

Стоматологические проявления первичных иммунодефицитов

Долгих М.А.¹, Болков М.А.^{1,2}, Тузанкина И.А.^{1,2}, Саркисян Н.Г.^{1,2}, Овсепян Н.А.¹

¹Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (ИИФ УрО РАН)
Россия, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Россия, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

РЕЗЮМЕ

Для понимания современного состояния проблемы стоматологических проявлений первичных иммунодефицитов проанализирована соответствующая зарубежная литература. В статье описаны стоматологические проявления многих первичных иммунодефицитов, которые могут быть как вторичным, так и основным симптомом. Представлены синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита, гипер-IgE синдром, синдромы Вискотта – Олдрича, Ди Джорджи, дефицит STIM1 и дефицит ORAI1, дефицит NEMO и дефицит IκBα, общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия, гипер-IgM синдром, селективный дефицит IgA, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа, синдром Чедиака – Хигаши, дефицит CD70, синдромы тяжелой врожденной нейтропении, дефициты адгезии лейкоцитов, локализованный агрессивный пародонтит, синдром Папийона – Лефевра, хронический кожно-слизистый кандидоз, синдром Маршалла, гипер-IgD синдром, синдром Айкарди – Гутьереса 7-го типа, синдром херувизма, синдром CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией), RAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, периодонтальный синдром Элерса – Данло, дефицит С1-ингибитора. Приведены данные о роли секреторных иммуноглобулинов, определяемых в слюнной жидкости.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, полость рта, проявления, секреторные иммуноглобулины, обзор литературы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7) и при финансовой поддержке Постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.А03.21.0006.

Для цитирования: Долгих М.А., Болков М.А., Тузанкина И.А., Саркисян Н.Г., Овсепян Н.А. Стоматологические проявления первичных иммунодефицитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 144–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-144-154>.

Oral manifestations of primary immunodeficiencies

Dolgikh M.A.¹, Bolkov M.A.^{1,2}, Tuzankina I.A.^{1,2}, Sarkisyan N.G.^{1,2}, Hovsepyan N.A.¹

¹Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)
106, Pervomayskaya Str., Ekaterinburg, 620049, Russian Federation

✉ Тузанкина Ирина Александровна, e-mail: ituzan@yandex.ru.

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin”
19, Mira Str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

ABSTRACT

To understand the current state of the issue of dental manifestations of primary immunodeficiencies, foreign literature on the problem has been analyzed. The article describes the dental manifestations of many primary immunodeficiencies, which can be both secondary and major symptoms. The article presents the data on the following syndromes: severe combined immunodeficiency, hyper IgE, Wiskott – Aldrich, DiGeorge, deficiency of STIM1 and ORAI1, NEMO deficiency and IκBα deficiency, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, hyper IgM, selective IgA deficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome, autoimmune polyendocrine syndrome type 1, Chediak – Higashi syndrome, CD70 deficiency, severe congenital neutropenia syndromes, leukocyte adhesion deficiency, localized aggressive periodontitis, Papillon – Lefevre syndrome, chronic mucocutaneous candidiasis, Marshall syndrome, hyper IgD syndrome, Aicardi – Goutières syndrome type 7, cherubism syndrome, CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne), chronic recurrent multifocal osteomyelitis, periodontal Ehlers – Danlos syndrome, and C1 inhibitor deficiency. The role of secretory immunoglobulins of salivary fluid is described.

Key words: primary immunodeficiencies, oral cavity, manifestations, secretory immunoglobulins, literature review.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the state order of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (topic No. AAAA-A18-118020590108-7) as well as by the decree of the Russian Federation Government No. 211, contract No. 02.A03.21.0006.

For citation: Dolgikh M.A., Bolkov M.A., Tuzankina I.A., Sarkisyan N.G., Hovsepyan N.A. Oral manifestations of primary immunodeficiencies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 144–154. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-144-154>.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение развития и болезни зубов, тканей пародонта и всей челюстно-лицевой области составляют значительную часть комплекса симптомов, часто встречающихся при первичных иммунодефицитах. Несмотря на это, в практическом здравоохранении стоматологические проявления часто недооцениваются, что приводит к ошибочной тактике врачей и к удлинению сроков диагностики. Принято считать, что предрасположенность к бактериальной инвазии, дисрегуляция цитокинов, системные воспалительные процессы и некротические изменения могут приводить к ранней манифестации поражений тканей полости рта. Стоматологические проявления иммунопатологии требуют особой осведомленности, необходимой для своевременного выявления иммунозависимой патологии [1].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Для большинства иммунодефицитных состояний, независимо от их природы, характерны

проявления в ротовой полости в виде инфекций, самой частой из которых является грибковая инфекция, в частности кандидоз, который может быть первым, а зачастую и единственным признаком иммунодефицита. Кроме кандидозной инфекции, для комбинированных иммунодефицитов характерны вирусные поражения тканей полости рта в виде язвенного стоматита, но, как правило, это не главное проявление комбинированных иммунодефицитов [2].

Стоит иметь в виду «мягкие» формы тяжелых комбинированных иммунодефицитов, так называемый leaky SCID. «Мягкий» фенотип такой тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) или иных форм иммунодефицитов затрудняет постановку правильного диагноза и приводит к ошибочной терапевтической тактике: пациент длительное время наблюдается разными специалистами, в том числе стоматологами, а к иммунологам попадает уже тогда, когда «окно» терапевтических возможностей упущено.

Однако многие «мягкие» формы первичных иммунодефицитов могут иметь ту же генетиче-

скую природу и патогенез, что и тяжелые формы, например ТКИН и им подобные, а значит, несмотря на «мягкий» фенотип, они требуют соблюдения тех же принципов лечения и стратегии долговременных терапевтических вмешательств.

Одна из групп, заслуживающая внимания, – комбинированные первичные иммунодефициты (ПИД), ассоциированные с синдромальными проявлениями. Так, по данным А.С. О’Connell и соавт., а также D.L. Domingo и соавт., у большинства лиц с гипер-IgE синдромом, относящемуся к этой группе, может наблюдаться персистенция молочных зубов, что предопределяет задержку прорезывания постоянных зубов или возникновение двойных рядов зубов [3, 4]. Многорядный рост зубов и их ретенция приводят к неправильному прикусу, что ведет к плохой гигиене полости рта и увеличению риска болезни пародонта.

A.F. Freeman и соавт. сообщили, что большая часть пациентов с гипер-IgE имеют патологию твердого нёба в виде неравномерного фиброзного утолщения по средней линии, иногда окруженного канавками или щелевидными складками [5]. Еще более распространенными являются особенности поражения языка, состоящие из поверхностных канавок различной глубины, которые могут быть локализованы или распределены по всей поверхности языка. У таких пациентов наиболее значительным проявлением является глубокая срединная трещина языка, которая может иметь или не иметь вышележащий тканевой лоскут. На губах и щеках поражение слизистой оболочки состоит из поверхностных трещин и кератических борозд, пятен или бляшек, некоторые из них могут напоминать лишеноидные образования.

L. Esposito и соавт. по результатам 6-летнего наблюдения за шестью пациентами (8–39 лет) с данным синдромом выявили высокую восприимчивость к кариесу и микотическим инфекциям полости рта, недостаточный поперечный диаметр нёба, а также патологию слизистой в виде бляшек и трещин, обычно расположенных на языке и на нёбе [6].

Таким образом, гипер-IgE синдром – один из тех первичных иммунодефицитов, при котором стоматологические симптомы имеют характерные особенности и часто помогают верификации диагноза.

Другим синдромом из этой группы является синдром Вискотта – Олдрича. В 2008 г. S.R. Sujatha и B. Almas описали клинический семейный случай патологии у двух братьев 4 и 6 лет, у которых помимо типичных проявлений данного синдрома наблюдались петехии на сли-

зистой щек (у младшего) и деснах (у старшего), а также кровотечения десен при зондировании зубов стоматологом [7]. У старшего брата была выявлена повышенная склонность к кариесу, а у младшего – склонность к спонтанным кровотечениям десен, которые купировали топическим применением вяжущей краски для десен. Спонтанное кровотечение и кровотечение при легкой провокации во время клинического обследования были отмечены у обоих братьев. После проведения трансфузии тромбоцитов десневое кровотечение и носовое кровотечение прекращались.

Для синдрома Ди Джорджи дефекты в челюстно-лицевой области являются наиболее известными: дефекты твердого нёба, в частности расщелина, а также микростомия и микрогнатия. При данном синдроме описаны гипотонус оральной мускулатуры, а также нарушение потока слюны. Учитывая известный патогенез синдрома, можно предположить, что обнаруживаемый при синдроме Ди Джорджи дефект эмали связан с гипокальциемией и может приводить к более высокой частоте кариеса [8]. Однако этому противоречат данные исследований, проведенных H. Nordgarden и соавт. в 2012 г. в Норвегии [9]. Были обследованы 50 пациентов (лиц женского пола, средний возраст 10 лет ($1,5 \pm 44$) лет) с синдромом Ди Джорджи. Клиническими и рентгенологическими методами исследовано 1 148 зубов. Это позволило выявить гипоминерализацию эмали, гипоплазию и адентию (врожденное отсутствие зубов) на ортопантомограммах.

Выяснилось, что у 15% обследованных наблюдалась адентия зубов. Эмалевые нарушения имели 66% пациентов, 26,0% зубов. Из числа обследованных 12 человек (24,0%) и 215 зубов (18,7%) имели гипоминерализацию, а четыре человека (8,0%) и 86 зубов (7,5%) – гипоплазию эмали. Оба типа нарушений наблюдались у 17 участников (34,0%), но редко они встречались на одном зубе. Только два зуба (0,17%) имели оба типа нарушений. Гипоминерализация выявлялась в два раза чаще в постоянных зубах, чем в молочных. Не было выявлено никаких серьезных корреляций между гипопаратиреозом или гипокальциемией и нарушениями эмали. Пациенты с врожденными аномалиями сердца имели меньшее количество эмалевых нарушений и гипоминерализаций в коренных зубах, чем те, у кого врожденных аномалий сердца не выявлено.

Относительно подверженности кариесу пациентов с синдромом Ди Джорджи показателен клинический случай девочки с плохим гигиеническим состоянием полости рта, при котором,

кроме готического нёба и микрогнатии, наблюдались абсцессы двух коренных зубов и кариес всех молочных зубов. После консультации с кардиологом было принято решение не применять антибиотики, и все лечение проводилось препаратами топического применения, без локальной анестезии. После обработки корневых каналов и удаления некротизированных тканей проводилось восстановительное лечение и герметизация фиссур, что привело к долгосрочному клиническому эффекту. Был сделан вывод о том, что частые инфекции при синдроме Ди Джорджи оказывают негативные воздействия на зубы, которое усугубляет неудовлетворительная гигиена полости рта, что подтверждается как исследованиями других авторов, так и нашими собственными наблюдениями [10–15].

Дефицит STIM1 и дефицит ORAI1 – комбинированные иммунодефициты, приводящие к нарушению активации кальциевых каналов не только в клетках мускулатуры, но и в иммунных клетках, вследствие чего активация лимфоцитов и нормальное функционирование иммунной системы затруднены. Указанные синдромы характеризуются рецидивирующими инфекциями, аутоиммунной активностью, врожденной миопатией (в том числе отсутствием рефлекса радужки на свет) и эктодермальной дисплазией. Дефект эмали при этих синдромах выявляется с появления самых первых зубов. Гипокальцификационный тип несовершенного амелогенеза, т.е. дефект эмали вследствие дефицита кальция, приводит к тому, что через тонкий слой эмали просвечивает цвет мягкого дентина, а зубы приобретают болезненную чувствительность. Изнурительный характер болей при этих дефектах требует интенсивного комплексного лечения зубов [16].

При синдромах ПИД с ангидротической эктодермальной дисплазией (дефицит NEMO и дефицит IκBα) ярким симптомом является коническая форма зубов. Такая дисплазия может сочетаться с адентией. Кроме того, дети с этими синдромами страдают от алопеции, отсутствия потоотделения, а также восприимчивы к различным бактериальным инфекциям [17].

ПИД С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ

Иранские исследователи G. Meighani с соавт. в конце 2011 г. опубликовали данные 7-летнего наблюдения за 33 пациентами с преимущественными дефектами антителообразования, среди которых 21 был с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), восемь человек – с

X-сцепленной агаммаглобулинемией и четыре – с гипер-IgM синдромом [18]. При сравнении клинических проявлений с контрольной группой (66 пациентов, 54 мальчика и 12 девочек в сопоставимой возрастной группе детей без этой патологии, $(12,12 \pm 4,9)$ лет) выявились следующие достоверные отличия.

По данным G. Meighani, у пациентов с дефектами антителообразования в полости рта в 38,7% случаев наблюдались афтозные поражения, что на 16,7% больше, чем в контрольной группе ($p = 0,033$), герпес на слизистой в 48,4% (против 3% в контрольной группе, $p < 0,001$), чаще выявлялись кандидоз (32,3% против 4,5%, $p = 0,002$) и тонзиллит (35,5 против 6,1%, $p = 0,006$), а также гингивит (50% против 18,2%, $p = 0,002$) и прочие дефекты слизистой (54,8% против 6,1%, $p < 0,001$). Более того, зубной камень также выявлялся значительно чаще, чем в контрольной группе (51,6% против 18,2%, $p = 0,005$). Согласно результатам этого исследования, различия между различными типами ПИД с преимущественными дефектами антителообразования нет, но у всех пациентов с дефицитом антител наблюдался более высокий уровень всех проявлений стоматологической патологии по сравнению со здоровыми людьми.

В 2016 г. Karin Sá Fernandes и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования уровня слюнных иммуноглобулинов и здоровья полости рта у 51 пациента с ОВИН и 50 пациентов из контрольной группы [19]. Ожидается, что частота кариеса и гингивита была выше в группе ОВИН, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), как и индекс КПУ (индекс, основанный на подсчете пораженных, отсутствующих и залеченных зубов, 10,51 против 4,68). Однако гипоплазия эмали, сухость во рту, географический язык, травматические язвы и рецидивирующий афтозный стоматит наблюдались у лиц обеих групп, и не было никакой разницы в темпах развития этих расстройств между группой ОВИН и контрольной группой обследуемых. В том же исследовании при сравнении пациентов из группы ОВИН, употребляющих и не употребляющих антибиотики, было подтверждено, что статистической корреляции между использованием антибиотиков и отсутствием периодонтита у этих пациентов не было ($p > 0,05$).

Такой дефект антителообразования, как селективный дефицит IgA, в 85–90% случаев протекает бессимптомно [20]. Впервые данная патология была описана у пациента с атаксией-телеангиоэктазией в 1961 г., но генетическая природа и патогенез окончательно не выявлены до настоящего

времени [21]. Поскольку секреторный IgA (SIgA) играет протекторную роль при инвазии микроорганизмов на поверхностях слизистой оболочки, принято считать, что IgA-дефицитные субъекты восприимчивы к заболеваниям пародонта и стоматологическим проявлениям. Однако множество исследований на эту тему доказывают, что селективный дефицит IgA, за редкими исключениями, не ассоциируется со стоматологической патологией [22–26]. Так, например, в 2017 г. L. Azzi и соавт. была описана 7-летняя пациентка с симметричным двусторонним язвенным гингивитом в области верхних молочных моляров, однако на фоне дефектов со стороны желудочно-кишечного тракта [27]. Также Tar Ildiky и соавт. выявили у детей с селективным дефицитом IgA повышенный риск развития кариеса, но тяжесть нарушений слизистой и тканей пародонта была сопоставима с популяционной частотой встречаемости патологии [28]. Относительно необходимости измерения SIgA в ротовой полости, J. Nikfarjam и соавт. сделали вывод о том, что отсутствие существенных различий в стоматологических проявлениях между IgA-дефицитными субъектами и здоровыми пациентами может объясняться результатом компенсаторного увеличения IgG и, в особенности, IgM слюны (что подтверждалось и ранее) или других неиммунологических факторов защиты в слюне [25, 29, 30]. Таким образом, нет необходимости оценивать IgA и SIgA у всех пациентов с поражением зубов и слизистой ротовой полости, более информативными оказываются исследования других факторов.

Относительно роли секреторных иммуноглобулинов, оцениваемых в слюнной жидкости, и влияния их дефицита на здоровье полости рта данных накоплено недостаточно. Известно, что в отличие от сывороточных иммуноглобулинов, большинство слюнных иммуноглобулинов не действуют как опсонизирующие агенты. Слюнные антитела IgG, IgM и IgA могут влиять на микробиоту рта, препятствуя их адгезии или ингибируя бактериальный метаболизм [31].

В упомянутом выше исследовании 2016 г. K.S. Fernandes и соавт. не обнаружили статистически значимой разницы между уровнями слюнных иммуноглобулинов и кариесом ($p > 0,05$) или между уровнями слюнных иммуноглобулинов и болезнями пародонта ($p > 0,05$). Многие из пациентов с пониженным уровнем IgA и IgM в слюне показали хорошее состояние полости рта, тогда как другие пациенты с ОВИН с большей вероятностью имели кариес и болезни пародонта,

несмотря на более высокие уровни иммуноглобулинов в слюне.

Тогда же было выявлено, что титры секреторных IgA и IgM в слюне были ниже в группе ОВИН, чем в контрольной группе, однако титры IgG, определяемые в слюне, были одинаковыми как у пациентов с ОВИН, так и в контрольной группе.

ПИД С ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИЕЙ

Различные формы аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS) часто сопровождаются поражением полости рта. По данным М. Рас и соавт., у всех наблюдаемых ими пациентов с ALPS определялись кариозные полости и гингивит, неудовлетворительный гигиенический уровень тканей полости рта [32]. У шести из семи исследуемых также отмечались язвы слизистой рта. В двух из них гингивит оценивался как тяжелый (с покраснением, отеком и спонтанным кровотечением десны), в другом – мягким. Связь между гематологическими и иммунными расстройствами и состоянием здоровья слизистой оболочки полости рта и десной наблюдалась у всех, кроме одного пациента. У пациентов с ALPS отмечали бледную слизистую оболочку рта, гладкий язык, рецидивирующие язвы слизистой оболочки и гингивит с кровотечением. Начало стоматологических симптомов сопровождалось ухудшением общего состояния здоровья и наличием местных причинных факторов.

При синдроме АРЕСЕС (аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа) в полости рта кроме кандидоза – характерного признака иммунодефицита, обнаруживается гипоплазия эмали. В целом пациенты с АРЕСЕС характеризуются высокой распространенностью заболеваний пародонта, кариеса, эрозий слизистой и дефектов эмали. Дефект эмали может прогрессировать независимо, как следствие гипоплазии эмали, так и быть связанным с историей системных болезней в период развития зубов [33]. При том гипоплазия эмали наблюдается вне зависимости от наличия кандидоза [34].

При синдроме Чедиака – Хигаши, иммунодефиците, который обычно ассоциируется с альбинизмом, доказана роль влияния гена *LYST* на рецепторы TLR-2 и TLR-4 в фибробластах десны, что приводит к дисрегулируемому иммунореспонсивному ответу и агрессивному пародонтиту. Степень пародонтита зависит от тяжести фенотипа синдрома [35]. В качестве примера типичной стоматологической патологии при синдроме Чедиака – Хигаши можно привести иссле-

дование А. Khocht. У мальчика 13 лет в полости рта отмечались чрезмерная подвижность зубов, отек десен и кровоточивость, при зондировании глубина пародонтальных карманов определялась более 10 мм. Рентгеновское исследование показало существенную убыль костной ткани, также были отмечены области депигментации кожи [36]. При этом синдроме нередко ранние потери зубов детьми и подростками, поэтому сохранение зубов зависит от тесного взаимодействия со стоматологом [37, 38].

В качестве примера дифференциальной диагностики с аутовоспалительными синдромами можно привести случай периодической лихорадки у мальчика 1,5 лет, у которого длительные эпизоды лихорадки сопровождались тонзиллитом, аденопатией и спленомегалией, а с появлением зубов осложнились множественным кариесом. В этом случае причиной явился дефицит CD70 (лиганд для CD27) и, как следствие, персистирующая ВЭБ-инфекция [39].

Еще одна группа в классификации – врожденные дефекты числа и функций фагоцитов. При тяжелой врожденной нейтропении (SCN) пародонтит, несмотря на стандартную медицинскую и стоматологическую помощь, – частое осложнение, усугубляющее общее состояние пациента. Мутации в гене нейтрофильной эластазы (дефицит ELANE) связаны с более тяжелыми фенотипами нейтропении и пародонтита, что связывают с повышением IL-1 β в жидкости десневой борозды [40].

Дефекты адгезии лейкоцитов (LAD-синдромы) обычно характеризуются рецидивирующими, часто тяжелыми бактериальными или грибковыми инфекциями и отсроченным отрывом пуповины, омфалитом. Инфекции чаще всего поражают кожу и поверхность слизистой оболочки. Отсутствие образования гноя в месте инфицирования является важной особенностью, которая может указывать на недостаточность адгезии лейкоцитов. У людей с более мягкой формой LAD-синдромов на первый план могут выступать тяжелые пародонтиты на фоне менее серьезных инфекций [41–44]. Подчеркивается, что основной причиной достаточно тяжелых и сложных в лечении пародонтитов являются не инфекции, а повышенный воспалительный ответ [44].

Локализованный агрессивный (ювенильный) пародонтит, который может дебютировать в раннем возрасте, связывают с дефектом формилового пептидного рецептора 1 (FPR1). Не только мутация гена *FPR1*, которая включена в классификацию первичных иммунодефицитов, но

и некоторые его полиморфизмы (-12915C> T, -10056T> C, -8430A> G, 301G> C и 546C> A) связывают с тяжелым торпидным течением локализованного агрессивного пародонтита [45].

Синдром Папийона – Лефевра, причиной которого является мутация гена *CTSC*, характеризуется ладонно-подошвенной кератодермией, сопровождающейся пародонтитом с ранним дебютом. В детстве вслед за псориазиформным гиперкератозом возникает выраженный гингивит, который быстро прогрессирует, переходя в пародонтит с лизисом кости альвеолярных отростков и ранней потерей молочных зубов [46–48].

Принято считать, что при синдроме Папийона – Лефевра воспалительный процесс в тканях парадонта связан с постоянной рециркуляцией и накоплением гиперактивных нейтрофилов наряду с уменьшенной антимикробной способностью, что приводит к локальному разрушающему хроническому воспалительному циклу и прогрессирующему лизису десны и костной ткани [49].

У пациентов с хронической гранулематозной болезнью в некоторых случаях наблюдаются стоматологические симптомы, такие как афты и язвы слизистой, тяжелые гингивиты, пародонтиты, в том числе на слизистой в непосредственном контакте с зубной налетом, гипоплазия эмали, кандидоз ротовой полости, гранулематозный мукозит верхней губы и мягкого нёба, географический язык [50]. Однако многие из проявлений связывают с эффектом иммуносупрессивной терапии.

Можно сделать вывод о том, что тяжелые, торпидные к лечению пародонтиты всегда должны настораживать врача в отношении дефектов фагоцитоза и первичных иммунодефицитов в целом.

ДЕФЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Синдром хронического кожно-слизистого кандидоза встречается при многих первичных иммунодефицитах, но как самостоятельный синдром его связывают с врожденным дефектом молекул IL-17A/C/F и рецепторов к ним. Кандидоз при данных синдромах, кроме ротовой полости, поражает все слизистые и кожные покровы [51].

При синдроме активации STAT1 кожно-слизистый кандидоз сочетается с различными грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями, дефицит *CARD9*, помимо кандидоза слизистых, приводит к инвазивным грибковым инфекциям [52–55].

Одновременное поражение кандидозом и микобактериозом характерно для мутации гена *RORC* [56].

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ

Рецидивирующий афтозный стоматит на фоне периодической лихорадки является самым ярким признаком синдрома Маршалла (PFAPA) [57–60]. При этом аутовоспалительном синдроме до настоящего времени отсутствует однозначно охарактеризованный генетически этиологический фактор [61]. При тяжелом течении PFAPA у детей проводят тонзиллэктомию, которая, тем не менее, не является гарантом постоянной ремиссии [59, 62].

В исследованиях пациентов с гипер-IgD синдромом (HIDS) разные авторы отмечают лимфаденопатию, в том числе шейной области, сопровождающую язвенные поражения слизистой оболочки полости рта [63, 64].

Для синдрома Айкарди – Гутьереса 7-го типа, иначе синдрома Синглтона – Мертена, характерны задержка выпадения молочных зубов и прорезывания постоянных, формирование укороченного корня зуба, раннее начало болезни пародонта. Нарушение минерализации приводит к резорбции корней и резорбции альвеолярной кости, а в дальнейшем к выпадению зубов [65].

При аутосомно-доминантной мутации *SH3BP2* возникает синдром херувизма. Симметричное увеличение верхней и нижней челюстей, вследствие дегенеративных изменений костной ткани челюстей, является первым проявлением этого заболевания в детском возрасте. Большинство случаев херувизма регрессируют после пубертатного периода [66, 67]. Херувизм может быть не только самостоятельным синдромом, но и симптомом разных врожденных заболеваний, поэтому при его выявлении требуется обращение к генетику и иммунологу [68, 69].

Редкие стоматологические проявления выявлены у африканской девочки с синдромом CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией). Кроме низкорослости, дистрофии мягких тканей рук и ног, эритематозной кожной сыпи и гепатоспленомегалии, стоматологи отметили генерализованную микроденитию и остеопению челюстей. Наблюдаемые кариозные поражения зубов объяснялись плохим гигиеническим состоянием полости рта [70].

При синдроме PAPA или PASH (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне) из-за вовлечения височно-нижнечелюстного сустава в процессы системного воспаления могут возникать его перманентная деформация и микрогнатия [71]. Редко описывают проявления афтозного стоматита [72]. В 2016 г. описан случай PAPA синдрома с анкилозом височно-челюстного сустава.

Утверждается, что патогенез анкилоза до конца не ясен. Среди причин указываются первичная травма и инфекционное осложнение гидраденита [73].

При хроническом рецидивирующем мультифокальном остеомиелите (CRMO) могут поражаться кости лицевого скелета, в том числе верхней и нижней челюстей. Тем не менее остеомиелит челюстей – не частое проявление CRMO [74]. Описано несколько частных случаев, в основном у девочек [75–77]. Специальное исследование CRMO среди педиатрических пациентов, как и данные общего анализа по разным возрастам, подтверждают большую тенденцию к CRMO у женского пола [74, 77]. Указывается, что на панорамных рентгенограммах остеомиелит челюстей при CRMO можно ошибочно принять за фиброзную дисплазию, хронический диффузный склерозирующий остеомиелит или оссифицирующий периостит [74].

Е.-О. Glocker и D. Kotlarz в своих исследованиях EO-IBD (Early-Onset Inflammatory Bowel Disease) описали язвы в полости рта [78, 79].

В международном исследовании 158 пациентов с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором TNF (TRAPS), было выявлено 15 человек с явлениями афтозного стоматита, у 41 обнаружилась шейная лимфаденопатия [80, 81].

В целом генерализованная лимфаденопатия, в особенности шейная, является частым проявлением аутовоспалительных синдромов у пациентов детского и подросткового возраста, но может встречаться и у некоторых взрослых пациентов [82].

ДЕФИЦИТ КОМПЛЕМЕНТА

Периодонтальный синдром Элерса – Данло (pEDS), причиной которого являются мутации C1r и C1s компонентов комплемента, сопровождается ранним пародонтитом, гипермобильностью суставов и поражением кожи [83]. Для синдрома характерны обширное воспаление десен в ответ на мягкое накопление зубного налета и ранний дебют пародонтита. В исследовании 2016 г. среди 107 пациентов из 19 семей пародонтит присутствовал у 99% взрослых. Медиана возраста первой потери постоянного зуба – 14 лет (диапазон (2 ± 35) лет). У одного взрослого (24 года) не было пародонтита, но отмечалась «экстремальная» рецессия десны. Рецессия десны была диагностирована у 98% пациентов, причем выраженная нехватка прикрепленной десны, вызывающей хрупкость полости рта, была уникальной структурной десневой аномалией [84].

Дефицит C1-ингибитора комплемента (на-

следственный ангионевротический отек) может протекать с отеком слизистой рта и гортани, но гораздо важнее врачам и пациентам помнить не о возможных стоматологических проявлениях этого синдрома, а о профилактике отеков перед посещением стоматолога, поскольку стоматологические манипуляции могут стать триггером отека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повторные воспаления тканей пародонта, афты, дисплазии зубов или множественный кариес могут быть первыми симптомами первичного иммунодефицита и должны учитываться при дифференциальной диагностике педиатром или врачом любого другого профиля. Это указывает на необходимость тесного сотрудничества стоматологов, иммунологов и гематологов для раннего выявления болезни, обусловленной врожденными ошибками иммунитета, и своевременного проведения патогенетически обусловленной терапии, имеющей системную направленность, зачастую носящую характер пожизненной заместительной терапии или требующую проведения радикальных мер, например трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Вопреки прежним мнениям о редкости и фатальности первичных иммунодефицитов, накопленный опыт и современные исследования меняют представление о вариабельности и степени тяжести проявлений врожденных ошибок иммунитета. Пациент с первичным иммунодефицитом может оказаться на приеме у стоматолога, не зная своего основного диагноза, и осведомленность врача может помочь выявить болезнь. В то же время, постоянно наблюдаясь у гематолога или иммунолога, не нужно игнорировать стоматологические приемы как необходимый фактор для улучшения качества жизни пациента. Склонность клиницистов к поиску причины инфекционных осложнений в основном диагнозе играет против пациента, поскольку основная профилактика инфекций полости рта при многих первичных иммунодефицитах – адекватная гигиена, которой пренебрегают большинство пациентов.

Необходимость использования общего знания и единого подхода с учетом характера фенотипических проявлений, как типичных, включая стоматологические, так и атипичных, позволит сократить период проведения диагностического пути, своевременно использовать возможности для патогенетической коррекции врожденной патологии иммунитета, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов и пред-

упредить летальные исходы в случае применения неэффективных методов терапии и несвоевременного оказания помощи. Общий взгляд как на типичные клинические, так и на стоматологические проявления патологии облегчает точный диагноз и способствует соответствующему стоматологическому лечению потенциально летальных состояний, улучшая качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szczawinska-Poplonyk A. et al. Oral manifestations of primary immune deficiencies in children *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 108 (3): e9–20. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.03.049.
2. Peacock M., Arce R., Cutler C. Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases. *Oral Dis.* 2016; 23 (7): 866–888. DOI: 10.1111/odi.12584.
3. O'Connell A.C. et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000; 89 (2): 177–185.
4. Domingo D.L. et al. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin-E syndrome. *Oral Dis.* 2008; 14 (1): 73–81. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2007.01363.x.
5. Freeman A.F., Domingo D.L., Holland S.M. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis.* 2009; 15 (1): 2–7. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01463.x.
6. Esposito L. et al. Hyper-IgE syndrome: dental implications. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012; 114 (2): 147–153. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.04.005.
7. Reddy S.S., Binnal A. Wiscott Aldrich syndrome with oral involvement: A case report. *J. Dent. Child.* 2011; 78 (1): 49–52.
8. Toka O. et al. Dental aspects in patients with DiGeorge syndrome. *Quintessence Int. Berl. Ger.* 1985. 2010; 41 (7): 551–556.
9. Nordgarden H. et al. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol. Scand.* 2012. 70 (3): 194–201. DOI: 10.3109/00016357.2011.629624.
10. Kulan P., Pekiner F.N., Akyuz S. Oral manifestation and dental management of catch 22 syndrome. *Marmara Dental Journal.* 2013; 1 (1): 46–48.
11. Sullivan K.E. et al. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998; 86 (2): 141–146.
12. Gordon S.M., Dionne R.A., Snyder J. Dental fear and anxiety as a barrier to accessing oral health care among patients with special health care needs. *Spec. Care Dent.* 1998; 18 (2): 88–92.
13. Matevosyan N.R. Oral health of adults with serious mental illnesses: a review. *Community Ment. Health J.* 2010; 46 (6): 553–562. DOI: 10.1007/s10597-009-9280-x.

14. Klingberg G., Hallberg U., Oskarsdyttir S. Oral health and 22q11 deletion syndrome: thoughts and experiences from the parents' perspectives. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2010; 20 (4): 283–292. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2010.01052.x.
15. Долгих М.А. и др. Распространенность кариеса у детей с ошибками иммунитета. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2018; 4: 56–58. [Dolgikh M.A. et al. Prevalence of caries in children with impaired immunity. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2018; 4: 56–58. (in Russ.).]
16. Feske S., Picard C., Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 2010; 135 (2): 169–182. DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.011.
17. Picard C., Casanova J.-L., Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (3): 490–497. DOI: 10.1128/CMR.00001-11.
18. Meighani G. et al. Oral and dental health status in patients with primary antibody deficiencies. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 10 (4): 289–293. DOI: 010.04/ijaai.289293.
19. Fernandes K.S. et al. Salivary immunoglobulins in individuals with common variable immunodeficiency. *Braz. Dent. J.* 2016; 27 (6): 641–645. DOI: 10.1590/0103-6440201601096.
20. Yel L. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (1): 10–16. DOI: 10.1007/s10875-009-9357-x.
21. Thieffry S. et al. Ataxiatelangiectasis (7 personal cases). *Rev. Neurol. (Paris).* 1961; 105: 390–405.
22. Lakhanpal S. et al. Evidence for linkage of IgA deficiency with the major histocompatibility complex. *Mayo Clin. Proc.* 1988; 63 (5): 461–465.
23. Wang N., Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12 (6): 602–608. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283594219.
24. Yazdani R. et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (11): 1245–1254. DOI: 0.1586/1744666X.2015.1081565.
25. Norhagen E.G. et al. Immunoglobulin levels in saliva in individuals with selective IgA deficiency: Compensatory IgM secretion and its correlation with HLA and susceptibility to infections. *J. Clin. Immunol.* 1989; 9 (4): 279–286.
26. Kiykim A. et al. Comparison of oral microflora in selective IgA deficiency and X linked agammaglobulinemia cases with control group. *Turk Pediatri Arsivi.* 2013; 48: 204–209. DOI: 10.4274/tpa.438.
27. Azzi L. et al. Oral manifestations of selective IgA-deficiency: review and case-report. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2017; 31 (2. Suppl. 1): 113–117.
28. Tar I. et al. Oral and dental conditions of children with selective IgA deficiency. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 33–36.
29. Engström G.N. et al. Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J. Periodontol.* 1992; 63 (12): 984–989.
30. Nikfarjam J. et al. Oral manifestations in selective IgA deficiency. *Int. J. Dent. Hyg.* 2004; 2 (1): 19–25.
31. Van Nieuw Amerongen A., Bolscher J.G.M., Veerman E.C.I. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004; 38 (3): 247–253.
32. Pac M. et al. Recurrent oral inflammation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J. Pediatr. Sci.* 2014; 6: e 211. DOI: 10.17334/jps.49665.
33. McGovern E. et al. Oral health in autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED). *Eur. Arch. Paediatr. Dent. Off. J. Eur. Acad. Paediatr. Dent.* 2008; 9 (4): 236–244.
34. Ahonen P. et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322 (26): 1829–1836.
35. Thumbigere Math V. et al. Periodontitis in Chédiak–Higashi syndrome: An altered immunoinflammatory response. *JDR Clin. Transl. Res.* 2018; 3 (1): 35–46. DOI: 10.1177/2380084417724117.
36. Khocht A. et al. Periodontitis associated with Chédiak–Higashi syndrome in a young African American male. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2010; 12 (2): 49–55.
37. Delcourt-Debruyne E.M., Boutigny H.R., Hildebrand H.F. Features of severe periodontal disease in a teenager with Chédiak–Higashi syndrome. *J. Periodontol.* 2000; 71 (5): 816–824.
38. Bailleul-Forestier I. et al. Generalized periodontitis associated with Chédiak – Higashi syndrome. *J. Periodontol.* 2008; 79 (7): 1263–1270. DOI: 10.1902/jop.2008.070440.
39. Caorsi R. et al. CD70 deficiency due to a novel mutation in a patient with severe Chronic EBV Infection Presenting As a Periodic Fever. *Front. Immunol.* 2018; 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02015.
40. Ye Y. et al. Mutations in the ELANE gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia. *J. Clin. Immunol.* 2011; 31 (6): 936–945. DOI: 10.1007/s10875-011-9572-0.
41. Roberts M., Atkinson J. Oral manifestations associated with leukocyte adhesion deficiency: a five-year case study. *Pediatr. Dent.* 1990; 12: 107–111.
42. Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) syndromes. *Orphanet Encycl.* 2005; (5): 1–4.
43. Dababneh R. et al. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. *J. Periodontol.* 2008; 79 (4): 764–768. DOI: 10.1902/jop.2008.070323.
44. Hajishengallis G., Moutsopoulos N.M. Etiology of leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis revisited: not a raging infection but a raging inflammatory response. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014; 10 (8): 973–975. DOI: 10.1586/1744666X.2014.929944.

45. Zhang Y. et al. Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. *Genes Immun.* 2003; 4 (1): 22–29.
46. Khan F.Y., Jan S.M., Mushtaq M. Papillon – Lefèvre syndrome: Case report and review of the literature. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012; 16 (2): 261–265. DOI: 10.4103/0972-124X.99273.
47. Sharma A., Kaur G., Sharma A. Papillon – Lefevre syndrome: A case report of 2 affected siblings. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013; 17 (3): 373–377. DOI: 10.4103/0972-124X.115643.
48. Sreeramulu B. et al. Papillon – Lefèvre syndrome: clinical presentation and management options. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2015; 7: 75–81. DOI: 10.2147/CCIDE.S76080.
49. Roberts H. et al. Characterization of neutrophil function in Papillon – Lefèvre syndrome. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100 (2): 433–444. DOI: 10.1189/jlb.5A1015-489R.
50. Oveisi M., Barzilay O., Hanafi A. Periodontal disease in immunodeficient patients: Clinical guidelines for diagnosis and management. *Int. Dent. J. Stud. Res.* 2015; 3 (2): 93–104.
51. Wang X., van de Veerdonk F.L. When the fight against fungi goes wrong. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (2): e1005400. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005400.
52. Lanternier F. et al. Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (6): 1558–1568. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1930.
53. Glocker E.-O. et al. A Homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (18): 1727–1735. DOI: 10.1056/NEJMoa0810719.
54. Drewniak A. et al. Invasive fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. *Blood.* 2013; 121 (13): 2385–2392. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450551.
55. Okada S. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin. Transl. Immunol.* 2016; 5 (12): e114. DOI: 10.1038/cti.2016.71.
56. Okada S. et al. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science.* 2015; 349 (6248): 606–613. DOI: 10.1126/science.aaa4282.
57. Kraszewska-Głomba B., Matkowska-Kocjan A., Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: *A Review of Current Research.* 2015; 5: 563876. DOI: 10.1155/2015/563876.
58. Pascual V. et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (9): 1479–1486.
59. Cattalini M. et al. Basic characteristics of adults with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy Syndrome in Comparison with the typical pediatric expression of Disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 11. DOI: 10.1155/2015/570418.
60. Cantarini L. et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front. Immunol.* 2017; 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01018.
61. Berkun Y. et al. The familial mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 40 (5): 467–472. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.009.
62. Colotto M. et al. PFAPA Syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 223–225.
63. Bader-Meunier B. et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics.* 2014; 128 (1): e152–159. DOI: 10.1542/peds.2010-3639.
64. Drenth J.P., Haagsma C.J., van der Meer J.W. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1994; 73 (3): 133–144.
65. Rutsch F. et al. A Specific IFIH1 gain-of-function mutation causes singleton – Merten syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 96 (2): 275–282. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.014.
66. Papadaki M.E. et al. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7 (Suppl. 1): 6. DOI: 10.1186/1750-1172-7-S1-S6.
67. Meng X.-M., Yu S.-F., Yu G.-Y. Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 34 (4): 350–356.
68. Niranjana B. et al. Non-hereditary cherubism. *J. Oral Maxillofac. Pathol. JOMFP.* 2014; 18 (1): 84–88. DOI: 10.4103/0973-029X.131920.
69. Carvalho Silva E., Carvalho Silva G.C., Vieira T.C. Cherubism: clinicoradiographic features, treatment, and long-term follow-up of 8 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65 (3): 517–522.
70. Roberts T. et al. Candle syndrome: Orofacial manifestations and dental implications. *Head Face Med.* 2015; 11: 38.
71. Tallon B., Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2006; 45 (9): 1140–1143.
72. Smith E.J. et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA Syndrome: A review. *Curr. Genomics.* 2010; 11 (7): 519–527. DOI: 10.2174/138920210793175921.
73. Wargo J.J., Emmer B.T. Systemic Inflammation Gone Awry: PASH Syndrome and Temporomandibular Joint Ankylosis. *Am. J. Med.* 2016; 129 (4): e1–3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.12.019.
74. Jansson A. et al. Classification of Non-Bacterial Osteitis-Retrospective Study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology.* 2007; 46 (1): 154–160.

75. Monsour P.A.J., Dalton J.B. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2010; 39 (3): 184–190. DOI: 10.1259/dmfr/23060413.
76. Rasmussen A.Q. et al. Non-infectious osteomyelitis of the mandible in a young woman: a case report. *J. Med. Case Reports.* 2014; 8: 44. DOI: 10.1186/1752-1947-8-44.
77. Padwa B.L. et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the jaw: clinical, radiographic, and histopathologic features. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 74 (12): 2393–2402. DOI: 10.1016/j.joms.2016.05.021.
78. Glocker E.-O. et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 Receptor. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (21): 2033–2045. DOI: 10.1056/NEJMoa0907206.
79. Kotlarz D. et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012; 143 (2): 347–355. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.045.
80. Stojanov S., Mcdermott M.F. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev. Mol. Med.* 2005; 7 (22): 1–18.
81. Lachmann H.J. et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (12): 2160–2167. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
82. Medrano San Ildefonso M., Bruscas Izu C. Hypergammaglobulinemia D syndrome. *An. Med. Interna Madr. Spain.* 1984. 2000; 17 (4): 213–216.
83. Stewart R.E., Hollister D.W., Rimoin D.L. A new variant of Ehlers-Danlos syndrome: an autosomal dominant disorder of fragile skin, abnormal scarring, and generalized periodontitis. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1977; 13 (3B): 85–93.
84. Kapferer-Seebacher I. et al. Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome Is Caused by Mutations in C1R and C1S, which Encode Subcomponents C1r and C1s of Complement. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (5): 1005–1014. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.019.

Сведения об авторах

Долгих Мария Андреевна, аспирант, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург. ORCID iD 0000-0002-1355-3048.

Болков Михаил Артемович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург. ORCID iD 0000-0003-2763-9907.

Тузанкина Ирина Александровна, д-р мед. наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, гл. науч. сотрудник, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург. ORCID iD 0000-0001-7496-0950.

Саркисян Нарине Гришаевна, канд. мед. наук., науч. сотрудник, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург. ORCID iD 0000-0003-3939-2956.

Овсепян Нарек Андрикович, аспирант, ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург. ORCID iD 0000-0001-9767-1932.

(✉) Тузанкина Ирина Александровна, e-mail: ituzan@yandex.ru

Authors information

Dolgikh Mariia A., Postgraduate Student, IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1355-3048.

Bolkov Mikhail A., PhD, Senior Researcher, IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2763-9907.

Tuzankina Irina A., DM, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Professor, Chief Researcher, IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7496-0950.

Sarkisyan Narine G., PhD., Researcher, IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3939-2956.

Hovsepian Narek A., Postgraduate student, IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9767-1932.

(✉) Tuzankina Irina A., e-mail: ituzan@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.09.2018

Подписана в печать 11.06.2019

Received 17.09.2018

Accepted 11.06.2019