

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Смольникова М.В., Терещенко С.Ю.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, e-mail: smarinv@ya.ru

Имеющиеся к настоящему времени данные показывают наличие генетических особенностей иммунного реагирования, предрасполагающих к рецидивирующему и инвазивному течению пневмококковых инфекций у детей. Наибольшее значение имеют такие врожденные состояния, как дефекты В-клеточного звена иммунитета в виде изолированного дефицита продукции специфических IgG2 и общего переменного иммунодефицита, дефицит C2 компонента классического пути активации комплемента, дефицит компонентов лектинового пути активации комплемента (маннозосвязывающего лектина и фиколина) и дефекты TLR сигналинга (врожденные дисфункции toll-like рецепторов второго типа (TLR2) и молекул каскада TLR активации – IRAK4, MYD88 и NEMO). Указанные данные целесообразно использовать при планировании иммунологического тестирования детей с инвазивными и рецидивирующими пневмококковыми инфекциями и организации иммуногенетических исследований в этой области.

Ключевые слова: дети; *Streptococcus pneumoniae*; инвазивная пневмококковая инфекция; факторы риска; иммунодефицит; генетическая предрасположенность.

GENETIC DEFECTS OF IMMUNE RESPONSE IN COMPLICATED AND RECURRENT PNEUMOCOCC INFECTION IN CHILDREN

Smolnikova M.V., Tereshchenko S.Yu.

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, e-mail: smarinv@ya.ru

The data available to date show the genetic features of the immune response, predisposing to a recurrent and invasive course of pneumococcal infections in children. The most important are such congenital conditions as defects of the B-cell link of immunity in the form of an isolated deficit in the production of specific IgG2 and total variable immunodeficiency, deficiency of the C2 component of the classical pathway of complement activation, deficiency of the components of the lectin pathway of complement activation (mannose-binding lectin and ficoline) and TLR signaling defects (Congenital dysfunctions of toll-like type-2 receptors (TLR2) and activation-activation-cascade molecules (IRAK4, MYD88 and NEMO). These data should be used in the planning of immunological testing of children with invasive and recurrent pneumococcal infections and the organization of immunogenetic studies in this area.

Keywords: children; *Streptococcus pneumoniae*; invasive pneumococcal infection; risk factors; immunodeficiency; genetic predisposition.

Капсульные формы грам-положительной бактерии *Streptococcus pneumoniae* (пневмококка) являются в настоящее время ведущей бактериальной причиной заболеваемости и смертности детей раннего возраста, особенно в развивающихся странах и в популяциях с низким социально-экономическим статусом. Во всем мире около 500 000 детей в возрасте до 5 лет умирают ежегодно от пневмококковых инфекций, что превышает смертность в этом возрасте от других инфекционных заболеваний, включая ротавирусную диарею, малярию и туберкулез [1].

Бессимптомное носительство пневмококка очень широко распространено в детской популяции: около 40 % детей младшего возраста, посещающих дошкольные учреждения, являются назофарингеальными носителями *Streptococcus pneumoniae* [2]. При отсутствии

противопневмококковой вакцинации у значительной части носителей развиваются неинвазивные (пневмония, средний отит, синусит) и инвазивные (бактериемия/септицемия, менингит) пневмококковые заболевания. 20–25 % детей в возрасте 0–15 лет переносят как минимум один эпизод пневмококковой инфекции. Причем у некоторых детей регистрируются повторные эпизоды пневмококковых заболеваний, в том числе инвазивных. Основными известными предрасполагающими факторами осложненных (инвазивных) и рецидивирующих инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, являются:

- Возраст ребенка до 2-х лет.
- Спленектомия.
- Врожденная аспления.
- Функциональная аспления (например, вследствие радиационного облучения, серповидноклеточной анемии).
- Трансплантация органов.
- Врожденные мальформации среднего и внутреннего уха.
- Кохлеарный имплант.
- Нарушения пассажа цереброспинальной жидкости.
- Приобретенная иммуносупрессия (ВИЧ-инфекция, лимфома).
- Заболевания сердца (пороки “синего типа”, сердечная недостаточность, операции на сердце).
- Хронические легочные заболевания (например, муковисцидоз).
- Заболевания, связанные с дисфункцией дыхательной мускулатуры (например, миопатии).
- Нефротический синдром.
- Первичные иммунодефициты (за исключением агаммаглобулинемии и тяжелого комбинированного иммунодефицита).

Среди перечисленных известных причин рецидивирующих инвазивных пневмококковых заболеваний наиболее частыми являются анатомические дефекты (нарушения пассажа цереброспинальной жидкости, врожденные мальформации среднего и внутреннего уха, пороки сердца) и иммунодефициты [3].

С тех пор как более 50 лет назад О. Bruton впервые описал врожденную агаммаглобулинемию, количество описанных в медицинской литературе первичных иммунодефицитов (ПИД) нарастало чрезвычайно высокими темпами и к настоящему времени насчитывает не менее 300 нозологических единиц. Последний (2015 г.) пересмотр классификации ПИД, ежегодно осуществляемый специальным экспертным комитетом The

International Union of Immunological Societies (IUIS), предлагает 9 групп ПИД в зависимости от преобладающей локализации иммунного дефекта, патофизиологических и фенотипических особенностей [4].

Среди всего многообразия известных ПИД наибольшую роль в патогенетических механизмах формирования осложненных и рецидивирующих пневмококковых инфекций играют:

- Дефекты В-клеточного звена иммунитета [5].
- Дисфункции системы комплемента [6].
- Дефекты молекул, вовлеченных в систему toll-like рецепторов (TLR) [7].

У части детей с осложненными и повторными пневмококковыми инфекциями причину тяжелого течения и рецидивирования установить не удастся; предполагается, что в этом случае могут иметь место недиагностированные или неизвестные к настоящему времени дефекты иммунной системы.

Следует отметить, что кроме известных врожденных и индивидуально приобретенных особенностей организма ребенка, значительную роль в механизмах развития осложненных (инвазивных) и рецидивирующих пневмококковых инфекций у детей играют такие внешние факторы, как нахождение ребенка в организованном коллективе (особенно, в специализированном круглосуточном учреждении), наличие совместно проживающих старших братьев/сестер, общая скученность в месте проживания, определенные сезоны года с подъемом респираторной заболеваемости, пассивное курение, низкий социально-экономический статус популяции. Так, было показано, что дети коренного населения Аляски имеют очень высокий риск повторных инвазивных пневмококковых заболеваний в основном вследствие скученности проживания и низкого социально-экономического статуса популяции, хотя в этом случае свою роль могут играть и врожденные генетические особенности иммунного реагирования и метаболизма [8-10].

Трансформация назофарингеального носительства в инфекционные заболевания, вызванные *Streptococcus pneumoniae*: роль защитных компонентов слизистых оболочек и опсонизации.

Успешное проникновение пневмококка через слизистые оболочки зависит от большого количества факторов, как со стороны самой бактерии (факторов вирулентности), так и со стороны комплекса защитных компонентов иммунной системы организма-хозяина. Гидрофильная полисахаридная капсула предохраняет пневмококк от прямого поглощения фагоцитами в отсутствие серотип-специфических опсонизирующих антител и/или активации системы комплемента; важнейшим фактором защиты в этом случае являются TLR второго типа (TLR 2), которые связывают пептидогликаны микробной стенки и инициируют

локальный и системный воспалительный процесс. Определенную роль в отсутствие специфических антител также могут играть и Т-лимфоциты, точные механизмы такого участия до конца не изучены [11]. В норме защитная роль слизистых оболочек очень высока, однако она может значительно снижаться при повреждении слизистых вирусами и сигаретным дымом.

После проникновения микроба в глубь слизистой оболочки происходит активация локальных тканевых В- и Т-лимфоцитов, которые при участии секреторного IgA мигрируют в системный кровоток и активируют клетки памяти и/или В-лимфоциты, после чего очень интенсивными темпами нарастает продукция специфических антител по Т-лимфоцит независимому (IgG2, активируются полисахаридами бактерий) и, в меньшей степени, Т-лимфоцит зависимому (IgG1, активируются протеинами бактерий) путям. Клинико-иммунологические исследования показывают, что критически важную роль в дальнейшем фагоцитозе опсонизированных пневмококков, как и в реализации Т-лимфоцит независимого пути продукции IgG2, играет селезенка. Как было указано выше, спленектомия или функциональная аспления являются важнейшими приобретёнными факторами предрасположенности к пневмококковым инфекциям; это же касается и других инкапсулированных бактерий, например, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*.

Роль компонентов адаптивного иммунитета в патогенезе осложненных и рецидивирующих пневмококковых заболеваний у детей

Поскольку пневмококк секретирует IgA-протеазу, защитная роль локально продуцируемых антител класса IgA при реализации активного инфекционного процесса в этом случае невелика: значительно большую роль играют опсонизация бактерии комплексом, состоящим из специфических IgG2 и компонентов системы комплемента. Именно поэтому дефекты адаптивного В-клеточного звена иммунитета и системы комплемента занимают ведущую позицию среди наследственно обусловленных причин тяжелого и рецидивирующего течения пневмококковых инфекций у детей [12]. Наиболее частыми генетическими дисфункциями В-лимфоцитов, ассоциированными с предрасположенностью к пневмококковым инфекциям, являются общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) и врожденные дефициты подклассов IgG [12-14].

У иммунокомпетентных детей уровень защитных противопневмококковых антител наиболее низок в возрасте до 2-х лет, повышается с ростом ребенка и достигает плато к взрослому периоду [15]. При наличии ОВИД, сопряженным с нарушением созревания и дифференцировки В-лимфоцитов, не происходит возрастного увеличения продукции специфических противопневмококковых антител. Первые проявления ОВИД в виде

рецидивирующих бактериальных инфекций обычно появляются в возрасте 20–40 лет, хотя могут наблюдаться и в детском возрасте. Основным лабораторным признаком заболевания является снижение плазменных уровней двух классов иммуноглобулинов – IgA и IgG (иногда также и IgM), при нормальном или субнормальном содержании основных клеточных субпопуляций лимфоцитов.

Около 90 % случаев ОВИД обусловлено неизвестными к настоящему времени спорадическими мутациями. Очень редко болезнь может иметь аутосомно-рецессивный характер или аутосомно-доминантный тип наследования. Лишь около 10 % случаев ОВИД сопряжены с известными к настоящему времени мутациями. По меньшей мере, 13 генов ассоциированы с ОВИД; с наибольшей частотой встречается мутация в гене, кодирующим продукцию поверхностного сигнального протеина В-лимфоцитов – *TNFRSF13B*. Известны также и мутации в генах *CD19*, *CD81*, *CR2*, *ICOS*, *IKZF1*, *IL21*, *LRBA*, *MS4A1*, *NFKB1*, *NFKB2*, *PRKCD*, *TNFRSF13B*, *TNFRSF13C*. В значительном количестве случаев количественный дефицит иммуноглобулинов при ОВИД сопровождается качественным дефектом – дефицитом соматических гипермутаций легких цепей антител, что удобно использовать для лабораторного скрининга заболевания [16].

Врожденные дефициты подклассов IgG также могут приводить к предрасположенности к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями. Лабораторно данный вид ПИД характеризуется низким уровнем подклассов IgG (наиболее часто IgG2/IgG3) и сопутствующим снижением продукции антител против вакцинальных антигенов при нормальном уровне общего плазменного IgG. Исследование Н. Ingels et al. датской когорты детей с пневмококковыми инфекциями показало, что среди 15 детей с рецидивами инвазивной формы заболевания без классических факторов риска у 6 (40 %) имелся сниженный антительный ответ на противопневмококковую вакцинацию [12].

Роль врожденных дефектов системы комплемента в патогенезе осложненных и рецидивирующих пневмококковых заболеваний у детей

Система комплемента является древнейшим компонентом врожденного иммунитета, основной функцией которого является преимущественно интраваскулярная элиминация бактериальных агентов. Кроме того, протеины комплемента играют роль своеобразного моста между системами врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивая адекватные условия для созревания и дифференциации В- и Т-лимфоцитов. Система комплемента состоит из плазменных протеинов и мембранных рецепторов. Плазменные протеины взаимодействуют между собой тремя известными каскадными путями – лектиновым (наиболее филогенетически древним), альтернативным и классическим.

Лектины – общий термин протеинов, способных к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки обладают фиколины и коллектины (маннозосвязывающий лектин (mannose-binding lectin, MBL), печеночный и почечный коллектины) [17; 18].

Образование сложного комплекса полисахариды микробной стенки+фиколин/коллектин+специфические протеазы приводит, в итоге, к активации системы комплемента. Такой путь активации называется лектиновым, в отличие от двух других путей – классического и альтернативного.

Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием антителсодержащих иммунных комплексов с субкомпонентом комплемента C1q, а, лектиновый, как и альтернативный, не требуют наличия специфических антител. Все три пути активации ведут к одному важнейшему событию: расщеплению центрального компонента системы комплемента – протеина C3 с образованием его фрагмента C3b, который опсонизирует чужеродные клетки, подготавливая их к последующему фагоцитозу. Одновременно активируются «поздние» компоненты комплемента (C5-C9), обладающие непосредственной цитолитической активностью без участия фагоцитирующих клеток. Таким образом, лектиновый путь активации комплемента, являясь филогенетически более древними, не требует наработки антител и выступает важнейшей частью «первой линии» неспецифической противомикробной защиты. Кроме того, важной функцией некоторых лектинов является также непосредственная, без участия комплемента, опсонизация бактерий.

Генетически детерминированные дефициты компонентов системы комплемента ассоциированы с предрасположенностью к самым различным бактериальным инфекциям. Врожденный дефицит компонентов классического пути активации комплемента (C1, C2, C4), особенно гомозиготный дефицит C2, сопряжены с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям и инфекциям, вызываемыми инкапсулированными бактериями – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Кроме C2, с предрасположенностью к инвазивному течению указанных инфекций сопряжены также дефициты таких компонентов классического пути активации комплемента, как C1Q, C1R, C1S, C4 [19]. Дефицит терминальных компонентов (C5-C9) сопряжен с предрасположенностью к инфекциям, вызванным *Neisseria meningitidis*. В уже упоминавшемся исследовании Н. Ingels et al. датской когорты детей с пневмококковыми инфекциями показало, что среди 15 детей с рецидивами инвазивной формы заболевания без классических факторов риска у 6 (40 %) имелись лабораторные признаки дефицита C2-компонента комплемента [12].

Маннозосвязывающий лектин (Mannose-binding lectin, MBL) – паттерн-распознающий острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации системы комплемента и опсонизации. Значительная часть человеческой популяции (15–20 %) имеет врожденно низкий уровень продукции и/или низкую функциональную активность MBL вследствие носительства различных вариантов гена MBL2, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению самых разнообразных инфекционных заболеваний [20].

Ген MBL2, расположенный в хромосомном участке 10q11.2, кодирует продукцию маннозосвязывающего лектина. Известно несколько однонуклеотидных полиморфизмов, как в промоторном, так и в кодирующих регионах гена MBL2, которые влияют на экспрессию и функциональную активность протеина. В этой связи наиболее исследованы три полиморфных кодона 1 экзона гена MBL2: 52 (rs5030737), 54 (rs1800450) и 57 (rs1800451), варианты аллели которых обозначаются как D, B и C, соответственно, а дикий аллель – A [21]. Наличие любого из этих трех вариантных аллелей обозначается как O-аллель и приводит к одинаковому результату – экспрессии нестабильного и функционально дефектного MBL, что проявляется его низкой плазменной концентрацией и редуцированной способностью активировать комплимент [22].

Результаты изучения защитной роли MBL актуальных для респираторного тракта возбудителей, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, довольно противоречивы [23]. Считается, что наличие капсулы у *Streptococcus pneumoniae* препятствует связыванию MBL с бактерией и резко снижает его комплемент-активирующий эффект.

В то же время в мета-анализе D.P. Eisen et al. [24] было показано увеличение риска летального исхода у пациентов с пневмококковым сепсисом, имевших плазменный уровень MBL < 0.5 мкг/мл. Такая зависимость сохранялась после поправки на пневмококковую бактериемию и коморбидные заболевания. Исследователи из Великобритании показали значительное увеличение риска инвазивной пневмококковой инфекции у гомозигот по мутантному аллелю гена MBL; показатель отношения шансов составил 2.59 (1.39-4.83, p=0.002) [25]. Другие исследования из Бельгии и Дании не подтвердили данную находку британских исследователей [26; 27].

Недавнее исследование L.F. Lundbo et al. [28] также не показало наличие ассоциативной связи полиморфизма гена MBL2 с инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей. Таким образом, данные о предрасполагающей роли врожденного MBL-дефицита при инвазивных пневмококковых инфекциях остаются противоречивыми.

Возможно, более важную предрасполагающую роль может играть не дефицит собственно MBL, а генетически детерминированная недостаточная активность функционально необходимых для MBL специфических протеаз (MBL-associated serine proteases, MASPs) [29].

Фиколины – лектин-распознающие молекулы, структурно и функционально гомологичные MBL. Описано три вида фиколинов: L-фиколин, кодирующийся геном FCN2, M-фиколин (FCN1) и H-фиколин (FCN3). L-фиколин продуцируется в печени и циркулирует в крови, M-фиколин – исключительно тканевая молекула (экспрессируется в легких, моноцитах и селезенке), H-фиколин экспрессируется в печени и легких. Показано, что в легких в наибольшей степени продуцируется H-фиколин, а его комплемент-связывающая способность превышает таковую MBL. Структура фиколинов очень похожа на структуру MBL и также имеет домен, авидный к тем же углеводным компонентам бактерий, что и MBL. L-фиколин, в отличие от MBL дополнительно может связывать некоторые компоненты инкапсулированных грамположительных бактерий, в частности *Streptococcus pneumoniae* (в том числе капсульные формы) и *Staphylococcus aureus* [30].

Описаны полиморфизмы промоторных и структурных регионов генов фиколинов, однако, если полиморфизмы генов MBL2 обуславливают 1000-кратные различия его концентрации, то полиморфизмы генов FCN2 и FCN3 ответственны только за 20-кратные различия, а полное отсутствие фиколинов (нулевые плазменные уровни), в отличие от MBL, к настоящему времени не зафиксировано. Роль дефицита фиколинов в предрасположенности к пневмококковой инфекции у человека к настоящему времени не изучена, хотя исследования на мышиных моделях показывают критически важную необходимость фиколинов в осуществлении противопневмококковой иммунной защиты [29; 31].

Роль врожденных дефектов системы toll-like рецепторов (TLR) в предрасположенности к пневмококковой инфекции

Система TLR сигналинга играет важнейшую роль в неспецифической защитной реакции организма человека при его первой встрече с патогеном. TLR различных типов относятся к семейству паттерн распознающих мембранных молекул, для которых лигандами являются специфические участки внешней оболочки бактерий и вирусов – патоген ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), и участки поврежденных клеток (danger associated molecular patterns, DAMPs). В настоящее время известно десять типов рецепторов TLR (T1-T10), экспрессирующихся на плазматических и эндосомальных мембранах различных клеток человека (в основном макрофагах и дендритных клетках) [32]. Взаимодействие TLR с PAMPs и DAMPs приводит к запуску биохимического каскада, инициирующего продукцию провоспалительных

цитокинов и хемокинов, непосредственно, без участия других компонентов иммунной системы, разрушающих вирусы, бактерии и поврежденные клетки. Кроме того, TLR участвуют в модуляции различных звеньев адаптивного иммунитета. Как было указано выше, для рецидивирующего и тяжелого течения пневмококковых инфекций у детей особенно характерна врожденная дисфункция TLR второго типа (TLR2). Так, в недавно проведенном российскими исследователями мета-анализе было показано, что минорный аллель мутации rs5743708 гена *TLR2* сопряжен с предрасположенностью к пневмококковыми пневмониям, а rs1800795-С аллель *IL6* – с тяжелым пневмония-ассоциированным сепсисом, в то время как rs1800896-А аллель *IL10* обладает протективным эффектом в отношении этих состояний [33]. В мета-анализе, проведенном I. Patarcic et al. было показано, что полиморфизм rs2070874 *IL4* ассоциирован с широкой группой респираторных инфекций, а полиморфизм rs5743708 *TLR2* – с легочной формой туберкулеза [34].

В последние годы было показано, что генетически детерминированный дефект продукции или активности ряда молекул TLR-каскада может приводить к недостаточной защитной реакции и снижать противоинфекционную функцию системы TLR. К таким потенциально дефектным молекулам относятся, в частности, interleukin-1-receptor associated kinase-4 (IRAK4), myeloid differentiation factor 88 (MYD88) и nuclear factor-κB essential modulator (NEMO) [32]. Так, было показано, что IRAK4 дефицит приводит к предрасположенности к пневмококковым инфекциям [35], а IRAK-4 и MyD88 дефициты сопряжены с 40 % летальностью в возрасте до 8 лет от инфекционных заболеваний [36]. Известные мутации гена NEMO затрагивают различные виды TLR; дети с таким дефектом предрасположены к тяжелому течению широкого круга бактериальных и вирусных инфекций с раннего возраста, а также нередко имеют эктодермальную дисплазию. Общим клиническим признаком указанных генетических дефектов является сниженный системный ответ на инфекцию: отсутствие лихорадки, лейкоцитоза и увеличения концентрации острофазовых белков даже при инвазивном бактериальном процессе.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные показывают наличие генетических особенностей иммунного реагирования, предрасполагающих к рецидивирующему и инвазивному течению пневмококковых инфекций у детей. Наибольшее значение имеют такие врожденные состояния, как дефекты В-клеточного звена иммунитета в виде изолированного дефицита продукции специфических IgG2 и ОВИД, дефицит С2 компонента классического пути активации комплемента, дефицит компонентов лектинового пути активации комплемента (MBL и фиколина) и дефекты TLR сигналинга (врожденные дисфункции TLR второго типа (TLR2) и молекул каскада TLR активации – IRAK4, MYD88 и NEMO). Указанные данные целесообразно использовать при планировании

иммунологического тестирования детей с инвазивными и рецидивирующими пневмококковыми инфекциями и организации иммуногенетических исследований в этой области.

Список литературы

1. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age / World Health Organization, 2012 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/ (дата обращения: 29.05.2017).
2. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, vol. 4, no. 3, pp. 144-154.
3. Ingels H.A. Recurrent invasive pneumococcal disease in children--host factors and vaccination response. *Dan Med. J.*, 2015, vol. 62, no. 7. pii: B5126.
4. Picard C. et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. 2015. *J. Clin. Immunol.*, 2015, vol. 35, no. 8, pp. 696-726.
5. Carneiro-Sampaio M., Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun.*, 2007, vol. 75, no. 4, pp. 1545-1555.
6. Ram S., Lewis L.A., Rice P.A. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 4, pp. 740-780.
7. Ku C.L. et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J. Med. Genet.*, 2007, vol. 44, no. 1, pp. 16-23.
8. Gessner B.D. et al. Evidence for an association between infant mortality and homozygosity for the arctic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A. *Genet. Med.*, 2016, vol. 18, no. 9, pp. 933-939.
9. Hjuler T. et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics*, 2008, vol. 122, no. 1, pp. e26-32.
10. Smolnikova M.V., Freidin M.B., Tereshchenko S.Y. The prevalence of the variants of the L-ficolin gene (FCN2) in the arctic populations of East Siberia. *Immunogenetics*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 409-413.
11. Kadioglu A. et al. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008, vol. 6, no. 4, pp. 288-301.
12. Ingels H. et al. Immunodeficiency among children with recurrent invasive pneumococcal disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015, vol. 34, no. 6, pp. 644-651.
13. Oksenhendler E. et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency.

Clin. Infect. Dis., 2008, vol. 46, no. 10, pp. 1547-1554.

14. Resnick E.S. et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 7, pp. 1650-1657.

15. Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev. Biol. Stand*, 1998, vol. 95, pp. 125-132.

16. Andersen P. et al. Deficiency of somatic hypermutation of the antibody light chain is associated with increased frequency of severe respiratory tract infection in common variable immunodeficiency. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 2, pp. 511-517.

17. Kilpatrick D.C., Chalmers J.D. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J Biomed Biotechnol*, 2012, vol. 2012, pp. 138797.

18. Troldborg A. et al. Lectin complement pathway proteins in healthy individuals. *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, vol. 188, no. 1, pp. 138-147.

19. Chapman S.J., Hill A.V. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat. Rev. Genet*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 175-188.

20. Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В. Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта /С.Ю. Терещенко [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С.748-752.

21. Garred P. et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet*, 1997, vol. 349, no. 9047, pp. 236-240.

22. Lipscombe R.J. et al. Distinct physicochemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology*, 1995, vol. 85, no. 4, pp. 660-667.

23. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 114-122.

24. Eisen D.P. et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 510-516.

25. Roy S. et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9317, pp. 1569-1573.

26. Kronborg G. et al. Variant mannose-binding lectin alleles are not associated with susceptibility to or outcome of invasive pneumococcal infection in randomly included patients. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 185, no. 10, pp. 1517-1520.

27. Moens L. et al. Mannose-binding lectin genotype and invasive pneumococcal infection. *Hum. Immunol.*, 2006, vol. 67, no. 8, pp. 605-611.

28. Lundbo L.F. et al. Mannose-binding lectin gene, MBL2, polymorphisms are not associated with susceptibility to invasive pneumococcal disease in children. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59,

no. 4, pp. e66-71.

29. Ali Y.M. et al. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 7, p. e1002793.
30. Krarup A. et al. Effect of capsulation of opportunistic pathogenic bacteria on binding of the pattern recognition molecules mannan-binding lectin, L-ficolin, and H-ficolin. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 2, pp. 1052-1060.
31. Endo Y. et al. Mice deficient in ficolin, a lectin complement pathway recognition molecule, are susceptible to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 12, pp. 5860-5866.
32. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*, 2015, vol. 74, no. 2, pp. 181-189.
33. Smelaya T.V. et al. Genetic dissection of host immune response in pneumonia development and progression. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, p. 35021.
34. Patarcic I. et al. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis. *Sci Rep.*, 2015, vol. 5, p. 16119.
35. Gobin K. et al. IRAK4 Deficiency in a Patient with Recurrent Pneumococcal Infections: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr.*, 2017, vol. 5, p. 83.
36. Picard C., Casanova J.L., Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or Ikappa Balpha deficiency. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 490-497.