

Синдром Якобсена: отчет о клиническом случае

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Статья поступила 12.02.2024
Статья принята в печать 14.03.2024
УДК 616-007-053.1:575.224.23

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Барычева Л. Ю.^{1,2}, Бачиева Л. И.¹, Козьмова Н. А.¹¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия² ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

Барычева Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, врач аллерголог-иммунолог, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Бачиева Лейла Ибрагимовна — ординатор 2-го года кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Козьмова Наталья Александровна — ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozlova@mail.ru.

Аннотация

Введение. Синдром Якобсена (СЯ) — редкое генетическое заболевание, связанное с делецией хромосомы 11q, характеризующееся множественными пороками развития, гематологическими и иммунными расстройствами. Развитие иммунодефицита при СЯ часто является недооцененным, что приводит к рецидивирующим инфекционным осложнениям.

Изложение клинического случая. В статье приведено клиническое наблюдение пациента с делецией хромосомы 11q и комбинированным иммунодефицитом.

У нашего пациента отмечались рецидивирующие инфекции, цитопенический синдром, комбинированный иммунодефицит, а также другие клинические проявления синдрома Якобсена. Кроме снижения сывороточных иммуноглобулинов, установлен глубокий дефицит Т-клеточного звена иммунитета с низким содержанием Т-лимфоцитов — недавних эмигрантов из тимуса.

Заключение. Особенностью представленного клинического случая является то, что при сравнительно небольшом объеме делеции 11q у ребенка реализовался полный клинический фенотип заболевания и глубокий комбинированный иммунодефицит. Статья написана для улучшения знаний врачей об этой редкой форме врожденного иммунодефицита.

Ключевые слова: синдром Якобсена, синдром делеции 11q, комбинированный иммунодефицит.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Бачиева ЛИ, Козьмова НА. Синдром Якобсена: отчет о клиническом случае. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 27-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Jacobsen's syndrome: case report

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Received 12.02.2024
The article is accepted for publication 14.03.2024

Conflict of Interest:

The authors state that there is no external funding for the study.
The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Liudmila Yu. Barycheva^{1,2}, Leila I. Bachieva¹, Natal'ja A. Koz'mova¹¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia.² Regional Children's Clinical Hospital, 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia.

Liudmila Yurievna Barycheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, врач аллерголог-иммунолог.

Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

For correspondence:

Lyudmila Yurievna Barycheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital.

Address: 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Leila Ibragimovna Bachieva — 2nd year resident at the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Natal'ja Aleksandrovna Koz'mova — assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-koz'mova@mail.ru.

Annotation

Introduction. Jacobsen syndrome (JS) is a rare genetic disease associated with the deletion of chromosome 11q, characterized by multiple malformations, hematological and immune disorders. The development of immunodeficiency in JS is often underestimated, which leads to recurrent infectious complications.

Presentation of a clinical case. The article presents a clinical case of a patient with a deletion of chromosome 11q and combined immunodeficiency. Our patient had recurrent infections, cytopenic syndrome, combined immunodeficiency, as well as other clinical manifestations of Jacobsen syndrome.

In addition to a decrease in serum immunoglobulins, a deep deficiency of the T-cell link of immunity with a low content of T-lymphocytes, recent emigrants from the thymus, has been established.

Conclusions. The peculiarity of the presented clinical case is that with a relatively small amount of deletion 11q, the child realized a complete clinical phenotype of the disease and a deep combined immunodeficiency. The article was written to improve doctors' knowledge about this rare form of congenital immunodeficiency.

Keywords: Jacobsen syndrome, del 11q, combined immunodeficiency.

For citation: Barycheva LYu, Bachieva LI, Koz'mova NA. Jacobsen's syndrome: case report. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 1: 27-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Якобсена (JBS; MIM 147791), также известный как синдром терминальной делеции 11q, представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное потерей непрерывного набора генов, расположенных на длинном плече 11-й хромосомы [1, 2, 3]. Заболевание встречается с частотой 1 на 100 000, при соотношении женщин и мужчин 2:1 [4, 5]. 85% зарегистрированных случаев возникают в результате мутаций de novo [4].

Со времени первого описания синдрома Якобсена в 1973 г. было зарегистрировано более 200 случаев, которые характеризуются делециями, затрагивающими теломерную область хромосомы 11. Размер делеции составляет 7–20 Мб, а проксимальная точка разрыва расположена внутри или ближе к теломерному концу поддиапазона 11q23.3 [6, 7, 8]. Эта терминальная гапло-недостаточность может повлиять на функцию более чем 100 различных генов. Диагноз полного синдрома устанавливается при включении в делецию генов BSX, NRG1, ETS-1, FLI-1 и RICS (ARHGAP32). Пациенты с более мелкими делециями имеют частичный фенотип [2, 6]. Вариативность фенотип-генотип может быть связана с неполной пенетрантностью, а также с другими представляющими интерес генами, расположенными на 11q, такими как TIRAP, FLI-1, NFRKB, THYN1 и SNX19 [9].

Заболевание охватывает широкий спектр клинических проявлений. Исследования показывают,

что 97% пациентов имеют умственную отсталость от легкой до тяжелой степени. Степень нейрокогнитивного дефицита тесно связана с размером делеции [5, 10].

Аномалии тромбоцитов встречаются в 88,5–94% процентов случаев. Отмечается неонатальная тромбоцитопения, которая может пройти со временем, и дисфункция тромбоцитов, имеющая стойкий характер [11]. В костном мозге наблюдается увеличение количества мелких мегакариоцитов (микромегакариоцитов) и задержка их созревания [12].

Врожденные пороки сердца, чаще всего дефекты межжелудочковой перегородки и левосторонние обструктивные поражения, встречаются у 56% пациентов и являются наиболее распространенной причиной смертности [5, 7]. Синдром гипопластического левого сердца, один из наиболее тяжелых врожденных пороков сердца, описан у 5–10% пациентов с синдромом Якобсена (по сравнению с 0,02% в общей популяции) [13]. Исследования на людях и мышах показали, что ген ETS-1, расположенный в «кардиальной критической области» концевой части хромосомы 11, является причиной врожденных пороков сердца [2, 13].

Черепно-лицевой дисморфизм (> 40%) чаще проявляется в виде тригоноцефалии, глазного гипертелоризма, косоглазия, птоза век, колобомы радужки, широкой переносицы. На руках отмечается кожная синдактилия, аномальные ладонные складки, гипопластические области тенара. Сто-

Список сокращений/list of abbreviations:

BSX:	brain specific homeobox
ETS-1:	proto-oncogene 1, transcription factor
FLI-1:	proto-oncogene, ETS transcription factor
JAM3:	junctional adhesion molecule 3
KREC:	kappa-deleting recombination excision circle
NFRKB:	nuclear factor related to kappaB binding protein
NRGN:	neurogranin
RICS:	Rho GTPase activating protein 32
SNX19:	sorting nexin 19
THYN1:	thymocyte nuclear protein 1
TIRAP:	TIR domain containing adaptor protein
TREC:	T-cell receptor excision circle
АДФ:	аденозиндифосфат
ВВИГ:	внутривенный иммуноглобулин
ВПС:	врожденный порок сердца
ДМЖП:	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП:	дефект межпредсердной перегородки
ЗВУР:	задержка внутриутробного развития
НК:	нарушение кровообращения
ОША:	оценка по шкале Апгар
ПКИГ:	подкожный иммуноглобулин
СЯ:	синдром Якобсена
ФК:	функциональный класс
ХБП:	хроническая болезнь почек

пы короткие, плоские, с синдактилией 2-го и 3-го пальцев [5, 7].

В 2004 г. P. D. Grossfeld с соавторами провели проспективный анализ 110 пациентов с синдромом терминальной делеции 11q. В исследуемой когорте не было выявлено отчетливых признаков иммунодефицита, не зарегистрировано опасных для жизни и (или) оппортунистических инфекций. Однако рецидивирующие эпизоды среднего отита и (или) синусита были частыми и наблюдались у 42 из 78 пациентов (54%) [5].

Первым иммунным дефектом, зарегистрированным при этом синдроме, был дефицит антител [14]. В ряде исследований было отмечено снижение всех классов иммуноглобулинов (IgA,

IgM, IgG) и нарушение специфического анти-телообразования в ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной, что характерно для пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью [15]. Механизм, посредством которого терминальная делеция хромосомы 11 способствует развитию иммунодефицита до конца не изучен. Предполагается, что иммунная недостаточность возникает преимущественно из-за потери генов ETS (ETS-1) или FLI-1. ETS-1 высоко экспрессируется в НК-клетках, В- и Т-лимфоцитах и участвует в развитии НК-клеток, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов [16, 17, 18].

Лишь в 2020 г. заболевание было расценено, как врожденный дефект иммунной системы и включено в классификацию первичных иммунодефицитов, а именно в группу комбинированных первичных иммунодефицитных состояний с синдромальными проявлениями [19].

ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Приводим описание клинического наблюдения пациента 7 лет с диагностированным синдромом Якобсена. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик К. родился от второй беременности, вторых родов, на 37-й неделе гестации. Парентерально в 18 недель установлен порок сердца. Масса тела при рождении 2030 г, длина — 46 см, ОША (оценка по шкале Апгар) — 7/8 баллов. В периоде новорожденности диагностирована тетрада Фалло (декстрапозиция аорты, мембранозный дефект межжелудочковой перегородки до 6,9 мм, вторичный дефект межпредсердной перегородки до 5,0 мм, гипертрофия межжелудочковой перегородки). Недостаточность кровообращения 1Б. ФК 2 (NYHA). Задержка внутриутробного развития 3-й ст., аномалии лицевого скелета. В возрасте 10 месяцев осуществлена радикальная коррекция двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка.

В связи с наличием врожденных пороков развития ребенок обследован генетиком, исключены наследственные болезни обмена, установлен нормальный мужской кариотип (46 XY), констатирован диспластический фенотип: лицевой дисмо-



Рис. 1. Признаки лицевого дисморфизма: тригоноцефалия, широкая переносица, гипертелоризм глаз, птоз, низко посаженные ушные раковины, тонкая верхняя губа

Fig. 1. Signs of facial dysmorphic disorder: trigonocephaly, wide bridge of the nose, hypertelorism of the eyes, ptosis, low-set auricles, thin upper lip

рфизм, тригоноцефалия черепа, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, птоз, высокое готическое небо, аномалия наружного слухового прохода слева, килевидная грудь (рис. 1).

С первых месяцев жизни отмечалась задержка психомоторного развития, беспокойное поведение, нарушение сна, аутоагрессия. Наблюдался неврологом с диагнозом «Симптоматическая эпилепсия». Умственная отсталость. Поведенческие нарушения. Аллалия. В 7 лет — речь жестовая, говорит отдельные слова, не фиксирует внимание, моторно неловкий, объем активных движений существенно ограничен.

В возрасте 5 лет диагностирован поликистоз левой почки, хроническая болезнь почек 1–2-й ст.

С раннего возраста у мальчика отмечались частые респираторные инфекции — ОРВИ (до

9 раз в год), экссудативный и гнойный средний отит, бронхит, плохая прибавка в весе. До 3 лет отмечено 4 эпизода гнойного отита, дважды госпитализирован в стационар по поводу бронхопневмонии, получал повторные курсы антибактериальной терапии (не менее 4 в год). С 1 г. 4 мес. в общем анализе крови появились тромбоцитопения в диапазоне $78-88 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения — $3,3-1,6 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 3 лет мальчик попал в поле зрения аллерголога-иммунолога Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя, установлено значительное снижение показателей TREC (T-cell receptor excision circle), всех популяций Т-лимфоцитов, гипоиммуноглобулинемия (таблица 1). Учитывая характерный фенотип, был заподозрен первичный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи. Однако паратиреоидный гормон, ионизированный кальций были в пределах референсных значений. Мальчику инициирована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), а в последующем подкожными иммуноглобулинами (ПКИГ), назначена профилактическая антимикробная терапия (ко-тримоксазол, флуконазол, азитромицин).

Для уточнения диагноза в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева проведена флуоресцентная *in situ* гибридизация FISH на хромосому 22, однако делеция 22q11.2 не обнаружена. Кровь ребенка была направлена на NGS-секвенирование нового поколения, «панель иммунологическая». Выявлено двукратное снижение покрытия прочтения всех экзонов гена FLI-1, локализованного на 11-й хромосоме, что указывало на делецию одной из двух копий гена. При уточнении размера дефекта методом молекулярно-генетического микроматричного анализа установлена терминальная делеция участка 11-й хромосомы 11q24.2q25 размером 10084933 пар нуклеотидов с охватом 44 генов в области дисбаланса, а также микродупликации 16-й хромосомы 16p13.11 размером 14435773 пар нуклеотидов (31 ген) и 22-й хромосомы 22q13.31q13.33 протяженностью 6730554 пар нуклеотидов (52 гена), что с высокой вероятностью свидетельствовало о несбалансированной транслокации между 11q и 22q. Ребенку подтвержден редкий синдромальный иммунодефицит: Синдром Якобсена. Тромбоцитопения Пари-Труссо. В число генов, попавших в зону дисбаланса, вошли гены, ответственные

Таблица 1. Исследование субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов и тромбоцитов у пациента с синдромом Якобсена

Table 1. Investigation of subpopulations T-, B-lymphocytes, immunoglobulins and platelets in a patient with Jacobsen syndrome

Показатели	3 года	5 лет	6 лет	7 лет	Норма
Лейкоциты*10 ⁹ /л	3,8	2,23		3,5	6,1–9,9
Лимфоциты /мкл	1216	820	590	1,2	1,5–7,0
T-cell CD3 ⁺ /мкл	510	500	650	420	900–4500
Helper T-cell CD3 ⁺ CD4 ⁺ /мкл	310	300	460	290	500–2400
Naive helper T-cell CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁺ /мкл		46,5	53		200–2500
Memory helper T-cell TEMRA CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁻ /мкл		15,3	66,6		0,025–25
Cytotoxic T-cell CD3 ⁺ CD8 ⁺ /мкл	150	140	160	110	300–1600
Naive cytotoxic T-cell CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁺ /мкл		34,1	40,3		42–1300
Memory cytotoxic T-cell TEMRA CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁻ /мкл		58,7	37,9		57–340
B-cell CD19 ⁺ /мкл	280	100	120	120	200–2100
Naive B-cell IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻ /мкл		75	91		147–431
Switched memory B-cell IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺ /мкл		5	5,2		31–94
NK-cell CD16 ⁺ CD56 ⁺ /мкл	360	250		160	100–1000
TREC/мкл	1,9	2,9	0		30–327
KREC/мкл	48,1	36	20,9		75–541
IgA (г/л)	0,31	0,27	0,28	0,41	0,9–1,9
IgM (г/л)	0,34	0,17	0,12	0,2	0,8–1,9
IgG (г/л)	2,9	5,52	8,79	9,0	8,7–11,7
Тромбоциты*10 ⁹ /л	60	80	78	95	204–356

за развитие иммунных реакций (TIRAP, FLI-1, JAM3).

Для того чтобы оценить иммунную дисфункцию у нашего пациента, мы проанализировали показатели иммунофенотипирования и сывороточных иммуноглобулинов в течение 4 лет наблюдения (таблица 1). Установлено критическое снижение TREC и KREC («БиТ-тест» (АО «Генериум», Россия)), стойкий Т-клеточный иммунодефицит с уменьшением уровня общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов. Выявлено уменьшение наивных Т-хелперов и Т-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также наивных В-лимфоцитов и переключенных В-лимфоцитов памяти (Switched memory B-cell).

Снижение этих показателей сочеталось с гипои-ммуноглобулинемией.

Низкими на протяжении всего периода наблюдения оставались уровни В-лимфоцитов, сывороточных IgA, IgM. Показатели IgG нормализовались благодаря регулярной заместительной терапии ВВИГ/ПКИГ.

Учитывая наличие делеции гена FLI-1, приводящей к развитию тромбоцитопении с дефектом плотных гранул тромбоцитов, проводилось функциональное исследование тромбоцитов — отмечено снижение агрегации тромбоцитов с ристоцетином до 29 % и адреналином до 38%, агрегация с АДФ (аденозиндифосфат) оказалась в пределах нормы — 36 %.

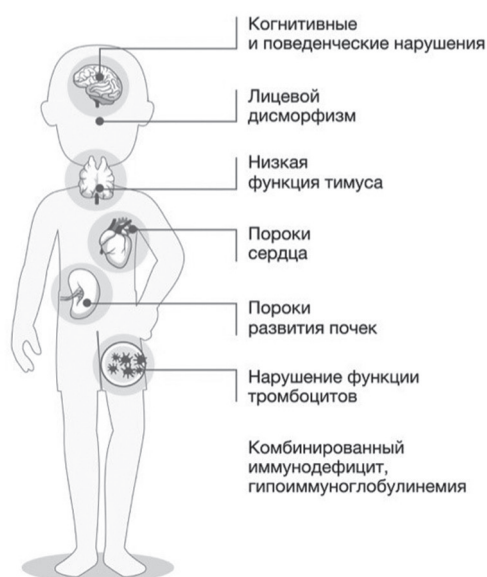


Рис. 2. Клинические особенности синдрома Якобсена
Fig. 2. Clinical features of Jacobsen syndrome

На фоне профилактического лечения серьезные системные инфекционные заболевания не реализовались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Якобсена — редкая форма генетического заболевания, которая недавно была классифицирована как первичный комбинированный иммунодефицит [15, 19].

Представленный нами случай соответствовал полному клиническому фенотипу заболевания, несмотря на генетические признаки неполного синдрома Якобсена. У нашего пациента наблюдались типичные дисморфические особенности, такие как низкий рост, микроцефалия, аномалии лицевого скелета, врожденный порок сердца, хроническая болезнь почек, умственная отсталость, цитопенический синдром (рис. 2).

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на корреляциях генотип-фенотип, а также расшифровке генов-кандидатов, ответственных не только за когнитивные нарушения и множественные пороки развития у пациентов с синдромом Якобсена, но и за иммунные дефекты [20, 33]. Объем делеции при синдроме Якобсена может различаться (рис. 2). В нашем клиническом случае ее размер существенно меньше по сравнению с делециями, описанными в других источниках (рис. 3).

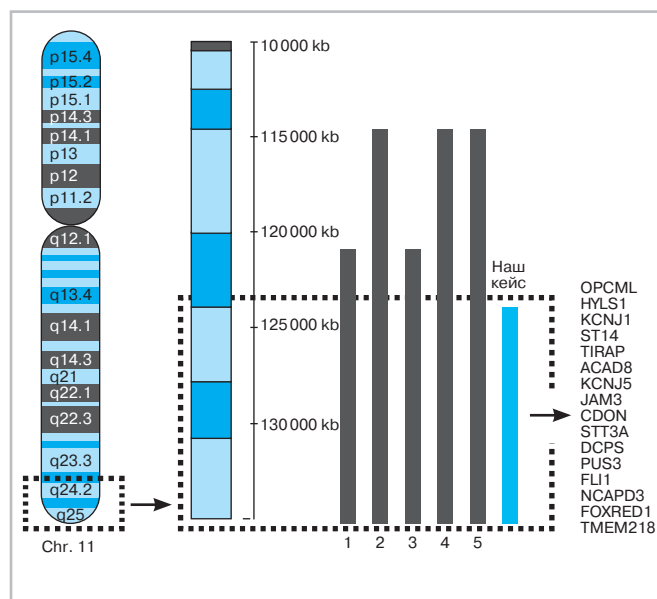


Рис. 3. Делеция 11q24.2q25 у пациента с частичным синдромом Якобсена. Слева — хромосома 11 с критической областью удаленных генов в сравнении с делециями, описанными в доступных источниках [5, 20, 21, 22, 24]. Справа — удаленные у пациента гены

Fig. 3. Deletion 11q24.2q25 in a patient with partial Jacobsen syndrome. On the left is chromosome 11 with a critical region of deleted genes in comparison with deletions described in available sources [5, 20, 21, 22, 24]. On the right are the deleted genes

Три гена из удаленной области 11q24.2q25 были связаны с дефектом иммунной регуляции (FLI-1, TIRAP, JAM3).

Известно, что FLI-1 кодирует фактор транскрипции, специфичный для трансформации эритробластов. Вместе с тем гетерозиготная делеция FLI-1 может привести к дисмегакариопозу, функциональным нарушениям Т-лимфоцитов, дефициту Т-хелперных клеток и низкому уровню сывороточных IgM [23, 24, 25], что подтверждается в экспериментальных моделях [26]. Установлено, что ген FLI-1 модулирует маргинальную зону и развитие фолликулярных В-клеток у мышей [27]. Ранее было показано, что пациенты с синдромом Якобсена нередко являются обладателями делеции гена FLI-1 [2, 28, 29, 30]. Гипонедостаточность гена FLI-1 была предложена как генетическое изменение, ответственное за дефекты иммунной системы при синдроме Якобсена.

В число генов, попавших в зону дисбаланса, вошли также гены TIRAP (607948, 611162, 614382), кодирующие сигнальный белок Toll-подобных ре-

цепторов — TLR2 и TLR4. В течение последних двух десятилетий установлена их ключевая роль в реакциях врожденного иммунного ответа на бактериальные липополисахариды, подтверждено значение в противоопухолевом иммунитете [31].

Ген JAM3 является членом семейства молекул соединительнотканной адгезии с высокой экспрессией на клеточной поверхности Т-цитотоксических лимфоцитов и активированных клеток. Кроме того, молекула JAM3 в большом количестве представлена на мегакариocyтах и тромбоцитах, что предполагает ее участие в воспалительном процессе, опосредованном моноцитами [2].

Иммунологические данные о пациентах с синдромом Якобсена в мире существенно ограничены, однако накапливаются сведения о серьезных нарушениях в процессе созревания и дифференцировки всех компартментов Т- и В-лимфоцитов при синдроме терминальной делеции 11q [32].

У нашего пациента на протяжении 4 лет наблюдения сохранялись стойкие нарушения Т-клеточного звена иммунитета и антителообразования.

В предыдущих исследованиях было показано, что снижение Т-лимфоцитов [28, 32] и их функциональные дефекты [15, 20] наблюдаются у большинства пациентов с нарушениями 11q, что нередко сопровождается повышенной чувствительностью к персистирующим герпесвирусам ЦМВ, HSV1, VZV, вирусам папилломы человека [34].

В работе Baroni M. с соавторами (2022 г.) у 66,7% пациентов с СЯ определено снижение CD3⁺-клеток, у 58,3% — Т-хелперов. Наивные Т-хелперы были низкими у 45,4% пациентов, показатели TREC — у 88,9% [32].

Данные о снижении общего числа В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов у пациентов с СЯ впервые были опубликованы еще в 1998 г. [33]. В ряде исследований продемонстрирована гипои́ммуноглобулинемия со снижением IgG, IgA, IgM и нарушение специфического антителообразования в ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной, что совместимо с фенотипом общей вариабельной иммунной недостаточности [15]. В литературе описаны клинические случаи взрослых больных с проявлениями гуморального иммунодефицита, которые усугублялись с течением времени [23, 34]. Так, девушка с СЯ с 18-летнего возраста страдала рецидивиру-

ющими синопульмональными инфекциями, у нее отмечались снижение уровня IgG, низкое количество переключенных В-клеток памяти, а также нарушение специфического антителообразования [34]. Низкое количество В-лимфоцитов с фенотипом IgD⁺IgM⁺CD27⁺ отмечено и в других исследованиях [15], что совпадало с полученными нами данными.

В зависимости от элиминированных генов могут наблюдаться разные иммунологические фенотипы, однако их корреляции с делециями отдельных генов, расположенных в области 11q, изучены недостаточно. Trachsel T. с соавторами (2022 г.) описали пациента с СЯ и глубоким первичным иммунодефицитом, имевшим снижение титра антител против *Haemophilus influenza*, содержания В-лимфоцитов и переключенных В-клеток памяти. Другой пациент с гетерозиготной делецией TIRAP, FLI-1, NFRKB, THYN1 и SNX19 перенес тяжелую бактериальную инфекцию, имел преимущественно низкое количество переключенных В-клеток памяти [30]. Существует мнение, что клинические проявления иммунодефицита у пациентов с СЯ могут иметь различную степень выраженности, однако усугубляются с возрастом при отсутствии лечения [23, 28, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с частичной делецией 11q имеют высокий риск врожденных ошибок иммунитета из-за утраты генов, ответственных за иммунные реакции, функция которых только изучается. Представленный клинический случай в совокупности с литературными данными свидетельствует о важности иммунологического наблюдения пациентов с СЯ. Нами показано, что даже при небольшом объеме делеции 11q может формироваться глубокий комбинированный иммунодефицит, поэтому у пациентов с СЯ необходим регулярный иммунологический скрининг путем иммунофенотипирования лимфоцитов, а также определения сыровоточных иммуноглобулинов. Следует учитывать, что иммунологические нарушения могут развиваться с течением времени и требуют повторного тестирования. В случае количественного и качественного дефекта Т- и В-лимфоцитов, а также серьезных инфекционных осложнений, необходимо рассмотреть профилактическое назначение антибактериальных средств и заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCE

1. Ferrigno F, Franceschini A, Kirk R, Amodeo A. Jacobsen Syndrome with Hypoplastic Left Heart Syndrome: Outcome after Cardiac Transplantation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Dec 24; 10 (1): 8. <https://doi.org/10.3390/jcdd10010008>.
2. Rodríguez-López R, Gimeno-Ferrer F, Montesinos E et al. Immune Deficiency in Jacobsen Syndrome: Molecular and Phenotypic Characterization. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 31; 12 (8): 1197. <https://doi.org/10.3390/genes12081197>.
3. Yalcintepe S, Zhuri D, Sezginer Guler H et al. First Report of Jacobsen Syndrome with Dextrocardia Diagnosed with del(11)(q24q25). *Mol Syndromol*. 2022 May; 13 (3): 235–239. <https://doi.org/10.1159/000519149>.
4. Chen CP, Wang LK, Wu PC et al. Molecular cytogenetic characterization of Jacobsen syndrome (11q23.3-q25 deletion) in a fetus associated with double outlet right ventricle, hypoplastic left heart syndrome and ductus venosus agenesis on prenatal ultrasound. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Feb; 56 (1): 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.12.004>.
5. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet*. 2004; 129A: 51–61. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30090>.
6. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep; 169 (3): 239–250. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31448>.
7. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Mar 7; 4: 9. <https://doi.org/>
8. Fujino S, Yoshihashi H, Takeda R et al. White matter abnormality in Jacobsen syndrome assessed by serial MRI. *Brain Dev*. 2020 Sep; 42 (8): 621–625. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.05.001>.
9. Anzick S, Thurm A, Burkett S et al. Chromoanasythesis as a cause of Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Nov; 182 (11): 2533–2539. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61824>.
10. Coldren CD, Lai Z, Shragg P et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics*. 2009 Apr; 10 (2): 89–95. <https://doi.org/10.1007/s10048-008-0157-x>.
11. Favier R, Jondeau K, Boutard P et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost*. 2003 Nov; 90 (5): 893–897. <https://doi.org/10.1160/TH03-02-0120>.
12. Gangarossa S, Schiliró G, Mattina T et al. Dysmegakaryopoietic thrombocytopenia in patients with distal chromosome 11q deletion. *Blood*. 1996 Jun 1; 87 (11): 4915–4916. PMID: 8639871.
13. Herrick NL, Lamberti J, Grossfeld P, Murthy R. Successful Management of a Patient With Jacobsen Syndrome and Hypoplastic Left Heart Syndrome. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021 May; 12 (3): 421–424. <https://doi.org/10.1177/2150135118822678>.
14. Puglisi G, Netravali MA, MacGinnitie AJ, Bonagura VR. 11q terminal deletion disorder and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Sep; 103 (3): 267–268. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60192-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60192-5).
15. Dalm VA, Driessen GJ, Barendregt BH et al. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35 (8): 761–768. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0211-z>.
16. Barton K, Muthusamy N, Fischer C et al. The Ets-1 transcription factor is required for the development of natural killer cells in mice. *Immunity*. 1998 Oct; 9 (4): 555–563. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80638-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80638-x).
17. Bories JC, Willerford DM, Grévin D et al. Increased T-cell apoptosis and terminal B-cell differentiation induced by inactivation of the Ets-1 proto-oncogene. *Nature*. 1995 Oct 19; 377 (6550): 635–638. <https://doi.org/10.1038/377635a0>.
18. Muthusamy N, Barton K, Leiden JM. Defective activation and survival of T cells lacking the Ets-1 transcription factor. *Nature*. 1995 Oct 19; 377 (6550): 639–642. <https://doi.org/10.1038/377639a0>.
19. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
20. Blazina Š, Ihan A, Lovrečić L, Hovnik T. 11q terminal deletion and combined immunodeficiency (Jacobsen syndrome): Case report and literature review on immunodeficiency in Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Dec; 170 (12): 3237–3240. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37859>.
21. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Distal 11q Deletions. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 676–683.
22. Akshoomoff N, Mattson SN, Grossfeld PD. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: Identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet. Med*. 2015; 17: 143–148. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.86>.
23. Von Bubnoff D, Kreiss-Nachtsheim M, Novak N et al. Primary immunodeficiency in combination with transverse upper limb defect and anal atresia in a 34-year-old patient with Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30; 126A (3): 293–298. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20592>.

24. Bernaciak J, Szczaluba K, Derwinska K et al. Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an ~5 Mb deletion del(11) (q24.3). *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2449–2454. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32490>.
25. Fujita H, Yanagi T, Kosaki R et al. Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: Concurrence of malformation and disruption. *Am J Med Genet.* 2010; 152A: 1033–1035. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33151>.
26. Hart A, Melet F, Grossfeld P et al. Fli-1 Is Required for Murine Vascular and Megakaryocytic Development and Is Hemizygotously Deleted in Patients with Thrombocytopenia. *Immunity.* 2000; 13: 167–177. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00017-0](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00017-0).
27. Zhang XK, Moussa O, La Rue A et al. The transcription factor Fli-1 modulates marginal zone and follicular B cell development in mice. *J Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1644–1654. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.1644>.
28. Huisman EJ, Brooimans AR, Mayer S et al. Patients with Chromosome 11q Deletions Are Characterized by Inborn Errors of Immunity Involving both B and T Lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2022 Oct; 42 (7): 1521–1534. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01303-8>.
29. Haghi M, Dewan A, Jones KL et al. Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q-) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Aug 15; 129A (1): 62–63. doi: 10.1002/ajmg.a.30248.
30. Trachsel T, Prader S, Steindl K et al. Case report: ETS1 gene deletion associated with a low number of recent thymic emigrants in three patients with Jacobsen syndrome. *Front Immunol.* 2022 Oct 21; 13: 867206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867206>.
31. Papadakis SP, Arvanitakis K, Stergiou IE et al. The Role of TLR4 in the Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Can We Teach an Old Dog New Tricks? *Cancers (Basel).* 2023 May 17; 15 (10): 2795. <https://doi.org/10.3390/cancers15102795>.
32. Baronio M, Saettini F, Gazzurelli L et al. Immunological Evaluation of Patients Affected with Jacobsen Syndrome Reveals Profound Not Age-Related Lymphocyte Alterations. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (2): 365–374. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01169-2>.
33. Sirvent N, Monpoux F, Pedetour F et al. Jacobsen syndrome, thrombopenia, and humoral immunodeficiency. *Arch Pediatr* 1998; 5 (12): 1338–1340. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(99\)80052-9](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(99)80052-9).
34. So J, Stockley T, Stavropoulos DJ. Periventricular nodular heterotopia and transverse limb reduction defect in a woman with interstitial 11q24 deletion in the Jacobsen syndrome region. *Am J Med Genet A* 2014; 164A (2): 511–515. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36292>.
35. Кузьменко НБ, Швеца ОА, Мухина АА. Редкий случай комбинированного иммунодефицита с делецией длинного плеча хромосомы 11(q) — синдром Якобсена. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020; 19 (3): 114–120. [Kuz'menko NB, Shvetz OA, Muhina AA. Redkij sluchaj kombinirovannogo immunodeficit s deleciej dlinnogo plecha xromosomy 11(q) — sindrom Yakobsena. *Voprosy` gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2020; 19 (3): 114–120. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ:

Барычева Л. Ю. — концепция публикации, написание текста, обзор литературы, редактирование.

Бачиева Л. И. — обзор литературы, написание текста, перевод на английский язык.

Козьмова Н. А. — наблюдение за пациентом, лабораторное обследование.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Liudmila Yu. Barycheva — concept of the article, text development, literature review, editing.

Leila I. Bachieva — literature review, text development, translation into English.

Natal'ja A. Koz'mova — patient monitoring, laboratory examination.

Информированное согласие на публикацию. Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. The patient's legal representative voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.