

НЕ КАЖДАЯ АТРОФИЯ ВОРСИНОК ТОНКОЙ КИШКИ – ЦЕЛИАКИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Геллер С.И., Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Ingichka ichak vorsinkalarining turg'un atrofiyasi va seliakiyaga xos serologik ko'rsatkichlar manfiy bo'lgan klinik holatni tavsiflash hamda seronegativ enteropatiyalar tarkibida irsiy immunitet buzilishlarining rolini aniqlash.

Materiallar va usullar. Antropometrik ko'rsatkichlar JSST (2006) standartlari asosida baholandi. Tashxisni aniqlash maqsadida IgA sinfiga mansub to'qima transglutaminazasiga qarshi antitanachalar va umumiy IgA miqdori aniqlandi; II sinf HLA tiplash o'tkazildi, Marsh-Oberhuber tasnifi bo'yicha baholash bilan o'n ikki barmoq ichak biopsiyasi bajarildi, shuningdek, variantlarni ACMG mezonlari asosida tasniflash bilan to'liq ekzom sekvenirlash o'tkazildi.

Natijalar. Anamnezda tana vazni va bo'y o'sishidan ortda qolish, qorin dam bo'lishi, qaytalanuvchi bakterial infeksiyalar (tonzillit, yiringli otit, pnevmoniya, sinusit, har yili takrorlanuvchi streptodermiya) hamda suvchechakning ikki epizodi qayd etilgan. Umumiy IgA miqdori me'yorida bo'lgan holda to'qima transglutaminazasiga qarshi antitanachalar ikki marta manfiy natija ko'rsatgan, ayni paytda har ikkala biopsiyada Marsh 3B bosqichi aniqlangan. O'n ikki oydan ortiq davom etgan glutensiz parhez na klinik, na morfologik javobga olib kelgan. HLA-DQ8 tashuvchiligi populyatsion topilma sifatida baholangan. Genetik tekshiruvda PLCG2 genining 28-introni kanonik splayzing akseptor saytida geterozigot c.3053-1G>T varianti (PM2, PVS1) aniqlangan bo'lib, uning mexanizmi APLAIDga xos gain-of-function fenotipiga emas, balki PLCG2 gaployetishmovchiligi bilan kechuvchi monoallelilik funktsiya yo'qolishiga mos keladi.

Xulosa. Serologik tekshiruvlar manfiy bo'lgan holatda glutensiz parhezga javobning yo'qligi tashxisni qayta ko'rib chiqishni talab qiladi. Atrofik enteropatiyaning qaytalanuvchi bakterial va herpesvirusli infeksiyalar bilan birga kechishi irsiy immunitet buzilishlarini differensial tashxis doirasiga kiritishni talab qiladi.

Kalit so'zlar: vorsinkalar atrofiyasi, Marsh 3B, seronegativ seliakiya, PLCG2, birlamchi immunitet tanqislik, to'liq ekzom sekvenlash, bolalar.

Обнаружение атрофии ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у ребёнка с задержкой физического развития и синдромом мальабсорбции в подавляющем большинстве случаев позволяет

SUMMARY

Objective. To present a clinical case of persistent small intestinal villous atrophy in the setting of negative celiac disease serology and to assess the role of inherited immune disorders within the spectrum of seronegative enteropathies.

Materials and methods. Anthropometry was assessed against WHO 2006 standards. To establish the diagnosis, IgA-class antibodies to tissue transglutaminase and total IgA were determined; HLA class II typing was performed; duodenal biopsy was carried out with assessment according to the Marsh-Oberhuber classification; and whole-exome sequencing was conducted with variant classification according to the ACMG criteria.

Results. The medical history of our patient included growth and weight retardation, abdominal distension, recurrent bacterial infections, including tonsillitis, purulent otitis media, pneumonia, sinusitis, annual episodes of streptoderma, and two episodes of varicella. Antibodies to tissue transglutaminase were negative on two occasions, with normal total IgA, although both biopsies demonstrated Marsh 3B lesions. A gluten-free diet for more than twelve months resulted in neither clinical nor morphological response. HLA-DQ8 carriage was interpreted as a population-related finding. Genetic testing revealed a heterozygous c.3053-1G>T variant in the canonical splice acceptor site of intron 28 of the PLCG2 gene (PM2, PVS1), the mechanism of which is consistent with monoallelic loss of function with PLCG2 haploinsufficiency, rather than the gain-of-function phenotype characteristic of APLAID.

Conclusion. Failure of a gluten-free diet with negative serology mandates revision of the diagnosis. Atrophic enteropathy with recurrent bacterial and herpesvirus infections warrants inclusion of inborn errors of immunity in the differential diagnosis.

Keywords: villous atrophy, Marsh 3B, seronegative celiac disease, PLCG2, inborn errors of immunity, whole-exome sequencing, children.

заподозрить целиакию. Согласно рекомендациям ESPGHAN 2020 года, диагноз целиакии основывается на сочетании специфической серологии и – при необходимости – гистологического подтверждения;

при отрицательных антителах к тканевой трансглутаминазе класса IgA и нормальном уровне общего IgA вероятность целиакии становится крайне низкой независимо от морфологической картины [5]. Использование для постановки диагноза классификации Marsh–Oberhuber позволяет оценить глубину повреждения слизистой и выраженность внутриэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации, но не указывает на этиологические факторы [10]. Один и тот же морфологический признак формируется при аутоиммунной энтеропатии, воспалительных заболеваниях кишечника, избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, тропической спру, лекарственных поражениях, а также при целом ряде врождённых нарушений иммунитета [6,12].

Носительство гаплотипов HLA-DQ2 или DQ8 обладает высокой отрицательной, но крайне низкой положительной прогностической ценностью: эти гаплотипы встречаются у 30-40 % общей популяции, тогда как целиакия развивается менее чем у 1% носителей [2,5].

Отдельного внимания заслуживает группа первичных иммунодефицитов, при которых энтеропатия с атрофией ворсинок может быть ведущим и даже единственным клиническим проявлением [9]. В последние годы этот перечень существенно расширился за счёт моногенных нарушений иммунной регуляции, выявляемых при полноэкзомном секвенировании.

Приведенный ниже клинический случай демонстрирует, что при отсутствии ответа на безглютеновую диету при морфологически убедительной картине Marsh 3В необходимо пересмотреть исходную диагностическую гипотезу и переместить фокус диагностического поиска из области гастроэнтерологии в область врождённых нарушений иммунитета.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай ребёнка 11 лет с сохраняющейся картиной Marsh 3В, отрицательной серологией целиакии и неэффективной безглютеновой диетой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациента, находившегося под наблюдением в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в период с ноября 2019 по май 2025 года, а также данных предшествующих госпитализаций и амбулаторных обследований, начиная с периода новорождённости.

Антропометрические показатели оценивались по стандартам физического развития детей Всемирной организации здравоохранения (2006) с расчётом Z-оценок. Специфические антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA определялись методом иммуноферментного анализа с параллельным измерением общего IgA. Гистологическое исследование

биоптатов двенадцатиперстной кишки выполнено с оценкой по модифицированной классификации Marsh–Oberhuber, измерением средней высоты ворсинок, глубины крипт и подсчётом внутриэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов. Типирование HLA II класса выполнено методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами.

Полноэкзомное секвенирование проведено на образце периферической крови. Классификация выявленных вариантов выполнена в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [13]. От законных представителей пациента получено информированное согласие на публикацию обезличенных клинических и лабораторных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мальчик 11 лет 2 месяцев поступил в отделение гастроэнтерологии с жалобами матери на недостаточную прибавку массы тела и низкие темпы роста, которые отмечались с рождения, и на вздутие живота, беспокоящее в течение последнего года.

Ребёнок от беременности, протекавшей без особенностей, масса тела при рождении 2600 г. Прибавка массы была неудовлетворительной с первых месяцев: 3400 г в возрасте двух месяцев (–3 SD), 4400 г в четыре месяца (–3 SD), 8300 г к году (–1 SD), 12 кг к двум годам (в пределах нормы). Стул с рождения описывался матерью как плохо переваренный, зернистый. Грудное вскармливание сцеженным грудным молоком продолжалось до шести месяцев, с трёх месяцев была введена адаптированная смесь, прикорм начат в восемь месяцев. В возрасте 16 месяцев мальчик перенёс эпизод рвоты и диареи без лихорадки, лечение проводилось амбулаторно.

В возрасте трёх лет мать стала отмечать связь нарушений стула с приёмом жирной пищи. Также было несколько эпизодов стрептодермии. В возрасте пяти лет и восьми месяцев масса тела составляла 13 кг (–2 SD), рост 102 см (–2 SD), индекс массы тела соответствовал –3 SD. Эндокринологом был поставлен диагноз - синдром низкорослости при нормальных значениях тиреотропного гормона и свободного тироксина. Тогда же впервые встал вопрос об исключении целиакии: антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA составили 0,6 Ед/мл при общем IgA 0,6 Ед/мл, оба показателя в пределах референсных значений.

Дважды выполненная потовая проба дала пограничные значения хлоридов – 58 и 51 ммоль/л. Панкреатическая эластаза кала – 360 мкг/г. Генетик поставил предварительный диагноз - нарушение расщепления углеводов и лактазная недостаточность.

В возрасте семи с половиной лет обследование у эндокринолога выявило уровень фолликулостимулирующего гормона 27,3 мМЕ/мл и соматотропного гормона 0,5 нг/мл, кроме того костный возраст соответствовал – 5,5-6 годам. На основании этих данных

была диагностирована соматогенная форма низкорослости; проведён курс инъекций хорионического гонадотропина (1000 МЕ, пять введений). К восьми годам масса тела составляла 17 кг (-3 SD), рост 114 см (-2 SD); к девяти годам – 18,4 кг (-3 SD) и 122 см (-2 SD). Именно в этот период у ребёнка началась серия рецидивирующих инфекций: повторные тонзиллиты, гнойный средний отит, внебольничная пневмония, синусит. Кроме того, по данным анамнеза, ребёнок дважды переносил ветряную оспу – с интервалом в несколько лет, при этом оба эпизода были расценены наблюдавшими врачами как самостоятельные заболевания, а не как реактивация в форме опоясывающего лишая.

В десятилетнем возрасте выполнена оперативная коррекция интравезикальной обструкции, обусловленной клапаном задней уретры. С целью ис-

ключения воспалительных заболеваний кишечника был проверен и фекальный кальпротектин, уровень которого составил 55,6 мкг/г, что соответствует норме. Повторно было решено исключить целиакию: антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA – 0,5 Ед/мл при общем IgA 2,3 г/л, вновь отрицательный результат.

Мальчику была проведена биопсия залуковичного отдела 12 перстной кишки с гистологической оценкой по Marsh-Oberhuber, которая показала: IIIВ стадия с уменьшением числа, уплощением и расширением ворсинок, гиперплазией крипт (соотношение 1,19:1), собственная пластинка слизистой с выраженной повышенной межэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией (в средней 59 в поле зрения). Очаговая десквамация эпителия ворсинок с оголением базальной мембраны (рис. 1).

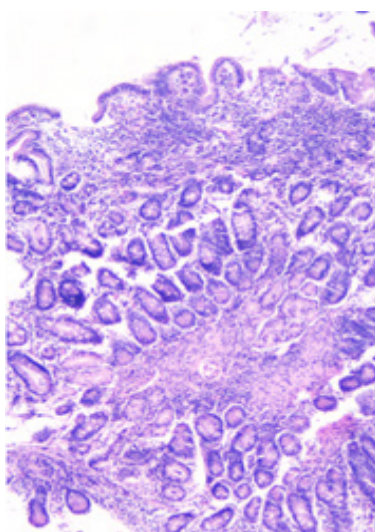


Рис. 1. Результаты гистологической оценки слизистой залуковичного отдела 12-перстной кишки по Marsh-Oberhuber.

Нами с учётом клинической картины и результатов биопсии, показавшей Marsh 3В, был поставлен диагноз - серонегативный вариант целиакии и была назначена строгая безглютеновая диета.

Через год мальчик был приглашен на повторный осмотр: возраст 11 лет, масса тела была 20,5 кг (-3 SD), рост 128 см (-2 SD), индекс массы тела -3 SD. При осмотре живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации по ходу кишечника, вздут. Стул оформленный, один-два раза в сутки.

В общем анализе крови гемоглобин 119 г/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците 26,6 пг, относительный лимфоцитоз 50,7 %. Сывороточное железо 2,2 ммоль/л. С-реактивный белок 16 мг/л. Кальций сыворотки 2,2 ммоль/л. Панкреатическая эластаза кала снизилась до 179,6 мкг/г. Уровни иммуноглобулинов: IgA- 1811 МЕ/мл, IgG -16166 МЕ/мл, IgM - 0,95 г/л. Аутоантитела (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор) не выявлены; антистрептолизин-О 145 МЕ/мл.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии печени и поджелудочной железы не выявило, селезёнка размерами 7,4 × 2,9 см не увеличена. При ультразвуковом исследовании мочевыделительной системы объём мочевого пузыря составил 50 мл, стенка утолщена до 3,6 мм с картиной удвоения контура (признаки хронического цистита). По данным электрокардиографии – синусовый ритм 75-100 в минуту, вертикальное положение электрической оси; при эхокардиографии фракция выброса левого желудочка 60 %, обнаружена дополнительная хорда левого желудочка.

Повторная биопсия в апреле 2025 года через год от начала безглютеновой диеты выявила субтотальную атрофию всех ворсинок со средней высотой 145 мкм при глубине крипт 100 мкм, что соответствует соотношению 1: 1,45. Количество внутриэпителиальных лимфоцитов составило 38 на 100 энтероцитов. Крипты гиперплазированы, тубулярной формы, с умеренной пролиферацией

эпителия; цилиндрический эпителий с признаками дистрофии и атрофии; собственная пластинка слизистой с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Заключение по модифицированной классификации Marsh-Oberhuber – стадия IIIB (рис. 2).

Также было проведено типирование HLA II клас-

са, которое выявило DRB1*04/13, DQA1*0103/0301, DQB1*0302/0602, то есть носительство гаплотипа DQ8.

Панель гена CFTR патогенных вариантов, ассоциированных с муковисцидозом, не обнаружила.

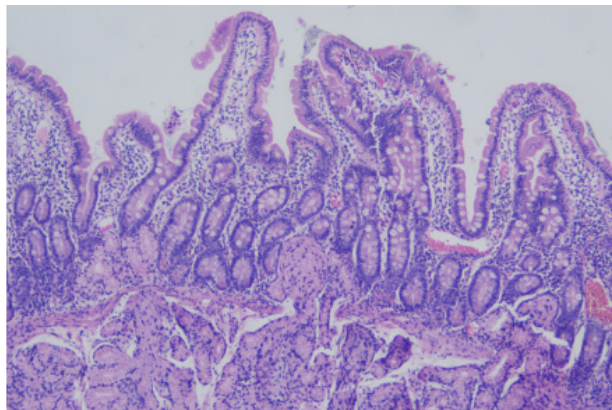


Рис. 2. Результаты гистологической оценки слизистой залуковичного отдела 12-перстной кишки по Marsh-Oberhuber через год от начала.

Полноэкзомное секвенирование обнаружило три гетерозиготных варианта неопределённого клинического значения. Ключевым из них являлся ранее не описанный вариант с.3053-1G>T (NM_002661.5) в интроне 28 гена PLCG2. Этот ген отвечает за фермент фосфолипазу $\text{C}\gamma 2$, через который В-лимфоциты получают сигнал о встрече с чужеродным антигеном; без этого сигнала клетка не может полноценно созреть и начать вырабатывать антитела. Тот же фермент работает в NK-клетках и клетках врождённого иммунитета. Выявленная замена расположена на границе интрона 28 и следующего экзона – в участке, по которому клетка «склеивает» готовую матрицу для синтеза белка. Нарушение в этом месте почти всегда означает, что с данной копии гена нормальный фермент не образуется, то есть его в клетке остаётся вдвое меньше нормы. В базе gnomAD, содержащей данные более 140 тысяч здоровых людей, такой вариант не встречается – он крайне редкий.

Два других изменения затрагивали гены, не связанные с иммунитетом, и у пациента никак не проявились. Вариант с.782dup в гене FGG, кодирующем гамма-цепь фибриногена – белка свёртывания крови, – обрывает синтез белка на середине; тем не менее показатели коагулограммы у ребёнка всегда были нормальными. Замена с.5359T>C в гене RANBP2, участвующем в транспорте белков через ядерную мембрану, связана с предрасположенностью к острой энцефалопатии на фоне инфекций; таких эпизодов в анамнезе не было. Оба варианта расценены как случайные находки.

Таким образом, безглютеновая диета на протяжении года не привела к улучшению ни клинических показателей, ни морфологической картины. Напротив, курс преднизолона длительностью полтора месяца,

назначенный по иной причине, сопровождался прибавкой массы тела около одного килограмма, что косвенно указывало на иммуноопосредованный характер поражения кишечника.

Через одиннадцать месяцев после генетического исследования мальчик был проконсультирован иммунологом, выполнено развёрнутое иммунофенотипирование. Абсолютное число В-лимфоцитов составило 270 клеток/мкл (референс 200–600), NK-клеток – 9 % (6–27), Т-хелперов – 655 клеток/мкл (400–2100); индекс иммунорегуляции $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ равнялся 1,0 при норме 0,90–3,40. Все перечисленные показатели располагались у нижней границы референсных значений. Способность лимфоцитов к активации составила 38 % (30–70). Компоненты комплемента C3 и C4, а также фагоцитарная активность были в норме; отмечено повышение мелких циркулирующих иммунных комплексов до 44 у.е. (норма <30).

Определение сывороточных иммуноглобулинов в двух лабораториях с интервалом в неделю дало расходящиеся результаты: 8,68 г/л при референсном интервале 9,00–20,00 и 13,0 г/л при интервале 5,4–16,0. Второй результат согласуется с гамма-фракцией протеинограммы, выполненной в том же образце (11,8 г/л при норме 6,4–16,2). Уровни IgA (1,63 и 2,17 г/л) и IgM (1,62 г/л) в обоих исследованиях оставались в пределах нормы; субкласс IgG2 составил 2,04 г/л (1,69–7,50), IgE 15,73 МЕ/мл. Таким образом, убедительных данных за количественный дефицит иммуноглобулинов не получено.

Цитокиновый профиль не соответствовал картине активного аутовоспаления: интерлейкин-6 не определялся (<2,00 пг/мл), интерлейкин-18 составил 97,6 пг/мл, то есть был ниже нижней границы нормы (104–650). Умеренно повышенными оказались фак-

тор некроза опухоли α (8,25 пг/мл при норме до 6,00) и рецепторный антагонист интерлейкина-1 (11,57 пг/мл при норме до 10,00).

В общем анализе крови сохранялись признаки фоновой иммунной активации – реактивные лимфоциты 6,3 % (норма до 5,00), реактивность нейтрофилов 53,3 (39,80–51,00), антителопродуцирующие лимфоциты 0,6 % при референсном значении 0.

Совокупность клинических, иммунологических и молекулярно-генетических данных позволило нам сформулировать диагноз как PLCG2-ассоциированную иммунную дисрегуляцию по типу моноаллельной потери функции с преимущественным поражением гуморального звена, при которой энтеропатия с атрофией ворсинок представляет собой органное проявление нарушения иммунной регуляции, а не самостоятельное заболевание тонкой кишки.

Таким образом, представленный клинический случай иллюстрирует ситуацию, в которой убедительная морфологическая картина вступает в противоречие с серологическими данными и результатом терапевтического вмешательства.

Антитела к тканевой трансглутаминазе определяли дважды, с интервалом в несколько лет, и оба раза результат был отрицательным при нормальном общем IgA – значит, дело не в ложноотрицательной реакции. В руководстве S. Husby и соавт. такая комбинация прямо названа основанием считать целиакию маловероятной, какой бы ни была гистологическая стадия [5]. Ещё убедительнее оказался ответ на лечение, точнее его отсутствие: год строгой безглютеновой диеты не изменил ни самочувствия ребёнка, ни картины биоптата. А. Al-Toma и соавт. указывают, что у детей архитектура слизистой восстанавливается в первые двенадцать месяцев элиминации глютена почти всегда [2]. Носительство HLA-DQ8 ничего к этому не добавляет: положительный результат относит ребёнка к группе, в которую входит до 40 % населения.

Пересмотреть гипотезу заставил не гастроэнтерологический анамнез, а инфекционный. Повторные тонзиллиты, гнойный отит, пневмония, синусит, ежегодная стрептодермия – эта череда складывается в картину неблагополучия гуморального звена. Но решающими являлось два самостоятельных эпизода ветряной оспы. У здорового ребёнка встреча с вирусом varicella zoster оставляет пожизненный иммунитет; повторное заболевание – не опоясывающий лишай, а именно повторная ветряная оспа – означает, что долговременная В-клеточная память не сформировалась.

Фосфолипаза $Cy2$ передаёт сигнал от В-клеточного рецептора и работает в сигнальных путях Fc-рецепторов и рецепторов NK-клеток [7]; поломка этого фермента закономерно сказывается на созревании В-клеток и переключении классов иммуноглобулинов. Здесь необходимо уточнение, которое, на наш взгляд, слишком часто упускают при

чтении заключений по экзому [8, 14]. APLAID, ассоциация с которым указана в генетическом заключении пациента, описан Q. Zhou и соавт. как следствие гиперморфных миссенс-замен, то есть усиления функции фермента [15]. PLAID, представленный M. Ombrello и соавт., обусловлен внутрирамочными делециями [11]. Вариант с.3053-1G>T затрагивает канонический акцепторный сайт сплайсинга и предсказуемо лишает аллель функции – механизм, не совпадающий ни с тем, ни с другим.

Противоречие разрешила работа K. Baysac и соавт., выполненная от имени рабочей группы PLCG2-Immune Dysregulation. Охарактеризовав 42 варианта гена, авторы обнаружили, что 29 из них ведут к потере функции через относительную гаплонедостаточность, и показали, что даже умеренное снижение активности фермента повышает восприимчивость к бактериальным и герпесвирусным инфекциям [3]. Varicella zoster относится к герпесвирусам – и двукратно перенесённая ветряная оспа укладывается в описанный спектр слишком точно, чтобы списать это на совпадение. В том же выпуске журнала J. Alinger и соавт. описали самостоятельную форму NK-клеточного иммунодефицита, вызванную гаплонедостаточностью PLCG2 [1], что подкрепляет клиническую значимость этого механизма.

Иммунологическое обследование дало возможность проверить построенную гипотезу. Численность В-лимфоцитов, NK-клеток и Т-хелперов оказалась у нижней границы нормы – то самое сочетание, которое Baysac и Alinger описывают как типичное для вариантов этого класса [1,3]. Цитокиновый профиль признаков аутовоспаления не выявил: интерлейкин-6 не определялся, интерлейкин-18 был ниже нормы. Это говорит против фенотипа с усилением функции и, по сути, независимо подтверждает механистическую интерпретацию, к которой мы пришли, исходя из типа варианта. Сложнее обстоит дело с иммуноглобулинами: два измерения IgG в разных лабораториях разошлись, и более достоверным мы считаем результат, подтверждённый гамма-фракцией протеинограммы того же образца и полученный с возрастным референсным интервалом. Количественного дефицита, следовательно, не было. Однако нормальная концентрация иммуноглобулинов вполне уживается с неспособностью вырабатывать специфические антитела: при дефектах В-клеточной памяти общий пул сохраняется за счёт поликлональной продукции.

На сегодняшний момент вариант остаётся вариантом неопределённого клинического значения: кальциевый ответ В-лимфоцитов пока не оценен, анализ мРНК и сегрегационный анализ в семье не проводились – происхождение варианта неизвестно. Не определены класс-переключённые В-клетки памяти и поствакцинальные титры, а именно они и характеризуют функциональную состоятельность гуморального ответа. J. Chinen в своей работе предосте-

регают от поспешного связывания вновь найденного варианта с уже описанным синдромом, оговариваясь, что исключение составляют варианты, предсказуемо лишаящие ген экспрессии [4]. Наш случай относится как раз к таким.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гистологическая картина Marsh 3В не равнозначна целиакии. Если антитела к тканевой трансглутаминазе отрицательны при нормальном общем IgA, а безглютеновая диета в течение года не даёт результата, диагноз следует пересматривать; носительство HLA-DQ8 удерживать врача внутри прежней гипотезы не должно. Хроническая атрофическая энтеропатия рядом с рецидивирующими бактериальными инфекциями и повторно перенесённой герпесвирусной инфекцией складывается в паттерн, за которым может стоять врождённое нарушение иммунитета, – и это нужно проверять. Выявленный у нашего пациента сплайс-вариант гена PLCG2 по механизму относится к недавно описанному классу моноаллельной потери функции с относительной гаплонедостаточностью, а не к gain-of-function фенотипу APLAID, указанному в лабораторном заключении. Иммунофенотип с пограничными значениями В-лимфоцитов, НК-клеток и Т-хелперов и отсутствие лабораторных признаков аутовоспаления эту интерпретацию подтверждают. Совокупность клинических, иммунологических и молекулярно-генетических данных позволяет рассматривать в качестве наиболее вероятного диагноза PLCG2-ассоциированную иммунную дисрегуляцию по типу моноаллельной потери функции, при которой энтеропатия с атрофией ворсинок представляет собой органное проявление нарушения иммунной регуляции, а не самостоятельное заболевание тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alinger J.B., Neal C.M., Mahmood S.K. et al. Human PLCG2 haploinsufficiency results in a novel natural killer cell immunodeficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2024. – Vol. 153, № 1. – P. 216–229.
2. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders // *United European Gastroenterol. J.* – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 583–613.
3. Baysac K., Sun G., Nakano H. et al.; PLCG2-Immune Dysregulation Working Group. PLCG2-associated immune dysregulation (PLAID) comprises broad and distinct clinical presentations related to functional classes of genetic variants // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2024. – Vol. 153, № 1. – P. 230–242.
4. Chinen J. Spectrum of clinical phenotypes of PLCG2 gene variants: just PLAID // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2024. – Vol. 153, № 1. – P. 128–129.
5. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 141–156.
6. Jansson-Knodell C.L., Hujuel I.A., Rubio-Tapia A., Murray J.A. Not all that flattens villi is coeliac disease: a review of enteropathies // *Mayo Clin. Proc.* – 2018. – Vol. 93, № 4. – P. 509–517.
7. Katan M., Cockcroft S. Phospholipase C families: common themes and versatility in physiology and pathology // *Prog. Lipid Res.* – 2020. – Vol. 80. – Art. 101065.
8. Kutukculer N., Topyildiz E., Berdeli A. et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): striking clinical phenotypic overlap and difference // *Clin. Case Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 2023–2031.
9. Malamut G., Verkarre V., Suarez F. et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with coeliac disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 10. – P. 2262–2275.
10. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11, № 10. – P. 1185–1194.
11. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G. et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 4. – P. 330–338.
12. Pallav K., Leffler D.A., Tariq S. et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 380–390.
13. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405–424.
14. Welzel T., Oefelein L., Holzer U. et al. Variant in the PLCG2 gene may cause a phenotypic overlap of APLAID/PLAID: case series and literature review // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 15. – Art. 4369.
15. Zhou Q., Lee G.S., Brady J. et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cγ2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency // *Am. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 91, № 4. – P. 713–720.