, отсутствие телец Гассала – патоморфологические
229 свидетели врожденного нарушения иммунитета, поскольку при дисплазии
230 тимуса нарушаются адекватное созревание и дифференцировка Т-
231 лимфоцитов.

232 В данном случае мы не можем сослаться на наличие выявленной
233 хромосомной патологии в классификаторе врожденных ошибок иммунитета,
234 поскольку подобный пример в классификации отсутствует [19]. Но, во-
235 первых, классификация постоянно расширяется, пересматриваясь каждые 2
236 года, а во-вторых, научный поиск – это бесконечный процесс, требующий
237 накопления данных и описания редких фенотипических реализаций
238 генетической патологии.

239 Пусть нам известен хромосомный дефект – взаимный обмен локусов q22
240 хромосомы 7 и q23 хромосомы 18, но конкретные роли генов данных участков
241 совсем не обязательно связаны с фактическим воздействием на человека.

242 Транслокация может нарушить работу определенных генов в точках
243 разрыва, может изменить количество копий гена, но даже без повреждения
244 генов транслокация может поместить ген в новое регуляторное окружение, что
245 способно повлиять на его экспрессию.

246 Кроме того, хромосомные aberrации, в т.ч. транслокации могут
247 изменить ландшафт хроматина, повлияв на его декомпрессию и другие
248 факторы эпигенетической регуляции. Это может привести к изменениям в
249 экспрессии отдаленных от транслокации генов, вызвать каскадные эффекты
250 на регуляторные клеточные сети, оказать влияние на развитие различных
251 органов и тканей (например, нервной), которые, в свою очередь, могли
252 повлиять на восприимчивость к инфекции.

253 Для клинической практики важен факт наличия объективно доказанного
254 дефекта развития иммунной системы, который стал причиной тяжелой
255 коревой пневмонии, возможно, в сочетании с НКВИ и вторичной
256 бактериальной инфекцией.

257 Для выяснения конкретных последствий этой транслокации в контексте
258 здоровья пациента необходимы дальнейшие функциональные исследования и
259 анализ гено-фенотипических корреляций.

260 **4 Заключение**

261 Таким образом, доказательством при обосновании диагноза врожденных
262 ошибок иммунитета или первичных иммунодефицитов могут служить:
263 данные УЗИ о гипоплазии тимуса, патоморфологические изменения
264 различных органов и тканей, и в первую очередь иммунной системы;
265 цитопении, частые и/или специфические заболевания, с выраженными
266 осложнениями, наличие генетической патологии.

267 К тому же, у пациентов с иммунодефицитами корь, как и другие
268 инфекции, может протекать атипично, а при патоморфологическом

- 269 исследовании – иметь характерные признаки болезни, что в представленном
270 нами случае было в более выраженной форме.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Масса тимуса в зависимости от массы тела плода и новорожденного (таблица Поттера для расчета массы тимуса в граммах с использованием формулы Воеводина).

Table 1. Thymus mass as a function of fetal and neonatal body weight (Potter's table for calculating thymus mass in grams using the Voevodin formula).

Масса тела плода/новорожденного в граммах Fetal/newborn body weight in grams	Масса тимуса в граммах Thymus weight in grams
250–750	1,4
750–1250	3,1
1250–1750	5,1
1750–2250	8,5
2250–2750	9,3
2750–3250	9,9
3250–3750	10,8
3750 и >	15,3

РИСУНКИ

Рисунок 1. В селезенке определяется субтотальное лимфоклеточное опустошение белой пульпы, преимущественно в герминативных центрах (окраска гематоксилином-эозином; увеличение - слева x50, справа x200).

Figure 1. The spleen shows subtotal lymphocellular devastation of the white pulp, mainly in the germinalive centers (hematoxylin-eosin staining; magnification - left x50, right x200).

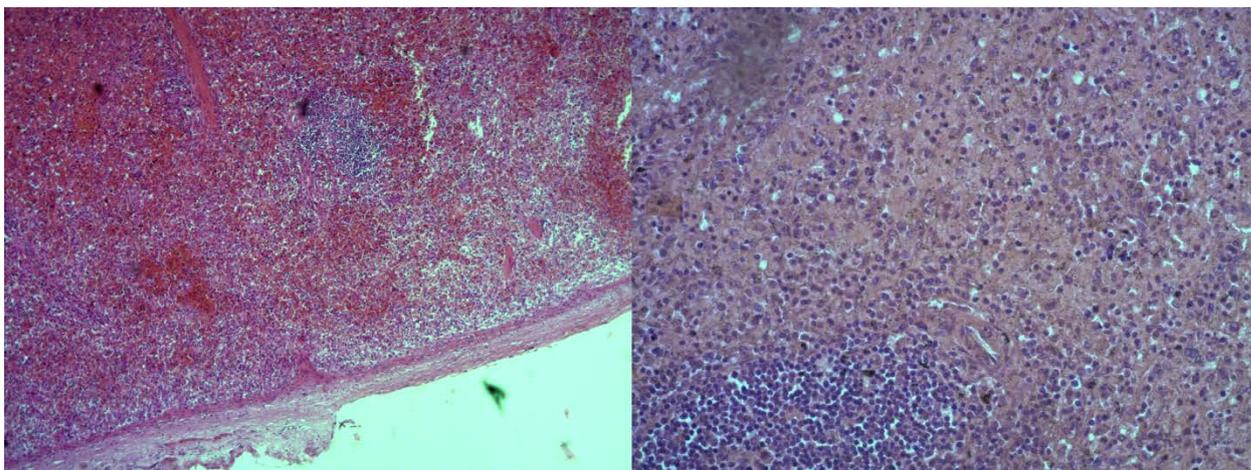


Рисунок 2. Гипопластическая дисплазия тимуса с участками жирового патоморфоза, отсутствием кортико-медулярной дифференцировки и уменьшением долек за счет увеличения стромально-сосудистого компонента. Также присутствует лимфоклеточное опустошение в герминативных центрах. Дольки мелкие, за счет широких междольковых перегородок. В мозговом веществе отсутствуют тельца Гассала (окраска гематоксилином-эозином; увеличение - слева x50, справа x100).

Figure 2. Hypoplastic dysplasia of thymus with areas of fatty pathomorphosis, absence of cortico-medullary differentiation and reduction of lobules due to increase of stromal-vascular component. Lymphocellular desolation in germinative centers is also present. The lobules are small, due to wide interlobular septa.

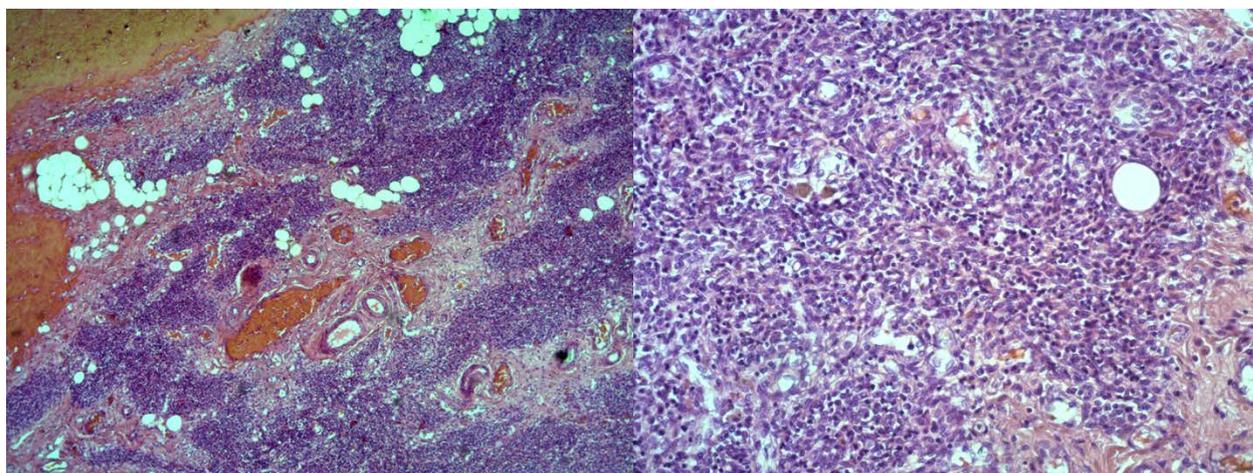
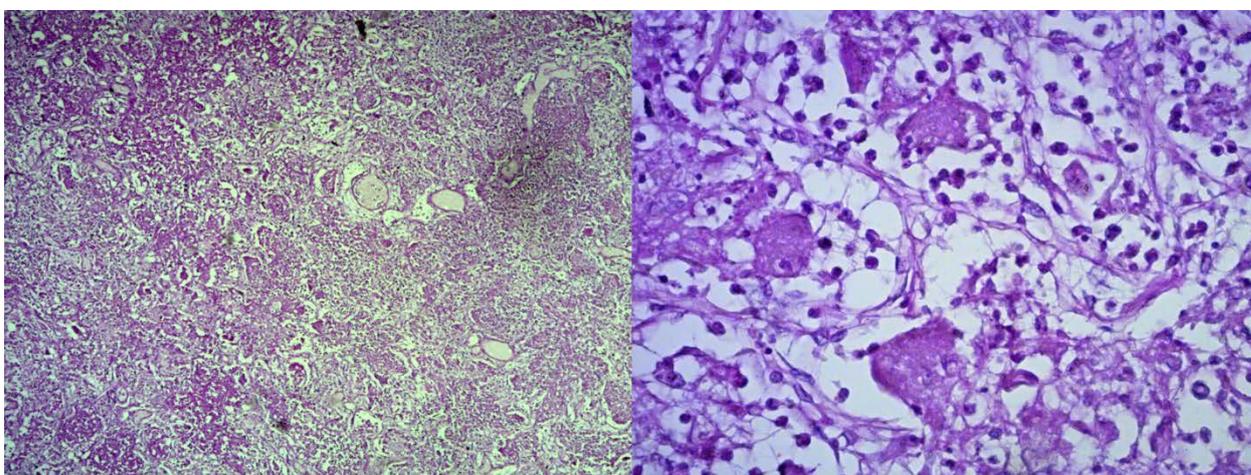


Рисунок 3. В легком обнаруживаются лимфогистиоцитарные инфильтраты в стенках альвеол и бронхиол, в просветах гигантские многоядерные клетки (Клетки Уортина-Финкельдея) с очаговым отеком и полнокровием в части альвеол (окраска гематоксилином-эозином; увеличение - слева x50, справа x400).

Figure 3. In the lung lymphohistiocytic infiltrates are found in the walls of alveoli and bronchioles, in the lumen giant multinucleated cells (Warthin-Finkeldey cells) with focal oedema and hemorrhage in part of the alveoli (hematoxylin-eosin staining; magnification - on the left x50, on the right x400).



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Болков Михаил Артемович, кандидат медицинских наук, советник директора;

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия;

адрес: 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16;

телефон: 8(904)980-42-36;

e-mail: bolkov_ma@rgnkc.ru

Bolkov Mikhail Artemovich, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

address: 129226, Moscow, 1-ya Leonova St., 16;

telephone: 8(904)980-42-36;

e-mail: bolkov_ma@rgnkc.ru

Блок 2. Информация об авторах

Тузанкина И. А., ЗДН РФ, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН);

I. A. Tuzankina, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

Крохалева Я.М., и.о. начальника, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловское областное патологоанатомическое бюро» (ГАУЗ СО «СОПАБ»);

Y.M. Krokhaleva, Acting Head of Sverdlovsk Regional Pathological Anatomy Bureau;

Володин А. Д., врач-ординатор, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловское областное патологоанатомическое бюро» (ГАУЗ СО «СОПАБ»);

Volodin A.D., resident physician, Sverdlovsk Regional Pathological Anatomy Bureau;

Санникова О.Ю., кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН);

Sannikova O.Yu., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

Шинвари Х., кандидат биологических наук, научный сотрудник, Биологический факультет, Нанграхарский университет, Афганистан;

Shinwari K., Ph.D., Research Fellow, Department of Biology, Nangrahar University, Afghanistan.

Блок 3. Метаданные статьи

ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА И КОРЬ. РАЗБОР
КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ
INBORN ERRORS OF IMMUNITY AND MEASLES. CASE REPORT WITH
FATAL OUTCOME

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВОИ И КОРЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
IEI AND MEASLES. CLINICAL CASE

Ключевые слова: корь, первичный иммунодефицит, врожденные ошибки иммунитета, хромосомные aberrации, врожденные пороки развития, гигантоклеточная пневмония, тимус, морфология.

Keywords: measles, primary immunodeficiency, inborn errors of immunity, chromosomal aberrations, congenital malformations, giant cell pneumonia, thymus, morphology.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 11,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 3.

04.02.2025.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Мушина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А., Кондратенко И.В., Латышева Т.В., Латышева Е.А., Костинова А.М., Пащенко О.Е., Пампура А.Н., Зиновьева Н.В., Зимин С.Б., Ильина Н.И., Бологов А.А., Продеус А.П., Балашов Д.Н., Фомина Д.С., Деордиева Е.А., Кутлянцева А.Ю., Вахлярская С.С., Барычева Л.Ю., Кубанова	Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Khoreva A.L., Moiseeva A.A., Shvets O.A., Kondratenko I.V., Latysheva T.V., Latysheva E.A., Kostinova A.M., Pashchenko O.E., Pampura A.N., Zinovieva N.V., Zimin S.B., Ilyina N.I., Bologov A.A., Prodeus A.P., Balashov D.N., Fomina D.S., Deordieva E.A., Kutlyantseva A.Yu., Vakhlyarskaya S.S., Barycheva L.Yu., Kubanova L.T., Khachirova L.S., Sibgatulina F.I., Tuzankina I.A., Bolkov	https://pediatriajournal.ru/archive?show=375&section=5837 [10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32]

Л.Т., Хачирова Л.С., Сибгатулина Ф.И., Тузанкина И.А., Болков М.А., Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Хайруллина Р.М., Кальметьева Л.Р., Пролыгина Д.Д., Давлетбаева Г.А., Мирсаяпова И.А., Сулима Е.И., Гусева М.Н., Тотолян А.А., Миличкина А.М., Кузнецова Р.Н., Рычкова О.А., Кузьмичева К.П., Грахова М.А., Селезнева О.С., Юдина Н.Б., Орлова Е.А., Самофалова Т.В., Букина Т.В., Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Бармина Е.В., Парфенова Н.А., Исакова С.Н., Аверина Е.В., Сазонова И.В., Старикова С.Ю., Шилова Т.В., Асекретова Т.В.,	М.А., Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Khayrullina R.M., Kalmetieva L.R., Prolygina D.D., Davletbaeva G.A., Mirsayarova I.A., Sulima E.I., Guseva M.N., Totolyan A.A., Milichkina A.M., Kuznetsova R.N., Rychkova O.A., Kuzmicheva K.P., Grakhova M.A., Selezneva O.S., Yudina N.B., Orlova E.A., Samofalova T.V., Bukina T.V., Migacheva N.B., Zhestkov A.V., Barmina E.V., Parfenova N.A., Isakova S.N., Averina E.V., Sazonova I.V., Starikova S.Yu., Shilova T.V., Asekretova T.V., Suprun R.N., Kleshchenko E.I., Lebedev V.V., Demikhova E.V., Demikhov V.G., Kalinkina V.A., Timofeeva E.V., Ermakova A.S., Pavlova T.B.,	
--	--	--

	<p>Супрун Р.Н., Клещенко Е.И., Лебедев В.В., Демихова Е.В., Демихов В.Г., Калинкина В.А., Тимофеева Е.В., Ермакова А.С., Павлова Т.Б., Шинкарева В.М., Горенькова А.В., Дурягина С.Н., Смолева И.В., Александрова Т.П., Бамбаева З.В., Филиппова М.А., Грачева Е.М., Цывкина Г.И., Ефременков Е.В., Машковская Д.В., Яровая И.В., Алексееенко В.А., Фисюн И.В., Молокова Г.В., Троицкая Е.В., Гольцман Е.А., Пяткина Л.И., Власова Е.В., Уханова О.П., Чернышова Е.Г., Васильева М.М., Лаба О.М., Володина Е.В., Ипатова М.Г., Воронин</p>	<p>Shinkareva V.M., Gorenkova A.V., Duryagina S.N., Smoleva I.V., Alexandrova T.P., Bambaeva Z.V., Filippova M.A., Gracheva E.M., Tsyvkina G.I., Efremenkov E.V., Mashkovskaya D.V., Yarovaya I.V., Alekseenko V.A., Fisyun I.V., Molokova G.V., Troitskaya E.V., Goltsman E.A., Pyatkina L.I., Vlasova E.V., Ukhanova O.P., Chernyshova E.G., Vasilyeva M.M., Laba O.M., Volodina E.V., Ipatova M.G., Voronin K.A., Gurkina M.V., Shcherbina A.Yu., Novichkova G.A., Rumyantsev A.G. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. <i>Pediatria n.a. G.N. Speransky</i>. 2020, no. 99 (2), pp. 16–32.</p>	
--	--	--	--

	К.А., Гуркина М.В., Щербина А.Ю., Новичкова Г.А., Румянцев А.Г. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; № 99 (2), С. 16–32		
2	Продеус А.П., Одинаева Н.Д., Воронин С.В., Захарова И.Н., Тузанкина И.А., Володин Н.Н., Жданов К.В., Пампура А.Н., Садыкова Д.И., Кондратьева Е.И., Корсунский А.А., Дегтярева Е.А., Савостьянов К.В., Трусова С.А., Лобенская А.Ю., Никонова Е.С., Лебедева А.С., Лошкова Е.В., Денисова	Prodeus A.P., Odinaeva N.D., Voronin S.V., Zakharova I.N., Tuzankina I.A., Volodin N.N., Zhdanov K.V., Pampura A.N., Sadykova D.I., Kondratyeva E.I., Korsunskiy A.A., Degtyareva E.A., Savostyanov K.V., Trusova S.A., Lobenskaya A.Yu., Nikonova Ye.S., Lebedeva A.S., Loshkova E.V., Denisova V.D., Rummyantsev A.G. Guidelines for routing, monitoring and	https://pediatriajournal.ru/files/upload/any/39_files/Pages218-245.pdf [10.24110/0031-403X-2024-103-6-218-245]

	<p>В.Д., Румянцев А.Г. Методические рекомендации по маршрутизации, мониторингу и тактике ведения иммунокомпрометированных детей групп риска и пациентов с врожденными ошибками иммунитета //Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; № 103 (6), С. 218–245.</p>	<p>management tactics of immunocompromised children at risk and patients with congenital immune defects. <i>Pediatrics</i> n.a. G.N. Speransky. 2024, no. 103 (6) pp. 218–245.</p>	
3	<p>Кулида Л. В. Критические периоды развития тимуса на этапах эмбрио-и раннего фетогенеза //Вестник Ивановской медицинской академии. 2011. Т. 16, № 2, С. 63-68.</p>	<p>Kulida L. V. Critical periods of thymus development at the stages of embryo- and early fetogenesis. <i>Bulletin of Ivanovo Medical Academy</i>. 2011. Vol. 16, No. 2, pp. 63-68.</p>	<p>https://vestnik-ivgma.ru/issues/19/publications/577?locale=ru https://cyberleninka.ru/article/n/kriticheskie-periody-razvitiya-timusa-na-etapah-embrio-i-rannego-fetogeneza/pdf</p>

4	Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 6, С. 485-496.	Tousankina I.A. Some issues of diagnostics in immune pathology. Medical Immunology (Russia). 2010. Vol. 12, No. 6, pp. 485-496. (In Russ.)	https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/435/438 [10.15789/1563-0625-2010-6-485-496]
5	Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А., Басс Е.А., Власова Е.В., Крохалева Я.М., Шершнева В.Н. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. – Москва, 2018. – 176 с.	Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Bass E.A., Vlasova E.V., Krokhaleva Ya.M., Shershnev V.N. Primary immunodeficiencies in early life. - Moscow, 2018. - 176 p.	https://pid-spb.ru/Tuzankina_EarlyPID.pdf (ISBN 978-5-906906-42-7)
6	Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su		https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-022-01352-z [10.1007/s10875-022-01352-z]

	HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2022, no. 42(7), pp. 1508-1520		
7	Branch A, Modi B, Bahrani B, Hildebrand KJ, Cameron SB, Junker AK, Turvey SE, Biggs CM. Diverse clinical features and diagnostic delay in monogenic inborn errors of immunity: A call for access to genetic testing. Pediatr Allergy Immunol. 2021; no. 32(8), pp. 1796-1803.		https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pai.13571 [10.1111/pai.13571]
8	Casanova JL, Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected		https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-genom-091212-153448

	illustrations. <i>Annu Rev Genomics Hum Genet.</i> 2013, no. 14, pp. 215-243		[10.1146/annurev-genom-091212-153448]
9	Dalvi A., Bargir U.A., Natraj G., Shah I., Madkaikar M. Diagnosis and Management of Infections in Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease. <i>Pathogens.</i> 2024, no. 13, p. 203		https://www.mdpi.com/2076-0817/13/3/203 [10.3390/pathogens13030203]
10	Editorial. Concerning global rise in measles cases. <i>EClinicalMedicine.</i> 2024, vol. 68, no 102502.		https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537024000816 [10.1016/j.eclinm.2024.102502]
11	Griffin D.E. Measles virus persistence and its consequences. <i>Curr Opin Virol.</i> 2020, no. 41, pp. 46-51		https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625720300122

			[10.1016/j.coviro.2020.03.003]
12	Inborn Errors of Immunity Committee (IEI) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://iuis.org/committees/iei/ (дата обращения 28.01.2025).	Inborn Errors of Immunity Committee (IEI) [Electronic resource]. – Access mode: https://iuis.org/committees/iei/ (accessed January 28, 2025).	https://iuis.org/committees/iei
13	Koch A, Krönert C, Lotti T, Vojvodic A, Wollina U. Adult Measles–Case Reports of a Highly Contagious Disease. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019, vol. 7, no. 18, pp. 3009-3012.		https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/oamjms.2019.540/3938 [10.3889/oamjms.2019.540]
14	Mehta M, Reynolds M, Yee J. Primary Measles Encephalitis. J Educ Teach Emerg Med. 2020, vol. 15, no. 5(2), pp. S26-S54.		https://jetem.org/measles_sim/ [10.21980/J80S75]

15	Moussallem TM, Guedes F, Fernandes ER, Pagliari C, Lancellotti CL, de Andrade HF Jr, Duarte MI. Lung involvement in childhood measles: severe immune dysfunction revealed by quantitative immunohistochemistry. Hum Pathol. 2007, no. 38(8), pp. 1239-1247.		https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817707000585 [10.1016/j.humpath.2007.01.015]
16	Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Sci Immunol. 2020, Vol. 10, no. 5(49), eabb1662.		https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abb1662 [10.1126/sciimmunol.abb1662]
17	Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Measles in 2019 - Going		https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1905099

	Backward. N Engl J Med. 2019, no. 380(23), pp. 2185-2187.		[10.1056/NEJMp1905099]
18	Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency. Clin Microbiol Rev. 2011, no. 24(3), pp. 490-497		https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00001-11 [10.1128/CMR.00001-11]
19	World Health Organization. Measles. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles (дата обращения 28.01.2025).	World Health Organization. Measles. [Electronic resource]. – Access mode: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles (accessed January 28, 2025).	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles