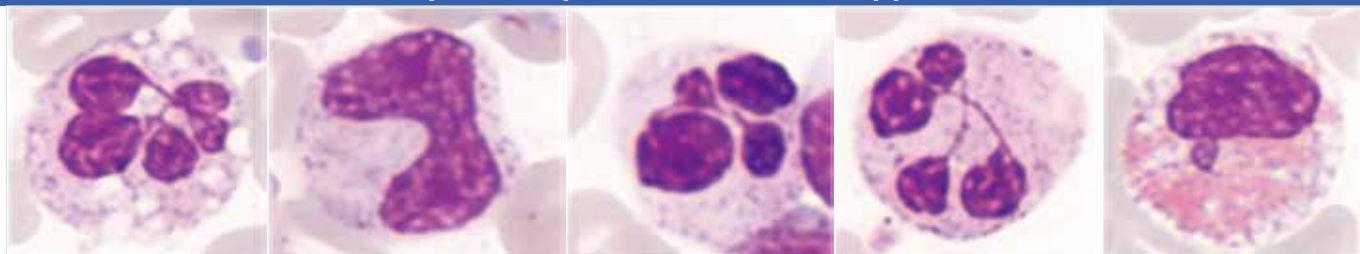


Вопросы гематологий/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 19 | 2020 (приложение)

научно-практический журнал



Морфологические особенности клеток гранулоцитарного роста у пациента с WHIM-синдромом (× 1000).
Из статьи Е.А. Деордиевой и соавт., с. 68

18

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации

Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia

30

Влияние клинко-иммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических инфекций

Influence of clinical and immunophenotypic variants of severe combined immunodeficiency on severity and outcomes of opportunistic infections

39

Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования

The efficacy and safety of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia in pediatric patients with Wiskott–Aldrich syndrome: the results of a retrospective study

68

Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом

Characteristics of a group of patients with WHIM syndrome



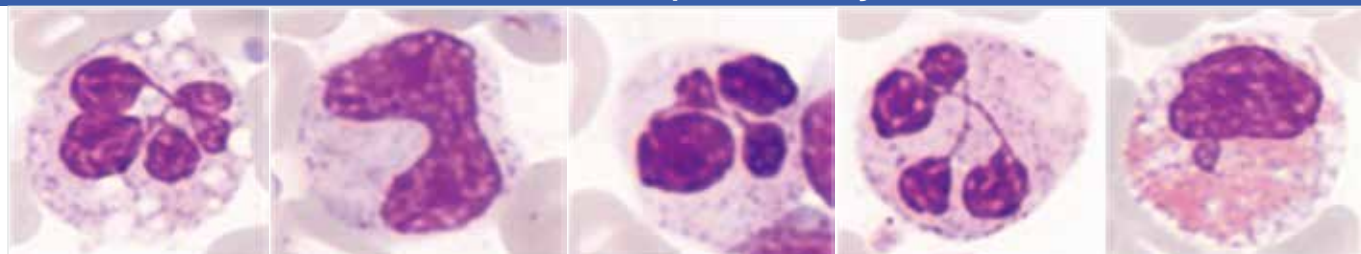
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 19 | 2020 (supplement)

scientific and practical journal



Morphological features of a granulocytic lineage in patient with WHIM syndrome ($\times 1000$). From the article by E.A. Deordieva et al., p. 68

18

Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia

30

Influence of clinical and immunophenotypic variants of severe combined immunodeficiency on severity and outcomes of opportunistic infections

39

The efficacy and safety of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia in pediatric patients with Wiskott–Aldrich syndrome: the results of a retrospective study

68

Characteristics of a group of patients with WHIM syndrome



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children Benefit» and «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology». Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers, Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/authors_en.html in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2020 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: Samory Mashela St., 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год Фондом «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.com/authors_en.html Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/authors_en.html

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право

© 2020 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

D. Rogachev NMRCPOI
Foundation «Science – for Children Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».
Address: Russia, 121357, Moscow, Vereyskaya st., 17-311/1

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 287-6570, extension number 2102

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77-69056
The journal was founded in 2002.

Printing office

LLC «PRINT-M».

The circulation is 3000 copies. The price is free. 6+

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
Фонд «Наука – детям».

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, к. 1

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 287-6570, доб. 2102

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-69056
Журнал основан в 2002 году.

Типография

ООО «ПРИНТ-М».

Тираж 3000 экз. Цена свободная. 6+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 4 | том 19 | 2020 (приложение)



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чикаго, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, DSc, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovsky O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

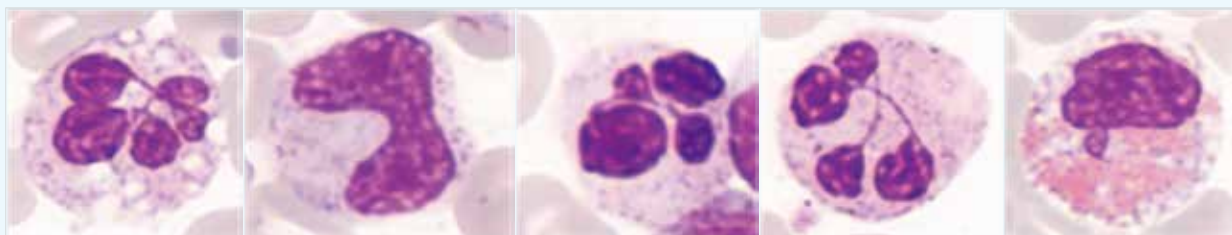
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Содержание

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2020, 19 (4)

Оформление обложки:



Морфологические особенности клеток гранулоцитарного роста у пациента с WHIM-синдромом (× 1000)

Из статьи Е.А. Деордиевой и соавт., с. 68

МАТЕРИАЛЫ III РАБОЧЕГО СОВЕЩАНИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ-ИММУНОЛОГОВ

Перспективы развития клинической иммунологии 14

А.Г. Румянцев

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации 18

А.А. Мухина, И.Н. Абрамова, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова, Н.И. Ильина, А.С. Катрышева, Е.В. Сударикова, С.Б. Зимин, А.А. Корсунский, Л.Ю. Барычева, Л.Т. Кубанова, Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, Г.А. Давлетбаева, Л.Г. Шакирова, Е.М. Грачева, О.С. Селезнева, К.П. Кузьмичева, О.А. Рычкова, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, И.О. Фролова, Е.В. Тимофеева, С.Н. Дурягина, А.В. Горенькова, Е.В. Власова, О.М. Лаба, Н.В. Шахова, А.Ю. Кутлянцева, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

Влияние клинко-иммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических инфекций 30

А.Л. Лаберко, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Г.Г. Солопова, В.В. Бриллиантова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Д.Н. Балашов, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

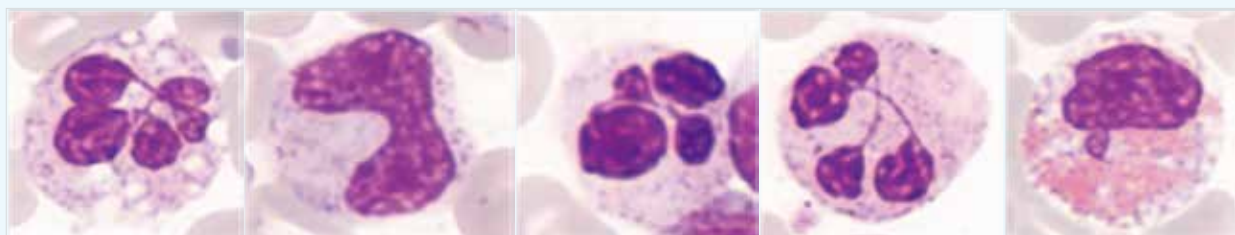
Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования 39

А.Л. Хорева, И.Н. Абрамова, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, С.С. Ларин, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, А.М. Киева, К.А. Воронин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

Характеристика неинфекционных проявлений хронической гранулематозной болезни в группе педиатрических пациентов	50
Д.В. Юхачева, Ю.А. Родина, А.Л. Лаберко, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков, Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Е.А. Кулаковская, Д.Е. Першин, Т.В. Варламова, Е.В. Райкина, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина	
Хромосомные aberrации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами	62
Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Хорева, О.А. Шве́ц, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачёва, А.А. Моисеева, С.П. Хомякова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина	
Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом	68
Е.А. Деордиева, О.А. Шве́ц, А.Л. Лаберко, Д.В. Юхачева, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Е.В. Райкина, К.А. Воронин, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина	
Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра	76
А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева, А.А. Роппельт, Н.Ю. Кан, О.А. Шве́ц, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, А.Л. Хорева, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Н.А. Большаков, А.П. Щербаков, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, В.Ю. Рощин, Д.М. Коновалов, Ю.Н. Ликарь, А.Ю. Щербина	
Гранулематозное поражение кожи как проявление первичного иммунодефицитного состояния у детей	85
О.С. Селезнева, А.Ю. Щербина	
МАТЕРИАЛЫ III РАБОЧЕГО СОВЕЩАНИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ-ИММУНОЛОГОВ	
Тезисы III рабочего совещания аллергологов-иммунологов с международным участием «Первичные иммунодефициты и аутовоспалительные заболевания»	95
Препараты моноклональных антител при аутоиммунных заболеваниях (вопросы безопасности)	96
Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов	
Первичные иммунодефициты. Результаты клинического наблюдения	97
Т.У. Арипова, Г.С. Джамбекова, А.А. Исмаилова	
Клинико-эпидемиологическая картина первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае	97
Л.Ю. Барычева	
Клинико-эпидемиологические особенности аутовоспалительных заболеваний в Республике Крым: описание серии случаев	98
О.В. Жогова, М.М. Костик, Н.В. Лагунова	

Опыт работы иммунологической службы многопрофильного стационара	99
Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, З.Р. Хаматдинова, Г.А. Давлетбаева	
Иммуногенность квадριвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа у здоровых лиц и больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью	100
А.М. Костинова	
Случаи хронической гранулематозной болезни в регистре первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае	102
Л.Т. Кубанова	
Синдром Фишера–Эванса у детей: анализ данных Центра	103
Ж.А. Кузьмина, Н.С. Сметанина	
Ведение наследственного ангиоотека у взрослого пациента: клинический случай	104
Т.В. Латышева, И.А. Манто	
Место таргетной терапии при лечении осложнений первичных иммунодефицитов	105
Ж.Л. Романова	
Применение посттрансплантационного циклофосфамида при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Опыт Российской детской клинической больницы	106
Е.В. Скоробогатова, Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанкова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, А.А. Светачева, О.Л. Благоднравова, Ю.В. Николаева, О.А. Филина	
Роль образовательных программ в повышении выявляемости пациентов с первичными иммунодефицитами на территории Саратовской области	108
Л.В. Скучаева, Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко, И.В. Гамова	
Неоригинальные препараты моноклональных антител в терапии аутоиммунных заболеваний	109
А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов	
Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний	110
М.Б. Хаджиева, Е.В. Калинина, Л.Е. Сальникова, А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина, С.С. Ларин	

Cover design:



Morphological features of a granulocytic lineage in patient with WHIM syndrome (× 1000)

From the article by E.A. Deordieva et al., p. 68

MATERIALS OF THE 3RD WORKING MEETING OF ALLERGISTS-IMMUNOLOGISTS

Prospects for the development of clinical immunology 14

A.G. Rumyantsev

Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia 18

A.A. Mukhina, I.N. Abramova, N.B. Kuzmenko, Yu.A. Rodina, T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, A.M. Kostinova, N.I. Ilyina, A.S. Katrysheva, E.V. Sudarikova, S.B. Zimin, A.A. Korsunskii, L.Yu. Barycheva, L.T. Kubanova, L.R. Kalmetieva, D.D. Proligina, G.A. Davletbaeva, L.G. Shakirova, E.M. Gracheva, O.S. Selezneva, K.P. Kuzmicheva, O.A. Richkova, E.V. Demikhova, V.G. Demikhov, I.O. Frolova, E.V. Tymofeeva, S.N. Duryagina, A.V. Gorenkova, E.V. Vlasova, O.M. Laba, N.V. Shakhova, A.Yu. Kutlyanceva, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev, A.Yu. Shcherbina

Influence of clinical and immunophenotypic variants of severe combined immunodeficiency on severity and outcomes of opportunistic infections 30

A.L. Laberko, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, D.E. Pershin, G.G. Solopova, V.V. Brilliantova, M.Yu. Alexenko, V.V. Zakharova, D.N. Balashov, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev, A.Yu. Shcherbina

The efficacy and safety of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia in pediatric patients with Wiskott–Aldrich syndrome: the results of a retrospective study 39

A.L. Khoreva, I.N. Abramova, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, S.S. Larin, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, A.M. Kieva, K.A. Voronin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Non-infectious complications in the group of pediatric patients with chronic granulomatous disease 50

D.V. Yukhacheva, Yu.A. Rodina, A.L. Laberko, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, D.S. Abramov, D.M. Konovalov, S.G. Podlipaeva, I.V. Zakharov, E.A. Kulakovskaya, D.E. Pershin, T.V. Varlamova, E.V. Raykina, G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

Chromosomal aberrations as the cause of a complex phenotype in children with primary immunodeficiencies	62
N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.L. Khoreva, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, V.I. Burlakov, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, A.A. Moiseeva, S.P. Khomiakova, M.Yu. Alexenko, V.V. Zakharova, E.V. Raykina, A.Yu. Shcherbina	
Characteristics of a group of patients with WHIM syndrome	68
E.A. Deordieva, O.A. Shvets, A.L. Laberko, D.V. Yukhacheva, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova, E.V. Raykina, K.A. Voronin, Yu.A. Rodina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina	
Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience	76
A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, N.B. Kuzmenko, E.A. Deordieva, A.A. Poppelt, N.Yu. Kan, O.A. Shvets, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, A.L. Horeva, Yu.A. Rodina, A.A. Muchina, N.A. Bolshakov, A.P. Shcherbakov, A.N. Remizov, G.V. Tereshchenko, V.Yu. Roshchin, D.M. Konovalov, Yu.N. Likar, A.Yu. Shcherbina	
Granulomatous skin lesion as a manifestation of primary immunodeficiency in children	85
O.S. Selezneva, A.Yu. Shcherbina	
MATERIALS OF THE 3RD WORKING MEETING OF ALLERGISTS-IMMUNOLOGISTS	
Abstracts of the 3rd International Working Meeting of Allergists-Immunologists on Primary Immunodeficiencies and Autoinflammatory Diseases	95
Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune diseases (safety concerns)	96
Zh.I. Avdeeva, A.A. Soldatov, V.P. Bondarev, V.A. Merkulov	
Primary immunodeficiencies. The results of clinical observation	97
T.U. Aripova, G.S. Dzhambekova, A.A. Ismailova	
Clinical presentation and epidemiology of primary immunodeficiencies in the Stavropol Krai	97
L.Yu. Barycheva	
Clinical and epidemiological features of autoinflammatory diseases in the Republic of Crimea: a report of a case series	98
O.V. Zhogova, M.M. Kostik, N.V. Lagunova	
The experience of an immunology service at a general hospital	99
L.R. Kalmetyeva, D.D. Prolygina, Z.R. Khamatdinova, G.A. Davletbayeva	
The immunogenicity of an adjuvanted quadrivalent influenza vaccine in healthy individuals and in patients with common variable immunodeficiency	100
A.M. Kostinova	

Cases of chronic granulomatous disease from the registry of primary immunodeficiencies of the Stavropol Krai	102
L.T. Kubanova	
Fisher–Evans syndrome in children: an analysis of data from the D. Rogachev NMRCPHOI	103
Zh.A. Kuzminova, N.S. Smetanina	
The management of hereditary angioedema in an adult patient: a clinical case report	104
T.V. Latysheva, I.A. Manto	
The role of targeted therapy in the treatment of complications of primary immunodeficiencies	105
Zh.L. Romanova	
The use of post-transplant cyclophosphamide in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe combined immunodeficiency. The experience of the Russian Children's Clinical Hospital	106
E.V. Skorobogatova, E.B. Machneva, E.A. Pristanskova, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, A.A. Svetacheva, O.L. Blagonravova, Yu.V. Nikolaeva, O.A. Filina	
The role of educational programmes in the improvement of primary immunodeficiency detection rates in the Saratov Oblast	108
L.V. Skuchaeva, N.G. Astafyeva, E.N. Udovichenko, I.V. Gamova	
Biosimilar monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune diseases	109
A.A. Soldatov, Zh.I. Avdeyeva, V.P. Bondarev, V.A. Merkulov	
TREC/KREC analysis for the postnatal diagnosis of primary immunodeficiency diseases	110
M.B. Khadzhieva, E.V. Kalinina, L.E. Salnikova, A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, A.G. Rumyantsev, A.Yu. Shcherbina, S.S. Larin	



Уважаемые коллеги!

В октябре 2020 года прошло III рабочее совещание аллергологов-иммунологов с международным участием «Первичные иммунодефициты и аутовоспалительные заболевания». Совещание вызвало большой резонанс – в нем приняли участие более 500 специалистов педиатрического и терапевтического профиля. И это не случайно – ведь иммунологические методы диагностики и лечения различных заболеваний давно вошли в повседневную практику, и их значение сложно переоценить. Еще одним подтверждением этому стала охватившая весь мир пандемия COVID-19, во время которой стало ясно, что без понимания основ иммунологии абсолютно невозможно бороться с этой тяжелой инфекцией.

Большая часть совещания была посвящена ведению пациентов с первичными иммунодефицитами – жизнеугрожающими заболеваниями, вызванными генетически обусловленными дефектами иммунной системы. Проявления первичных иммунодефицитов крайне разнообразны, и не случайно в ведении таких пациентов принимают участие врачи самых разных специальностей. Только обмен информацией, результатами клинических исследований и тесное сотрудничество между иммунологами, гематологами, ревматологами, инфекционистами, генетиками и врачами других специальностей приведет к прогрессу в излечении этих сложных пациентов.

Данный номер в виде приложения к нашему журналу посвящен прошедшему совещанию. В него вошли как тезисы докладов, так и полноценные статьи, посвященные обсуждавшимся на совещании темам. Хочется верить, что это приложение будет хорошим итогом конференции и уходящего 2020 года.

Главный редактор
Галина Анатольевна Новичкова,
 доктор медицинских наук, профессор,
 генеральный директор
 ФГБУ «Национальный медицинский
 исследовательский центр детской гематологии,
 онкологии и иммунологии
 им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:
Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexrum47@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

Перспективы развития клинической иммунологии

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Клиническая иммунология в XXI веке вместо прикладной части науки об иммунитете стала основным инструментом развития педиатрии, инфекционной патологии, терапии и в целом клинической медицины. Она превратилась в науку о клеточной регуляции развития и старения, поддержания гомеостаза и взаимодействия с нервной, эндогенной, сердечно-сосудистой и другими регулятивными системами человека. В статье приведены данные о новых направлениях развития клинической иммунологии, таких как фетоматеринский микрохимеризм, формирование стержневой микробиоты человека, перинатальная иммунология, генетически детерминированные первичные иммунодефициты, опухоли иммунной системы и перспективы иммунотерапии рака.

Ключевые слова: клиническая иммунология, микрохимеризм, микробиота, первичные иммунодефициты, опухоли иммунной системы

Румянцев А.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 14–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

Prospects for the development of clinical immunology

A.G. Rumyantsev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Once simply an applied science, in the 21st century clinical immunology has become a major tool for the development of pediatrics, infectious pathology, therapy and clinical medicine in general. It has transformed into a scientific discipline concerned with the cellular regulation of development and aging, maintenance of homeostasis and interactions with the nervous, endogenous, cardiovascular and other regulatory systems of the human body. The article provides information about new lines of development in clinical immunology such as fetomaternal microchimerism, the development of core microbiota in humans, perinatal immunology, genetically determined primary immunodeficiencies, tumors of the immune system and prospects for cancer immunotherapy.

Key words: clinical immunology, microchimerism, microbiota, primary immunodeficiencies, tumors of the immune system

Rumyantsev A.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 14–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-14-17

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:
Alexander G. Rumyantsev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. med. sci., Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexrum47@mail.ru

Клиническая иммунология – прикладная медицинская часть науки об иммунитете. В течение последней четверти XX века благодаря бурному развитию молекулярной биологии, генетики и клеточных технологий стала понятной роль клинической иммунологии в медицине. Это стало возможным благодаря появлению эффективных гносеологических методов, таких как генетический нокаут (knock-out), трансгенные модели на животных с переносом стволовых клеток человека, трансплантация гемопоэтических и иммунопоэтических клеток при первичных (ПИД) и вторичных иммунодефицитах, опухолях иммунной системы, ауто-воспалительных заболеваниях, и, наконец, инфекциях иммунной системы. На глазах одного поколения врачей и научных исследователей клиническая иммунология стала отвечать на главные вопросы практической медицины: от выяснения генетической и молекулярной причины заболевания до биоинформационного и клинико-лабораторного анализа ответа хозяина, который, как оказалось, объясняет клинические проявления и вариации фенотипов болезни.

Примерами новых представлений о роли клеточной регуляции человека стали доказательства внутри-

утробного формирования иммунной системы плода вследствие фетоматеринского микрохимеризма и микробиоты под влиянием матери. На это указывают нестерильность плацентарной среды, активный трансплацентарный обмен стволовыми и эффекторными клетками иммуногенеза, иммуноглобулинами, медиаторами воспаления и цитокинами [1–3].

Определен полный репертуар Т-клеток плода (нативные γ -, β -, микозозависимые Т-клетки, регуляторные Т-клетки памяти), начиная с 18 нед беременности. В случаях материнских инфекций (вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, паразитозы и др.) новорожденные рождаются с антиген-специфическими CD4 и CD8⁺ Т-клетками и В-лимфоцитами, продуцирующими специфические антитела, что свидетельствует о способности плода к адаптивным (приобретенным) иммунным реакциям [4]. Эти данные определяют ведущее значение в праймировании иммунной системы новорожденных, толерантности к пищевым и тканевым антигенам, а также микробиоте и хронических, с персистирующим возбудителем, инфекциях матери [5–7].

Аутоантитела матери, передающиеся трансплacentарным путем, способны вызывать заболевания у плода/ребенка (таблица), причем они по частоте составляют примерно половину пренатальных расстройств, существенно влияющих на показатели младенческой смертности.

Особое значение для постнатального развития ребенка имеют новые данные об эволюции взаимоотношений врожденного и приобретенного иммунитета от плода до глубокой старости, прежде всего, с точки зрения увеличения количества генетически верифицированных иммунодефицитов с разнообразными клиническими проявлениями, представленными не только у детей, но и у взрослых, и включающими атопию, хронические инфекции, аутовоспалительные синдромы, аутоиммунные заболевания, синдромы костномозговой недостаточности, опухоли иммунной системы, доброкачественные и злокачественные солидные новообразования [8, 9].

Оказалось, что частота генетических дефектов иммунных клеток составляет 1 на 10 000, и это только для верифицированной группы ПИД, исключая селективный дефицит IgA. В связи с разнообразием клинических масок и растянутым в течение жизни человека дебютом ПИД в течение последнего десятилетия активно расширяется неонатальный скрининг иммунодефицитов, позволяющий диагностировать Т- и В-клеточную лимфопению у новорожденных. В этой группе риска развития патологии диагностируются тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, десятки синдромальных ПИД, вторичных расстройств клеточной регуляции, связанных с пороками развития сердечно-сосудистой и нервной систем. Интересно отметить, что все новорожденные с низкой и экстремально низкой массой, имеющие высокую смертность, также попадают в эту группу расстройств клеточной регуляции [10–12].

Важнейшей регулирующей системой в иммунном ответе является система комплемента, в состав которой входит более 40 белков, связывающих врожденный и адаптивный иммунные ответы, образуя мембраноатакующие комплексы на поверхности патогенов и/или аутологических клеток. Среди заболеваний, связанных с дефектами системы комплемента: наследственный ангионевротический обмен, СКВ-подобные заболевания, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и возрастная макулодистрофия [13].

Большую группу генетически детерминированных состояний и заболеваний иммунной системы представляют аутовоспалительные болезни, характеризующиеся провоцируемыми и непровоцируемыми процессами воспаления, манифестируемыми рецидивирующей лихорадкой и клиническими ревматическими проявлениями с поражением суставов, кожи,

слизистых, кишечника и глаз при отсутствии лабораторных аутоиммунных маркеров и установленных инфекций [14].

Опухоли иммунной системы – опухоли, развивающиеся из иммунокомпетентных клеток и их предшественников, Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, фагоцитирующих макрофагов и дендритных клеток, клеток гранулоцитарного ряда (предшественников нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, циркулирующих и тканевых моноцитов/макрофагов). Для этой группы заболеваний, демонстрирующих наличие стволовой клетки опухоли, клональный рост, нарушение апоптоза и метастазирование, удивительно напоминающие логику здоровых клеток при исполнении ими «служебных обязанностей», были разработаны методы

Таблица

Аутоантитела матери, передающиеся трансплacentарным путем и способные вызвать заболевания у плода/ребенка

Table

Transplacentally transferred maternal autoantibodies capable of causing disease in the fetus/infant

Материнские антитела Maternal antibodies	Ассоциированное заболевание у плода/новорожденного Associated disease in the fetus/infant
Антиэритроцитарные Anti-erythrocyte	Неонатальная анемия Neonatal anemia
Антитромбоцитарные Antiplatelet	Неонатальная тромбоцитопения Neonatal thrombocytopenia
Антинейрофильные Antineutrophil	Неонатальная нейтропения Neonatal neutropenia
Антилимфоцитарные Antilymphocyte	Неонатальная лимфопения Neonatal lymphopenia
Антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов Antineutrophil cytoplasmic antibodies	Неонатальный васкулит Neonatal vasculitis
Моноклональные IgG Monoclonal IgG	Криоглобулинемия 1-го типа Гломерулонефрит Type 1 cryoglobulinemia Glomerulonephritis
Антинуклеарные антитела Antinuclear antibodies	Неонатальные болезни печени Neonatal liver disease
Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	Преэклампсия, гибель плода Preeclampsia, fetal death
Антигипотиреоидные антитела Antithyroid antibodies	Неонатальные гипер-/гипотиреоз Neonatal hyper-/hypothyroidism
Антитела к десмоглеину Anti-desmoglein antibodies	Неонатальная пузырчатка Neonatal pemphigus
Антитела к миолемме Anti-myolemma antibodies	Фетальные аритмии Fetal arrhythmia
Антитела к рецептору ацетилхолина Acetylcholine receptor antibodies	Неонатальная тяжелая миастения Neonatal myasthenia gravis
Антитела к ганглиозиду GM-1 Anti-GM1 ganglioside antibodies	Неонатальная болезнь нижних мотонейронов Neonatal lower motor neuron disease
Антитела к рецептору фолатов Folate receptor antibodies	Дефекты нервной трубки Neural tube defects
Антитела к внутреннему фактору Intrinsic factor antibodies	Неонатальный дефицит витамина B ₁₂ Neonatal vitamin B ₁₂ deficiency
Антитела к неизвестным мишеням Unknown-target antibodies	Неонатальный гемохроматоз (цирроз, фиброз и печеночный сидероз) Neonatal hemochromatosis (cirrhosis, fibrosis and hepatic siderosis)

терапии, регулирующие клеточный цикл, рецепцию, блокирование ферментов и контрольных точек иммунного ответа, и, наконец, использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и/или клеток с направленным на опухолевые антигены искусственно созданных генно-инженерных конструкций собственных Т-клеток хозяина (рисунк). Именно успехи в лечении опухолей и иммунной системы стали основой для развития иммунотерапии рака [15, 16].

Несмотря на перечисленные выше наиболее яркие достижения клинической иммунологии, врачи нетерпеливо, не дожидаясь устоявшейся теории иммунитета, вмешиваются в лечение широкого круга заболеваний у детей и взрослых с помощью внутривенных и подкожных иммуноглобулинов, моноклональных и биклональных антител, ингибирующих рецепторы дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, ингибиторов провоспалительных цитокинов и тирозинкиназ, иммунотоксинов, ингибиторов иммунных точек, стволовых гемопоэтических, иммунопоэтических и мезенхимальных клеток, живых инактивированных и рекомбинантных вакцин ДНК и РНК-вакцин. Думаю, что всеобъемлющая теория иммунитета появится не скоро, так как иммунология приобрела новую научную и практическую парадигму, в основе которой лежат изучение

и познание клеточной регуляции многоклеточного организма человека от плода до глубокой старости. Поэтому эмпирический выбор иммунотерапевтических опций оправдан как с точки зрения желания помочь больному, так и с точки зрения оценки ятрогенных последствий иммунотерапии.

Клеточный гомеостаз сегодня является центральной регулирующей системой организма человека, и ее соединение с известными системами регуляции (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) в ближайшее время принципиально изменит наши представления об этиопатогенезе и лечении основных заболеваний человека. Генетические дефекты, инфекции и опухоли иммунных клеток-предшественников и их эффекторного звена лежат в основе фенотипического разнообразия заболеваний человека. Именно они должны использоваться для персонализации лечебных протоколов, учитывающих возможности таргетной иммунотерапии или иммуноопосредованного сопровождения наследственных и хронических заболеваний.

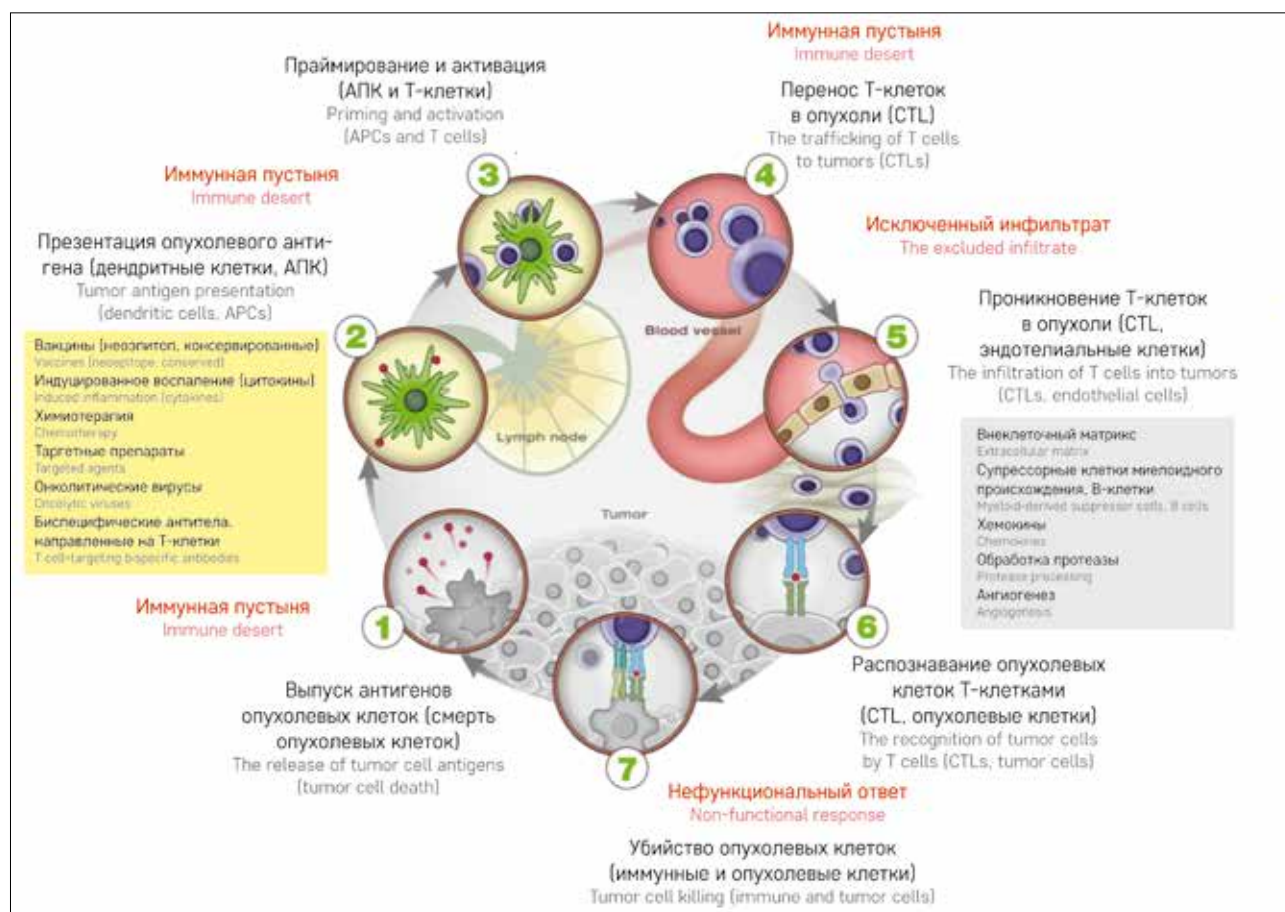
Вызовы новых инфекций и их эпидемическое распространение, в частности, ретровирусные инфекции, прионные болезни, лихорадка Эбола и, наконец, коронавирусные инфекции, привносят в

Рисунок

Иммунотерапия рака: новые рубежи

Figure

Cancer immunotherapy: new frontiers



копилку клинической иммунологии абсолютно новые знания в области диагностики и лечения этих заболеваний. Более того, на моделях этих инфекций продемонстрированы новые, ранее неизвестные формы взаимодействия патогенов и иммунитета в условиях их персистенции в клетках иммунной системы, например, вирус иммунодефицита человека в зрелых Т-лимфоцитах, вирус Эпштейна–Барр в В-лимфоцитах, бактерии группы *Enterobacteriaceae* в макрофагах или индукции синдрома активации макрофагов при COVID-19.

Распознавание и элиминация из организма собственных, но ненужных, мутантных, поврежденных и погибших клеток является уникальной, наиболее важной и не до конца оцененной клиницистами функцией иммунной системы. Например, интоксикация у пациента, часто фигурирующая в описаниях состояния больного как клинический признак заболевания, в своей основе имеет именно нарушение этой функции. Для внешних объектов, преодолевающих барьерные ткани, а это, прежде всего, стрессовая микробиота, реже – инфекции, пищевые, ингаляционные, аппликационные и другие индукторы иммунного ответа, регулирующая клеточная система выбирает адаптационный путь взаимодействия с широкой палитрой исходов: уничтожение пришельцев, сожительство с ними или поражение, приводящее к гибели индивида.

Иммунитет – эволюционно самая новая и самая тонко настраивающая система регуляции, подчиня-

ющая или взаимодействующая на равных с другими регуляторными системами: нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и многими другими. Как оказалось, клеточная регуляция – это не только программа действия лимфоцитов, объявленных венцом экспериментальной иммунологии, но и функция взаимодействия расширенного пула циркулирующих и тканевых макрофагов, дендритных клеток, клеток миелопоэза и стромального микроокружения.

Клиническая иммунология становится на ближайшие годы основным инструментом клинической генетики, внутренней медицины, инфекционной патологии и, безусловно, процессов развития и старения человека. Новые знания, полученные с помощью иммунологических, генетических и молекулярных методов диагностики расстройств и заболеваний, приведут к увеличению продолжительности активной жизни человека и, как следствие, к процветанию общества, опирающегося на научно-обоснованные основы медицинской науки и практики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его значение. *Педиатрия* 2011; 90: 4.
2. Румянцев А.Г., Курцер М.А., Мареева Ю.М., Мисюрин А.В., Румянцев С.А., Устюгов А.Ю. и др. Клиническое значение фетального микрохимеризма у матери. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2012; (2): 103–10.
3. Jennewein M., Abu-Raya B., Jiang Y., Alter G., Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 605–13.
4. Chougnet C.A. Human fetal immune cells fight back. *Transl Med* 2018; 10: 1–3.
5. Румянцев А.Г. Роль взаимоотношений матери и плода в формировании иммунной системы новорожденного. *Педиатрия* 2019; 6 (3): 180–7.
6. Панкратьева Л.Я., Мухин В.Е., Кузнецов П.А., Бабак О.А., Милева О.И., Козлов П.В. и др. Клиническое значение материнского микрохимеризма и возможности его клинической оценки. *Вопросы практической педиатрии* 2015; (2): 47–51.
7. Панкратьева Л.Я., Мухин В.Е., Милева О.Н., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Новая концепция иммунологической регуляции системы «мать плод»: плод как ключевой игрок в поддержании иммунного гомеостаза. *Педиатрия* 2020; 99 (1): 45–51.
8. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (3): 51–7.
9. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 1 (3): 52–8.
10. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 8–15.
11. King J., Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 56–66. DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x
12. Amatuni G.S., Currier R.J., Church J.A., Bishop T., Grimbacher E., Anh-Chuong Nguyen A., et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics* 2019; 143 (2): 31–63.
13. Бутылин А.А., Филиппова А.Е., Шахаджанов С.С., Атауллаханов Ф.И. Патология системы комплемента. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 131–8.
14. Румянцев А.Г., Демина О.М. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 16–32.
15. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.В. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. *Онкогематология* 2017; 12 (1): 17–31.
16. Murciano-Goroff Y.R., Warner A.B., Wolchok J.D. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. *Cell Research* 2020; 30: 507–19.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации

А.А. Мухина¹, И.Н. Абрамова¹, Н.Б. Кузьменко¹, Ю.А. Родина¹, Т.В. Латышева², Е.А. Латышева², А.М. Костинова², Н.И. Ильина², А.С. Катрышева³, Е.В. Сударикова³, С.Б. Зимин³, А.А. Корсунский³, Л.Ю. Барычева⁴, Л.Т. Кубанова⁴, Л.Р. Кальметьева⁵, Д.Д. Пролыгина⁵, Г.А. Давлетбаева⁵, Л.Г. Шакирова⁵, Е.М. Грачева⁶, О.С. Селезнева⁷, К.П. Кузьмичева⁸, О.А. Рычкова⁸, Е.В. Демихова⁹, В.Г. Демихов⁹, И.О. Фролова⁹, Е.В. Тимофеева¹⁰, С.Н. Дурягина¹¹, А.В. Горенькова¹¹, Е.В. Власова¹², О.М. Лаба¹³, Н.В. Шахова¹⁴, А.Ю. Кутлянцева¹, Г.А. Новичкова¹, А.Г. Румянцев¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

⁵ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа

⁶БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда

⁷ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

⁸ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

⁹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. А.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

¹¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск

¹²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

¹³ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

¹⁴ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

По данным Регистра первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) Российской Федерации (РФ), терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) проводится 71% пациентов. Постоянная заместительная терапия ВВИГ репортирована у 90% пациентов с гуморальными дефектами, у 86% с синдромальными иммунодефицитами и у 91% с комбинированными ПИДС. В работе дана детальная характеристика терапии ВВИГ пациентов с ПИДС на репрезентативной выборке по 12 регионам РФ. Работа утверждена решением ученого совета и одобрена независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках проекта «Регистр первичных иммунодефицитов Российской Федерации». Когорта пациентов включала 235 человек, из них 121 пациент детского возраста и 114 взрослых. Терапия в течение первых 10 лет жизни стартовала у 78% пациентов. В 80% случаев лечение проводилось препаратами ВВИГ высокой степени очистки (Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Гамунекс), которые обеспечивали терапевтический претрансфузионный уровень иммуноглобулинов с медианой в 7,0 г/л. Показано, что достоверно ($p < 0,05$) более низкие значения претрансфузионных сыровоточных иммуноглобулинов наблюдались у пациентов, терапия которым проводилась препаратом Габриглобин-IgG. Лечение проводилось нерегулярно у 144/235 (61%) пациентов, в основном в связи с отсутствием обеспечения препаратами ВВИГ. Различные инфекционные осложнения развились у 90% пациентов при несоблюдении сроков запланированных трансфузий ВВИГ. В группе с нерегулярным введением ВВИГ незапланированные госпитализации были отмечены в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с регулярной терапией. Проведенная оценка качества жизни пациентов с ПИДС на регулярной заместительной терапии показала, что на фоне адекватной терапии достоверно улучшаются все исследуемые показатели, достигая значений контрольной группы здоровых лиц.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, регистр, внутривенные иммуноглобулины, заместительная терапия, побочные эффекты, претрансфузионный уровень, качество жизни

Мухина А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 18–29. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Контактная информация:
Мухина Анна Александровна,
научный сотрудник отдела
эпидемиологии и мониторинга первичных
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: fmanya@yandex.ru

Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia

A.A. Mukhina¹, I.N. Abramova¹, N.B. Kuzmenko¹, Yu.A. Rodina¹, T.V. Latysheva², E.A. Latysheva², A.M. Kostinova², N.I. Ilyina², A.S. Katrysheva³, E.V. Sudarikova³, S.B. Zimin³, A.A. Korsunskii³, L.Yu. Barycheva⁴, L.T. Kubanova⁴, L.R. Kalmetieva⁵, D.D. Proligina⁵, G.A. Davletbaeva⁵, L.G. Shakirova⁵, E.M. Gracheva⁶, O.S. Selezneva⁷, K.P. Kuzmicheva⁸, O.A. Richkova⁸, E.V. Demikhova⁹, V.G. Demikhov⁹, I.O. Frolova⁹, E.V. Tymofeeva¹⁰, S.N. Duryagina¹¹, A.V. Gorenkova¹¹, E.V. Vlasova¹², O.M. Laba¹³, N.V. Shakhova¹⁴, A.Yu. Kutlyanceva¹, G.A. Novichkova¹, A.G. Rumyantsev¹, A.Yu. Shcherbina¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²National Research Center Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

³Speransky Children's Municipal Clinical Hospital №9, Healthcare Department of Moscow, Moscow

⁴Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Stavropol;

⁵Bashkortostan Republican Pediatric Hospital, Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic, Ufa

⁶Regional Pediatric Clinical Hospital, Vologda

⁷Regional Pediatric Clinical Hospital, Rostov-on-Don

⁸Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Tyumen

⁹Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Ryazan

¹⁰Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizny Novgorod

¹¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Arkhangelsk

¹²Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg

¹³Regional Pediatric Hospital, Yaroslavl

¹⁴Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Barnaul

According to the data from Russian primary immunodeficiencies (PID) registry 71% of registered patients were treated with immunoglobulins (IG). Regular immunoglobulin substitutions were reported in 90% of patients with primary antibody deficiencies (PAD), 86% - with syndromic PID and 91% of patients with combined T and B cell defects. The study was supported by Academic Council of Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and approved by Local Ethical Committee within the Russian PID registry. Regular IG substitution was analyzed in the representative cohort of 235 PID patients from 12 Russian regions. Of these 121 were children, 114 - adults. In 78% cases IG treatment has been started during the first 10 years of life. 80% patients were treated with highly safe products (Octagam 5% and 10%, Privigen, IG VENA, Gamunex) reaching therapeutic median pre-infusion level of serum IgG of 7 g/l. Significantly lower levels of pre-infusion serum IgG were observed in patients treated with Gabreglobin-IgG. Irregular treatment was observed in 61% of patients mainly due to the poor drug supply (lack of medication in the health care centers). Infections were reported in 90% percent of patients with irregular treatment. Unscheduled hospitalizations were two times more frequent in the group of patients with irregular IVIG treatment. Additionally, we assessed quality of life of patients with regular IVIG treatment, which significantly improved in comparison with the pretreatment period and became comparable to the group of healthy controls.

Key words: primary immunodeficiency, registry, intravenous immunoglobulin, trough level, side effects, substitution therapy, quality of life

Mukhina A.A. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 18–29.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Первичный иммунодефицит (ПИД) – это генетически детерминированное, в большинстве случаев жизнеугрожающее заболевание, требующее постановки диагноза и начала адекватной терапии в кратчайшие сроки для оптимального прогноза дальнейшей жизни пациента.

Кажется, что еще совсем недавно первичные иммунодефициты (ПИД) считались редкими заболеваниями [1]. Однако за короткий промежуток времени благодаря новейшим лабораторным технологиям [2] и расширению клинических представлений о врожденных дефектах иммунной системы познания в области клинической иммунологии значительно расширились за счет лучшего понимания глубинных молекулярных механизмов патологического процесса и открытия новых причинно-значимых генов ПИД. Группа ПИД в настоящее время насчитывает более 400 генетических разновидностей [3], а их распространенность в отдельных странах с развитой иммунологической службой достигает 8 случаев на 100 тыс. населения [4].

Спектр основных опорных в постановке диагноза клинических проявлений ПИД описан многократно: частая заболеваемость, особенно нестандартными (оппортунистическими) и тяжелыми инфекциями, тенденция к формированию хронических очагов инфекции, симптомы иммунной дисрегуляции, повышенные риски развития онкологического процесса,

высокая смертность в раннем возрасте без проведения адекватной терапии [5].

Принципы стартовой терапии при выявлении ПИД, как правило, включают в себя противомикробную терапию и инфузии иммуноглобулина человеческого. Особенно важно незамедлительное начало терапии препаратами иммуноглобулинов независимо от наличия острого инфекционного процесса в случае обнаружения у пациента значительного дефицита сывороточных иммуноглобулинов или дефекта специфического антителообразования. Неоднократно показано [6, 7], что в Российской Федерации (РФ) структура ПИД отличается от большинства развитых стран за счет существенно меньшего числа пациентов с дефектом гуморального звена, обусловленного гиподиагностикой данных форм ПИД, в первую очередь среди взрослых. В РФ доля пациентов с гуморальными ПИД не превышает 30% [7], тогда как, по данным регистра Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID) [8], на долю гуморальных ПИД приходится больше половины всех случаев ПИД (52%). По европейским данным, более 80% пациентов с комбинированными и гуморальными иммунодефицитными состояниями нуждаются в заместительной терапии иммуноглобулином человеческим, его внутривенными (ВВИГ) и подкожными формами [9]. В РФ в насто-

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020

Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna A. Mukhina,
a researcher at the Department
of Epidemiology and Monitoring of Primary
Immunodeficiencies, Department of
Immunology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: fffmnya@yandex.ru

ящее время используют преимущественно ВВИГ. Дальнейшее направление терапии пациента зависит от генетического дефекта, определяющего фенотип иммунодефицита: для многих комбинированных ПИД единственным куративным методом является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или генная терапия, а предшествующие противомикробная и заместительная терапия обеспечивают стабилизацию состояния пациента перед предстоящей процедурой.

В большинстве своем препараты для лечения ПИД и их осложнений, в том числе препараты иммуноглобулина, являются дорогостоящими. Поэтому пациенты нередко сталкиваются с проблемой нерегулярности, неадекватности, а иногда даже отказа в обеспечении нужными лекарственными средствами.

Так, наиболее широко используемый в терапии ПИД иммуноглобулин человеческий – уникальный препарат, который невозможно получить синтетически. Он содержит широкий спектр антител к многообразию вирусных, грибковых и бактериальных антигенов [10], так как производится из пулированной плазмы тысяч доноров. Естественная природа происхождения инициального материала требует высокой степени очистки и вирусинактивации для исключения контаминации конечного продукта инфекционным агентом, который может стать угрозой для жизни пациента с дефектом иммунной системы. Совокупность требований к производству приводит к высокой стоимости препарата. И когда речь заходит о ежемесячных пожизненных инфузиях с постепенным возрастанием разовой дозы соразмерно нарастающему весу пациента, к сожалению, пока еще нередко возникают проблемы в получении препарата больным с ПИД, особенно при пересечении рубежа в 18 лет.

Эффективная заместительная терапия оказывает положительное влияние не только на клиническое течение основного заболевания и его осложнений [11]. В РФ недавно проведено исследование по фармакоэкономической оценке эффективности применения ВВИГ [12]. Результатом работы стало доказательство не только медицинской, но и экономической целесообразности проведения адекватной патогенетической терапии у пациентов с ПИД с использованием препаратов ВВИГ [12].

Цель данного исследования: представить характеристику терапии ВВИГ, проводимой пациентам с ПИД, с использованием данных Российского регистра ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была утверждена решением ученого совета и одобрена независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках

проекта «Регистр первичных иммунодефицитов Российской Федерации».

Для общей характеристики терапии препаратами ВВИГ у пациентов с ПИД были использованы данные, внесенные в регистр [13] до 01.10.2020. Во всех случаях диагноз ПИД был поставлен в соответствии с критериями ESID [14]. Пациенты с диагнозами: селективный дефицит IgA, синдром Маршалла (PFAPA), наследственный ангионевротический отек были исключены из анализа терапии ВВИГ в связи с тем, что данные формы ПИД не подлежат лечению данными препаратами. Также были исключены пациенты, умершие или выбывшие из-под наблюдения, и больные, не имеющие в регистре данных о терапии. Таким образом, в анализ были включены 1445 человек, из них 1135 (78%) – дети до 18 лет, остальные 310 (22%) – взрослые.

Для общей характеристики терапии препаратами ВВИГ была использована информация о числе пациентов, получавших определенное наименование ВВИГ хотя бы раз за весь период лечения пациента.

Для детальной характеристики заместительной терапии ВВИГ было проведено ретроспективное исследование на подгруппе пациентов с ПИД с использованием возможностей регистра. Для сбора информации о деталях проводимой терапии препаратами ВВИГ врачам-участникам регистра было предложено ответить на вопросы специально разработанной анкеты с последующей обработкой информации на платформе регистра.

В исследовании принимали участие специалисты федеральных центров: ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и коллективы врачей из 12 регионов: Алтайский край, Архангельская область, Вологодская область, Москва, Нижегородская область, Республика Башкортостан, Рязанская область, Ростовская область, Свердловская область, Ставропольский край, Тюменская область, Ярославская область.

В ретроспективное исследование были включены пациенты из регистра всех возрастов с диагнозом ПИД, которым проводилась регулярная заместительная терапия препаратами ВВИГ с 2017 по 2020 г. Выборка состояла из 121/235 (51%) пациента детского возраста (от 7 месяцев до 18 лет, медиана – 7 лет) и 114/235 (48%) больных взрослого возраста (от 18 до 74 лет, медиана – 37 лет). Вся информация о детях была предоставлена регионами-участниками исследования, данные о взрослых пациентах в 91% случаев были собраны сотрудниками Института иммунологии.

Репрезентативность выборки для регионов-участников рассчитывалась как соотношение числа больных с заполненными анкетами о фактической

терапии ВВИГ к общему числу пациентов региона, находящихся на регулярной заместительной терапии ВВИГ по данным регистра. Общее число пациентов региона не включало больных после ТГСК, которые на момент исследования уже не нуждались в заместительной терапии ВВИГ, а также не включало пациентов, выбывших из-под наблюдения в указанный временной интервал. Общее число заполненных анкет составило 27% от общего числа пациентов регистра, нуждающихся в терапии, и недостаточно для проведения анализа на всей когорте пациентов регистра. По этой причине отдельные этапы анализа проводились только для регионов с репрезентативностью выборки более 60% (таблица 1).

Число пациентов, нуждающихся в регулярной заместительной терапии, для каждого региона-участника формировалось на основании данных о терапии пациентов, внесенных в регистр.

Для оценки предтрансфузионного уровня сывороточного иммуноглобулина были выбраны пациенты только с дефектами гуморального звена, у которых в анкетах были данные об уровне сывороточного иммуноглобулина при условии частоты введения ВВИГ 1 раз в 4 нед. В группу отобраны пациенты с медленной дозы ВВИГ 0,5 г/кг.

Побочные реакции на введение препаратов ВВИГ оценивались как соотношение числа реакций к числу инфузий препарата за период наблюдения и выражались в процентах.

Характеристика клинического состояния пациентов на фоне терапии ВВИГ заключалась в описании частоты инфекционных эпизодов и количества внеплановых госпитализаций в стационар, не связанных с введением ВВИГ.

Для оценки влияния терапии ВВИГ на качество жизни пациентов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было дополнительно проведено анкетирование группы детей с гуморальными дефектами. Пациентам было предложено заполнить адаптированную версию опросника PedsQL 4.0 дважды: в момент госпитализации в Центр в целях оценки качества жизни детей до начала адекватной терапии и на фоне регулярной заместительной терапии (продолжительностью не менее 1 года) [15]. На основании данного опросника исследовались следующие показатели: физическое функционирование (здоровье), эмоциональное функционирование (ощущения), социальное функционирование (общение) и когнитивное функционирование (школа) ребенка. До включения в исследование качества жизни родители или опекуны

Таблица 1
Репрезентативность выборки по отдельным регионам

Table 1
The representativeness of the sample in various regions

Регион Region	Пациенты с ПИД Patients with primary immunodeficiencies (PID)		Анкеты о фактической терапии Actual therapy questionnaires	Репрезентативность выборки (наличие анкет/ число нуждающихся в ВВИГ), % Representativeness of the cohort (number of questionnaires/number of patients requiring IVIG therapy), %
	всего, n total number of patients, n	нуждаются в замести- тельной терапии ВВИГ, n (%) the number of patients requiring regular IVIG substitution therapy (%)		
Алтайский край Altai Krai	15	7 (47)	6	86
Архангельская область Arkhangelsk Oblast	23	12 (52)	3	25
Вологодская область Vologda Oblast	25	16 (64)	10	63
Москва Moscow	273	145 (53)	63	43
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	23	12 (53)	9	75
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	60	39 (65)	23	59
Ростовская область Rostov Oblast	36	22 (61)	18	82
Рязанская область Ryazan Oblast	14	11 (79)	10	91
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	57	25 (44)	9	36
Ставропольский край Stavropol Krai	36	16 (44)	12	75
Тюменская область Tyumen Oblast	21	12 (57)	3	25
Ярославская область Yaroslavl Oblast	28	16 (57)	16	100
Всего в регистре (когорта выбранных пациентов) A total number of patients included in the registry (a cohort of selected patients)	1706	866 (50)	235	27

Note. IVIG – intravenous immunoglobulins.

пациентов подписывали информированное согласие. В исследовании приняли участие 24 пациента школьного возраста (8–18 лет) с диагнозом: ПИД, дефект гуморального звена иммунитета. Для сравнительного анализа дополнительно были опрошены 15 практически здоровых детей школьного возраста (8–18 лет), согласившиеся пройти опрос и не имеющие острых и хронических заболеваний на момент анкетирования. Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г. включительно.

Статистический анализ данных проводился в программах Excel и XLSTAT с помощью методов описательной статистики (медиана, среднее значение), для вычисления значения p использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие аспекты терапии первичных иммунодефицитов с использованием препаратов иммуноглобулинов

По данным регистра, терапия препаратами иммуноглобулинов проводилась у 1028/1447 (71%) пациентов выборки (рисунк 1). Опыт терапии иммуноглобулинами для подкожного введения зафиксиро-

ван у 32 (2%) пациентов. Регулярная заместительная терапия ВВИГ репортирована у 316/350 (90%) пациентов с гуморальными дефектами, 322/373 (86%) – с синдромальными и 111/122 (91%) – с комбинированными иммунодефицитами. Непостоянная терапия ВВИГ проводилась у 72/121 (60%) больных с дисрегуляторными иммунодефицитами, у 17/27 (63%) – с дефектами врожденного иммунитета, у 53/178 (30%) – с дефектами фагоцитоза и у 29/162 (18%) – с аутовоспалительными заболеваниями (рисунк 1). У этих пациентов ВВИГ использовался в качестве иммуномодулирующей терапии аутоиммунных и тяжелых инфекционных эпизодов.

При анализе частоты назначений различных препаратов ВВИГ было показано, что в регистре зафиксированы все наименования ВВИГ, зарегистрированные в РФ. На рисунке 2 представлено общее число пациентов регистра, которые как минимум 1 раз получили те или иные препараты ВВИГ за 2018–2019 гг.

Детальная характеристика терапии внутривенными иммуноглобулинами

Как сказано выше, детальная характеристика терапии ВВИГ проведена на группе из 235 пациентов. В группе взрослых преобладали пациенты с гумо-

Рисунок 1

Терапия ВВИГ по данным регистра ($n = 1447$): А – заместительная; Б – эпизодическая

Figure 1

IVI therapy according to the data obtained from the registry ($n = 1447$): А – regular substitution; В – irregular

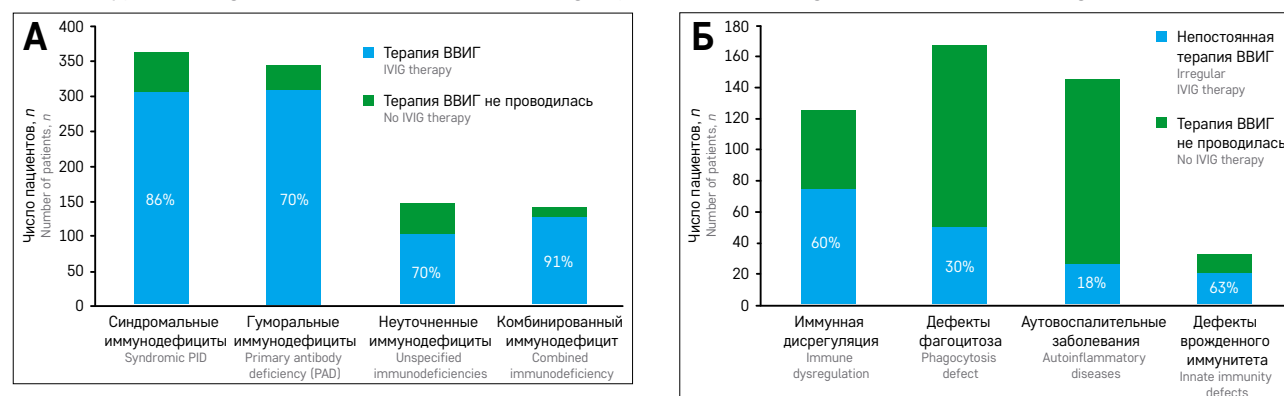
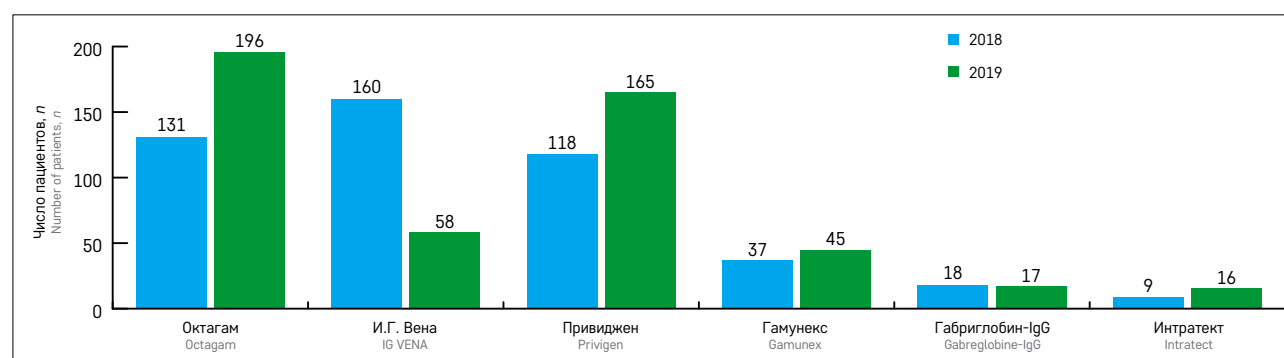


Рисунок 2

Число пациентов с указанием препарата ВВИГ

Figure 2

The number of patients receiving a certain IVIG medication



ральными дефектами – 100/114 (88%), среди детей формы заболевания соответствовали распределению нозологий иммунодефицитов в российской популяции: синдромальные – 53/121 (44%), гуморальные – 37/121 (30%) и комбинированные – 23/121 (19%). Структура гуморальных дефектов также отличалась в возрастных группах: среди взрослых в 89/114 (78%) случаях имела место общая переменная иммунная недостаточность, тогда как среди детей наиболее частым диагнозом была X-сцепленная агаммаглобулинемия – 21/37 (57%) (таблица 2).

На рисунке 3 представлен возраст начала терапии препаратами ВВИГ. В детском возрасте терапия ВВИГ была назначена 78% пациентов, преимущественно в течение первых 10 лет. Следует отметить, что у 35% пациентов взрослой возрастной категории терапия ВВИГ стартовала также в детстве.

На момент анализа медиана длительности терапии ВВИГ у взрослых составила 7 (0–35) лет, у детей – 2 года (0–16 лет), в целой когорте – 4 года.

Предписанные дозы внутривенных иммуноглобулинов для заместительной терапии и интервал введения

Медиана назначенной дозы ВВИГ для детей и взрослых была одинаковой и составляла 0,5 (0,2–1) г/кг, рекомендованный интервал между введениями в большинстве случаев – у 203/235 (86%) пациентов не превышал 3–4 нед, у 23/121 (20%) детей рекомендовалось более редкое введение с удлинением интервала до 6–7 нед, в единичных случаях у детей частота введения ВВИГ требовалась не чаще 1 раза в 3 месяца (3/121; 2%) и только у 2 детей ВВИГ был рекомендован при снижении IgG или при развитии инфекций. У 2 взрослых предписанная кратность терапии составляла 1 раз в 2 нед.

Фактическая терапия

Препараты внутривенных иммуноглобулинов

При проведении терапии в 80% случаев предпочтение отдавалось препаратам ВВИГ высокой степени очистки, таким как Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Гамунекс. Пятая часть всех переливаний проводилась препаратами, заявленные характеристики которых не полностью соответствуют высоким требованиям к регулярной заместительной терапии ВВИГ у пациентов с ПИД. Общее число проведенных трансфузий ВВИГ на группе 235 пациентов за прошедшие 3 года колебалось от 1168 до 1602 в год, в среднем составляя 1374 эпизода введения ВВИГ.

Предтрансфузионный уровень

Медиана предтрансфузионного уровня IgG на фоне терапии препаратом Октагам составила 6,9

Таблица 2

Число пациентов с различными формами ПИД на заместительной терапии ВВИГ

Table 2

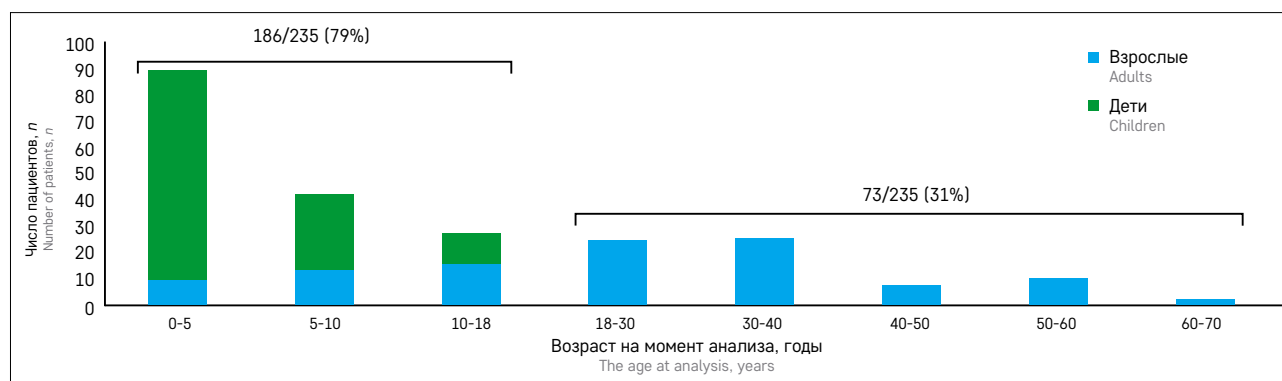
IVIg substitution therapy in PID patients

Форма ПИД Form of PID	Взрослые Adults	Дети Children
Гуморальные иммунодефициты PAD	100	37
Общая переменная иммунная недостаточность Common variable immune deficiency	78	6
Агаммаглобулинемия неуточненная Agammaglobulinemia, unspecified	14	4
ВТК-дефицит BTK deficiency	6	21
Дефицит отдельных субклассов IgG IgG subclass deficiency	2	1
NFKB1-дефицит NFKB1 deficiency	1	
AID-дефицит AID deficiency		1
BLNK-дефицит BLNK deficiency		1
Синдром активации PI3KCD Activated PI3K delta syndrome		3
Синдромальные иммунодефициты Syndromic PID	4	53
Синдром Диджорджи DiGeorge syndrome		25
Синдром Луи-Бар Ataxia-telangiectasia	1	16
Синдром Ниймеген Nijmegen syndrome	1	5
Синдром Вискотта–Олдрича Wiskott-Aldrich syndrome	1	3
Синдром Иова Job syndrome	1	2
Синдром Кабуки Kabuki syndrome		1
Иммуноостеодисплазия Шимке Schimke immuno-osseous dysplasia		1
Комбинированные иммунодефициты Combined immunodeficiency	10	23
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (гипоморфный фенотип – 2; до ТГСК – 1) Severe combined immunodeficiency (hypomorphic phenotype – 2; prior to HSCT – 1)		3
Дефицит CD40-лиганда (HIGM1) CD40 ligand deficiency (HIGM1)	1	2
КИН неуточненная Unspecified CID	9	18
Иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией Immune dysregulation	1	5
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, FAS Autoimmune lymphoproliferative syndrome, FAS	1	
APECED		1
RAS-ассоциированный аутоиммунный лимфопролиферативный синдром RAS-associated autoimmune lymphoproliferative syndrome		1
STAT3, GOF		2
Синдром Грисцелли, 2-й тип Griscelli syndrome type 2		1
Дефект врожденного иммунитета, генетически неуточненный Innate immunity defect, genetically unspecified		1
Дефекты фагоцитоза (X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь) Phagocytosis defects (X-linked chronic granulomatous disease)		1

Примечание. КИН – комбинированная иммунная недостаточность.
Note. CID – combined immune deficiency.

Рисунок 3
Возраст начала терапии ВВИГ

Figure 3
The age at IVIG therapy start



(3–11) г/л, Привиджен – 7,0 (0,9–13) г/л, Сигардис – 7,0 (1,56–13,8) г/л, И.Г. Вена – 7,5 (6–13,1) г/л, Габриглобин-IgG – 5,0 (1,2–9) г/л. Значимо ($p < 0,05$) более низкие уровни предтрансфузионных сывороточных иммуноглобулинов наблюдались у пациентов, у которых терапия проводилась препаратом Габриглобин-IgG, значимых различий между другими препаратами выявлено не было (рисунок 4).

Регулярность терапии

Несоблюдение интервала заместительной терапии зафиксировано у 144/235 (61%) пациентов, из них 75 взрослых и 69 детей. Отсутствие обеспечения препаратами ВВИГ являлось основной причиной пропусков трансфузий (69/144; 48%). Стоит особо подчеркнуть, что проблема обеспечения ВВИГ была наиболее актуальной у лиц старше 18 лет: 50/69 были взрослыми. В ряде случаев пациенты не обеспечивались в течение нескольких месяцев, а иногда и в течение нескольких лет. В таблице 3 представлены данные по регионам-участникам исследования.

Различные семейные обстоятельства, отказ пациента или его родителей от терапии имели место у 24/144 пациентов, в остальных единичных случаях причина нерегулярной терапии не была указана. В 2020 г. у части пациентов нарушение регулярного режима терапии было обусловлено пандемией Covid-19 (13/144).

Трудности с обеспечением ВВИГ вынуждали покупать препараты за личные средства 36 человек, из них 28 взрослых, с медианой разовой дозы 30 г. Стоит отметить, что за исследуемый период в 2,5 года 8 человек покупали эти жизненно важные препараты более 5 раз, из них 4 постоянно обеспечивают себя препаратами ВВИГ за собственные средства.

Благотворительные фонды помогали в обеспечении препаратами ВВИГ 42/235 пациентам, при этом следует обратить внимание, что в исследуемой когорте помощь была оказана взрослым и детям в равной пропорции.

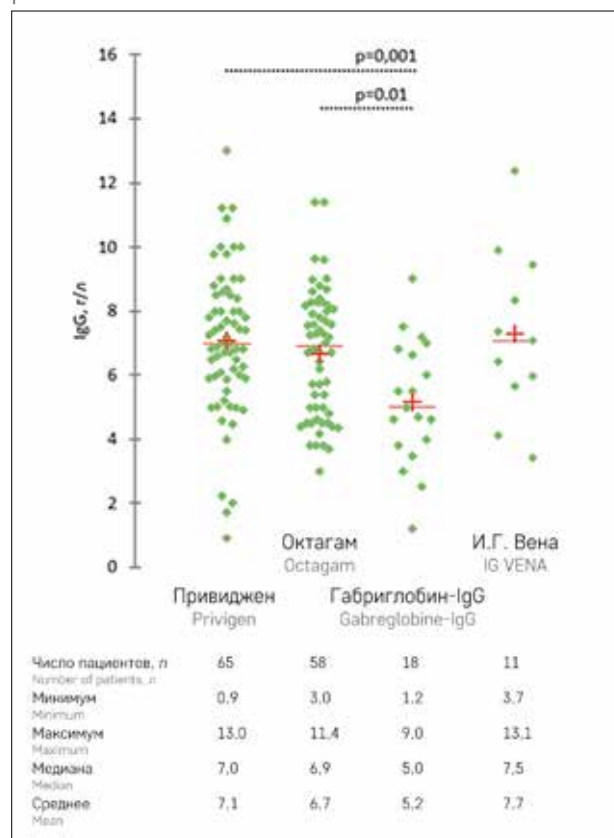
Место проведения инфузии

Проводить заместительную терапию в домашних условиях имели возможность 42 (18%) пациента (40 из них – взрослые). Только 15 (12%) больных, все детского возраста, получают терапию в дневных стационарах.

Большинство пациентов (140/235; 60%) вынуждены госпитализироваться в стационар на несколько дней, прерывая учебу или работу. Медиана длительности пребывания в стационаре составляет 2 (1–5) дня.

Рисунок 4
Предтрансфузионный уровень сывороточного иммуноглобулина у пациентов с гуморальными ПИД

Figure 4
The pre-transfusion level of serum immunoglobulin in patients with PAD



Побочные реакции на введение препаратов внутривенных иммуноглобулинов

У 67/235 (29%) пациентов отмечались нежелательные явления различной степени выраженности во время переливания препаратов ВВИГ. Из 125 описанных реакций 75 (60%) расценивались как кратковременное недомогание, пациенты жаловались на головные боли, боли в суставах, мышцах, тошноту, сонливость, ощущение озноба. Непродолжительные подъемы температуры зафиксированы в 44 (35%) случаях. В 3 случаях симптомокомплекс на введение препарата расценивался как реакция гиперчувствительности, сопровождался снижением артериального давления, ощущением нехватки воздуха, покраснением кожных покровов.

Максимальное число нежелательных явлений было зафиксировано у пациентов на введение

препаратов Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуновенин, Имбиоглобулин (Микроген, РФ) – 14%, Сигардис – 5,8%, Габриглобин-IgG – 3,1%. Для препаратов, которые, по нашим данным, использовались наиболее часто, Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Интратект, реакции отмечались редко: 1,5%, 1,2%, 0,8% и 2,8% соответственно (рисунок 5).

Клиническая характеристика иммунодефицитного состояния на фоне заместительной терапии

Состояние 185/235 (79%) пациентов в течение указанного временного интервала расценивалось как стабильное и не требовало дополнительной терапии. Остальные 50 пациентов были отнесены к группе с нестабильным состоянием. Однако при сравнении частоты инфекционных осложнений у пациентов из 2 групп не было выявлено каких-либо различий

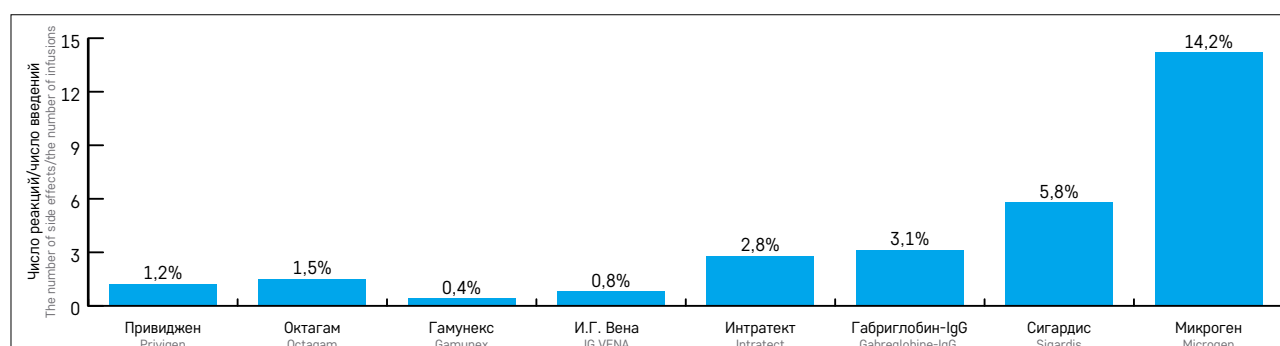
Таблица 3
Нерегулярная терапия ВВИГ

Table 3
Irregular IVIG therapy

Регион Region	Число пациентов с несоблюдением интервала введения ВВИГ/пациентов с заполненными анкетами The number of patients with irregular IVIG treatment/total number of questionnaires	Проблемы с обеспечением Poor drug supply	
		дети children	взрослые adults
Алтайский край Altai Krai	–		
Архангельская область Arkhangelsk Oblast	1/3	–	1
Вологодская область Vologda Oblast	10/10	–	10
Москва Moscow	46/63	1	5
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	2/9	1	1
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	12/23	4	3
Ростовская область Rostov Oblast	10/18	7	1
Рязанская область Ryazan Oblast	4/10	2	–
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	7/9	–	–
Ставропольский край Stavropol Krai	10/12	1	5
Тюменская область Tyumen Oblast	3/3	3	–
Ярославская область Yaroslavl Oblast	4/16	–	1

Рисунок 5
Побочные реакции на введение препаратов ВВИГ

Figure 5
Adverse events of IVIG



между данными категориями больных, поэтому дальнейший анализ проводился на всей когорте.

За период с 01.01.2018 по 01.10.2020 у пациентов с ПИД на фоне заместительной терапии были зафиксированы различные инфекции (127/235; 54%), а также незапланированные госпитализации (71/235; 30%). Самым частым событием кроме острых респираторных инфекций было обострение бронхита (42/235; 18%), к наиболее значимым инфекционным событиям были отнесены синуситы (32/235; 14%), пневмонии (19/235; 8%), которые, по данным опросников, у 90% пациентов развивались при несоблюдении сроков запланированных трансфузий ВВИГ.

Из 144 пациентов с нерегулярным введением ВВИГ незапланированные госпитализации были отмечены у 47 (32%) человек, тогда как в группе больных с соблюдением предписанной частоты трансфузий госпитализация, не связанная с введением ВВИГ, потребовалась только 17 (18%) пациентам, из них у 10 причиной нахождения в стационаре были травма ($n = 1$), роды ($n = 1$), лечение в терапевтических отделениях ($n = 4$), в остальных 6 случаях причина не была указана.

Оценка качества жизни пациентов

Нами был проведен сравнительный анализ качества жизни подгруппы детей с ПИД с дефектом гуморального звена до начала терапии и на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ. Согласно полученным результатам, на фоне адекватной терапии выявлено достоверное улучшение ($p < 0,05$) показателей качества жизни по всем категориям: здоровье, ощущение, общение, школа (рисунки 6), а также по суммарной шкале опросника PedsQL 4.0 в целом: $62,95 \pm 5,5$ балла до ВВИГ и $85,45 \pm 2,3$ балла на ВВИГ ($p < 0,01$).

При сравнении суммарного балла качества жизни в контрольной группе здоровых детей и пациентов, которым проводилась регулярная заместительная терапия ВВИГ, получены схожие высокие значения данного показателя ($80,3 \pm 3,6$ и $85,45 \pm 2,29$ балла соответственно (таблица 4)). Это указывает на то,

что вовремя назначенная и правильно проводимая терапия у пациентов с гуморальным дефектом иммунитета приводит к повышению уровня качества жизни, делая его сравнимым с таковым в здоровой популяции.

Оценка фактической потребности во внутривенных иммуноглобулинах

При проведении анкетирования у 179 пациентов были указаны фактические дозы ВВИГ на момент последнего переливания. На основании этих данных суммарный объем ВВИГ на 1 введение для 179 пациентов составляет 4019,5 г. Исходя из того, что для большинства пациентов рекомендована частота введения препаратов 1 раз в 4 нед, за год больной должен получить не менее 13 инфузий ВВИГ. Таким образом, для данных 179 пациентов требуется годовой объем препаратов ВВИГ, равный 719 490,5 г.

При анализе данных регионов-участников исследования с репрезентативной выборкой потребность в заместительной терапии ВВИГ имеют около 60% пациентов с ПИД. В европейском регистре ПИД доля пациентов, получающих заместительную

Рисунок 6

Оценка качества жизни пациентов. Средние значения отдельных показателей опросника качества жизни PedsQL (в баллах) до начала терапии ВВИГ и на фоне регулярной заместительной терапии (* – $p < 0,05$)

Figure 6

The assessment of the quality of life of patients. The mean values of certain parameters of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (in scores) prior to IVIG therapy and during regular IVIG substitution therapy (* – $p < 0,05$)

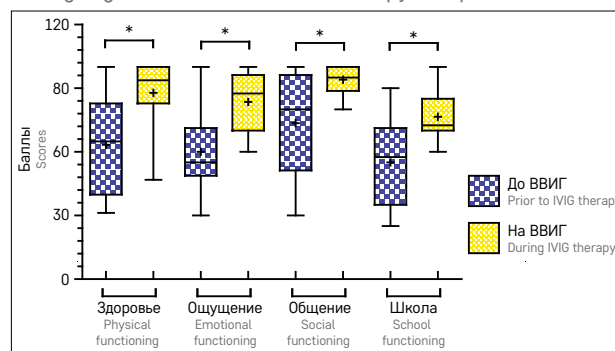


Таблица 4

Средние значения отдельных и суммарных показателей качества жизни у детей с ПИД на фоне ВВИГ и без регулярной заместительной терапии, а также в группе практически здоровых детей

Table 4

The mean values of individual and total parameters of the quality of life in children with PID receiving IVIG therapy, in those not receiving IVIG therapy, and in healthy children

Параметр Parameter	Здоровье Physical functioning	Ощущение Emotional functioning	Общение Social functioning	Школа School functioning	Суммарный балл Total score
Группа ПИД до ВВИГ A group of patients with PID prior to IVIG therapy	63,3 ± 7,3	60,0 ± 6,0	73,5 ± 7,9	55,0 ± 6,4	62,95 ± 5,5
Группа ПИД на ВВИГ A group of patients with PID receiving IVIG therapy	87,8 ± 5,2	83,5 ± 4,7	94,0 ± 2,2	76,5 ± 3,6	85,45 ± 2,3
Коэффициент достоверности Confidence coefficient	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Группа здоровых людей A group of healthy controls	88,5 ± 2,7	69,0 ± 3,4	85,7 ± 4,8	78,0 ± 3,8	80,3 ± 3,6

терапию, составляет 61%. Следовательно, по нашим расчетам, не менее 2000 пациентов в РФ нуждаются в регулярной заместительной терапии ВВИГ. Таким образом, фактическая ежегодная потребность в препаратах ВВИГ составит не менее 8 тонн.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно современным представлениям, распространенность ПИД в популяции составляет в среднем 4–6 человек на 100 тыс. населения [16–18]. Это те цифры, на которые надо опираться при оценке уровня диагностики и в нашей стране. По данным российского регистра, средняя распространенность ПИД в РФ составляет 1,5 случая на 100 тыс. населения. Только в отдельных регионах эти показатели достигают 2,7–3,6 на 100 тыс., в целом же в подавляющем числе регионов распространенность низкая – 1 на 100 тыс. [19]. Это говорит о значительных проблемах в первую очередь в диагностике пациентов с ПИД в РФ. Кроме того, обращает на себя внимание низкая доля пациентов с ПИД с гуморальными дефектами в отечественном регистре. Причем основная часть их приходится на пациентов до 18 лет [6], в то время как в зарубежных регистрах очевидно преобладание взрослых в данной группе ПИД [20] за счет как хорошей выживаемости при современных методах терапии, так и большого числа пациентов с общей вариательной недостаточностью, часто манифестирующей и диагностируемой уже во взрослом возрасте.

Созданный Национальной ассоциацией экспертов в области ПИД (НАЭПИД) в 2017 г. регистр ПИД способствовал, во-первых, формированию необходимой коллаборации специалистов из разных регионов России, во-вторых, позволил не только описать особенности эпидемиологии ПИД в РФ, но и обнаружить большой ряд проблем [6, 19]. Не менее актуальной задачей работы регистра является изучение особенностей терапии пациентов с установленным диагнозом в различных регионах РФ.

Для данного исследования впервые за время функционирования регистра разработан узкоспециализированный опросник и созданы дополнительные технические структуры на онлайн-платформе. Активное участие врачей региональных центров в предложенном проекте позволяет утверждать, что первый опыт проведения подобного рода исследований с использованием возможностей регистра успешен.

Характеристика выборки всего регистра показала, что терапия ВВИГ назначается не только пациентам с комбинированными и гуморальными дефектами, но эпизодически и с другими формами ПИД, что необходимо учитывать при планировании

объемов обеспечения препаратами, которые выходят за рамки потребностей пациентов на регулярной заместительной терапии. На примере 12 регионов, которые участвовали в данном исследовании, продемонстрировано, что не менее 50–60% пациентов с ПИД в каждом регионе нуждаются в длительной регулярной заместительной терапии ВВИГ.

В результате проведенной работы достоверно выявлено существование нескольких проблем, с которыми сталкиваются практически все пациенты с ПИД вне зависимости от региона проживания. И если каждая в отдельности из этих проблем уже способна привести к потере контроля над заболеванием, то их совокупность неминуемо рано или поздно приведет к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее важной проблемой является несоблюдение предписанных интервалов введения ВВИГ вследствие неадекватного обеспечения препаратами. По нашим наблюдениям с трудностями в получении препаратов сталкивались большинство пациентов (61%), как взрослые, так и дети. При этом среди взрослых пациентов часто отсутствие препаратов приводило к полному прекращению терапии. В большинстве регионов участники исследования в качестве причины трудностей с препаратами ВВИГ указывали отказ в оформлении инвалидности пациентам по достижении 18 лет. В ряде случаев пациенты были вынуждены обращаться с жалобами в исполнительные органы власти, выигрывая в каждом случае судебные процессы. Значительную помощь как в разовом обеспечении препаратами, так и в информировании и сопровождении по юридическим вопросам пациенты получали от благотворительных фондов, в первую очередь фонда помощи пациентам с ПИД «Подсолнух». В единичных случаях отсутствие терапии у больного объяснялось отказом родителей ребенка с ПИД или взрослого пациента от лечения в силу отсутствия взаимопонимания с врачом и неприятия диагноза.

Второй по значимости проблемой является выбор препарата для постоянной терапии. Для пациентов с гуморальными дефектами определяющим показателем является поддержание предтрансфузионной концентрации IgG выше 6 г/л. Даже при адекватном режиме терапии использование препаратов ВВИГ, которые не могут обеспечить повышение IgG до целевых значений при соблюдении дозировки, не будут иметь ожидаемого эффекта по стабилизации состояния пациента и сокращению числа инфекционных эпизодов [21]. Так, по нашим данным, большинство используемых для заместительной терапии препаратов (Октагам, Привиджен, И.Г. Вена) обеспечивают требуемый предтрансфузионный уровень IgG при соблюдении необходимых доз и кратности введения. Исключением является Габриглобин-IgG –

4-й по частоте использования препарат. Последний в проведенном исследовании не показал эффективность в поддержании адекватного претрансфузионного IgG (рисунки 4).

Как многочисленные предыдущие работы [6, 7, 19], так и данное исследование демонстрируют, что неадекватная терапия ВВИГ у пациентов с ПИД приводит к увеличению частоты инфекционных эпизодов, в том числе тяжелых, требующих внеплевных госпитализаций.

Развивающиеся на инфузии ВВИГ нетяжелые нежелательные явления, которые в основном возникали у пациентов, в большинстве своем не требовали какого-либо лечения, так как нивелировались уменьшением скорости введения препарата. Однако обращают на себя внимание значительные различия по частоте развития побочных реакций между отдельными наименованиями ВВИГ. Очевидно, что при возможности выбора ВВИГ следует избегать обеспечения пациентов высокореактогенными препаратами. В нескольких случаях, по данным опросников, взрослые пациенты с постоянными реакциями на препараты производства Микроген были вынуждены отказаться от терапии ВВИГ, несмотря на понимание рисков развития тяжелых инфекций.

Учитывая длительность заместительной терапии, которая в нашем исследовании уже достигала у отдельных пациентов нескольких десятков лет, и неуклонный рост числа таких больных, крайне важно создавать им комфортные условия для лечения с минимальным отрывом от работы и учебы. Так, по данным европейского регистра, в последние годы большинство пациентов (8182/15 840; 52%) на заместительной терапии используют препараты иммуноглобулинов для подкожного введения, что, во-первых, обеспечивает поддержание равномерной концентрации IgG, во-вторых, позволяет избежать вынужденных обращений в амбуланс или госпитализаций в стационар для проведения инфузии [21]. Данная форма введения не требует венозного доступа, что крайне важно для пациентов детского возраста. Большие надежды возлагаются на то, что и в России препараты для подкожного введения станут вскоре широкодоступны пациентам. Безусловно, аргументом для расширения возможностей использования препаратов подкожного введения является и перспективное снижение затрат на лечение за счет уменьшения числа вынужденных госпитализаций и занятости медицинского персонала, что подтверждается неоднократными исследованиями в странах Европы [21, 22].

Мы показали, что у 35% ныне взрослых пациентов с ПИД заместительная терапия была инициирована в детском возрасте. Таким образом, через 5–10 лет число пациентов, достигших 18 лет, значи-

тельно увеличится, и нагрузка на взрослое звено иммунологической помощи возрастет многократно. В случае сохранения всех выявленных проблем с отказом в оформлении инвалидности и нарушением прав пациентов по адекватному обеспечению препаратами ВВИГ большая когорта дееспособных взрослых больных с ПИД будет подвергнута рискам развития различных инфекционных осложнений. Таким образом, усилия педиатрического звена по поддержанию высокого качества жизни пациентов с ПИД могут оказаться напрасными. Более того, по нашим данным, при таком неблагоприятном развитии событий стоимость лечения пациентов с ПИД будет расти за счет высокой стоимости стационарного лечения, оплаты больничных листов и др. [12].

В данной работе была предпринята попытка оценить ежегодную потребность пациентов с ПИД в препаратах иммуноглобулинов. Однако, учитывая неполную репортируемость о пациентах с данным заболеванием в регистр ПИД РФ, полученные ранее данные о гиподиагностике ПИД в РФ [6, 19], следствием чего является низкая по сравнению с европейскими странами распространенность ПИД в РФ, можно утверждать, что рассчитанный объем ВВИГ, необходимый для лечения, требует корректировки и может быть увеличен в 3–5 раз при условии улучшения выявляемости данной когорты пациентов.

Как уже было показано ранее в ходе фармакоэкономического анализа, несмотря на высокую стоимость препаратов ВВИГ, своевременное назначение регулярной заместительной терапии позволяет стабилизировать затраты на лечение пациентов с ПИД и предупреждает рост медицинских и немедицинских затрат на терапию рецидивирующих инфекций и неинфекционных осложнений, неминуемо развивающихся без адекватного лечения [12]. Помимо этого, в данной работе демонстрируется улучшение качества жизни детей с гуморальными дефектами на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ и достижение уровня качества жизни здоровых детей, несмотря на постоянную терапию препаратами для внутривенного введения.

Таким образом, вышеизложенное позволяет сформулировать основные проблемы лечения пациентов с ПИД, решение которых в значительной мере улучшит качество жизни этих пациентов и медицинские затраты на их лечение.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность всем участникам проекта, которые нашли возможность в сжатые сроки провести анкетирование, полагая основной целью поддержание высокого уровня оказания помощи пациентам с первичными иммунодефицитными состояниями, несмотря на тяжелую эпидемиологическую ситуацию в стране, а зачастую и вопреки собственному заболеванию коронавирусной инфекцией, а также пациентам и их родителям за помощь в заполнении опросников.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Abramova I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2335-0735>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Latysheva T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>
Latysheva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>
Kostinova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>
Sudarikova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6557-4836>
Zimin S.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-8469>
Katrysheva A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2468-7700>
Barycheva L.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>
Kubanova L.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8691-7797>

Kalmetieva L.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-0640>
Proligina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-4370>
Davletbaieva G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6468-9172>
Shakirova L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>
Gracheva E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>
Selezneva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-4168>
Kuzmicheva K.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2014-4709>
Richkova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>
Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>
Demikhova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5404-4445>
Frolova I.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-2153>
Tymofeeva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3908-1947>
Duryagina S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-0402>
Vlasova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-5360>
Laba O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-1263>
Shakhova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>
Kutlyanceva A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7173-5878>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Rumyantsev A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1643-5960>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722–8.
2. Cho Y., Lee C.H., Jeong E.G., Kim M.N., Hong J.H., Ko Y., et al. Prevalence of rare genetic variations and their implications in NGS-data interpretation. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9810.
3. El-Helou S.M., Biegner A.K., Bode S., Ehl S.R., Heeg M., Maccariet M.E., et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* 2019; 19 (10): 1272.
4. Mahlaoui N., Jais J.-P., Brosselin P., Mignot C., Beaurain B., Brito C., et al. Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (6): 173–3.
5. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 1 (3): 52–8.
6. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до смерти. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 3 (19): 24–3.
7. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A., Latysheva T., et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol* 2020; 6 (11): 1491.
8. [Электронный ресурс]. URL: <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de> (Дата обращения 01.10.2020)
9. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2011; 164 (2): 16–9.
10. Stiehm E.R., Keller M.A., Vyas G.N. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin. *Biologics* 2008; 36 (6): 363–74.
11. Howard V., Greene J.M., Pahwa S., Winkelstein J.A., Boyle J.M., Kocak M., Conley M.E. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006; 118 (2–3): 201–8.
12. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 66–71.
13. [Электронный ресурс]. URL: <http://naepid-reg.ru> (Дата обращения 01.10.2020)
14. [Электронный ресурс]. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (Дата обращения 01.11.2020)
15. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Genetic Core Scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39: 800–12.
16. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Gruber M., Jandus P., Duppen-thaler A., Willemin W.A., et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 45–50.
17. Joshi A.Y., Iyer V.N., Hagan J.B., St Sauver J.L., Boyce T.G. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 16–22.
18. Shillito B., Bangs C., Guzman D., Gennery A.R., Longhurst H.J., Slatter M., et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol* 2018; 192: 284–91.
19. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (2): 16–32.
20. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (6): 1763–70.
21. Hög B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6 (1): 24–9.
22. Gardulf A., Andersen V., Björkander J., Ericson D., S.S., Gustafson R., et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345 (8946): 365–9.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-30-38

Влияние клинико-иммунофенотипических вариантов тяжелой комбинированной иммунной недостаточности на тяжесть и исходы оппортунистических инфекций

А.Л. Лаберко, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт,
Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Г.Г. Солопова, В.В. Бриллиантова,
М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Д.Н. Балашов, Г.А. Новичкова,
А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Лаберко Александра Леонидовна,
канд. мед. наук, научный сотрудник
отдела оптимизации лечения
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexandra.laberko@gmail.com

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – это первичный иммунодефицит, который является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием раннего возраста, в первую очередь за счет высокого риска развития плохо контролируемых инфекционных процессов. В данной работе проведен анализ структуры инфекционных процессов и прогноза заболевания в целом и в зависимости от клинико-иммунофенотипической формы ТКИН. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 54 пациента с ТКИН, диагностированной в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. по июнь 2020 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,8 месяца. Все пациенты были разделены на 3 группы: классические формы ТКИН ($n = 31$); синдром Оменн ($n = 11$); ТКИН с материнским химеризмом ($n = 12$). По тяжести оппортунистических инфекций пациенты были разделены по принципу количества пораженных инфекционным процессом органов и тканей: без выделенных оппортунистических агентов или с поражением ими 1 органа ($n = 15$); с поражением 2 органов ($n = 17$); с поражением 3 органов и более ($n = 22$). Из 46 БЦЖ-вакцинированных пациентов 22 (48%) имели осложнения в виде БЦЖ-инфекции: 16 – локальную и 6 – диссеминированную форму. При сравнении выраженности тяжелых инфекций между группами пациентов с различными формами ТКИН существенной разницы не получено ($p = 0,22$). Более тяжелые инфекции определялись у пациентов в возрастной группе старше 6 месяцев. Значения Т- и NK-лимфоцитов ниже медианы предрасполагали к более тяжелым инфекционным процессам только в группе пациентов с синдромом Оменн ($p = 0,041$). Большой риск БЦЖ-инфекции отмечался у пациентов с классической формой ТКИН, имеющих более низкий уровень NK-клеток ($p = 0,009$). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) проведена 45 пациентам. До проведения ТГСК погибли 9 пациентов с ТКИН и еще 21 – после ТГСК от инфекционных осложнений и связанных с ними воспалительных синдромов. Таким образом, несмотря на некоторую роль Т- и NK-клеток в уменьшении тяжести оппортунистических инфекций при ТКИН, значимую роль в улучшении прогноза при данном заболевании имеет в первую очередь ранняя постановка диагноза.

Ключевые слова: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Оменн, материнский химеризм, оппортунистические инфекции, БЦЖ-инфекция, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Лаберко А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 30–38. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-30-38

Influence of clinical and immunophenotypic variants of severe combined immunodeficiency on severity and outcomes of opportunistic infections

A.L. Laberko, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, D.E. Pershin, G.G. Solopova, V.V. Brilliantova, M.Yu. Alexenko, V.V. Zakharova, D.N. Balashov, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 7.09.2020

Accepted 30.09.2020

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a primary immunodeficiency that presents with life-threatening symptoms in early infancy and has poor prognosis if not promptly treated. Here we present an analysis of infectious presentation and its course depending on clinical and immunophenotypic form of SCID. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 54 patients were diagnosed with SCID in our center from 2012 to June 2020 and included to this study. The median age at diagnosis was 5.8 months. All patients were divided into 3 groups: classic SCID ($n = 31$); Omenn syndrome ($n = 11$); SCID with maternal fetal engraftment ($n = 12$). To determine opportunistic infections severity, based on a number of infected organs at disease presentation, 3 groups were formed: with no infections or 1 infected organ, $n=15$; with 2 infected organs ($n = 15$); with 3 and more infected organs ($n = 22$). 22 of 46 BCG vaccinated patients (48%) developed BCG-infection: 16 local and 6 disseminated. There was no difference in severity of infections between 3 groups of SCID ($p = 0.22$), with more severe infections found in patients older than 6 months of age at diagnosis. T- and NK-cell numbers lower than median level predisposed to severer infections in Omenn syndrome patients ($p = 0.041$). There was a higher risk of BCG infections in classic SCID with low levels of NK-cells ($p = 0.009$). 45 patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). 9 patients died before HSCT and 21 after HSCT of infections and infections-related inflammatory syndromes. Though T- and NK-cells might have a role in protecting from severe infections, the early diagnosis is the most important factor of better prognosis of SCID patients.

Key words: severe combined immunodeficiency, Omenn syndrome, maternal fetal engraftment, opportunistic infections, BCG infection, hematopoietic stem cell transplantation

Laberko A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 30–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-30-38

Correspondence:

Alexandra L. Laberko, MD, PhD, research associate, department of optimization of primary immunodeficiency treatment, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexandra.laberko@gmail.com

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это разнообразные генетические заболевания, при которых нарушены основные механизмы реализации функций иммунной системы. Клиническая картина ПИДС разнообразна и наиболее часто представлена инфекционными, аутоиммунными и опухолевыми процессами [1]. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – это группа ПИДС, в основе патогенеза которых лежит нарушение образования и дифференцировки Т-лимфоцитов [2]. В силу тяжести нарушения иммунного ответа при ТКИН ведущую роль в клинической картине играют тяжелые инфекции, вызванные в первую очередь оппортунистическими патогенами, которые при несвоевременной диагностике и отсутствии патогенетического лечения приводят к смерти пациентов в самом раннем возрасте.

Ввиду большого количества генетических дефектов, лежащих в основе ТКИН, иммунологические нарушения при данной патологии могут варьировать, формируя различный иммунофенотип заболевания. Несмотря на определяющий ТКИН дефект созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, у ряда пациентов в периферической крови может отмечаться нормальное или даже высокое их количество. Природа данного феномена неоднородна и ее определение крайне важно для выбора тактики лечения пациента [3]. Можно выделить 2 основных механизма возникновения Т-лимфоцитов у пациентов с ТКИН. Первый механизм наиболее характерен для синдрома Оменн, при котором происходит периферическая экспансия небольшого числа сформирован-

ных Т-лимфоцитов с образованием олигоклонов, имеющих, как следствие, очень ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов. Нарушение дифференцировки таких клеток не только не позволяет им эффективно бороться с инфекционными агентами, но и вследствие нарушения механизмов иммунной толерантности вызывает тяжелую аутоагрессию, что формирует типичную клиническую картину заболевания [4]. Синдром Оменн характеризуется генерализованной лимфопролиферацией (лимфаденопатией и гепатоспленомегалией), тяжелым распространенным дерматитом с алопецией, отеком синдромом и нередко поражением других органов и систем. Вторым механизмом появления Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с ТКИН является приживление и экспансия материнских клеток после их внутриутробного трансплацентарного проникновения от матери к плоду – так называемый материнский химеризм [5]. Чаще при данном сценарии Т-лимфоциты имеют более разнообразный репертуар Т-клеточных рецепторов, но ограниченный потенциал к пролиферации, поэтому такой Т-клеточный пул обычно истощается в течение нескольких месяцев после рождения. Нередко материнский химеризм Т-лимфоцитов при ТКИН приводит к такому осложнению, как материнская реакция «трансплантат против хозяина», когда ввиду HLA-несовместимости матери и ребенка происходит агрессия Т-лимфоцитов матери в отношении тканей организма ребенка, и, как следствие, к иммунному поражению различных органов.

Также стоит отметить, что иммунофенотип ТКИН характеризуется и наличием или отсутствием нату-

ральных киллеров (NK) и В-лимфоцитов, в зависимости от генетически обусловленных дефектов созревания тех или иных популяций клеток. Поскольку В-лимфоциты в условиях отсутствия Т-клеток не способны к полноценной реализации своих функций, как В-позитивные, так и В-негативные формы ТКИН характеризуются выраженным нарушением специфического антителообразования, вносящего вклад в развитие тяжелых инфекционных процессов. Влияет ли наличие NK-клеток на развитие и тяжесть инфекций у ТКИН, в настоящее время достоверно не установлено.

Основной целью данной работы являлся анализ структуры инфекционных процессов и их исходов в зависимости от формы ТКИН. Поскольку именно Т- и, предположительно, NK-лимфоциты играют ведущую роль в иммунном ответе на оппортунистические инфекционные агенты, одной из задач исследования также являлось выявление связи тяжести оппортунистических инфекций с наличием или отсутствием различных популяций лимфоцитов у пациентов с ТКИН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В данное исследование

Таблица 1

Распределение по возрасту, полу и генетическим вариантам в группах ТКИН с классическим фенотипом, синдромом Оменн и материнским химеризмом

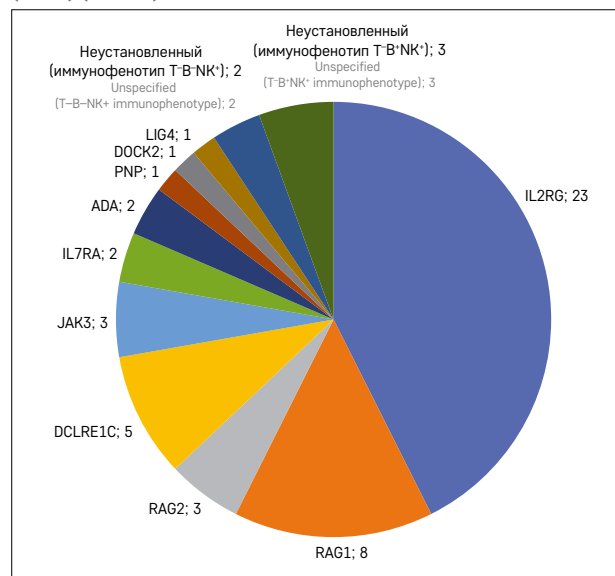
Table 1

Distribution by age, sex and genetic variant in patients from the following SCID groups: classic SCID, Omenn syndrome, SCID with maternal fetal engraftment (MFE)

Характеристика Characteristics	Классические ТКИН Classic SCID	Синдром Оменн Omenn syndrome	ТКИН с материнским химеризмом SCID with MFE	p-значение p-value
Число пациентов, n Number of patients, n	31	11	12	—
Медиана возраста появления первых симптомов (разброс), месяцы Median age at the onset of the first symptoms (range), months	3 (0–17)	1 (0–15)	3 (0,7–8)	0,2
Медиана возраста на момент постановки диагноза (разброс), месяцы Median age at diagnosis (range), months	7,2 (1,0–31,8)	3,0 (0,9–15,1)	8,1 (3,5–15,2)	0,007
Соотношение по полу, мальчики:девочки Sex ratio (male:female ratio)	21:10	7:4	7:5	0,93
Генетические дефекты Genetic defects				
IL2RG	16	—	7	
RAG1	2	6	—	
RAG2	—	2	1	
DCLRE1C	4	1	—	
JAK3	1	1	1	
IL7RA	—	—	2	
ADA	2	—	—	
DOCK2	1	—	—	
PNP	1	—	—	
LIG4	1	—	—	
Неустановленный (иммунофенотип Т-В ⁺ NK ⁺) Unspecified (T-B ⁺ NK ⁺ immunophenotype)	—	1	1	
Неустановленный (иммунофенотип Т-В ⁺ NK ⁺) Unspecified (T-B ⁺ NK ⁺ immunophenotype)	3	—	—	

Рисунок 1
Генетические варианты ТКИН (n = 54)

Figure 1
Genetic variants of severe combined immunodeficiency (SCID) (n = 54)



дование включены 54 пациента с ТКИН, получавших терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2012 г. до июня 2020 г. Диагноз ТКИН устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями [6], у 49 пациентов впоследствии он был подтвержден при

молекулярно-генетическом исследовании отдельных генов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и прямого бидирекционного секвенирования по Сэнгеру или в панелях генов ПИДС методом секвенирования нового поколения. Генетические варианты ТКИН представлены на *рисунке 1*.

Для определения числа Т- и NK-лимфоцитов проводилось иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови пациентов методом проточной цитометрии. Для Т-лимфоцитов использовался маркер CD3⁺, для NK-клеток – CD3⁺16⁺56⁺. Исследование материнского химеризма проводилось методом ПЦР посредством определения коротких tandemных повторов в Т-лимфоцитах с фенотипом CD3⁺ в крови пациентов с ТКИН и их матерей. Данное исследование проводилось только при определяемых в периферической крови Т-лимфоцитах по данным иммунофенотипирования лейкоцитов.

На основании характерной клинко-лабораторной картины заболевания и проводимого исследования материнского химеризма все пациенты в данном исследовании были разделены на 3 группы: 1-я – классические формы ТКИН без признаков синдрома Оменн и материнского химеризма ($n = 31$), 2-я – ТКИН с синдромом Оменн ($n = 11$) и 3-я – ТКИН с материнским химеризмом ($n = 12$). Структура возраста на момент постановки диагноза ТКИН, пола и генетических вариантов ТКИН в 3 группах представлена в *таблице 1*.

Структура инфекционных процессов для анализа в подгруппах формировалась на основании количества пораженных органов и тканей. Помимо бактериологических и грибковых культуральных исследований сред организма всем пациентам в целях поиска очагов оппортунистических инфекций проводились рутинные исследования крови и стула методом ПЦР на выявление вирусов группы герпеса (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ) и вирус герпеса 6-го типа) и кишечных вирусов (ротавирус, норовирус, астровирус, аденовирус). Всем пациентам с ТКИН (за исключением пяти) рутинно проводилось микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа или аспирата трахеобронхиального дерева с поиском широкого спектра патогенов методом ПЦР (панели групп респираторных и герпесвирусов, микобактериальный комплекс, *Pneumocystis jiroveci*), а также галактоманнанового антигена. Также по показаниям при признаках инфекционного поражения других органов у ряда пациентов дополнительно исследовались и другие биологические жидкости, преимущественно спинномозговая и внутриглазная.

Отдельным важным оппортунистическим патогеном у ТКИН является вакцинальный штамм *Mycobacterium bovis*. Анализ рисков БЦЖ-инфекции

проводился у 46/54 (85%) пациентов, которые были вакцинированы БЦЖ до момента постановки диагноза (в основном после рождения).

Важно отметить, что не всегда выделение микро-организмов из сред организма сочеталось с клиническими, инструментальными или лабораторными признаками поражения органа. Однако ввиду неспособности пациентов с ТКИН формировать активные очаги воспаления в месте инфицирования рядом патогенов, а также низкой вероятности полной элиминации инфекционных агентов до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), такие инфекционные процессы при определении их тяжести также учитывались как клинически значимые.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы XLSTAT 2015 (Addinsoft, Франция). Для оценки p -значений при сравнении количественных переменных использованы тесты Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса, категориальных переменных – точный критерий Фишера в таблицах сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тяжесть оппортунистических инфекций

Помимо колонизации большинства пациентов патогенной микрофлорой (чаще нозокомиальными штаммами) у 45/54 пациентов минимум в 1 среде организма были выявлены различные вирусы, у 16 определялись *Pneumocystis jiroveci*, у 11 – грибковые агенты. Важно отметить, что у 2 пациентов ЭБВ-инфекция привела к развитию такого редкого осложнения ТКИН, как лимфома [7]. Структура инфекционных осложнений представлена на *рисунке 2А*.

Для градации тяжести инфекционного процесса все пациенты были разделены по принципу количества пораженных оппортунистическими инфекциями органов и тканей. В 1-ю группу включены пациенты без выделенных оппортунистических агентов или с поражением ими 1 органа ($n = 15$), во 2-ю – с поражением 2 органов ($n = 17$) и в 3-ю – 3 органов и более ($n = 22$) (*рисунок 2Б*). Распределение по тяжести инфекций при различных формах ТКИН представлено в *таблице 2*. Несмотря на меньшее число пациентов с обширными инфекциями в группе с синдромом Оменн и большее количество тяжелых инфекций в группе классических ТКИН, статистически значимой разницы при сравнении тяжести инфекций между группами не получено ($p = 0,22$).

Медиана возраста на момент постановки диагноза у 54 пациентов, включенных в исследование, составила 5,9 (разброс 0–31,8) месяца, при том что медиана возраста первых симптомов ТКИН –

всего 3 (разброс 0–17) месяца (таблица 1). Особенно выражена задержка постановки диагноза в группах ТКИН с классическим фенотипом и материнским химеризмом ($p = 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно против $p = 0,053$ у пациентов с синдромом Оменн).

В группе пациентов, у которых ТКИН диагностирован до 6 месяцев жизни, отмечалось меньше тяжелых инфекций, чем в группе более старших пациентов ($p = 0,076$) (таблица 2). Учитывая статистически значимый меньший возраст на момент диагноза в группе пациентов с синдромом Оменн по отношению к группам ТКИН с классическим фенотипом и материнским химеризмом ($p = 0,007$) (таблица 1), нельзя исключить и меньшее количество тяжелых инфекций в группе больных с синдромом Оменн именно за счет их более раннего возраста.

При оценке влияния значений Т- и NK-лимфоцитов периферической крови на тяжесть инфекций в отдельных группах ТКИН все пациенты были условно разделены на 2 группы: со значениями Т- и NK-лимфоцитов выше и ниже медианы в каждой группе ТКИН. Медианы и разброс значений Т- и NK-клеток в периферической крови пациентов в группах ТКИН представлены в таблице 3. Как следует из патогенеза заболеваний, более высокие значения Т- и NK-лимфоцитов имели пациенты с синдромом Оменн. У пациентов с ТКИН с материнским химеризмом Т-лимфоциты определялись, но в более низких значениях,

при классических формах ТКИН уровни Т-лимфоцитов были крайне низкими или чаще не определялись совсем. При анализе влияния уровня Т- и NK-клеток на тяжесть оппортунистических инфекций статистически значимая разница была получена лишь для группы пациентов с синдромом Оменн: более низкие значения как Т-, так и NK-лимфоцитов предрасполагали к более тяжелым инфекционным процессам ($p = 0,041$). В группах пациентов с классической формой ТКИН и материнским химеризмом данная тенденция не прослеживалась ($p = 0,76$ – $1,0$).

БЦЖ-инфекции

Из 46 БЦЖ-вакцинированных пациентов 22 (48%) на разных этапах жизни имели осложнения в виде БЦЖ-инфекции: 16 – локальную форму (у всех воспалительные явления в месте вакцинации, которые у 3 пациентов сопровождались регионарной лимфаденопатией) и 6 – диссеминированную форму с поражением различных органов и тканей. У 14 пациентов БЦЖ-инфекция манифестировала к моменту госпитализации и еще у 8 – после проведенной аллогенной ТГСК.

Риски развития БЦЖ-инфекции в группах ТКИН представлены в таблице 4. Несмотря на меньшую долю БЦЖ-инфекций в группе пациентов с синдромом Оменн, статистически значимой разницы при сравнении частоты БЦЖ-инфекций при разных формах ТКИН не получено ($p = 0,31$). При оценке влияния

Рисунок 2

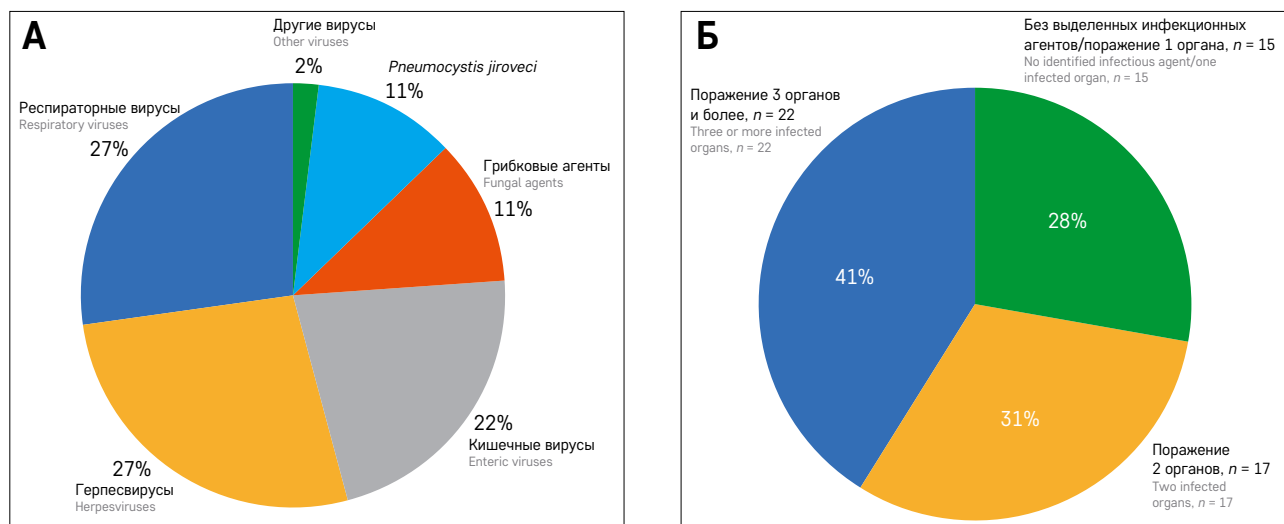
Структура инфекционных осложнений при ТКИН ($n = 54$): А – выделяемые инфекционные агенты; Б – тяжесть инфекционного процесса

*Грибковые агенты (моноинфекция – 8, сочетание 2 инфекций – 2): *Candida bracarensis* – 1, *Candida parapsilosis* – 3, *Candida albicans* – 1, *Candida tropicalis* – 1, *Aspergillus fumigatus* – 4, *Aspergillus nidulans* – 1. Кишечные вирусы (моноинфекция – 18, сочетание 2 инфекций – 3, более 2 инфекций – 1): ротавирус – 12, норовирус – 12, астровирус – 2, аденовирус – 1. Герпесвирусы (моноинфекция – 22, сочетание 2 инфекций – 5): цитомегаловирус – 20, ЭБВ – 6, вирус герпеса 6-го типа – 6. Респираторные вирусы (моноинфекция – 14, сочетание 2 инфекций – 7, более 2 инфекций – 5): риновирус – 18, боксавирус – 3, метапневмовирус – 2, аденовирус – 2, коронавирус – 2, паравирус – 2, вирус парагриппа 3-го типа – 8, вирус парагриппа 4-го типа – 1, респираторно-синцитиальный вирус – 7. Другие вирусы: BK-вирус – 1, парвовирус B19 – 1.

Figure 2

The distribution of infectious complications in patients with SCID ($n = 54$): A – identified infectious agents; B – the severity of the infectious process

*Fungal agents (mono-infection – 8, combination of two infections – 2): *Candida bracarensis* – 1, *Candida parapsilosis* – 3, *Candida albicans* – 1, *Candida tropicalis* – 1, *Candida glabrata* – 1, *Aspergillus fumigatus* – 4, *Aspergillus nidulans* – 1. Enteric viruses (mono-infection – 18, combination of two infections – 3, more than two infections – 1): rotavirus – 12, norovirus – 12, astrovirus – 2, adenovirus – 1. Herpesviruses (mono-infection – 22, combination of two infections – 5): cytomegalovirus – 20, Epstein-Barr virus – 6, human herpesvirus 6 – 6. Respiratory viruses (mono-infection – 14, combination of two infections – 7, more than two infections – 5): rhinovirus – 18, bocavirus – 3, metapneumovirus – 2, adenovirus – 2, coronavirus – 2, parainfluenza virus 3 – 8, parainfluenza virus 4 – 1, respiratory syncytial virus – 7. Other viruses: BK-virus – 1, parvovirus B19 – 1.



значений Т- и NK-лимфоцитов выше и ниже медианы на риск развития БЦЖ-инфекции больший риск отмечался у пациентов с классической формой ТКИН, имеющих более низкие уровни NK-клеток ($p = 0,009$). В группах пациентов с синдромом Оменн и материнским химеризмом данная тенденция не прослеживалась ($p = 0,55-1,0$). Значимой разницы риска БЦЖ-инфекции в зависимости от уровней Т-лимфоцитов также не отмечалось ни в одной из исследуемых групп ($p = 0,14-1,0$).

Смертность

Аллогенная ТГСК проведена 45 из 54 пациентов, 9 больных погибли от инфекционных осложнений до

проведения трансплантации и еще 21 – после. Причиной смерти пациентов с ТКИН после ТГСК являлись: у 7 – инфекции, вызванные нозокомиальными штаммами бактериальных агентов, у 6 – инфекции, вызванные вирусными агентами, у 1 – грибковый сепсис, у 7 – полиорганная недостаточность на фоне воспалительных синдромов восстановления иммунной системы после ТГСК (рисунк 3).

При оценке влияния тяжести инфекционных процессов на момент диагноза на риск смертности пациентов наибольшая смертность отмечалась среди больных с поражением более 2 органов ($p = 0,09$). При анализе по группам ТКИН распространенная инфекция значимо повышала риск смерти у паци-

Таблица 2

Распределение пациентов по тяжести оппортунистических инфекций в группах ТКИН с классическим фенотипом, синдромом Оменн и материнским химеризмом

Table 2

Distribution by the severity of opportunistic infections in patients from the following SCID groups: classic SCID, Omenn syndrome, SCID with MFE

Тяжесть инфекции Severity of infection	Форма ТКИН Form of SCID			Возраст на момент постановки диагноза ТКИН Age at the diagnosis of SCID		Живы/ умерли Alive/dead
	классические ТКИН (n = 31) Classic SCID (n = 31)	синдром Оменн, (n = 11) Omenn syndrome (n = 11)	ТКИН с материнским химеризмом (n = 12) SCID with MFE (n = 12)	менее 6 месяцев (n = 26) younger than 6 months (n = 26)	более 6 месяцев, (n = 28) older than 6 months (n = 28)	
Поражение 0–1 органа 0–1 infected organ	6	6	3	11	4	8/7
Поражение 2 органов 2 infected organs	10	2	5	7	11	10/8
Поражение 3 органов и более 3 infected organs	15	3	4	8	13	5/16

Таблица 3

Медианы и разброс Т- и NK-клеток в периферической крови пациентов в группах ТКИН с классическим фенотипом, синдромом Оменн и материнским химеризмом

Table 3

The median and range of T- and NK-cells values in the peripheral blood of patients from the following SCID groups: classic SCID, Omenn syndrome, SCID with MFE

Параметр Parameter	Классические ТКИН (n = 31) Classic SCID (n = 31)	Синдром Оменн (n = 11) Omenn syndrome (n = 11)	Материнский химеризм (n = 12) SCID with MFE (n = 12)	Референсные значения* Reference values*
CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,09 (0–2,85)	1,6 (0,06–26,4)	0,26 (0–10,0)	2,28–6,45
CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺ , × 10 ⁹ /л	0,1 (0–8,0)	0,51 (0–5,5)	0,1 (0–2,3)	0,1–0,92

Примечание. Уровни CD3⁺ и CD3⁺16⁺56⁺-лимфоцитов не оценивались у 2 пациентов (1 – с классической формой ТКИН и 1 – с ТКИН с материнским химеризмом) и уровень CD3⁺16⁺56⁺-лимфоцитов не оценивался еще у 1 пациента с классической формой ТКИН. * – валидированы лабораторией в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Note. The levels of CD3⁺ and CD3⁺16⁺56⁺-lymphocytes were not assessed in 2 patients (one patient had classic SCID and the other patient had SCID with maternal fetal engraftment), and the level of CD3⁺16⁺56⁺-lymphocytes was not assessed in another patient with classic SCID. * - validated by the laboratory at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Таблица 4

Частота и особенности БЦЖ-инфекции в группах ТКИН с классическим фенотипом, синдромом Оменн и материнским химеризмом

Table 4

The frequency and forms of BCG infection in patients from the following SCID groups: classic SCID, Omenn syndrome, SCID with MFE

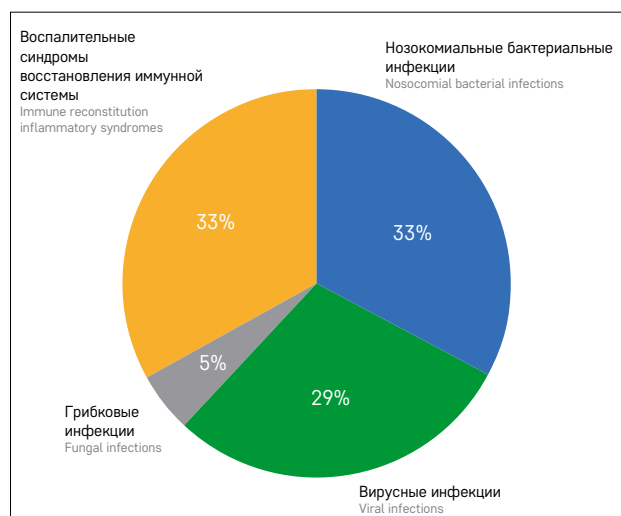
Группа Group	Классические ТКИН Classic SCID	Синдром Оменн Omenn syndrome	ТКИН с материнским химеризмом SCID with MFE
БЦЖ-вакцинация BCG vaccination	24	10	12
БЦЖ-инфекция BCG infection	14 (Л – 9, Д – 5) 14 (L – 9, D – 5)	3 (Л – 3) 3 (L – 3)	5 (Л – 4, Д – 1) 5 (L – 4, D – 1)

Примечание. Л – локальная, Д – диссеминированная.

Note. L – local, D – disseminated.

Рисунок 3
Структура смертности пациентов с ТКИН после ТГСК
($n = 21$)

Figure 3
The structure of mortality in patients with SCID after HSCT
($n = 21$)



ентов с классической формой, где из 15 умерших 11 имели инфекционное поражение более 2 органов и тканей ($p = 0,01$). Уровни Т-лимфоцитов выше и ниже медианы в различных группах ТКИН на момент диагноза никак не влияли на риски смерти пациентов ($p = 0,5-0,8$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТКИН является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, высокая ранняя летальность которого обусловлена в первую очередь развитием плохо контролируемых инфекционных процессов. Данное исследование оценивало фенотипические факторы риска развития тяжелых инфекций и их влияние на прогноз заболевания при различных формах ТКИН.

Известно, что основным фактором, определяющим прогноз заболевания при ТКИН, является возраст диагностики и, как следствие, возраст проведения аллогенной ТГСК как единственного широкодоступного метода радикальной терапии ТКИН [8]. Также неоднократно показано, что пациенты с ТКИН с активными инфекционными процессами на момент ТГСК имеют худшие показатели выживаемости [8, 9]. Безусловно, эти факторы напрямую связаны между собой, что в том числе показывают и результаты нашего исследования: возраст диагностики ТКИН коррелирует с тяжестью оппортунистических инфекций. Необходимо отметить, что медианой диагностики ТКИН у наших пациентов являлся возраст 6 месяцев, тогда как, по данным Раи и соавт., худший прогноз выживаемости после ТГСК имеют больные, которым трансплантация проведена уже в возрасте старше 3,5 месяца [8]. К сожалению, за исключением паци-

ентов с синдромом Оменн, когда подозрение на данное заболевание нередко возникает на основании характерной клинической картины зачастую до развития у пациентов тяжелых инфекционных процессов, большинству больных с ТКИН в России диагноз устанавливается только после перенесенных ими тяжелых, нередко многократных инфекционных процессов [10]. Значимая задержка постановки диагноза, особенно при ТКИН с классическим фенотипом и материнским химеризмом, прослеживается и в нашем исследовании. Именно поздняя диагностика ТКИН и отягощенный инфекционный статус пациентов на момент ТГСК обуславливают такую высокую посттрансплантационную летальность в данном исследовании – около 50%. Важно отметить, что все пациенты, получившие ТГСК, погибли от инфекционных осложнений или связанных с инфекциями синдромов восстановления иммунной системы. Показатели выживаемости после ТГСК у пациентов с ТКИН являются значимо более низкими, чем при других нозологических формах ПИДС в нашем Центре [11], а также худшими, чем могут обеспечивать современные технологии ТГСК для больных ТКИН [9, 12].

Одной из целей исследования являлось определение возможной роли Т- и NK-лимфоцитов в уменьшении тяжести инфекционных процессов при различных формах ТКИН. Несмотря на полученную нами статистическую значимость более низких уровней Т- и NK-лимфоцитов у пациентов с развитием тяжелых инфекций в группе с синдромом Оменн, следует отметить, что анализ проводился на малой выборке ($n = 11$), где в силу более раннего возраста диагностики в принципе отмечалось меньше тяжелых инфекционных процессов в сравнении с другими группами ТКИН. Для ТКИН с классическим фенотипом и материнским химеризмом такой тенденции не прослеживалось. Также интересно, что при проведении подобного анализа в отношении риска БЦЖ-инфекции схожих результатов для группы синдрома Оменн получено не было. Таким образом, вероятно, Т- и NK-лимфоциты у пациентов с ТКИН в силу ограниченности своего репертуара не имеют протективного эффекта в отношении оппортунистических инфекционных агентов. Однако для подтверждения данного утверждения необходимо проведение более детального анализа на больших группах пациентов.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок России вакцинация БЦЖ при отсутствии противопоказаний проводится всем здоровым новорожденным с 3-го по 7-й день жизни [13]. Необходимо заметить, что структура и частота осложнений БЦЖ-вакцинации в России практически не отражены в научных источниках, а сравнение данных с зарубежными исследованиями может быть ограничено особенностями различных штаммов БЦЖ-вакцин,

применяемых в разных странах. Учитывая нормальный соматический статус при рождении и возникающее подозрение на ТКИН у большинства пациентов в более старшем возрасте, 85% больных в нашем исследовании получили вакцинацию БЦЖ после рождения. Около половины БЦЖ-вакцинированных пациентов с ТКИН имели осложнения в виде развития БЦЖ-инфекции, что соответствует данным крупного международного мультицентрового исследования [14], хотя в нашей группе отмечалось меньше диссеминированных форм. Также Marciano и соавт. определили более высокий риск развития БЦЖ-осложнений у пациентов с классическими формами ТКИН с более низким уровнем Т-лимфоцитов [14]. Интересно, что нами не было получено разницы в риске развития БЦЖ-инфекции в зависимости от уровня Т-лимфоцитов как при классических формах ТКИН, так и при синдроме Оменн и ТКИН с материнским химеризмом. Возможно, наш анализ компрометирован более низкими значениями Т-лимфоцитов в группе ТКИН с классическим фенотипом (медиана Т-лимфоцитов в данной группе пациентов в нашем исследовании составила $0,09 \times 10^9/\text{л}$, тогда как пороговым значением для риска БЦЖ-инфекции у Marciano и соавт. считалось $0,25 \times 10^9/\text{л}$). Польские исследователи недавно продемонстрировали более высокий риск диссеминированных форм БЦЖ-инфекции при НК-негативных формах ТКИН [15]. Нами также был получен больший риск БЦЖ-осложнений при низких уровнях НК-лимфоцитов в группе классических форм ТКИН. Интересно, что в нашем исследовании при этом пациенты с низкими уровнями НК-клеток имели выше риск не только диссеминированных, но и локальных форм. Важно отметить, что хотя непосредственной причиной смерти пациентов в данном исследовании не являлась БЦЖ-инфекция, но, как мы описывали ранее, и сама диссеминированная БЦЖ-инфекция, и нередко развивающиеся после ТГСК БЦЖ-ассоциированные синдромы восстановления иммунной системы значимо повышают морбидность и риск летальности от сопутствующих проблем [16].

Безусловно, данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ТКИН является редким генетическим заболеванием и ввиду плохой диагностики данного состояния специалистами на местах в профильные учреждения России попадает лишь малая часть больных [17], в силу чего статистический анализ показателей проводился на малых выборках. Во-вторых, генетическая природа ТКИН в данной выборке крайне неоднородна, а у нескольких пациентов до сих пор является не установленной. Данные крупных международных исследований указывают на то, что при схожей клинической картине ряд генетических форм ТКИН могут иметь свои особенности фенотипа [18]. Например, ряд исследователей, несмотря на выполнение клинических

критериев ТКИН, дефицит DOCK2 и PNP, выделяют в группу комбинированных ПИДС пациентов с менее тяжелым течением, чем у других ТКИН [19]. Также важно отметить, что определение истинной картины инфекционных осложнений при ТКИН является затруднительным в силу отсутствия у таких больных полноценного иммунного ответа и, как следствие, неформирующихся очагов воспаления в органах и тканях. Данный феномен особенно хорошо отражает такая особенность ТКИН после аллогенных ТГСК, как развитие воспалительных синдромов восстановления иммунной системы [16], более полно описанный у ВИЧ-инфицированных пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита [20].

Своевременная диагностика ТКИН крайне важна, так как максимально рано назначенная противомикробная профилактика и аллогенная ТГСК, проведенная до инфицирования пациента множественными оппортунистическими патогенами, значимо увеличивают выживаемость данных больных. Важной мерой по раннему выявлению ТКИН в различных странах Европы и США является неонатальный скрининг [21]. По данным Heimall и соавт., раннее выявление ТКИН посредством неонатального скрининга и проведение ТГСК до развития инфекций позволяют улучшить показатели выживаемости данных пациентов до 95% [9]. Целесообразность неонатального скрининга ТКИН в России демонстрируют и ряд отечественных исследователей [22]. Однако на данный момент в условиях отсутствия возможности проведения массового неонатального скрининга в России своевременная диагностика ТКИН ложится на плечи врачей-педиатров. Крайне важной является необходимость специалистов в отношении наличия у пациентов ТКИН при развитии осложнений БЦЖ-вакцинации, любых тяжелых инфекционных процессов, особенно вызванных оппортунистическими патогенами, тяжелых дерматитов и диареи, а также обнаружении лимфопении и гипогаммаглобулинемии [6]. При этом необходимо помнить, что отдельные формы ТКИН, такие как синдром Оменн и ТКИН с материнским химеризмом, могут иметь и нормальные или даже высокие значения Т-лимфоцитов. Также особо важен семейный анамнез, настораживающий в отношении наличия ПИДС и особенно ранних смертей в семье [10]. Отягощенный семейный анамнез должен являться основанием для отсрочки БЦЖ-вакцинации до исключения у ребенка ПИДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТКИН является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием у детей раннего возраста. Своевременная диагностика до развития у пациентов тяжелых инфекционных процессов существенно улучшает прогноз

выживания данной группы больных. Важной мерой для ранней диагностики пациентов с ТКИН является внедрение неонатального скрининга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Laberko A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Deripapa E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Yukhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Solopova G.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1680-7269>
Brilliantova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0079-7761>
Alexenko M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2521-5353>
Zakharova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>
Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Rumyantsev A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1643-5960>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (3): 51–7.
- van der Burg M., Gennery A.R. Educational paper: The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (5): 561–71.
- Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D., Dvorak C.C., Puck J.M., Logan B.R., et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1092–8.
- Marrella V., Maina V., Villa A. Omenn syndrome does not live by V(D)J recombination alone. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11 (6): 525–31.
- Müller S.M., Ege M., Pottharst A., Schulz A.S., Schwarz K., Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood* 2001; 98 (6): 1847–51.
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность. Год утверждения – 2018.
- Венев Д.В., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Абрамов Д.С., Варламова Т.В. и др. Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18 (1): 104–11.
- Pai S.-Y., Logan B.R., Griffith L.M., Buckley R.H., Parrott R.E., Dvorak C.C., et al. Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014; 371 (5): 434–46.
- Heimall J., Logan B.R., Cowan M.J., Notarangelo L.D., Griffith L.M., Puck J.M., et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017; 130 (25): 2718–27.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Боголов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 24–31.
- Балашов Д.Н., Лаберко А.Л., Козловская С.Н., Радыгина С.А., Лившиц А.М., Воронин К.А. и др. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора на платформе технологии клеточного моделирования трансплантата у пациентов с первичными иммунодефицитами. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 43–51.
- Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z., Slatte M., Cant A., Davies E.G., et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011; 117 (11): 3243–6.
- Национальный календарь профилактических прививок Министерства здравоохранения Российской Федерации. Год утверждения – 2017.
- Marciano B.E., Huang C.-Y., Joshi G., Rezaei N., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1134–41.
- Bernatowska E., Skomska-Pawliszak M., Wolska-Kuśnierz B., Pac M., Heropolitanska-Pliszka E., Pietrucha B., et al. BCG Moreau Vaccine Safety Profile and NK Cells—Double Protection Against Disseminated BCG Infection in Retrospective Study of BCG Vaccination in 52 Polish Children with Severe Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 138–46.
- Laberko A., Yukhacheva D., Rodina Y., Abramov D., Kononov D., Radygina S., et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCRαβ/CD19⁺ Depleted HSCT. *J Clin Immunol* 2020; 40 (4): 625–36.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.В. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 16–32.
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129–43.
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni 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.
- Manzardo C., Guardo A.C., Letang E., Plana M., Gatell J.M., Miro J.M. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Exp Rev Anti-infect Ther* 2015; 13 (6): 751–67.
- Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С., Мунблит Д.Б., Давыдова Н.В., Козлов И.Г. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний. *Российский медицинский журнал* 2018; 26 (9): 29–32.
- Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 8–15.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

А.Л. Хорева, И.Н. Абрамова, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, С.С. Ларин, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, А.М. Киева, К.А. Воронин, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Снижение риска развития жизнеугрожающих кровотечений и улучшение качества жизни пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является одной из главных задач ведения этих больных. Основной целью данной работы явилась оценка эффективности и безопасности терапии пациентов с СВО с использованием агониста рецептора тромбопоэтина ромиплостима, направленной на достижение нормального уровня тромбоцитов и снижение риска развития тяжелых кровотечений. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 67 пациентов с генетически верифицированным диагнозом СВО, получавших терапию ромиплостимом в дозе 9 мкг/кг еженедельно в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 г. Медиана длительности лечения составила 8 (1–12) мес. Полный ответ достигнут у 22 (33%) пациентов и частичный ответ – у 18 (27%). Тяжелых нежелательных явлений на фоне терапии ромиплостимом не отмечено. Единственным нежелательным явлением, возникшим на фоне проводимого лечения и, возможно, не связанным с ним, было развитие артериального тромбоза у пациента с системным васкулитом и аневризмой аорты в анамнезе. Применение ромиплостима у детей с СВО показало безопасность и высокую эффективность в коррекции тромбоцитопении и кровотечений у большинства пациентов.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, ромиплостим, тромбоцитопения, геморрагический синдром

Хорева А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 39–49. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

The efficacy and safety of romiplostim in the treatment of thrombocytopenia in pediatric patients with Wiskott–Aldrich syndrome: the results of a retrospective study

A.L. Khoreva, I.N. Abramova, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, S.S. Larin, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, A.M. Kievskaya, K.A. Voronin, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Reduction of haemorrhage and improving the quality of life for patients with Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are the most important goals. We aimed to investigate the efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) in children with WAS. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 67 patients with genetically confirmed WAS treated with subcutaneous romiplostim at the dose of 9 µg/kg weekly between 2012 and 2019 in Dmitry Rogachev National Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology were enrolled. The median treatment duration was 8 months (range, 1–12). Overall, 22 patients (33%) achieved complete response and 18 (27%) partial. There were no apparent severe adverse effects associated with romiplostim administration. The only notable and possibly not related to the treatment was arterial thrombosis in one patient who had ongoing systemic vasculitis and a history of aortic aneurysm formation. The results of our study demonstrated that use of romiplostim was safe and effective in managing of thrombocytopenia and bleeding in most WAS patients.

Key words: Wiskott–Aldrich syndrome, romiplostim, thrombocytopenia, haemorrhagic syndrome

Khoreva A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 39–49. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-39-49

Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна,
д-р мед. наук, профессор, заместитель
директора Института гематологии,
иммунологии и клеточных технологий,
заведующая отделением иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shcher26@hotmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020

Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna Yu. Shcherbina,
MD, PhD, Professor, Deputy Director,
Institute of Hematology, Immunology and
Cellular Technologies; Chief of Immunology
Department, Dmitry Rogachev National
Research and Clinical Center of Pediatric
Hematology, Oncology and , Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: shcher26@hotmail.com

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – редкий X-сцепленный первичный иммунодефицит с характерным клиническим фенотипом, включающим в себя пентаду симптомов: тромбоцитопению со сниженным средним объемом тромбоцитов, инфекции, экзему, предрасположенность к развитию аутоиммунных осложнений и злокачественных новообразований.

Тромбоцитопения – самый ранний и основной признак СВО, который в отличие от остальных является постоянным симптомом этого заболевания, приводящим к тяжелым кровотечениям у более 30% пациентов, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям [1].

Современная куративная терапия СВО, включающая в себя трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также генную терапию, показывает хорошие результаты и позволяет достичь выживаемости, по разным данным, 90% и более [2–4]. Однако поиск HLA-идентичного неродственного донора или обследование родственного донора занимает, как правило, длительное время, в связи с чем задача поддержания удовлетворительного соматического статуса больного, в первую очередь предупреждение жизнеугрожающих кровотечений, является крайне важной.

Также на сегодняшний день нет единого мнения по ведению пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – X-сцепленной тромбоцитопенией (X-linked thrombocytopenia, XLT), у которых тромбоцитопения и геморрагические проявления могут являться единственными симптомами заболевания. Проведение ТГСК для данной группы больных как основного метода терапии, учитывая риск развития целого ряда осложнений, остается дискуссионным и является прерогативой крупных трансплантационных центров.

Спленэктомия, ранее широко использовавшаяся для коррекции тромбоцитопении при СВО, на сегодняшний день не является терапией выбора ввиду риска тяжелых инфекционных осложнений и рецидива тромбоцитопении у более 50% пациентов [5].

Таким образом, поиск альтернативных методов лечения для достижения нормального уровня тромбоцитов является актуальным для пациентов с СВО.

Новым подходом к лечению пациентов с СВО является применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), которые успешно используются в терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) и апластической анемии (АА) [6–9]. Связывание аТПО с рецептором с-MPL на мегакариocyтах вызывает изменение конформации рецептора тромбопоэтина, активацию JAK/STAT- и MAPK-путей, способствуя индукции пролиферации предшественников мегакариocyтов и образованию тромбоцитов.

На сегодняшний день широко используются два препарата: элтромбопаг и ромиплостим. Элтромбопаг представляет собой синтетический агонист рецептора небелковой структуры, который селективно связывается с трансмембранным доменом с-MPL рецептора тромбопоэтина и не конкурирует за участки связывания с нативной молекулой [10]. Ромиплостим является белковой молекулой и аналогично эндогенному ТПО связывается с внеклеточной частью рецептора MPL [11, 12].

В литературе имеются единичные сообщения об эффективности элтромбопага у детей с СВО [13, 14]. Учитывая, что аТПО-р различаются по своему химическому строению, региону взаимодействия с рецептором, а также действие препаратов реализуется через различные сигнальные пути, возможно предположить различную эффективность ромиплостима и элтромбопага.

В данной статье представлены результаты ретроспективного анализа безопасности и эффективности применения ромиплостима в когорте пациентов детского возраста с СВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом, утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и зарегистрировано как ретроспективное моноцентровое наблюдательное исследование (www.clinicaltrials.gov; идентификационный код: NCT04350164).

В данном исследовании были проанализированы истории болезни пациентов с СВО в возрасте от 0 до 18 лет, которые получали ромиплостим в виде еженедельных подкожных инъекций в дозе 9 мкг/кг с марта 2012 г. по декабрь 2019 г в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз СВО был поставлен на основании критериев Европейской ассоциации иммунодефицитов (<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>) и подтвержден молекулярно-генетическими методами. Критериями включения пациентов в данное ретроспективное исследование являлись диагноз СВО, тромбоцитопения менее $70 \times 10^9/\text{л}$ и получение терапии ромиплостимом в указанной дозе в течение как минимум 4 нед.

Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на проведение данного лечения.

Анализ данных, включающий в себя пол, возраст, заключение молекулярно-генетического исследования, клинический и биохимический анализы крови, количество и тяжесть кровотечений, тромбозы, выполнялся на основании медицинской документации.

В данном исследовании также проводился анализ определения концентрации эндогенного тромбопоэтина с использованием коммерчески доступного набора ELISA (Quest Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) в соответствии с инструкциями производителя. В анализ были включены 9 пациентов с СВО и 5 пациентов с ИТП в качестве контрольной группы. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие до проведения исследования.

Стратификация пациентов по фенотипу заболевания осуществлялась согласно расширенной балльной шкале оценки тяжести состояния пациентов с СВО, разработанной на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [15], являющейся собственной модификацией оригинальной классификации O. Zhu и соавт. [16].

Первичный тромбоцитарный ответ оценивался после 4 нед лечения, длительный ответ – как минимум после 2 мес лечения. Эффективность проводимого лечения определялась на основании следующих критериев: ответ расценивался как полный при достижении уровня тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, частичный – при повышении уровня тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше от начального уровня. Отсутствие ответа регистрировалось при отсутствии повышения количества тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ от начального уровня.

Для оценки степени выраженности геморрагического синдрома применялась шкала кровотечений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [17].

Основными параметрами безопасности являлись частота нежелательных явлений, в том числе летальных исходов, тромбозов, кровотечений, патологических результатов лабораторных анализов. Степень тяжести нежелательных явлений оценивалась согласно критериям CTCAE Национального института рака (NCI) версии 4.0. (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение XLSTAT (Addinsoft, Нью-Йорк, США, 2020). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, максимум и минимум вариационного ряда. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления прогностических факторов была использована логистическая регрессия, результат представлен отношением шансов (OR).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика когорты пациентов

В данное исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 16 дней до 14,9 года (медиана

1,3 года). Учитывая X-сцепленный характер наследования заболевания, среди пациентов большинство представляли мальчики ($n = 66$). В исследование также включена 1 девочка с СВО и доказанной неслучайной инактивацией X-хромосомы [18].

В анализируемой когорте пациентов у большей части детей ($n = 54/67$) был установлен тяжелый фенотип заболевания. До инициации терапии ромиплостимом медиана концентрации тромбоцитов составила $20 (0-61) \times 10^9/\text{л}$. Медиана длительности лечения в исследуемой группе составила 8 (1-12) мес. Общая характеристика пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Эффективность

Тромбоцитарный ответ

В данном исследовании общая частота тромбоцитарного ответа составила 60%. При этом полный ответ был достигнут у 33% пациентов, частичный – у 27%. Динамика количества тромбоцитов представлена на рисунке 1.

У большинства пациентов ответ был зафиксирован в течение 1-й недели после введения первой дозы ромиплостима, а пик подъема тромбоцитов приходился на 2-3-ю недели. При этом значимые различия количества тромбоцитов у пациентов в группе с полным и частичным ответом зафиксированы уже к 1-й неделе терапии – $135 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $119-179 \times 10^9/\text{л}$) и $50 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $29-66 \times 10^9/\text{л}$) соответственно (рисунок 1А, Б).

У 27/67 (40%) пациентов констатировано отсутствие тромбоцитарного ответа. Медиана базального уровня тромбоцитов в этой группе составила $16 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7-29 \times 10^9/\text{л}$) и на фоне терапии в течение 1-й недели отмечалось повышение числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $19-44 \times 10^9/\text{л}$) с последующим падением до $11 \times 10^9/\text{л}$ (IQR, $7-35 \times 10^9/\text{л}$) к 3-й неделе лечения (рисунок 1В).

У 38/40 пациентов, достигших ответа на терапию, был зафиксирован длительный тромбоцитарный ответ. У 2 пациентов ответ был потерян: у 1 больного из группы с полным ответом после 5 мес терапии и у 1 – с частичным ответом после 2 мес лечения со снижением числа тромбоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$ и $12 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Геморрагический синдром

В дебюте заболевания до терапии ромиплостимом у всех пациентов отмечался кожный геморрагический синдром, выраженность которого варьировала от петехиальной сыпи до гематом различной локализации.

Наиболее частыми клиническими проявлениями геморрагического синдрома были кровотечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), зафиксиро-

Таблица 1

Молекулярно-генетические и клинические характеристики пациентов

Table 1

Clinical and molecular genetic characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Генетический вариант Genetic variant	Тип варианта мутации Type of mutation	Тяжесть заболевания Severity of disease	Количество тромбоцитов до терапии, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count before treatment, $\times 10^9/\text{L}$	Ответ на терапию Response to treatment	Исход Outcome
№1	0,02	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	5	33	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№2	1,9	c.559+5G>A, p.(?)	Регион сайта сплайсинга Splice site	5	6	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№3	6,5	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	5	7	Без ответа No response	Жив Alive
№4	12	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	5	32	Без ответа No response	Жив Alive
№5	3,3	c.143 C>T, p.Thr48Ile	Миссенс Missense	6	15	Полный Complete	Жив Alive
№6	1,1	c.777+2del, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	8	8	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№7	0,6	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	2	54	Полный Complete	Жив Alive
№8	10,3	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	5	32	Полный Complete	Жив Alive
№9	14,3	c.442dupA, p.Arg148LysfsTer21	Дупликация Duplication	5	27	Парциальный Partial	Жив Alive
№10	1,1	c. 134C>T, p.Thr45Met	Миссенс Missense	2	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№11	0,5	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	8	15	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№12	0,1	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	9	19	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№13	0,4	c.107_108delTT, p. Phe36Ter	Делеция Deletion	8	50	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№14	0,2	c.1031delC, p.Pro344LeufsTer101	Делеция Deletion	4	19	Парциальный Partial	Жив Alive
№15	10,6	c.1205_1206dupCCACC, p.Pro403HisfsTer44	Дупликация Duplication	7	38	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№16	0,1	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	9	16	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№17	2,1	Делеция 1 – экзон 12 Deletion 1 – exon 12	Делеция Deletion	11	13	Без ответа No response	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№18	0,7	c.383T>G, p.Phe128Cys	Миссенс Missense	7	33	Парциальный Partial	Жив Alive
№19	1,7	c.167 C>T, p.Ala56Val	Миссенс Missense	3	27	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№20	14,9	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	5	29	Полный Complete	Жив Alive
№21	0,11	c.777+16>C, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	12	24	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№22	4,2	c.961C>T, p.Arg321Ter	Нонсенс Nonsense	5	4	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№23	0,3	c.397G>A, p.Glu133Lys	Миссенс Missense	7	53	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№24	1,6	c.361-3C>G, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	9	32	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№25	0,2	c.1271dupG, p. Leu425ProfsTer70	Дупликация Duplication	6	31	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№26	1,1	c.294delA, p. Glu98AspfsTer29	Делеция Deletion	7	29	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№27	4	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	4	38	Полный Complete	Жив Alive
№28	0,4	c.631C>T, p.Arg211Ter	Нонсенс Nonsense	5	11	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№29	1,3	c.1221delG, p.Asn408MetfsTer37	Делеция Deletion	6	0	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№30	0,11	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	11	20	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive

№31	0,3	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	5	39	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№32	1	c.1445_1446dupTCCA, p. Ser483ProfsTer13	Дупликация Duplication	7	10	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№33	5,4	c. 1031dupC, p.Val345CysfsTer150	Дупликация Duplication	10	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№34	1,7	c.1468C>T, p.Gln490Ter	Нонсенс Nonsense	5	21	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№35	3,9	c.274-2 dupA, p.(?)	Дупликация Duplication	5	61	Полный Complete	Жив Alive
№36	1,8	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	7	17	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№37	1	c.273+2T>C, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	11	4	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№38	0,4	c.91G>A, p.Glu31Lys	Миссенс Missense	7	29	Без ответа No response	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№39	12	c.4A>T, p.Ser2Cys	Миссенс Missense	4	48	Парциальный Partial	Жив Alive
№40	0,6	c.961C>E, p.Arg321Ter	Нонсенс Nonsense	4	51	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№41	0,6	c.385G>C, p.Ala129Pro	Миссенс Missense	10	17	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№42	1,5	c.1453 G>A, p.Asp485Asn	Миссенс Missense	5	58	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№43	9,9	c.560-1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	6	8	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№44	4,8	c.560-1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	6	2	Без ответа No response	Смерть (инфекционные осложнения) Death (infectious complications)
№45	0,7	c.775delG, p.Asp259ThrfsTer2	Делеция Deletion	6	27	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№46	0,9	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	8	6	Парциальный Partial	Жив Alive
№47	0,6	c.1058_1061del p.Pro353GlnfsTer91	Делеция Deletion	8	41	Парциальный Partial	Генная терапия/ жив Gene therapy/alive
№48	1,3	c.223G>A, p.Val75Met	Миссенс Missense	2	13	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№49	0,1	c.37C>T, p.Arg13Ter	Нонсенс Nonsense	6	8	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№50	1,5	c.631C>T, p.Arg211Ter	Нонсенс Nonsense	10	34	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№51	0,6	c.100C>T, p.Arg34Ter	Нонсенс Nonsense	5	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№52	0,6	c.314T>C, p.Leu105Pro	Миссенс Missense	5	27	Парциальный Partial	Жив Alive
№53	2	c.11dupG, p.Met6AsnfsTer32	Дупликация Duplication	5	10	Полный Complete	Жив Alive
№54	12,3	c.777+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	10	27	Полный Complete	Смерть (осложнения после ТГСК) Death (complications after HSCT)
№55	6	c.107_108delTT, p.Phe36Ter	Делеция Deletion	6	15	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№56	6	c.107_108delTT, p.Phe36Ter	Делеция Deletion	7	19	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№57	0,6	c.929_931+9del, p(?)	Делеция Deletion	9	8	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№58	1,4	c.1271dupG p.Leu425ProfsTer70	Дупликация Duplication	6	21	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive
№59	0,2	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Миссенс Missense	2	42	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№60	3,9	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Миссенс Missense	4	44	Полный Complete	Жив Alive
№61	0,9	c.397G>A, p.E133K	Миссенс Missense	11	2	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№62	6,9	c.961C>T p.Arg321	Нонсенс Nonsense	6	24	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№63	10,4	c.116T>C, p. .Leu39Pro	Миссенс Missense	5	7	Без ответа No response	ТГСК/жив HSCT/alive
№64	4,7	c.267G>A, p.Arg86His	Миссенс Missense	3	45	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive

№65	9	c.360+1G>A, p.(?)	Сайт сплайсинга Splice site	9	10	Полный Complete	Жив Alive
№66	0,11	c.223G > A, p.Val75Met	Миссенс Missense	4	14	Полный Complete	ТГСК/жив HSCT/alive
№67	13	c.134C>T, p.Thr45Met	Миссенс Missense	4	17	Парциальный Partial	ТГСК/жив HSCT/alive

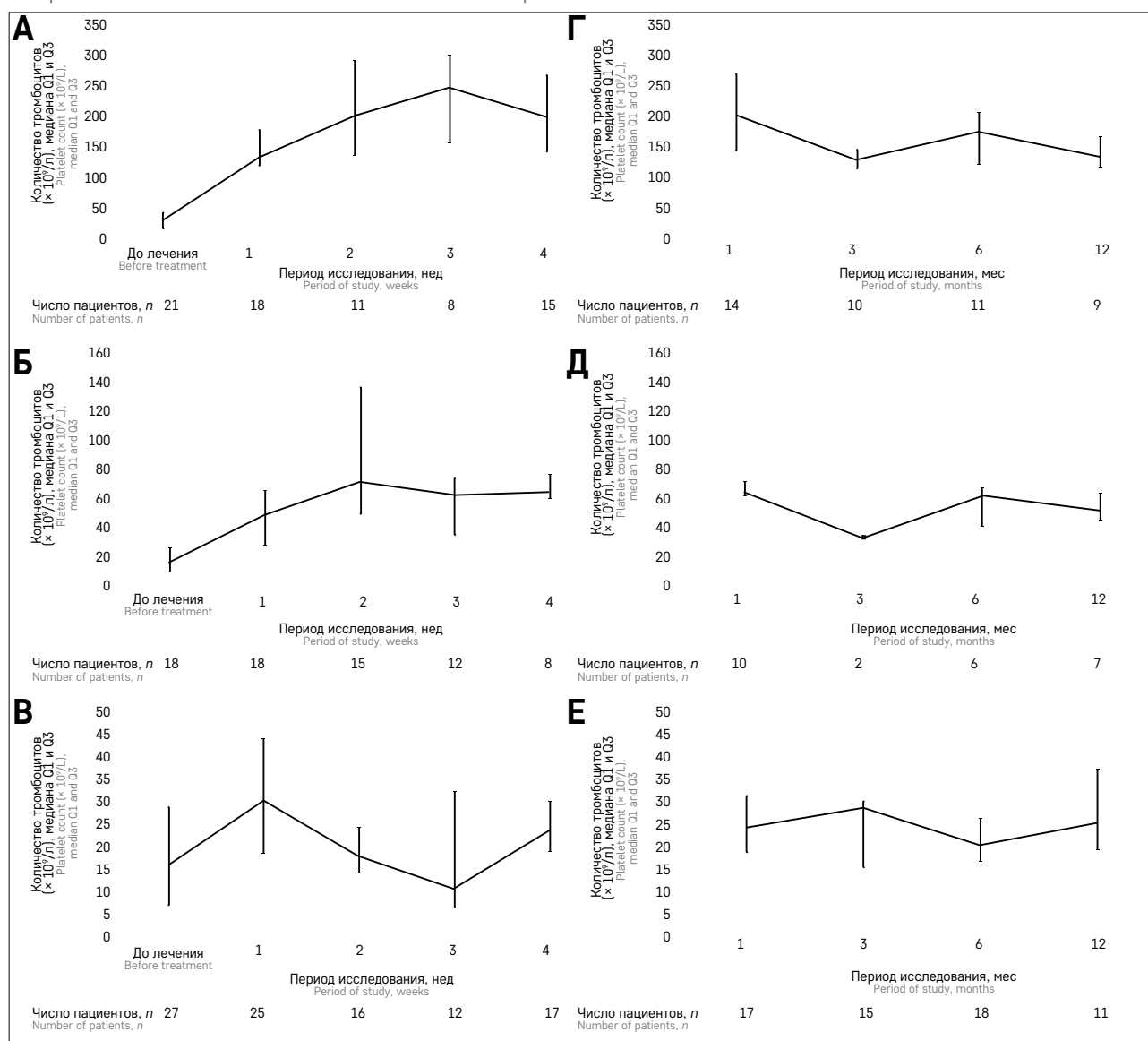
Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

Рисунок 1

Динамика количества тромбоцитов на фоне терапии ромиплостимом у пациентов с СВО: А–В – медиана количества тромбоцитов в течение 4 нед у пациентов с полным (А), частичным (Б) ответом и без ответа (В) на терапию ромиплостимом; Г–Е – медиана количества тромбоцитов в течение 12 мес (длительный тромбоцитарный ответ) у пациентов с полным (Г), частичным (Д) ответом и без ответа (Е) на терапию ромиплостимом. Вертикальными линиями обозначены квартили Q1 и Q3

Figure 1

Changes in platelet counts during treatment with romiplostim in patients with Wiskott–Aldrich syndrome (WAS): А–В – median platelet counts over 4 weeks in patients with complete (А), partial (Б) and no response (В) to romiplostim treatment; Г–Е – median platelet counts over 12 months (prolonged platelet response) in patients with complete (Г), partial (Д) and no response (Е) to romiplostim treatment. The vertical lines show Q1 and Q3 quartiles



ванные у 33% пациентов, и носовые кровотечения – у 21%. Кроме того, у 4% пациентов отмечались жизнеугрожающие внутричерепные кровоизлияния и у 1% – почечные кровотечения (таблица 2).

Тяжесть геморрагического синдрома после начала терапии ромиплостимом, как ожидалось, значительно уменьшилась в группе пациентов с полным и

частичным ответом. Интерес представляет тот факт, что в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом, также отмечалась тенденция к снижению клинически значимых кровотечений. Число пациентов с геморрагическим синдромом снизилось на 21% после 1-го месяца терапии ромиплостимом (рисунок 2).

На протяжении всего периода лечения ни у одного из пациентов, не ответивших на терапию, не было зафиксировано тяжелых кровотечений III–IV степени, а также жизнеугрожающих кровоизлияний из ЖКТ или в центральную нервную систему.

Безопасность

За период наблюдения в исследуемой группе пациентов тяжелых нежелательных явлений, непосредственно связанных с применением ромиплостима, не отмечено.

Единственным тяжелым нежелательным явлением, возникшим на фоне терапии, был артериальный тромбоз, зафиксированный у пациента

с системным васкулитом и расцененный как его осложнение. У этого пациента не было отмечено гипертромбоцитоза, проявления были обратимы и полностью разрешились на фоне комбинированной иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии.

Терапия ромиплостимом была временно отменена у 2 (3%) пациентов в связи с развитием тромбоцитоза ($> 400 \times 10^9/\text{л}$) до снижения уровня тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$.

Анализ концентрации тромбопоэтина

Определение эндогенного уровня тромбопоэтина проводилось у 9 пациентов с СВО до инициации терапии ромиплостимом и больных с ИТП

Таблица 2

Демографические и исходные характеристики пациентов в различных группах

Table 2

Demographic and baseline characteristics of patients in various groups

Характеристики Characteristics	Всего (n = 67) Total (n = 67)	Полный ответ (n = 22) Complete response (n = 22)	Частичный ответ (n = 18) Partial response (n = 18)	Отсутствие ответа (n = 27) No response (n = 27)	OR (95% ДИ), полный ответ/ частичный ответ OR (95% CI), Complete response/partial response	p
Возраст, годы, медиана Age, years, median	1,3 (0,016–14,9)	1,6 (0,1–14,9)	1 (0,016–14,3)	1,3 (0,1–12,0)	1,0 (0,9–1,1)/ 1,0 (0,8–1,1)	0,948/ 0,667
Тяжесть СВО (M ± SD), баллы The severity of WAS (M ± SD), score	6,3 (2,4)	5,9 (2,8)	5,8 (2,3)	7,0 (2,2)	1,1 (0,8–1,4)/ 0,8 (0,5–1,0)	0,606/ 0,113
Тяжесть СВО, n (%): The severity of WAS; n (%): XLT (2–4) CBO (5–18) WAS (5–18)	13 (19,4) 54 (80,6)	8 (36) 14 (64)	5 (28) 13 (72)	0 27 (100)	–	–
Количество тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом, $\times 10^9/\text{л}$ (медиана) Platelet count before romiplostim treatment, $\times 10^9/\text{L}$ (median)	20 (0–61)	30 (8–61)	17 (6–48)	16 (0–53)	1,8 (1,2–2,8)* 1,1 (0,7–1,8)*	0,005 0,665
Тип мутации, n (%) The type of mutation, n (%)						
Миссенс Missense	24 (35,8)	12 (54,5)	6 (33,3)	6 (22,2)	2,8 (0,8–10,9)/ 1,2 (0,2–5,4)	0,124/ 0,847
Нонсенс Nonsense	12 (17,9)	3 (13,6)	3 (16,7)	6 (22,2)	1	–
Сайт сплайсинга Splice site	11 (16,4)	3 (13,6)	1 (5,6)	7 (25,9)		
Делеция Deletion	12 (17,9)	2 (9,1)	5 (27,8)	5 (18,5)		
Дупликация Duplication	8 (11,9)	2 (9)	3 (16,7)	3 (11)		
Кровотечения до начала терапии, n (%) Hemorrhages before treatment, n (%)						
Кожный синдром Bleeding into the skin	67 (100)	22 (100)	18 (100)	27 (100)		
Подкожные гематомы Subcutaneous hematomas	15 (22)	4 (18)	4 (22)	7 (26)		
Носовые кровотечения Nasal bleeding	14 (21)	2 (9)	5 (28)	7 (26)		
Кровотечения ЖКТ: Gastrointestinal bleeding: верхних отделов (гематемезис/мелена) in the upper gastrointestinal tract (haematemesis/melena)	3 (4)	1 (5)	1 (6)	1 (4)		
нижних отделов in the lower gastrointestinal tract	22 (33)	4 (18)	6 (33)	12 (44)		
Гематурия Hematuria	1 (1)	0	0	1 (4)		
Внутричерепные кровотечения Intracranial hemorrhages	3 (4)	0	0	3 (11)		
Внутриглазные кровотечения Intraocular hemorrhages	5 (7)	1 (5)	2 (11)	2 (7)		

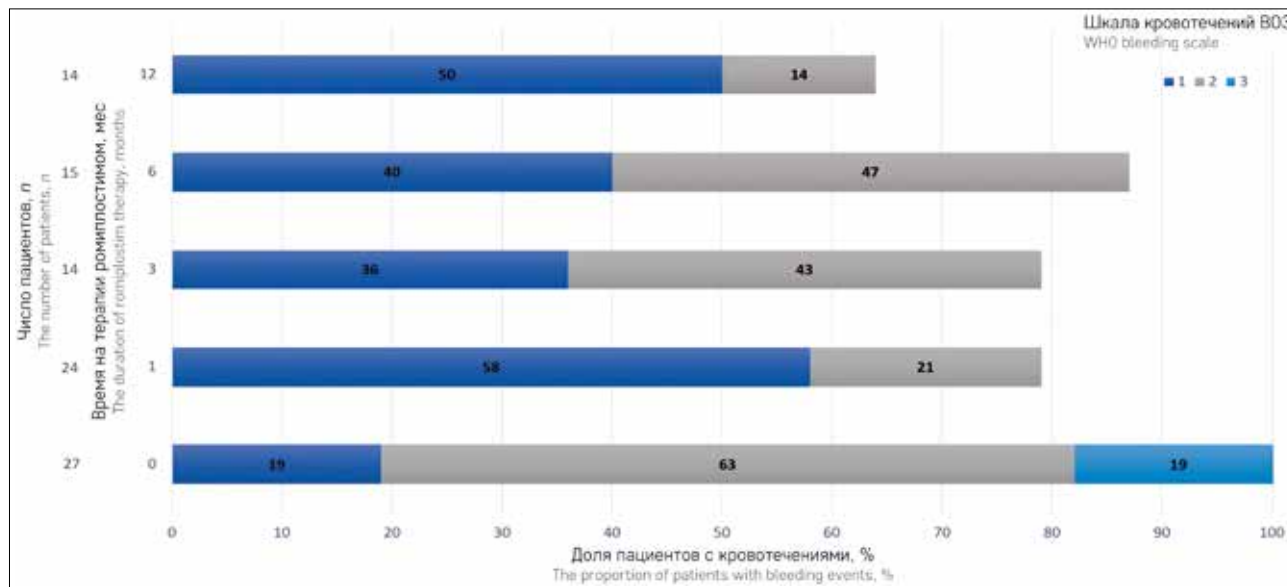
Примечание. ДИ – доверительный интервал; * – OR с увеличением количества тромбоцитов на $10 \times 10^9/\text{л}$
Note. CI – confidence interval; OR – odds ratio; * – OR with an increase in platelet count of $10 \times 10^9/\text{L}$; XLT – X-linked thrombocytopenia.

Рисунок 2

Динамика геморрагического синдрома в группе пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом. Для оценки степени выраженности геморрагического синдрома применялась шкала кровотечений ВОЗ (0 – нет кровотечения, 1 – минимальные кровотечения, петехии, 2 – спонтанные кровотечения, самостоятельно купирующиеся, 3 – клинически значимые кровотечения, 4 – тяжелые жизнеугрожающие кровотечения)

Figure 2

Changes in the condition of the patients with hemorrhagic syndrome refractory to romiplostim therapy. The intensity of bleeding was evaluated using the World Health Organization bleeding scale (0 – no bleeding, 1 – minimal bleeding, petechiae, 2 – spontaneous and self-limited bleeding, 3 – clinically significant bleeding, 4 – severe, life-threatening bleeding)

**Таблица 3**

Уровень сывороточного тромбопоэтина у пациентов с СВО и ИТП

Table 3

Serum thrombopoietin level in patients with WAS and immune thrombocytopenia (ITP)

Уровень сывороточного тромбопоэтина, пг/мл Serum thrombopoietin level, pg/mL		Референсные значения, пг/мл The reference range, pg/mL
СВО WAS	ИТП ITP	
157	70	7–99
96	120	
72	66	
120	108	
168	144	
136		
130		
143		
136		

($n = 5$) (таблица 3). Медиана сывороточного тромбопоэтина у детей с СВО составила 136 (72–168) пг/мл. Эти данные были сопоставимы с результатами, полученными в контрольной группе: 108 (66–144) пг/мл (таблица 3).

Прогностические факторы ответа на терапию

Для выявления прогностических факторов, ассоциированных с эффективностью лечения, были проанализированы такие показатели, как возраст на момент инициации терапии аТПО-р, степень тяжести заболевания, тип мутации, количество тромбоцитов до инициации терапии ромиплостимом.

Нами была проанализирована вероятность полного ответа по отношению к частичному или отсутствию ответа и вероятность частичного ответа по отношению к отсутствию ответа.

Статистически значимым показателем, влияющим на вероятность достижения полного ответа, оказалось базальное количество тромбоцитов (OR 1,8 с увеличением количества тромбоцитов на $10 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,005$) (таблица 2, рисунок 3).

Также среди пациентов с полным ответом в основе заболевания чаще лежали миссенс-мутации в гене WAS, но в многофакторном анализе эта тенденция не достигла статистической значимости (OR 2,8; $p = 0,124$). На рисунке 4 представлено распределение пациентов согласно достигнутому ответу на терапию аТПО-р и тип мутации в различных группах. Возраст на момент инициации терапии аТПО-р и тяжесть фенотипа не имели прогностического значения (OR ≈ 1 ; $p > 0,5$). Ни один из включенных факторов значимо не влиял на достижение частичного ответа (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

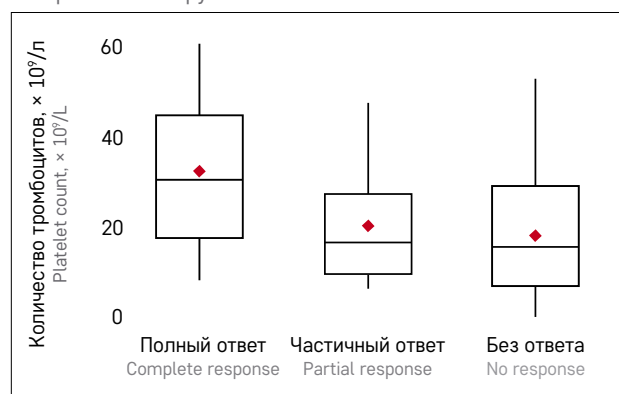
В рамках международных мультицентровых рандомизированных исследований аТПО-р показали высокую эффективность в отношении повышения числа тромбоцитов у большинства пациентов с ИТП, АА и другими гемопатиями [9, 19–21].

Рисунок 3

Инициальное количество тромбоцитов у пациентов с СВО ($\times 10^9/\text{л}$). Боксплоты, демонстрирующие базальное количество тромбоцитов в когорте пациентов с полным, частичным ответом и отсутствием ответа на терапию ромиплостимом

Figure 3

Baseline platelet counts in patients with WAS ($\times 10^9/\text{L}$). Boxplots demonstrating basal platelet counts in a cohort of patients with complete, partial, and no response to romiplostim therapy



Отсутствие компенсаторного увеличения уровня тромбопоэтина в ответ на выраженную тромбоцитопению является одним из патофизиологических механизмов развития ИТП. Согласно результатам исследования, проведенного на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева у пациентов с СВО, как и у больных с ИТП, выявлены неадекватно низкие уровни эндогенного тромбопоэтина. Эти данные послужили рациональной базой для применения аТПО-р и позволили предположить, что применение ромиплостима может быть эффективно в коррекции тромбоцитопении при СВО.

На сегодняшний день патогенез тромбоцитопении до сих пор остается неясным, однако за последние годы значительно расширилось понимание процессов, лежащих в основе патогенеза СВО. Исследования пациентов с данным синдромом и нокаутированных по гену WAS мышей показывают как нарушение тромбопоэза в костном мозге: нарушение морфологии мегакариоцитов и сниженное количество протромбоцитов *in vitro* [22–24], так и усиленный фагоцитоз фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов макрофагами селезенки [25–30]. Согласно последним работам, нарушение отношения объема тромбоцита к площади его поверхности у пациентов с СВО приводит к изменению кальциевого гомеостаза и запуску механизма гибели клетки – митохондриального апоптоза [31].

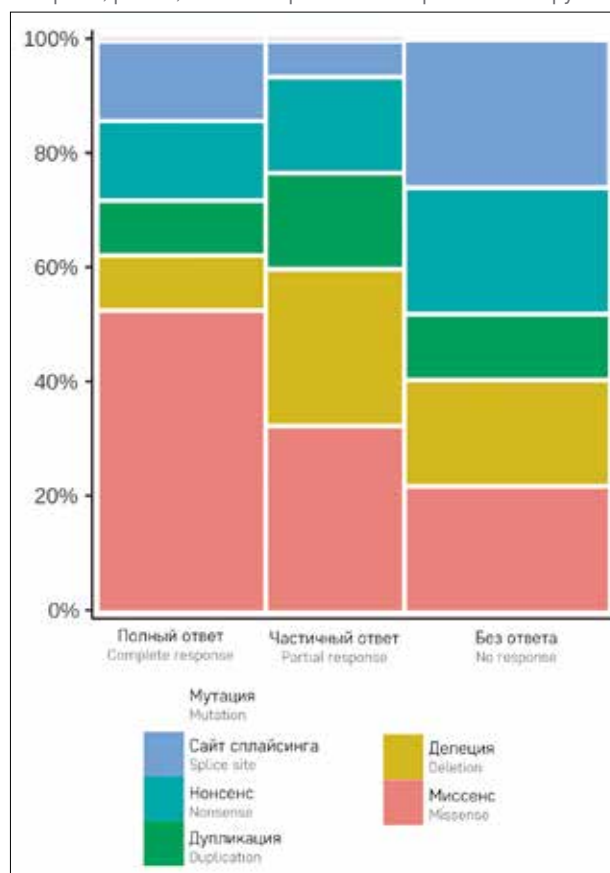
По данным проведенного исследования применение аТПО-р ромиплостима в дозе 9 мкг/кг у 60% пациентов с СВО позволило добиться стабильных значений количества тромбоцитов в течение длительного времени без развития серьезных геморрагических эпизодов и потребности в использовании

Рисунок 4

Распределение мутаций у пациентов с СВО с полным, частичным ответом и без ответа на терапию ромиплостимом

Figure 4

The distribution of mutations in patients with WAS with complete, partial, and no response to romiplostim therapy



трансфузий тромбоконцентрата. Назначение ромиплостима инициально в высокой дозе обусловлено данными клинических исследований у пациентов с ИТП [32], а также необходимостью достижения безопасного уровня тромбоцитов в максимально короткое время у больных с риском жизнеугрожающих кровотечений на фоне глубокой тромбоцитопении [33].

Анализ безопасности терапии ромиплостимом продемонстрировал спектр и структуру нежелательных явлений, схожих с ранее опубликованными данными [20, 34, 35]. Согласно результатам рандомизированных исследований одним из наиболее значимых и частых осложнений является развитие тромбозов (артериальных и венозных) [32, 36]. В данном исследовании было зарегистрировано 1 тромботическое событие – артериальный тромбоз у пациента с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоза. Тромбоцитоз, зафиксированный у 2/67 (3%) пациентов, не приводил к развитию тромботических осложнений.

Учитывая, что в исследуемой группе детей в 40% случаев констатирована рефрактерность к проводимому лечению ромиплостимом, идентификация клиничко-лабораторных маркеров и поиск предик-

торов, ассоциированных с достижением ответа на терапию аТПО-р представляют важную задачу и являются одним из перспективных направлений дальнейших исследований.

В анализируемой когорте пациентов единственным статистически значимым показателем, позволяющим прогнозировать полный ответ на терапию, оказалось базальное количество тромбоцитов. При этом такие показатели, как возраст на момент инициации терапии аТПО-р, степень тяжести заболевания, не влияли на вероятность достижения ответа. Несмотря на отсутствие статистической значимости, нами была отмечена следующая тенденция: миссенс-мутации в гене *WAS*, лежащие в основе СВО и обычно приводящие к меньшему повреждению белка, чем терминирующие мутации (нонсенс, мутации со сдвигом рамки считывания), чаще встречались у пациентов с полным ответом.

В исследовании, проведенном Al-Samkari, была выявлена ассоциация между уровнем эндогенного уровня тромбопоэтина и вероятностью ответа на терапию аТПО-р [37]. Также было показано, что у большинства пациентов, рефрактерных к лечению, зарегистрированы высокие уровни тромбопоэтина, и ответ в этой группе был достигнут после добавления низких доз преднизолона к аТПО-р. В нашем исследовании анализ концентрации тромбопоэтина проводился лишь у нескольких пациентов, поэтому корреляционный анализ этого фактора был невозможен. Тем не менее нами показано, что уровень тромбопоэтина при СВО снижен (в контексте тромбоцитопении) и схож с таковым при ИТП, и этот факт является обоснованием эффективности аТПО-р при СВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше и другие исследования подчеркивают необходимость проведения крупных многоцентровых

проспективных исследований, позволяющих выявить достоверные прогностические факторы ответа на аТПО-р, что позволит в дальнейшем использовать индивидуальный подход к выбору терапии у каждого пациента с СВО.

В рамках данного ретроспективного моноцентрового исследования было показано, что терапия ромиплостимом является безопасной и эффективной в коррекции тромбоцитопении и кровотечений у более половины пациентов с СВО. Таким образом, терапия аТПО-р представляет собой новый терапевтический подход для пациентов с СВО, тяжелой тромбоцитопенией и рецидивирующими эпизодами кровотечений, а также для пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – XLT.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-4206>
Abramova I.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2335-0735>
Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Larin S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2128-0078>
Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
Varlamova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Sullivan K.E., Mullen C.A., Blaese R.M., Winkelstein J.A. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876–885. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82002-5
2. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Maz-zolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118: 1675–84. DOI: 10.1182/blood-2010-11-319376
3. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. Conditioning Regimen with Plerixa-for Is Safe and Improves the Outcome of TCRαβ⁺ and CD19⁺ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.006
4. Ferrua F., Marangoni F., Aiuti A., Roncarolo M.G. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: History, new vectors, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (2): 262–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.018
5. Rivers E., Worth A., Thrasher A.J., Burns S.O. Bleeding and splenectomy in Wiskott-Aldrich syndrome: A single-centre experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1042–4. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.009
6. Lengline E., Drenou B., Peterlin P., Tournilhac O., Abraham J., Berceanu A., et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica* 2018; 103 (2): 212–20. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339
7. Giordano P., Lassandro G., Barone A., Cesaro S., Fotzi I., Giona F., et al. Use of Eltrombopag in Children with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experi-

- ence of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 66. DOI: 10.3389/fmed.2020.00066
8. Bussel J.B., de Miguel P.G., Despotovic J.M., Grainger J.D., Sevilla J., Blanchette V.S., et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2 (8): e315–25. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00114-3
 9. Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017; 376 (16): 1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878
 10. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells* 2009; 27 (2): 424–30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366
 11. Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76 (6): 628–38. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.08.010
 12. Al-Samkari H., Kuter D.J. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620719841735. DOI: 10.1177/2040620719841735
 13. Gerrits A.J., Leven E.A., Frelinger A.L. III, Brigstocke S.L., Berny-Lang M.A., Mitchell W.B., et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2015; 126 (10): 1367–78. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602573
 14. Zaninetti C., Gresele P., Bertomoro A., Klersy C., De Candia E., Veneri D., et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial. *Haematologica* 2020; 105: 820–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.223966
 15. Першин Д.Е., Подоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., Хорева А.Л., Владимиров И.С. и др. Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 141–151. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151
 16. Zhu Q., Watanabe C., Liu T., Hollenbaugh D., Blaese R.M., Kanner S.B., et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood* 1997; 90: 2680–9.
 17. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmoun A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162 (3): 205–13. DOI: 10.7326/M14-1589
 18. Moiseeva A., Mersyanova I., Hachatrian L., Karelin A., Kovrigin S., Pershin D., et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a girl with skewed X-chromosome inactivation. *ESID 2018 Meeting abstracts*.
 19. Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–45. DOI: 10.1182/blood-2012-04-425512
 20. Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377 (9763): 393–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2
 21. Grace R.F., Shimano K.A., Bhat R., Neunert C., Bussel J.B., Klaassen R.J., et al. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol* 2019; 94: 741–50. DOI: 10.1002/ajh.25479
 22. Kajiwaru M., Nonoyama S., Eguchi M., Morio T., Imai K., Okawa H., et al. WASP is involved in proliferation and differentiation of human haemopoietic progenitors in vitro. *Br J Haematol* 1999; 107 (2): 254–62. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01694.x
 23. Sabri S., Foudi A., Boukour S., Franc B., Charrier S., Jandrot-Perrus M., et al. Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood* 2006; 108: 134–40. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1219
 24. Ingrungruanglert P., Amarinthukrowh P., Rungsiwiwut R., Maneesri-le Grand S., Sosohtikul D., Suphateetiporn K., et al. Wiskott-Aldrich syndrome iPS cells produce megakaryocytes with defects in cytoskeletal rearrangement and proplatelet formation. *Thromb Haemost* 2015; 113: 792–805. DOI: 10.1160/TH14-06-0503
 25. Grøttum K.A., Hovig T., Holmsen H., Abrahamsen A.F., Jeremic M., Seip M. Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol* 1969; 17: 373–88. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1969.tb01383.x
 26. Shcherbina A., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. Pathological events in platelets of Wiskott-Aldrich syndrome patients. *Br J Haematol* 1999; 106: 875–883. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01637.x
 27. Shcherbina A., Miki H., Kenney D.M., Rosen F.S., Takenawa T., Remold-O'Donnell E. WASP and N-WASP in human platelets differ in sensitivity to protease calpain. *Blood* 2001; 98: 2988–91. DOI: 10.1182/blood.v98.10.2988
 28. Prisolovsky A., Marathe B., Hosni A., Bolen A.L., Nimmerjahn F., Jackson C.W., et al. Rapid platelet turnover in WASP(–) mice correlates with increased ex vivo phagocytosis of opsonized WASP(–) platelets. *Exp Hematol* 2008; 36: 609–23. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.12.019
 29. Prisolovsky A., Zeng X., Sokolic R.A., Garabedian E.N., Anur P., Candotti F., et al. Platelets from WAS patients show an increased susceptibility to ex vivo phagocytosis. *Platelets* 2013; 24: 288–96. DOI: 10.3109/09537104.2012.693991
 30. Prisolovsky A., Strom T.S. Increased uptake by splenic red pulp macrophages contributes to rapid platelet turnover in WASP[–] mice. *Exp Hematol* 2013; 41: 789–98. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.05.003
 31. Obyednyy S., Artemenko E., Svishnikova A., Ignatova A.A., Varlamova T.V., Gambaryan S. et al. Mechanisms of increased mitochondria-dependent necrosis in Wiskott-Aldrich syndrome platelets. *Haematologica* 2020; 105: 1095–106. DOI: 10.3324/haematol.2018.214460
 32. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., Lyons R.M., Guo M., Nichol J.L. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–71. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150078
 33. Al-Samkari H., Kuter D.J. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (3): 275–88. DOI: 10.1055/s-0039-1700512
 34. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R., Macik B.G., Pabinger I., Selleslag D., et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1889–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1002625
 35. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2237–47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275
 36. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., Tarantino M.D., Sunkara U., Matthew Guo D., et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1372–82. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x
 37. Al-Samkari H., Kuter D.J. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2018; 93 (12): 1501–8. DOI: 10.1002/ajh.25275

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

Характеристика неинфекционных проявлений хронической гранулематозной болезни в группе педиатрических пациентов

Д.В. Юхачева, Ю.А. Родина, А.Л. Лаберко, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков,
Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов,
С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Е.А. Кулаковская, Д.Е. Першин, Т.В. Варламова,
Е.В. Райкина, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Юхачева Дарья Валерьевна,
врач аллерголог-иммунолог отделения
иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yukhachevad@gmail.com

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это первичный иммунодефицит (ПИД), который относится к дефектам фагоцитарного звена и характеризуется нарушением продукции фагоцитами активных радикалов кислорода. Инфекционные заболевания являются классическим проявлением данной формы ПИД, тем не менее у многих пациентов наблюдаются различные воспалительные и иммунные неинфекционные осложнения. Нами проведен анализ неинфекционных проявлений у 60 пациентов с диагнозом ХГБ, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по май 2020 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У 53/60 пациентов в исследуемой группе зарегистрированы неинфекционные проявления, наиболее частыми из которых были гранулематозные осложнения (81,7% (49/60) случаев) с поражением следующих органов: желудочно-кишечный тракт, легкие, печень и лимфатические узлы. Медиана возраста появления первых гранулематозных очагов составила 3 года, при этом у 45,8% пациентов отмечалось сочетанное гранулематозное поражение нескольких органов. Другими неинфекционными проявлениями были гепатомегалия (45%), спленомегалия (36,7%), дерматиты (21,7%) и хориоретиниты (11,3%). Гематологические изменения, не связанные с инфекционными эпизодами, включали моноцитоз (26,7%), эозинофилию (20%), нейтрофилию (13,3%). Анемия наблюдалась у 96,7% пациентов: у 65% – со снижением уровня сывороточного железа, а у 31,7% – с признаками гемолиза. Аутоиммунные проявления включали единичные случаи артрита, тиреоидита, иммунной тромбоцитопении или иммунной нейтропении. Неинфекционные осложнения составляют значительную часть проявлений ХГБ, в том числе в манифестации заболевания, что требует осведомленности детских врачей разных специальностей. Отсроченная постановка диагноза с невозможностью своевременного назначения пожизненной профилактической противомикробной терапии совместно с иммуносупрессивной терапией может быть опасной для жизни пациентов.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь, неинфекционные осложнения, гранулематозные осложнения

Юхачева Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 50–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

Non-infectious complications in the group of pediatric patients with chronic granulomatous disease

D.V. Yuhacheva, Yu.A. Rodina, A.L. Laberko, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, D.S. Abramov, D.M. Kononov, S.G. Podlipaeva, I.V. Zakharov, E.A. Kulakovskaya, D.E. Pershin, T.V. Varlamova, E.V. Raykina, G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Daria V. Yuhacheva,
an allergist-immunologist at the
Department of Immunology, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare of
the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yukhachevad@gmail.com

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency (PID), characterized by a defective production of reactive oxygen species by phagocytes. Infectious diseases are a classic manifestation of this form of PID; however, many patients present with a variety of inflammatory and immune non-infectious complications. We analyzed non-infectious complications in a group of 60 patients with CGD, who were treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) since 2012 to February 2020. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Non-infectious manifestations were recorded in 53/60 patients, the most frequent of which were granulomatous complications (81.7% (49/60) of cases) in the following organs – the gastrointestinal tract, lungs, liver and lymph nodes. The median age of granulomas presentation was 3 years, and 45.8% of patients had a combined granulomatous lesion of several organs. Hepatomegaly (40%), splenomegaly (31.7%), dermatitis (21.7%) and chorioretinal lesions (11.3%) were other non-infectious complications. Hematological features outside acute infectious episodes included monocytosis (26.7%), eosinophilia (20%), neutrophilia (13.3%). 96.7% of patients had anemia with a decrease level of serum iron (65%), 31.7% – with signs of hemolysis. Autoimmune manifestations included arthritis, thyroiditis, immune thrombocytopenia or immune neutropenia. Non-infectious complications comprise a significant part of the CGD manifestations and often are the first symptoms of the disease. Awareness of this fact is very important for multidisciplinary approach in treatment of CGD. Delayed diagnosis and immunosuppressive therapy of non-infectious complications without prophylactic antimicrobial therapy can be life-threatening for patients with CGD.

Key words: primary immunodeficiency, chronic granulomatous disease, non-infectious complications, granulomatous complications

Yuhacheva D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 50–61.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это первичный иммунодефицит (ПИД), который относится к дефектам фагоцитарного звена и характеризуется нарушением продукции фагоцитами активных радикалов кислорода [1]. На сегодняшний день описано 6 генов, дефекты которых, наследуемые как X-сцеплено, так и аутосомно-рецессивно, приводят к развитию ХГБ [2]. Инфекционные заболевания являются классическим проявлением данной формы ПИД. Инфекции, как правило, бывают вызваны каталаза-продуцирующими бактериями, микобактериями, а также грибковыми возбудителями и поражают абсолютно любые органы [3].

Активные формы кислорода играют двойную роль в противомикробной защите: во-первых, имеют прямой бактериотоксический эффект, во-вторых, активируют сигнальный путь активации аутофагии и созревания фагосом [4]. У пациентов с дефицитом активных радикалов кислорода наблюдается недостаточный контроль над инфекционным процессом, результатом которого может быть усиленная воспалительная реакция и образование гранул [5].

Однако нередко гранулематозные очаги оказываются стерильны, в связи с чем незавершенность микробицидной функции в фагосоме не может быть единственным объяснением процесса их формирования. Как известно, нейтрофилы активно участвуют в эффероцитозе (фагоцитозе апоптотических клеток, имеющих на своей поверхности фосфатидилсерин) [6]. Этот процесс имеет важное значение в подавлении воспаления и некроза тканей за счет предотвращения цитотоксического повреждения клеток и выработки макрофагами противовоспалительного цитокина TGF- β , который способствует разрешению острого воспаления. Дефект функции нейтрофилов при ХГБ приводит к нарушению эффероцитоза, несбалансированному некрозу нейтрофилов с высвобождением внутриклеточных протеаз и оксидантов и, как следствие, – к поддержанию хронического воспаления [7]. С другой стороны, F.L. van de Veerdonk и соавт. предоставили доказательства того, что радикалы кислорода оказывают ингибирующее действие на активацию каспазы-1 и высвобождение IL-1 β [8]. Таким образом, отсутствие активных форм кислорода в моноцитах объясняет формирование «фенотипа хронического воспаления», наблюдаемого у пациентов с ХГБ.

Аутоиммунные осложнения описаны как при X-сцепленной, так и при аутосомно-рецессивных формах ХГБ, однако их распространенность и патогенез развития существенно менее изучены. Наиболее часто встречается дискоидная красная волчанка (4% – в европейской когорте, 2% (совместно с системной красной волчанкой) – по данным американского реестра USIDNET), при этом

IgA-нефропатия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и др. наблюдаются менее чем в 1% случаев [9].

В данной работе мы охарактеризовали неинфекционные «маски» ХГБ, которые крайне разнообразны, затрудняют раннюю постановку истинного диагноза и в связи с этим представляют интерес для широкой медицинской аудитории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Нами проведен анализ историй болезни 60 пациентов с диагнозом: хроническая гранулематозная болезнь, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по май 2020 г. Диагноз установлен на основании клинической картины и сниженной/нулевой продукции радикалов кислорода в соответствии с критериями European Society for Immunodeficiencies (ESID) [10] и в 58 случаях подтвержден молекулярно-генетическим методом. В исследование включены 55 мальчиков и 5 девочек, 80% (48/58) пациентов имели мутации в гене *CYBB* (X-сцепленный вариант), также выявлены мутации в генах *CYBA* ($n = 8$) и *NCF1* ($n = 2$) (таблица).

Проанализированы пол, возраст манифестации клинических проявлений, возраст постановки диагноза, спектр и частота гранулематозных и других неинфекционных осложнений, лабораторные показатели (клинический анализ крови, тест с родамином), результаты мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, а также фиброэзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии.

Определение уровня окислительной активности нейтрофилов проводилось коммерческим набором FagoFlowEx Kit (Exbio, Чехия) согласно прилагаемому протоколу производителя с некоторыми модификациями. На основании полученных цитометрических данных был рассчитан индекс стимуляции (SI), представляющий отношение значений интенсивности флуоресценции родамина 123 в стимулированном образце к отрицательной контрольной пробе ($SI = MFI^+/MFI^-$). Согласно рекомендациям производителя, в качестве нижней диагностической границы было установлено пороговое значение $SI = 30$.

Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в гене *CYBB* проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. Мутации в генах *CYBA* и *NCF1* определялись методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с помощью

Таблица

Клиническая характеристика неинфекционных осложнений пациентов с ХГБ (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2012–2020 гг.)

Table

The clinical characteristics of non-infectious complications in patients with CGD (D. Rogachev NMRCPOI, 2012–2020)

№	Пол Gender	Генетический дефект Genetic defect	Возраст манифестации неинфекционных осложнений The age of onset of non-infectious complications	Гранулематозное поражение Granulomas	Неинфекционная лихорадка Fever without infection	Гепатомегалия Hepatomegaly	Спленомегалия Splenomegaly	Хориоретинит Chorioretinitis	Дерматит Dermatitis	Период наблюдения Follow-up period
1	Мужской Male	CYBB c.46-15T>G	1 месяц 1 month	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver		+			Эритема Erythema	2 года 9 месяцев 2 years 9 months
2	Мужской Male	CYBB c.110delC (p.Pro37LeufsTer24)	2 месяца 2 months	ЖКТ, лимфатические узлы GIT, lymph nodes			+		Атопия Atopy	2,5 года 2.5 years
3	Мужской Male	CYBB c.142-2A>G	–							6,5 года 6.5 years
4	Мужской Male	CYBB c.194T>G (p.Met65Arg)	4 месяца 4 months	Легкие Lungs		+	+			1,5 года 1.5 years
5	Мужской Male	CYBB c.217C>T (p.Arg73Ter)	10 месяцев 10 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT	+					1,5 года 1.5 years
6	Мужской Male	CYBB Exon 2-5del	3 года 3 years	Легкие Lungs		+	+			4 года 4 years
7	Мужской Male	CYBB c.252G>A (Exon 3del)	10 месяцев 10 months	Легкие, печень, лимфатические узлы Lungs, liver, lymph nodes	+	+	+			2 года 2 years
8	Мужской Male	CYBB c.337G>C (Exon 4del)	15,5 года 15.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT	+	+	+	+		17,5 года 17.5 years
9	Мужской Male	CYBB c.388C>T (p.Arg130Ter)	9 месяцев 9 months	Легкие Lungs		+		+		2 года 2 years
10	Мужской Male	CYBB c.388C>A (p.Arg130Ter)	3 месяца 3 months	ЖКТ GIT				+		1,5 года 1.5 years
11	Мужской Male	CYBB c.469C>T (p.Arg157Ter)	–							3,5 года 3.5 years
12	Мужской Male	CYBB c.483+1G>C	3 года 3 years	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver	+					3,5 года 3.5 years
13	Мужской Male	CYBB c.483+1G>A	2 месяца 2 months	ЖКТ GIT	+					2 года 2 years
14	Мужской Male	CYBB c.483+2T>C	6 месяцев 6 months	ЖКТ GIT		+				3 года 3 years
15	Мужской Male	CYBB c.602_605delACTT (p.Tyr201LeufsTer12)	7,5 года 7.5 years	ЖКТ GIT		+	+		Себорея Seborrhea	8,5 года 8.5 years
16	Мужской Male	CYBB c.625C>T (p.His209Tyr)	1 год 1 year	Легкие, печень Lungs, liver			+			4 года 4 years
17	Мужской Male	CYBB c.625C>T (p.His209Tyr)	1 год 1 year	Легкие Lungs						2,5 года 2.5 years
18	Мужской Male	CYBB c.646_648delTTC (p.Phe216del)	2,5 года 2.5 years	ЖКТ GIT						2 года 9 месяцев 2 years 9 months
19	Мужской Male	CYBB c.665A>G (p.His222Arg)	–							8 лет 8 years
20	Мужской Male	CYBB c.674+4A>G	1 год 1 year	Легкие Lungs		+				1,5 года 1.5 years
21	Мужской Male	CYBB c.674+6delT	4 года 4 years	ЖКТ, печень, лимфатические узлы GIT, liver, lymph nodes		+		+		8 лет 8 years
22	Мужской Male	CYBB c.675-1G>A	2 года 2 years	ЖКТ, печень, лимфатические узлы GIT, liver, lymph nodes	+	+	+	+		15 лет 15 years
23	Мужской Male	CYBB c.675-2A>G	2 года 2 years	ЖКТ, печень GIT, liver	+		+		Атопия Atopy	3,5 года 3.5 years
24	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	4,5 года 4.5 years							5,5 года 5.5 years
25	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	3,5 года 3.5 years	ЖКТ, печень GIT, liver		+	+		Атопия Atopy	6 лет 6 years

26	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	4 месяца 4 months	Лимфатические узлы Lymph nodes		+	+		Атопия Atopy	3 года 3 years
27	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	3 месяца 3 months	Лимфатические узлы Lymph nodes						1 год 1 year
28	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	1 месяц 1 month	ЖКТ GIT	+					10 месяцев 10 months
29	Мужской Male	CYBB c.731G>A (p.Cys244Tyr)	7,5 года 7.5 years	ЖКТ GIT						7,5 года 7.5 years
30	Женский Female	CYBB c.731G>A (p.Cys244Tyr)	8 лет 8 years	ЖКТ GIT		+				17,5 года 17.5 years
31	Мужской Male	CYBB c.742dupA (p.Ile248AsnfsTer36)	2 месяца 2 months	Легкие Lungs		+	+			1 год 2 месяца 1 year 2 months
32	Мужской Male	CYBB c.746C>G (p.Ser249Ter)	–							3,5 года 3.5 years
33	Мужской Male	CYBB Exon 7del	13 лет 13 years	Легкие Lungs						14 лет 14 years
34	Мужской Male	CYBB c.1016C>T (p.Pro339Leu)	1 месяц 1 month	ЖКТ GIT		+				18 лет 18 years
35	Мужской Male	CYBB c.1019_1020ins11	–							3 года 3 years
36	Мужской Male	CYBB c.1106del (p.Cys369LeufsTer17)	4,5 года 4.5 years	Легкие, лимфатические узлы Lungs, lymph nodes	+	+	+		Атопия Atopy	8 лет 8 years
37	Мужской Male	CYBB c.1152-1G>T	9 месяцев 9 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						5 лет 5 years
38	Мужской Male	CYBB c.1165G>C (p.Gly389Arg)	2 месяца 2 months	ЖКТ, лимфатические узлы GIT, lymph nodes		+	+			4 года 4 years
39	Мужской Male	CYBB c.1205delA (p.Glu402GlyfsTer3)	3,5 года 3.5 years					+	Атопия Atopy	3,5 года 3.5 years
40	Мужской Male	CYBB c.1222G>A (p.Gly408Arg)	1 год 1 year	Легкие Lungs						6,5 года 6.5 years
41	Мужской Male	CYBB c.1275delC (p.Tyr425Ter)	6 месяцев 6 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT			+	+		1 год 1 year
42	Мужской Male	CYBB c.1278delA (p.Lys426AsnfsTer9)	3,5 месяца 3.5 months	Легкие, печень, лимфатические узлы Lungs, liver, lymph nodes	+					6 лет 6 years
43	Мужской Male	CYBB c.1462-1G>A	1 год 1 year	Легкие, лимфатические узлы Lungs, lymph nodes	+				Себорея Seborrhea	17 лет 17 years
44	Мужской Male	CYBB c.1662dupT (p.Glu555Ter)	2,5 года 2.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						3 года 3 years
45	Мужской Male	CYBB Exon 12-13del	1 год 1 year	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						4,5 года 4.5 years
46	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие Lungs	+	+	+			4 года 4 years
47	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver	+	+	+			2,5 года 2.5 years
48	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие, печень Lungs, liver	+	+				4 года 4 years
49	Мужской Male	Нет данных Data not available	–							1,5 года 1.5 years
50	Мужской Male	Нет данных Data not available	–							7 лет 7 years
51	Мужской Male	CYBA c.70G>A (p.Gly24Arg) - homo	1 год 1 year	ЖКТ GIT						5 лет 9 месяцев 5 years 9 months
52	Женский Female	CYBA c.70G>A (p.Gly24Arg) - homo	2 года 2 years	Легкие Lungs		+				7 лет 7 years
53	Мужской Male	CYBA c.204-2A>G - homo	11,5 года 11.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						14 лет 14 years
54	Мужской Male	CYBA c.204-2A>G, c.77delT (p.Ile26ThrfsTer48)	2 месяца 2 months	Легкие Lungs						1 год 3 месяца 1 year 3 months

55	Мужской Male	CYBA c.222delC (p.Ala75ProfsTer3) c.136G>A (p.Gly46Ser)	12 лет 12 years	Печень Liver		+		Алопеция Alopecia	14 лет 14 years
56	Мужской Male	CYBA c.268C>T (p.Arg90Trp), c.246delC (p.Phe83LeufsTer108)	11 лет 11 years	ЖКТ GIT				Дерматит Dermatitis	15,5 лет 15.5 years
57	Женский Female	CYBA c.288-15C>G, c.246delC (p.Phe83LeufsTer108)	5 месяцев 5 months	Легкие Lungs		+			1 год 2 месяца 1 year 2 months
58	Женский Female	CYBA c.58+4_58+7del-homo	3 месяца 3 months						5 лет 5 years
59	Женский Female	NCF1 c.574G>A (p.Gly192Ser), c.75_76delGT (p.Tyr26HisfsTer26)	1 год 1 year					Эритема Erythema	6 лет 6 years
60	Мужской Male	NCF1 c.581G>A, p.W194Ter - homo	8 месяцев 8 months	ЖКТ GIT				Атопия Atopy	18 лет 18 years

панели «Иммунологическая», включающей в себя 458 генов. Для пробоподготовки использовали методику таргетного гибридизационного обогащения с помощью кастомной панели зондов (Roche, Швейцария) согласно протоколу производителя. Полученную библиотеку секвенировали на платформе NextSeq (Illumina, США). Клиническую значимость найденных вариантов определяли согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и Российского общества медицинских генетиков. Номенклатуру выявляемых генетических вариантов регламентировали согласно Human Genome Variation Society (HGVS). При интерпретации учитывали данные профессиональной базы Human Gene Mutation Database (HGMD), профильные базы данных, научную литературу.

Патоморфологическое исследование биоптатов желудочно-кишечного тракта, легких, печени и лимфатических узлов проводилось на универсальном прямом исследовательском микроскопе с использованием стандартных гистохимических окрасок гематоксилином и эозином и методом иммуногистохимического исследования с маркерами моноцитарного звена гистогенеза с использованием антител к CD68, Macrophage, S-100.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой когорте пациентов с ХГБ в 53/60 случаях были зарегистрированы неинфекционные проявления. Хотя наиболее часто (80%) манифестация ХГБ была сопряжена с инфекцией, у 12 пациентов неинфекционные проявления являлись первым симптомом заболевания и представляли: ВЗК (воспалительные заболевания кишечника)-подобный колит (3/12), гранулематозное поражение легких, лимфатических узлов и печени (2/12) и такие гематологические изменения, как анемия (4/12), лейкоцитоз с эозинофилией (2/12), трехростковая иммунная

цитопения (1/12). Медиана возраста манифестации неинфекционных проявлений – 1 год (1 месяц – 15,5 года) и лишь немного отставала от медианы возраста дебюта инфекционных симптомов, которая составила 5 месяцев (0 месяцев – 16 лет).

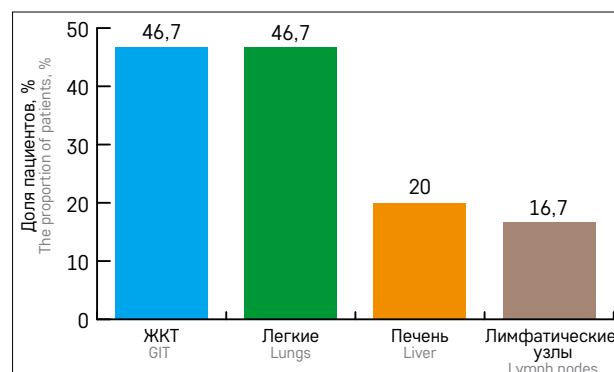
Гранулематозные проявления

Наиболее частыми неинфекционными проявлениями ХГБ в 81,7% (49/60) случаев были гранулематозные осложнения с поражением следующих органов: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (28/60 пациентов), легкие (28/60), печень (12/60) и лимфатические узлы (10/60) (рисунк 1). При этом у 22/48 (45,8%) пациентов отмечалось сочетанное гранулематозное поражение нескольких органов: 2 – у 15 детей и 3 – у 7 больных.

Достоверно дифференцировать гранулематозное поражение от инфекционного позволяет гистологическое исследование биопсийного материала вовлеченных органов. В нашей когорте данное исследование было проведено 31 пациенту (5 – легкие, 3 – печень, 2 – лимфатические узлы, 21 – ЖКТ). Во всех случаях были выявлены гранулемы, которые при ХГБ, как правило, слабо или четко отграничены, могут содержать центрально расположенные мелкие

Рисунок 1
Структура гранулематозных осложнений при ХГБ (n = 60)

Figure 1
The distribution of granulomatous complications in patients with chronic granulomatous disease (CGD) (n = 60).
GIT – gastrointestinal tract



очаги некрозов с сегментоядерной инфильтрацией, но ключевым критерием является наличие клеток, экспрессирующих CD68 при иммуногистохимическом исследовании, – макрофагов, насыщенных бурым пигментом (рисунки 2). При гистологическом исследовании ЖКТ в исследуемой группе определялся еще один наиболее характерный признак – тканевая эозинофилия – 42,8% (9/21 пациентов).

В других случаях из-за невозможности проведения гистологического исследования исключалось течение инфекционных осложнений на основании

отрицательных результатов комплексного бактериологического обследования и неэффективности комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии в течение не менее 4 нед.

В нашей группе гранулемы легких выявлены у 28 пациентов, печени – у 12, лимфатических узлов – у 10, медиана возраста манифестации которых составила 3 года 3 месяца (2,5 месяца – 16,5 года) (рисунки 3).

Предшествующее инфекционное поражение было выявлено у 26/28 пациентов с гранулемами легких и у

Рисунок 2

Морфологическая картина гранулематозного поражения печени при ХГБ: А – среди фиброзной ткани определяется лимфоидный инфильтрат с центрально расположенными эпителиоидными элементами и гигантской многоядерной клеткой, так называемая лимфоцитарная гранулема (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); Б – эпителиоидные клетки и гистиоциты, декорированные экспрессией CD68 (иммуногистохимическое исследование с анти-CD68, $\times 200$)

Figure 2

The morphology of hepatic granulomas in CGD: A – in fibrous tissue, there is a lymphoid infiltrate with centrally located epithelioid elements and a multinucleated giant cell – the so-called lymphocytic granuloma (hematoxylin & eosin staining, $\times 200$); B – epithelioid cells and histiocytes expressing CD68 (immunohistochemistry with anti-CD68 antibodies, $\times 200$)

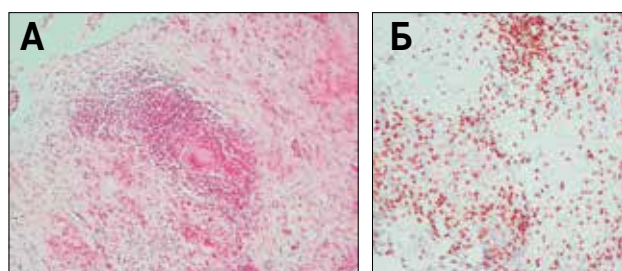


Рисунок 3

Возраст манифестации гранулематозных осложнений легких (А), печени (Б), лимфатических узлов (В) и ЖКТ (Г). Среднее значение обозначено крестом, медиана – линией внутри прямоугольника. ЛУ – лимфатические узлы

Figure 3

The age of onset of granulomatous complications in the lungs (A), liver (B), lymph nodes (B) and gastrointestinal tract (Г). The mean age is indicated by a cross, the median age – by a line in the rectangle. LN – lymph nodes

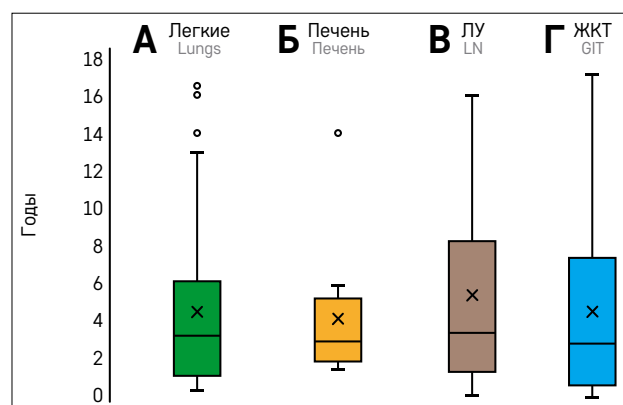
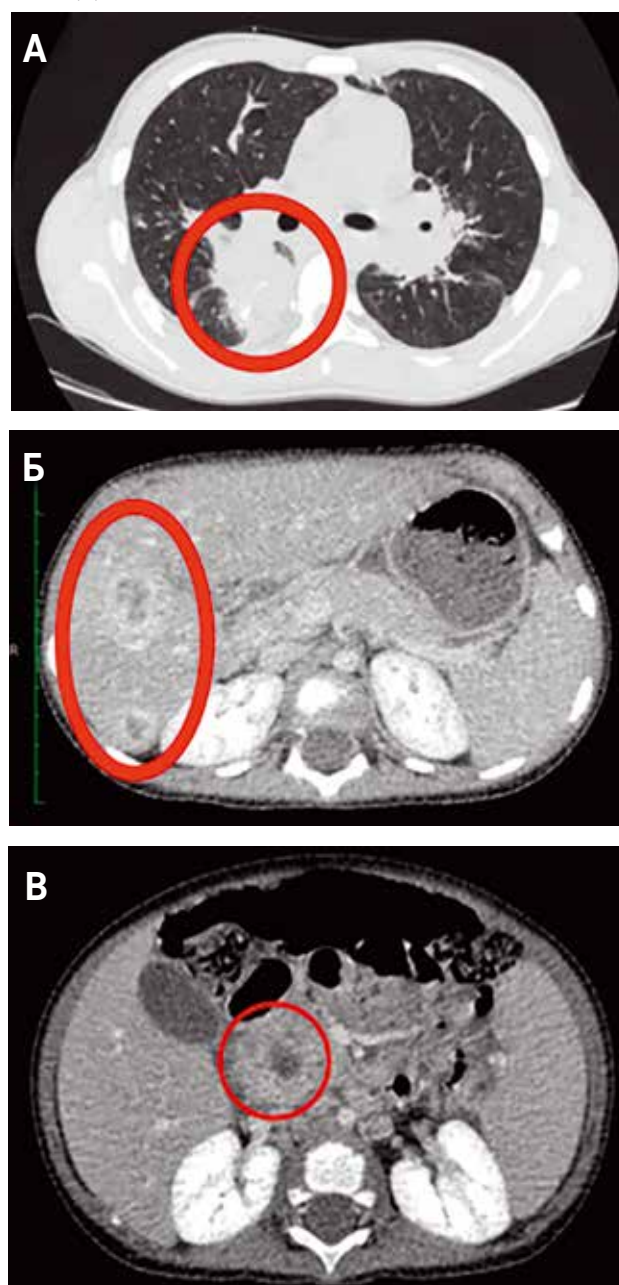


Рисунок 4

КТ-картина гранулематозных изменений в легких (инфильтрат) (А), печени (очаги) (Б) и внутрибрюшных лимфатических узлах (В)

Figure 4

CT images showing granulomatous changes in the lungs (an infiltrate) (A), liver (lesions) (Б) and intra-abdominal lymph nodes (B)



7/12 больных с гранулемами печени, при этом вовлеченность в инфекционный процесс лимфатических узлов до развития их гранулематозного поражения не наблюдалась ни у одного пациента. Верифицированными возбудителями пневмонии до развития гранул легких были грибы рода *Aspergillus*

Рисунок 5

КТ-картина гранулемы десны

Figure 5

A CT image showing a granuloma in the gum



(7 случаев и 1 случай в сочетании с *Actinomyces* spp.), *Mycobacterium bovis* (8 случаев) и *Pneumocystis carinii* (1 случай). Возбудитель абсцессов печени до развития гранул верифицирован лишь в 1/7 случаев и представлен *Staphylococcus aureus*.

Рентгенологические изменения при гранулемах легких и печени неспецифичны – не имеют типичной локализации, чаще всего в легких представлены инфильтратами и фокусами или их сочетанием, а в печени – очагами. Гранулемы лимфатических узлов на КТ первоначально интерпретируются как объемные образования в грудной или брюшной полости (7/11 пациентов) или периферическая лимфаденопатия (4/11 пациента) (рисунок 4).

Гранулемы ЖКТ диагностированы у 28 пациентов, средний возраст манифестации составил 3 года (1 месяц – 17 лет) (рисунок 3). Клиническими симптомами при данном осложнении являлись диарея (35,7%, 10/28 пациентов), боли в животе (25%, 7/28 пациентов), запоры (14,3%, 4/28 пациентов) и рвота (10,7%, 3/28 пациентов). В 32% случаев (9/28 пациентов) наблюдался один из наиболее настораживающих кишечных симптомов – гемоколит. В то же время у 7/28 пациентов грану-

Рисунок 6

Эндоскопическая картина гранулематозного поражения: А – на губе илеоцекального клапана поверхностный язвенный дефект, занимающий 1/2 окружности, покрытый налетом фибрина; Б – слизистая оболочка сигмовидной кишки с множественными микроабсцессами, окруженными венчиком гиперемии; В – слизистая оболочка подвздошной кишки отечная, бледная, с крупнобугристой поверхностью за счет лимфофолликулярной гиперплазии; Г – слизистая оболочка сигмовидной кишки бледная, отечная с множественными точечными подслизистыми кровоизлияниями, гиперплазированными лимфоидными фолликулами; Д – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки с множественными лимфангиозктазиями по типу «манной крупы»

Figure 6

Endoscopic findings in patients with granulomas: А – a superficial ulcer on the lip of the ileocecal valve occupying 1/2 of the circumference, covered with a layer of fibrin; Б – the mucosa of the sigmoid colon with multiple microabscesses surrounded by hyperemic rims; В – the mucosa of the ileum is edematous, pale, with large bumps on its surface due to lymphoid follicular hyperplasia; Г – the mucosa of the sigmoid colon is pale, edematous, with multiple punctate submucosal hemorrhages and hyperplastic lymphoid follicles; Д – the mucosa of the duodenum with lymphangiectasia appearing as numerous white spots ("snowflake appearance")

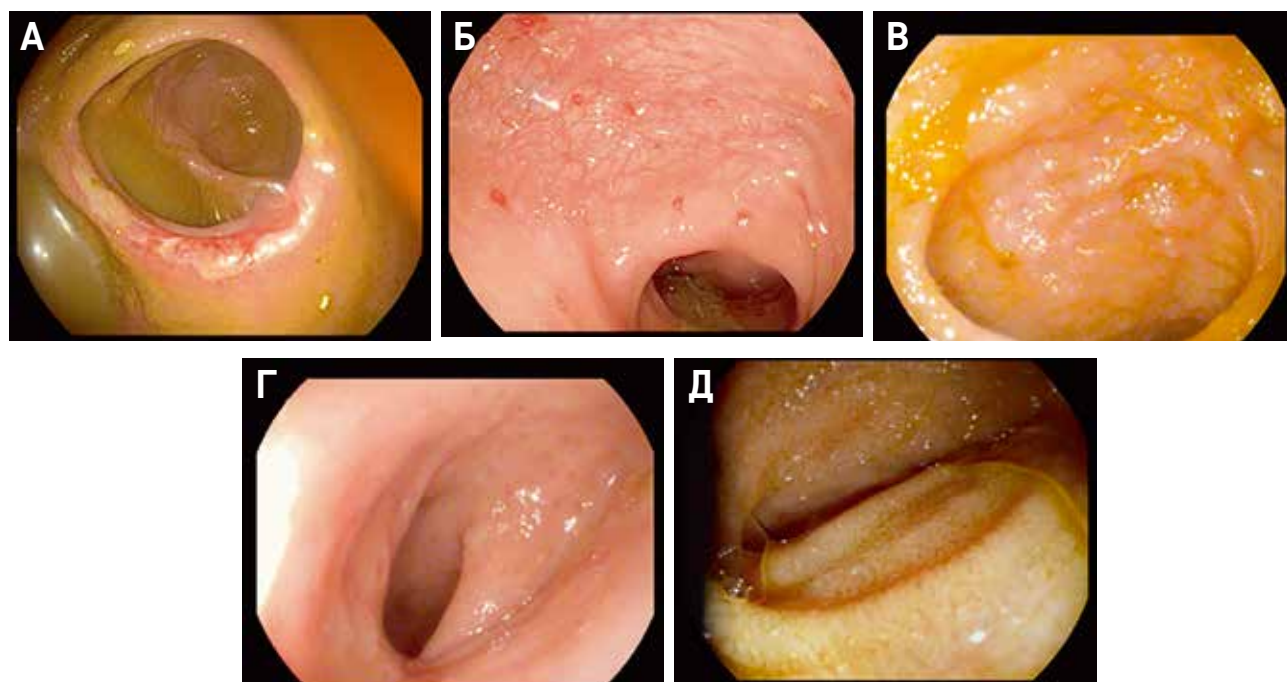


Рисунок 7

Дерматологические изменения при ХГБ: А – фолликулярная пустула на коже спины; Б – очаги подостровоспалительной эритемы в стадии разрешения в области ягодиц; В – фурункул в околоносовой области – гранулематозный дерматит

Figure 7

Dermatological manifestations of CGD: A – a follicular pustule on the skin of the back; Б – foci of resolving subacute inflammatory erythema on the buttocks; В – a furuncle near the nose: granulomatous dermatitis



лемы ЖКТ не вызвали специфических кишечных симптомов, но сопровождалась лабораторными признаками воспаления и оказались случайной находкой при проведении диагностической эндоскопии в целях поиска очага инфекции. Наиболее часто зона гранулематозного поражения локализовалась в нижних отделах толстой кишки (65%, 18/28 пациентов). В единичных случаях отмечалась вовлеченность десен – гранулематозный гингивит ($n = 1$), и поражение десны с образованием мягкотканного компонента и участком деструкции костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти слева ($n = 1$) (рисунок 5).

Результаты эндоскопических исследований свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей, характерных для пациентов с ХГБ. В нашей группе выявлены следующие изменения со стороны кишечника – гиперемия слизистой (15/28 пациентов), лимфоидная гиперплазия (7/28), подслизистые фолликулы (5/28), подслизистые геморрагии (2/28) и эрозивно-язвенные очаги (11/28) (рисунок 6).

Однако стоит отметить, что нельзя исключить более частое поражение ЖКТ в нашей группе пациентов, так как эндоскопическое исследование в 50% случаев не проводилось ввиду отсутствия клинической симптоматики на момент госпитализации.

В 7 (11,3%) случаях у пациентов с ХГБ были выявлены хориоретиниты, которые в мировой литературе расцениваются как гранулематозное поражение глаз, однако биопсия им не проводилась.

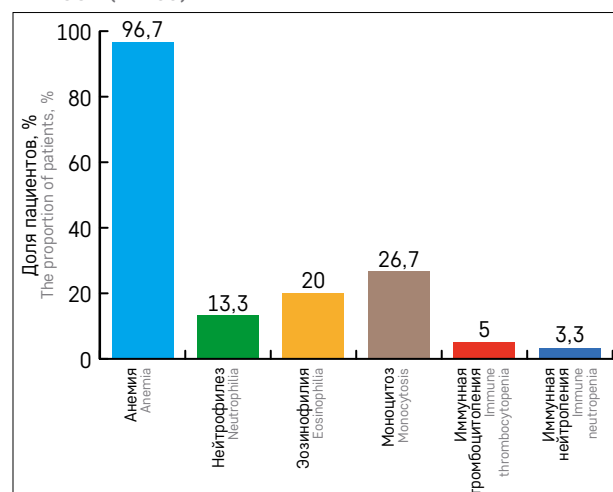
Учитывая аутовоспалительную природу гранулем, у 15/49 (30%) пациентов отмечалась фебрильная лихорадка, первоначально расцениваемая как лихорадка неясного генеза, не купируемая противомикробной терапией. Еще одним клиническим признаком при гранулематозном поражении органов являлась органомегалия (в 45% (22/49) случаев – гепатомегалия, в 36,7% (18/49) – спленомегалия).

Рисунок 8

Частота гематологических изменений при ХГБ ($n = 60$)

Figure 8

The incidence of hematological complications in patients with CGD ($n = 60$)



Другие неинфекционные проявления

Среди других неинфекционных симптомов ХГБ можно выделить дерматиты, которые отмечены у 21,7% пациентов и описывались как разные формы атопии, себореи и алопеции (рисунок 7) или как кольцевидная эритема.

В 1 случае выполнена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, что позволило установить гранулематозный дерматит. Однако отсутствие гистологической верификации у остальных пациентов не позволяет достоверно интерпретировать основную природу поражения кожи.

Особое место среди неинфекционных проявлений ХГБ занимают гематологические осложнения (рисунок 8), которые являются результатом длительно существующего воспаления или проявлением аутоиммунных процессов.

В гемограмме у 96,7% (58/60) пациентов выявлена анемия, которая в 65% случаев имела генез хронического воспаления. Однако в 31,7% случаев

определялась положительная прямая проба Кумбса в сочетании с ретикулоцитозом, повышением уровня билирубина и другими признаками гемолиза, что свидетельствует об иммунной природе данных изменений. Несмотря на преобладание анемии легкой и средней степени тяжести, у 40% пациентов отмечался анемический синдром, требующий проведения заместительной терапии эритроцитарной взвесью.

Из других характерных гематологических особенностей можно выделить моноцитоз (26,7%), нейтрофильный лейкоцитоз (13,3%) и эозинофилию (20%).

Аутоиммунные проявления являются редким осложнением ХГБ, в нашей группе у 2 пациентов (с мутациями в генах *CYBB* и *CYBA*) наблюдался артрит голеностопных суставов, а у девочки с X-сцепленной формой – аутоиммунный тиреоидит. Ряд гематологических показателей также имел иммунную природу (тромбоцитопения – 5% и нейтропения – 3,3%), которая подтверждалась клинико-лабораторным ответом на иммуносупрессивную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности и структура инфекционных осложнений ХГБ тщательно изучены в течение последних десятилетий, но вопрос неинфекционных проявлений данного заболевания до сих пор остается нерешенным. В нашем исследовании представлена характеристика воспалительных и аутоиммунных проблем когорты российских педиатрических пациентов с диагнозом ХГБ одного Центра. К сожалению, несмотря на отмечающееся в нашей группе разнообразие генетических вариантов, небольшое число пациентов с аутосомно-рецессивной формой ХГБ не позволяет сравнить особенности неинфекционных осложнений у них в сравнении с X-сцепленной формой ХГБ.

Нетипичная, в некоторых случаях поздняя, манифестация неинфекционных осложнений при отсутствии инфекционного анамнеза нередко маскирует основное заболевание – ХГБ и приводит к постановке ошибочного диагноза (например, болезнь Крона при гранулематозном поражении ЖКТ, хроническое миелопролиферативное заболевание при гиперлейкоцитозе с эозинофилией и др.), что может значительно отсрочить постановку истинного диагноза. Как показано в работе M.G. Schappi и соавт., среднее время между появлением симптомов неинфекционного поражения ЖКТ и постановкой диагноза составило 21 мес [11], в нашей группе между появлением гранулематозных осложнений и постановкой диагноза – 27 мес, что может быть опасным для жизни пациентов ввиду риска развития серьезных инфекционных осложнений на фоне использования иммуносупрессивной терапии.

Гранулематозные осложнения являются наиболее частыми неинфекционными проявлениями ХГБ. Мы обнаружили более высокую распространенность гранулем (81,7%) по сравнению с работами других авторов [12, 13] и их сочетанного поражения 2 органов и более (45,8%). Гранулемы ЖКТ – одно из наиболее частых проявлений как среди наших пациентов (46,7%), так и по данным мировой литературы [12, 14, 15]. Средний возраст их манифестации в нашей группе составил 3 года, что является более ранним в сравнении с возрастом манифестации 5 лет во французской группе пациентов [16]. Несмотря на вовлеченность всех отделов ЖКТ, наиболее часто поражение затрагивало дистальные отделы толстой кишки (65% пациентов), что соответствует данным других авторов [17, 18]. В клинической картине встречались все типичные кишечные симптомы (рисунки 9) с разной частотой их проявления в зависимости от степени и зоны поражения ЖКТ в исследуемых когортах [11, 16, 19]. При этом в мировой практике описаны случаи обнаружения гистологических признаков воспаления даже на фоне нормальной эндоскопической картины [12]. Таким образом, вероятно, для большинства пациентов с ХГБ характерно течение субклинического колита, что требует дополнительного изучения.

Одним из дополнительных параметров оценки воспалительного поражения ЖКТ может служить повышение уровня фекального кальпротектина. При помощи данного исследования D.M. Lowe и соавт. в 9 случаях выявили течение острого колита, что определило 100% чувствительность и специфичность в небольшой когорте [20].

Определяемые при гистологическом исследовании макрофаги, насыщенные бурым пигментом и находящиеся внутри собственной пластинки, тканевая эозинофилия и гистиоциты в гранулемах ассоциированы с ХГБ [17, 21]. В нашей группе при гистологическом исследовании ЖКТ в 42,8% случаев определялась тканевая эозинофилия, что объясняется чрезмерной экспрессией главного щелочного белка эозинофильных гранул в ответ на дефицитную систему НАДФН-оксидазы [22]. С другой стороны, активированные эндотелиальные клетки экспрессируют CD62E (E-селектин), необходимый для прикрепления к ним эозинофилов [23], и молекулу адгезии VCAM-1 [24], которая, по данным M.G. Schappi и соавт., облегчает трансэндотелиальную миграцию эозинофилов во время воспалительных процессов [25].

Гранулемы легких в нашей когорте встречались с такой же частотой, как и поражение ЖКТ (46,7%) и были сопряжены с предшествующей инфекцией у 26/28 пациентов. Однако в мировой литературе неинфекционные легочные проявления описаны лишь в 28%, хотя их развитие также ассоциировано с пред-

шествующей респираторной инфекцией (7/11 пациентов, у 6 – после аспергиллеза) [26]. Вероятно, более низкая частота выявления неинфекционных изменений в легких связана с отсутствием специфических клинических и рентгенологических признаков гранулем легких [26] и одновременным использованием антибактериальных средств и глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении пневмонии [27].

Интересно, что в литературе встречается мало информации о гранулематозном поражении печени и лимфатических узлов при ХГБ, хотя в нашей группе частота поражения данных органов составила 20% и 16,7% соответственно. Выявляемые изменения в печени чаще всего рассматриваются как инфекционные абсцессы и только проведение гистологического исследования биоптатов печени позволяет обнаружить неспецифическое воспаление, пигментированные макрофаги или гранулемы при условии отсутствия инфекционных патогенов [28]. При этом гранулематозные изменения лимфатических узлов чаще всего описывают как дополнительный критерий при неинфекционных воспалительных изменениях легких [28, 29].

Хориоретиниты у пациентов с X-сцепленной формой ХГБ были описаны в 1999 г. как хорошо очерченные односторонние или двусторонние атрофические хориоретинальные рубцы со скоплением пигмента [30]. В настоящее время, по данным американских и европейских регистров, ХГБ-ассоциированные хориоретиниты встречаются в 2% случаев [31, 32]. В нашей когорте хориоретиниты были выяв-

лены у 11,3% пациентов. Однако Y. Wang и соавт. при исследовании офтальмологической гистопатологии отмечают, что 47% пациентов с ХГБ в возрасте от 4 до 18 лет, подвергнутых аутопсии или биопсии, имели хориоретинальные рубцы или активное воспаление хотя бы в 1 глазу [33]. Это свидетельствует о высокой распространенности хориоретинитов среди пациентов с ХГБ и необходимости динамического наблюдения данной группы у врача-офтальмолога.

По данным литературы, еще одной характерной локализацией гранулематозного воспаления при ХГБ является мочеполая система. Однако среди наших пациентов данное осложнение не было выявлено, что, вероятно, связано с низкой частотой его встречаемости (6%) [32], а также сложностью дифференциального диагноза с инфекционными эпизодами и отсутствием полноценной клинической картины на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу других неинфекционных осложнений.

Риск развития онкологических заболеваний у детей с первичными иммунодефицитными состояниями в 100–200 раз выше, чем у здоровых детей [34]. Однако ХГБ относится к группе иммунодефицитов с низким (менее 5%) риском развития злокачественных заболеваний [35]. В группе наших пациентов злокачественных опухолей не наблюдалось.

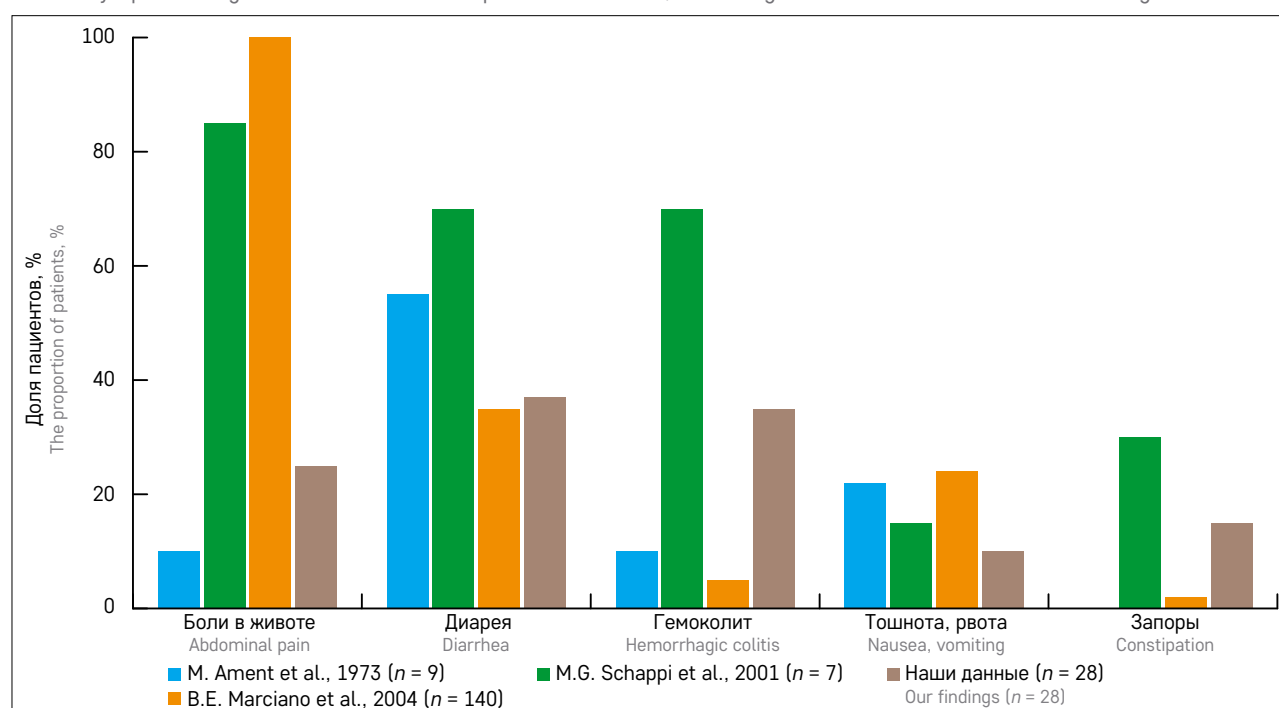
В настоящее время важной темой для дискуссий остается вопрос лечения гранулем как основных неинфекционных осложнений. Первой линией терапии на протяжении многих лет остается применение ГКС с начальной дозой 1 мг/кг/сут [36]. При

Рисунок 9

Клинические симптомы гранулематозного поражения ЖКТ при ХГБ, по данным литературы и нашего исследования

Figure 9

Clinical symptoms of granulomas of the GIT in patients with CGD, according to the literature data and our findings



этом возобновление клинических симптомов при резком снижении дозы требует длительного использования ГКС с постепенной дезэскалацией дозы в течение нескольких месяцев до 0,1–0,25 мг/кг/сут, что приводит к развитию большого числа побочных эффектов, а также предрасполагает к развитию инвазивной суперинфекции [37, 38]. Использование ингибиторов фактора некроза опухоли, являющихся эффективными противовоспалительными средствами, значительно увеличивает риск серьезных, в некоторых случаях смертельных инфекционных осложнений [39].

Последние мировые исследования показывают, что блокирование IL-1 при гранулематозных осложнениях уменьшает секрецию IL-1b, за счет чего происходит восстановление нормальной аутофагии, приводящее к постепенному улучшению клинической симптоматики в течение нескольких месяцев [40].

Таким образом, ведение пациентов с ХГБ является сложной задачей, требующей своевременного выявления гранулематозных осложнений основного заболевания. При этом особое значение имеет выбор соответствующей тактики лечения, заключающийся в поиске препарата, имеющего максимальную эффективность на фоне минимального количества побочных эффектов и рисков развития серьезных инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ХГБ ассоциируется с инфекционными процессами, важно помнить о высокой частоте неинфекционных осложнений, в том числе

как одного из первых проявлений заболевания, а также трудности дифференцировки аутовоспалительных и атипичных инфекционных эпизодов, что требует настороженности детских врачей в отношении длительно текущих колитов, объемных образований, лихорадки неясного генеза, анемии и эозинофилии. Отсроченная постановка диагноза с невозможностью своевременного назначения пожизненной профилактической противомикробной терапии совместно с иммуносупрессивной терапией может быть опасной для жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yukhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Laberko A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Kan N.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Khoreva A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Konovalev D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Podlipaeva S.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-7293>
Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>
Kulakovskaya E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2779>
Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Varlamova T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Юхачева Д.В., Першин Д.Е., Ускова Н.Г., Терещенко Г.В., Кузьменко Н.Б. Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (4): 99–104.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020; 40 (1): 66–81.
3. Bennett N., Maglione P.J., Wright B.L., Zerby C. Infectious Complications in Patients with Chronic Granulomatous Disease. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7 (Suppl 1): S12–7.
4. de Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S., et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 3526–31.
5. Kuijpers T., Lutter R. Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. Cell Mol Life Sci 2012; 69 (1): 7–15.
6. Hoffmann P.R., de Cathelineau A.M., Ogden C.A., Leverrier Y., Bratton D.L., Daleke D.L., et al. Phosphatidylserine (PS) induces PS receptor-mediated macrophagocytosis and promotes clearance of apoptotic cells. J Cell Biol 2001; 155 (4): 649–59.
7. Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D., Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 252460.
8. van de Veerdonk F.L., Smeekens S.P., Joosten L.A., Kullberg B.J., Dinarello C.A., van der Meer J.W.M., et al. Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107 (7): 3030–3.
9. Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7 (suppl 1): S18–24.
10. [Электронный ресурс] URL: <http://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Chronic-Granulomatous-Disease>. (Дата обращения 17.12.2020).
11. Schäppi M.G., Smith V.V., Goldblatt D., Lindley K.J., Milla P.J. Colitis in chronic granulomatous disease. Arch Dis Child 2001; 84: 147–51.

12. Magnani A., Brosselin P., Beauté J., de Vergnes N., Mouy R., Debré M., et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
13. Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (3): 155–69.
14. Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious manifestations and complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7 (suppl 1): S18–24.
15. Marks D.J.B., Miyagi K., Rahman F.Z., Novelli M., Bloom S.L., Segal A.W. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 117–24.
16. Marciano B.E., Rosenzweig S.D., Kleiner D.E., Anderson V.L., Darnell D.N., Anaya-O'Brien S., et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462–8.
17. Alimchandani M., Lai J.P., Aung P.P., Khangura S., Kamal N., Gallin J.I., et al. Gastrointestinal histopathology in chronic granulomatous disease: a study of 87 patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1365–72.
18. Khangura S.K., Kamal N., Ho N., Quezada M., Zhao X., Marciano B., et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 395–402.e5.
19. Ament M., Ochs H. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1973; 288: 382–7.
20. Lowe D.M., Smith P.J., Moreira F., Workman S., Braggins H., Koukias N., et al. Chronic Granulomatous Disorder-associated colitis can be accurately evaluated with MRI scans and fecal calprotectin level. *J Clin Immunol* 2019; 39 (5): 494–504.
21. Liu S., Russo P.A., Baldassano R.N., Sullivan K.E. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1213–7.
22. Jaggi P., Freeman A., Katz B. Chronic Granulomatous Disease presenting with eosinophilic inflammation. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11): 1020–1.
23. Ulfman L.H., Kuijper P.H.M., van der Linden J.A.M., Lammers J.W., Zwaginga J.J., Koenderman L., et al. Characterization of eosinophil adhesion to TNF- α -activated endothelium under flow conditions: α integrins mediate initial attachment, and E-selectin mediates rolling. *J Immunol* 1999; 163: 343–50.
24. Binion D.G., West G.A., Ina K., Ziats N.P., Emancipator S.N., Fiocchi C., et al. Enhanced leukocyte binding by intestinal microvascular endothelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1895–907.
25. Schäppi M.G., Klein N.J., Lindley K.J., Rampling D., Smith V.V., Goldblatt D., Milla P.J. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36 (5): 623–31.
26. Salvator H., Mahlaoui N., Catherinot E., Rivaud E., Pilmis B., Borie R., et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J* 2015; 45: 1613–23.
27. Freeman A.F., Marciano B.E., Anderson V.L., Uzel G., Costas C., Holland S.M. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 806–8.
28. Levine S., Smith V.V., Malone M., Sebiere N.J. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology* 2005; 47: 508–16.
29. Khanna G., Kao S.C., Kirby P., Sato Y. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *Radiographics* 2005; 25: 1183–95.
30. Goldblatt D., Butcher J., Thrasher A.J., Russell-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1999; 134: 780–3.
31. Kang E.M., Malech H.L. Advances in treatment for chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2009; 43: 77–84.
32. van den Berg J.M., van Koppen E., Ahlin A., Belohradsky B.H., Bernatowska E., Corbeel L., et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009; 4: e5234.
33. Wang Y., Marciano B.E., Shen D., Bishop R.J., Park S., Holland S.M., et al. Molecular identification of bacterial DNA in the chorioretinal scars of chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2013; 33 (5): 917–24.
34. Tran H., Nourse J., Hall S., Green M., Griffiths L., Gandhi M.K. Immunodeficiency associated lymphomas. *Blood Rev* 2008; 22 (5): 261–81.
35. Дерипапа Е.В., Швеи О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 61–5.
36. Holland S.M. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 3–10.
37. Vinh D.C., Freeman A.F., Shea Y.R., Malech H.L., Abinun M., Weinberg G.A., et al. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1411–3.
38. Kobayashi S., Murayama S., Takanaishi S., Takanashi K., Miyatsuka S., Fujita T., et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (12): 1389–94.
39. Uzel G., Orange J.S., Poliak N., Marciano B.E., Heller T., Holland S.M. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1429–34.
40. Hahn K.J., Ho N., Yockey L., Kreuzberg S., Daub J., Rump A., et al. Treatment with Anakinra, a Recombinant IL-1 Receptor Antagonist, Unlikely to Induce Lasting Remission in Patients with CGD Colitis. *Gastroenterology* 2015; 110 (6): 938–9.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна,
канд. мед. наук, заведующая отделом
эпидемиологии и мониторинга
иммунодефицитов, врач-аллерголог-
иммунолог консультативного отделения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: plunge@list.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Хромосомные aberrации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами

Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Хорева,
О.А. Швеца, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачёва, А.А. Моисеева,
С.П. Хомякова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Большая часть известных первичных иммунодефицитов (ПИД) является моногенными заболеваниями, преимущественно с точечными дефектами в генах иммунной системы. Однако в редких случаях к ПИД приводят различные хромосомные aberrации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Мы ретроспективно оценили группу из 15 пациентов с клиническими и лабораторными признаками иммунодефицита, у которых хромосомные aberrации были обнаружены различными методами. У 6 пациентов из 4 семей микроделеция включала ген (*CTLA4*, *NFKB1*) или часть известного гена ПИД (*NBAS*, *DCLRE1C*). У 4 пациентов имел место комплексный фенотип, когда мутация в известном гене ПИД (*BTK*, *CYBB*, *STAT1 GOF*, *ATM*) сочеталась с каким-либо хромосомным дефектом. В 1 случае гомозиготное повреждение гена *USB1* было подтверждено обнаружением однородительской дисомии хромосомы 16. У 2 пациентов были обнаружены известные иммунодефициты, связанные с хромосомными дефектами – синдром Диджорджи2 и синдром Якобсена. Еще у 2 пациентов были выявлены различные аномалии хромосом, ранее не описанные при ПИД. Особенности фенотипа имели 12/15 (80%) пациентов – различные дисморфизмы скелета, пороки развития, а также задержку развития. Гены, вовлеченные в развитие иммунодефицитов, могут быть повреждены в результате хромосомных aberrаций. Для поиска генетического дефекта у пациентов с ПИД важна комбинация различных методов генетической диагностики. При этом отсутствие фенотипических особенностей не исключает необходимости использования для диагностики ПИД методов хромосомного анализа.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, генетический дефект, хромосомные aberrации, хромосомный микроматричный анализ

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 62–67. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Chromosomal aberrations as the cause of a complex phenotype in children with primary immunodeficiencies

N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, E.V. Deripapa, A.L. Khoreva, O.A. Shvets, E.A. Deordieva,
V.I. Burlakov, A.A. Roppelt, D.V. Yuhacheva, A.A. Moiseeva, S.P. Khomiakova, M.Yu. Alexenko, V.V. Zakharova,
E.V. Raykina, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Most of known primary immunodeficiencies (PID) are monogenic diseases, mainly due to the point defects in the immune system genes. However, in some rare cases the immunodeficiency is caused by various chromosomal aberrations. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A retrospective analysis was performed on a group of 15 patients with clinical and laboratory signs of immunodeficiency, whose chromosomal aberrations were detected by various methods. In six patients from four different families, microdeletions with inclusion of a gene (*CTLA4*, *NFKB1*) or a part of a known PID gene (*NBAS*, *DCLRE1C*) were detected. Four patients had a complex phenotype, where a mutation in the known PID genes (*BTK*, *CYBB*, *STAT1 GOF*, *ATM*) was combined with a chromosomal defect. In one case, a homozygous damage in the *USB1* gene was confirmed by detection of dysomy chromosome 16 from the father's side. Two patients were diagnosed with known chromosomal defects – DiGeorge2 and Jacobsen syndrome. Two other patients had various chromosome abnormalities not previously described in PID's patients. 12/15 (80%) patients had syndromic features – various skeletal dysmorphisms, malformations, and developmental delay. Immunodeficiency genes can be damaged within the chromosomal aberrations. The combination of the various methods of genetic testing is important for patients with PID. Even in PID patients without syndromic features the chromosomal analysis methods or PID diagnosis are necessary.

Key words: primary immunodeficiencies, genetic defect, chromosomal aberrations, chromosomal microarray analysis

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 62–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-62-67

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа заболеваний с врожденными дефектами иммунной системы [1]. Большая часть известных ПИД является моногенными заболеваниями, преимущественно вызванными точечными мутациями в генах, отвечающих за работу иммунной системы [2]. Однако описан ряд иммунодефицитов,

при которых к фенотипу ПИД приводят более крупные поломки на уровне хромосом. Для определения этих генетических дефектов используют методы хромосомного анализа в отличие от различных подходов секвенирования (метод прямого секвенирования по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения (NGS)), необходимых для определения точечных дефектов [3–5].

Кроме того, хромосомные дефекты могут приводить к синдромальным формам ПИД [6, 7]. В таких случаях комплексная оценка клинического фенотипа пациента позволяет сделать выбор в пользу того или иного диагностического метода в качестве инициального для поиска генетической причины иммунодефицита.

Одним из показаний для проведения хромосомного микроматричного анализа (ХМА), известного также как сравнительная геномная гибридизация, являются фенотипические особенности пациента, в том числе различные дисморфизмы скелета и врожденные пороки развития органов [8].

Фенотип таких пациентов бросается в глаза, и они часто являются кандидатами для консультации клиническим генетиком. Хотя далеко не все пациенты с синдромальными состояниями имеют первичный иммунодефицит, список синдромов, в составе которых охарактеризованы те или иные нарушения иммунитета, неуклонно растет [9–14].

Безусловно, нужно помнить, что и для многих нозологических форм ПИД с точечными дефектами в генах описаны различные фенотипические особенности. Так, например, у пациентов с синдромом Ниймеген одним из важных признаков является микроцефалия [15]. Для пациентов с гипер-IgE-синдромом характерны определенные дисморфизмы лица – глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий лоб, готическое небо [16, 17]. Также примером иммунодефицита с особенностями лицевого скелета может служить синдром Кабуки [18].

В данной статье мы характеризуем группу пациентов с ПИД и хромосомными аномалиями – изолированно или в сочетании с точечными дефектами в известных генах ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ретроспективный анализ были включены 15 пациентов с клиническими и лабораторными признаками иммунодефицита (согласно критериям ESID [19]), у которых хромосомные aberrации были обнаружены различными методами: стандартным кариотипированием ($n = 2$), методом ХМА ($n = 11$), оценкой числа вариаций копий нуклеотидов (CNV) ($n = 2$, пациенты из одной семьи). Всем пациентам, направленным на ХМА, предварительно был проведен генетический поиск при помощи метода NGS, в результате которого либо не было обнаружено генетического дефекта, либо выявленные мутации полностью не объясняли фенотипа пациента. Больные с клинической картиной класси-

ческого синдрома Диджорджи не были включены в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 11/15 (73%) пациентов признаки иммунодефицита отмечены в течение первого года жизни, еще у 4/15 (27%) – в дошкольном возрасте. Соотношение мальчики:девочки составило 3:2.

У 6 человек из 4 семей (пациенты №1–6) к иммунодефициту привела частичная или полная делеция гена ПИД в составе той или иной микроделеции (таблица). Среди этих пациентов только половина имели фенотипические особенности, обычно являющиеся поводом для направления на исследование методами хромосомного анализа.

У 1 пациента (№1) в составе микроделеции 2q33.2 был полностью удален ген *CTLA4*, что привело к клиническим проявлениям дефицита *CTLA4*, однако из пороков развития отмечалась лишь нейросенсорная тугоухость. Генетический дефект был идентифицирован при помощи ХМА после отрицательного результата NGS-секвенирования.

У 1 пациента (№2) с клиническими и лабораторными признаками общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) и задержкой физического и психомоторного развития, грубыми дисморфизмами лицевого скелета, каверной головного мозга в составе микроделеции 4q22.3–q25 был делетирован ген *NFKB1*. Это привело к комбинации синдромального фенотипа и проявлениям иммунодефицита, характерным для дефектов *NFKB1*.

В случаях сиблингов из 2 различных семей – пациенты №3 и 4 и пациенты №5 и 6 – изначально при помощи метода NGS были обнаружены гетерозиготные мутации в соответствующих генах: в семье пациентов №3 и 4 – в гене *DCLRE1C*: NM_001033855: c.1478_1479delTT (p.Phe493*) и в семье пациентов №5 и 6 – в гене *NBAS*: NM_015909: c.5741G>A (p.Arg1914His) [20]. Клиническая и лабораторная картина сиблингов в первой семье соответствовала комбинированному иммунодефициту, во второй семье – иммунодефициту с проявлениями несовершенного остеогенеза. Однако учитывая, что оба заболевания наследуются аутосомно-рецессивным путем, дефекта 1 аллеля было недостаточно для объяснения фенотипа. В первой семье (пациенты №3 и 4) дополнительно были проанализированы копии вариаций нуклеотидных повторов (CNV) и обнаружена гетерозиготная делеция хромосомы 10 размером 6,186 пн, захватывающая часть гена *DCLRE1C*. Пациентам №5 и 6 из второй семьи был проведен ХМА и подтверждена микроделеция 2p24.3, затронувшая экзоны 34–45 гена *NBAS* (таблица).

Таблица

Генетические дефекты и признаки синдромальной патологии в группе пациентов с ПИД

Table

Genetic defects and syndromic features in a group of patients with primary immunodeficiencies (PID)

Пациент Patient	Пол Sex	Генетический дефект Genetic defect		Возраст дебюта ИД Age of PID onset	Признаки синдромальной патологии Syndromic features				
		мутация гена gene mutation	хромосомная абберация chromosomal aberration		нарушения ПР PM delay	задержка ФР PD retardation	грубые ДЛС severe FD	другие аномалии скелета other skeletal abnormalities	другие пороки развития other birth defects
№1	м m	CTLA4-делеция гена Deletion of the <i>CTLA4</i> gene	del2q.33.2, включая <i>CTLA4</i> del2q.33.2, including <i>CTLA4</i>	7 лет 7 years	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Тугоухость Hearing loss
№2	м m	NFKB1-делеция гена Deletion of the <i>NFKB1</i> gene	del4q22.3-q25, включая <i>NFKB1</i> del4q22.3-q25, including <i>NFKB1</i>	5 лет 5 years	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	ЦНС CNS
№3	м m	<i>DCLRE1C</i> c.1478_1479del(Phe493*)	Микроделеция 10-й хромосомы, включая часть <i>DCLRE1C</i> Microdeletion of chromosome 10, including a part of the <i>DCLRE1C</i> gene	7 месяцев 7 months	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№4	м m	<i>DCLRE1C</i> c.1478_1479del(Phe493*)	Микроделеция 10-й хромосомы, включая часть <i>DCLRE1C</i> Microdeletion of chromosome 10, including a part of the <i>DCLRE1C</i> gene	1 месяц 1 month	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№5	м m	<i>NBAS</i> c.5741G>A (p.Arg1914His)	Микроделеция 2-й хромосомы, включая часть <i>NBAS</i> Microdeletion of chromosome 2, including a part of the <i>NBAS</i> gene	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Краниоси- ностоз Craniosyn- tosis	Атрофия зрительных нервов Optic nerve atrophy
№6	ж f	<i>NBAS</i> c.5741G>A (p.Arg1914His)	Микроделеция 2-й хромосомы, включая часть <i>NBAS</i> Microdeletion of chromosome 2, including a part of the <i>NBAS</i> gene	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Краниоси- ностоз Craniosyn- tosis	Атрофия зрительных нервов Optic nerve atrophy
№7	м m	<i>CYBB</i> c.625C>T(p. His209Tyr)	47,XXY	2 месяца 2 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Полидакти- лия Polydactyly	МПС GUS
№8	м m	<i>STAT1</i> c.508T>G(p. Tyr170Asp)	del3p25.3	С рождения Since birth	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No	Маль- формация сосудов, тугоухость Vascular malformation, hearing loss
№9	ж f	<i>ATM</i> c.5932G>T(p. Glu1978*); c.1561_1562del(p. Glu522Ilefs*)	dup4p16.3	1 месяц 1 month	Нет No	Нет No	Да Yes	Асимметрия скелета Skeletal asym- metry	ВПС, кожа и придатки CHD, skin/ nails
№10	м m	<i>BTK</i> c.142-2A>G	Атипичный сигнал от 11p хромосомы Atypical signal from chromosome 11p	3 месяца 3 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Асимметрия конечностей Asymmetry of limbs	ЦНС, МПС CNS, GUS
№11	м m	<i>USB1</i> c.395_406del(p. His132_Leu135del)	Однородитель- ская дисомия 16-й хромо- сомы Uniparental dis- omy of chromo- some 16	С рождения Since birth	Да Yes	Нет No	Да Yes	Деформация скелета Skeletal deformity	Кожа и придатки, тугоухость Skin/nails, hearing loss

№12	ж f	Нет No	10p.13- 10p.14DS	2 месяца 2 months	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Деформация нижних конечностей Lower limb deformity	МПС, тугоухость GUS, hearing loss
№13	ж f	Нет No	11q23del	6 лет 6 years	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Синдактилия Syndactyly	ВПС CHD
№14	ж f	Нет No	del 7q11.23	4 года 4 years	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
№15	ж f	Нет No	Моносомия 21-й хромосомы Chromosome 21 monosomy	С рождения Since birth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No	ЦНС CNS

Примечание. м – мужской; ж – женский. Пациенты 3 и 4 и пациенты 5 и 6 – сиблинги. Цветом выделены пациенты без синдромальных признаков. ИД – иммунодефицит; ПР – психомоторное развитие; ФР – физическое развитие; ДПС – дисморфизмы лицевого скелета; МПС – мочеполовая система; ВПС – врожденные пороки сердца; ЦНС – центральная нервная система.

Notes. m – male; f – female. Patients 3 and 4 and patients 5 and 6 are siblings. Patients without syndromic features are highlighted in green. PM delay – psychomotor development delay; PD retardation – Physical development retardation; FD – facial dysmorphism; GUS – genitourinary system; CHD – congenital heart defect; CNS – central nervous system.

Пациенты №3 и 4 – родные братья, фенотипически не отличались от сверстников и имели лишь признаки комбинированного иммунодефицита и связанные с ним осложнения. У сиблингов из второй семьи (пациенты №5 и 6) отмечались задержка психомоторного развития, низкорослость, атрофия зрительных нервов, характерные для дефицита *NBAS* (таблица).

Еще у 4 детей с проявлениями иммунодефицита различными фенотипическими особенностями, включая дисморфизмы лицевого скелета, и ранее выявленными точечными мутациями в известных генах ПИД также были обнаружены хромосомные аномалии. Каждый из этих пациентов имел типичные иммунные нарушения и клинические признаки, характерные для хронической гранулематозной болезни (пациент №7), дефекта *STAT1 GOF (gain-of-function)* (пациент №8), синдрома Луи–Бар (пациент №9) и X-сцепленной агаммаглобулинемии (пациент №10). Однако мутаций в соответствующих генах было недостаточно для полного объяснения клинического фенотипа. В результате использования комбинации диагностических методов помимо мутаций в известных генах ПИД были обнаружены хромосомные аномалии, объяснявшие комбинированные фенотипы у пациентов №7–10. Причем у пациентов 7 и 10 были выявлены ранее хорошо описанные хромосомные повреждения. Дупликация X-хромосомы у пациента №7, характерная для синдрома Клайнфельтера, была обнаружена при стандартном кариотипировании. При проведении ХМА у пациента №10 зафиксирован атипичный сигнал от участка короткого плеча 11-й хромосомы, характерный для синдрома Беквита–Видемана. У пациентов №8 и 9 были обнаружены микроделеция 3p25.3 и микродупликация 4p16.3 соответственно. У пациента №8 с раннего возраста была выражена белково-энергетическая недостаточность, послужившая причиной задержки физического развития, а также отмечались тугоухость и множественные мальформации сосудов в отсутствие грубых дисморфизмов лицевого скелета и психомоторных нарушений. Пациентка №9, напротив, имела выраженные дефекты скелета, в том числе лицевого, врожденные пороки сердца (ВПС), деформацию ногтевых пластин, вероятно, обусловленные

наличием микродупликации 4p16.3 (таблица). Обоим пациентам (№8 и 9) для обнаружения хромосомных дефектов был проведен ХМА.

У пациента №11 ранее методом NGS была обнаружена гомозиготная мутация в гене *USB1*: NM_024598: c.395_406del (p.His132_Leu135del), описанная при синдроме Клериккузио. Однако при обследовании родителей мутация была выявлена в гетерозиготном состоянии только у отца ребенка, в связи с чем пациенту был проведен ХМА, по результатам которого выявлена однородительская дисомия хромосомы 16 (на которой локализован ген *USB1*) [21].

Еще у 2 девочек при помощи ХМА были выявлены микроделеции, которые привели к описанным ранее и недавно включенным в современную классификацию ПИД иммунодефицитам [22]. У пациентки №12 с особенностями лицевого скелета, задержкой психомоторного и физического развития, синдактилией пальцев стопы, ВПС, гиперпигментацией и снижением уровня IgG4 обнаружена делеция 10p.13–10p.14DS, являющаяся причиной крайне редкого синдрома Диджорджи2. У пациентки №13 с дисморфизмами лицевого скелета, рецидивирующими пневмониями и проявлениями дисрегуляции в виде суставного синдрома, снижением числа Т-и В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией подтвердился синдром Якобсена с терминальной делецией хромосомы 11 (таблица) [10].

Наконец, у 2 пациенток (№14 и 15) с клиническими и лабораторными признаками ПИД были обнаружены хромосомные дефекты, в настоящий момент не входящие в классификацию ПИД [22]. У пациентки №14 с проявлениями комбинированного иммунодефицита без внешних особенностей и пороков развития не было обнаружено значимых мутаций при анализе результатов NGS, в связи с чем был проведен ХМА, выявлена микроделеция 7q11.23. Пациентке №15 в силу грубых изменений строения лицевого скелета, белково-энергетической недостаточности, корково-подкорковой атрофии, гетеротопии серого вещества вскоре после рождения было проведено стандартное кариотипирование, в результате которого обнаружена моносомия хромосомы 21. В послед-

ствии у девочки появились рецидивирующие инфекции дыхательных путей, геморрагический синдром, была обнаружена гипогаммаглобулинемия, иммунная тромбоцитопения. Несмотря на то, что непосредственная роль делетированных генов в развитии ПИД изучается, у каждой из девочек клиническая картина и результаты лабораторных исследований отвечали диагнозу ПИД.

Большая часть пациентов – 80% (12/15) – помимо симптомов ПИД имела какие-либо особенности фенотипа – различные дисморфизмы скелета, пороки и нарушения физического и/или психомоторного развития. Тем не менее у 3 пациентов (№3, 4 и 14) не отмечалось внешних особенностей и пороков развития (таблица, выделены зеленым цветом).

Среди пациентов анализируемой группы наиболее часто встречались грубые дисморфизмы лицевого скелета – в 67% (10/15) случаев, а также задержка психомоторного и физического развития – по 60% (9/15). Чуть более половины пациентов – 53% (8/15) – имели различные аномалии скелета, такие как асимметричное развитие, деформации конечностей, краниосиностоз, синдактилию и полидактилию. На долю поражения центральной нервной системы (ЦНС) (кавернома мозга, дисплазия мозга) и тугоухости пришлось по 20% (3/15) и 27% (4/15) соответственно. Также у 3/15 (20%) пациентов отмечены аномалии развития мочеполовой системы (МПС). Реже встречались ВПС – в 13% (2/15), атрофия зрительных

Рисунок

Синдромальные признаки в группе анализируемых пациентов с ПИД ($n = 15$)

Figure
Syndromic features in the group of the analyzed patients with primary immunodeficiencies ($n = 15$)



нервов – в 13% (2/15) и аномалии кожи и ее придатков – 13% (2/15). Аномалии развития сосудов отмечены у 1/15 (7%) пациента (рисунки).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достижения в области методов генетической диагностики ПИД, часть пациентов с клиническими проявлениями иммунодефицита остаются без генетического диагноза [2, 3]. В настоящее время существует небольшое число исследований, в которых генетические дефекты (хромосомные аномалии) при ПИД были обнаружены при использовании методов хромосомной диагностики [9, 12]. Обычно одним из показаний для поиска повреждений хромосом является наличие фенотипических особенностей, таких как дисморфизмы скелета, в том числе лицевого, задержка психического и физического развития и т. д. [8].

У большинства пациентов с хромосомными аберрациями в нашей группе отмечалась задержка физического развития, психомоторные нарушения и грубые дисморфизмы лицевого скелета или другие аномалии развития скелета. Остальные пороки развития эпизодически встречались у разных пациентов. При этом все они имели как клинические, так и лабораторные проявления ПИД.

Однако в описанной нами группе у 3 пациентов (№3, 4, 14) не отмечалось пороков и/или задержки развития. Отсутствие фенотипических особенностей или минимальные пороки развития, как у описанного пациента №1 с делецией гена *CTLA4* в составе микроделеции 2q33.2 и тугоухостью, не исключает необходимости использования для диагностики ПИД методов хромосомного анализа.

Таким образом, при подозрении на иммунодефицит с аутосомно-рецессивным типом наследования и обнаруженной мутацией 1 аллеля гена ПИД целесообразно использовать для поиска второй мутации методы хромосомного анализа или оценку CNV, невзирая на отсутствие фенотипических особенностей у пациента.

Нередко у пациентов с различными генетическими синдромами инфекции обусловлены морфологической мальформацией органов и систем. Однако в процессе изучения различными исследователями иммунологических повреждений у пациентов с синдромальной патологией становится понятным, что далеко не всегда рецидивирующие инфекции связаны с пороками и особенностями развития, но бывают следствием врожденного дефекта иммунной системы [9–14, 16, 18], что требует настороженности в отношении ПИД специалистов, наблюдающих этих больных.

Так, в современную классификацию ПИД [22] в настоящее время уже добавлено небольшое число синдромальных ПИД, причиной которых стали

хромосомные aberrации. Среди когорты проанализированных нами пациентов у 2 (№12 и 13) были подтверждены редкие диагнозы ПИДС по результатам ХМА: синдром Диджорджи2 и синдром Якобсена соответственно.

Необходимо также иметь ввиду, что дисбаланс в работе иммунной системы у синдромальных пациентов также может быть связан с повреждением пока не описанных генов ПИД в составе хромосомного дефекта, как у пациентки №15. Однако доказать связь конкретных хромосомных aberrаций с проявлениями иммунодефицита у синдромальных пациентов еще предстоит.

Вероятно, применение полногеномного секвенирования может стать для пациентов с сочетанным фенотипом оптимальным методом диагностики, поскольку способно сочетать возможности таргетного секвенирования с выявлением структурных вариантов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Khomiakova S.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2521-5353>

Zakharova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L.D. Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017.
- Seleman M., Hoyos-Bachilloglu R., Geha R.S., Chou J. Uses of Next-Generation Sequencing Technologies for the Diagnosis of Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2017; 8: 847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00847
- Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 10–6.
- Zarrei M., MacDonald J.R., Merico D., Scherer S.W. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet* 2015; 16: 172–83.
- Manning M., Hudgins L.; Practice Professional, and Committee Guidelines. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742–5.
- Heimall J.R., Hagin D., Hajjar J., Henrickson S.E., Hernandez-Trujillo H.S., Tan Y., et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. *J Clin Immunol* 2018; 38 (3): 320–9. DOI: 10.1007/s10875-018-0489-8
- Stray-Pedersen A., Sørmo Sorte H., Samarakoon P., Gambin T., Chinn I.K., Coban Akdemir Z.H., et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 232–45.
- Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S., Biesecker L.G., Brothman A.R., Carter N.P., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749–64.
- 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; 169: 239–50.
- Кузьменко Н.Б., Швеиц О.А., Мухина А.А. Редкий случай комбинированного иммунодефицита с делецией длинного плеча хромосомы 11(q) – синдром Якобсена. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 114–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120
- Sgarbioli I.C., Vieira T.P., Simioni M., Monteiro F.P., Gil-da-Silva-Lopes V.L. 22q11.2 Deletion Syndrome: Laboratory Diagnosis and TBX1 and FGF8 Mutation Screening. *J Pediatr Genet* 2015; 4 (1): 17–22. DOI: 10.1055/s-0035-1554976
- Lindstrand A., Malmgren H., Verri A., Benetti E., Eriksson M., Nordgren A., et al. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A* 2010; 152A (5): 1233–43.
- Masmas T.N., Ifversen M., Ek J., Schejbel L., Marquart H.V., et al. Application of aCGH Analysis in Patients with Primary Immunodeficiency of Unknown Genetic Origin – Identification of Atypical SAP Deficiency and Coronin-1a Deficiency. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5: 201. DOI: 10.4172/2155-9899.1000201
- Schatorjé E., van der Flier M., Seppänen M., Browning M., Morsheimer M., Henriët S., et al. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration – an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11 (1): 110. DOI: 10.1186/s13023-016-0492-1
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия 2018; 97 (4): 116–24.
- Farmand S., Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol* 2015; 22 (1): 12–22. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000104
- Кантулаева А.К., Кузьменко Н.Б., Дерипапа Е.В., Юхачева Д.В., Викторова Е.А., Бурлаков В.И., Щербина А.Ю. Подходы к лечению аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома: клинический случай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 75–81. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-75-81
- Adam M.P., Banka S., Björnsson H.T., Bodamer O., Chudley A.E., Harris J., et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019; 56 (2): 89–95.
- ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. [Электронный ресурс]. URL: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/DiagnosisCriteria>. (Доступно на 17.12.2020)
- Khoreva A., Pomerantseva E., Belova N., Povolotskaya I., Kononov F., Kaimonov V., et al. Complex Multisystem Phenotype with Immunodeficiency Associated with NBAS Mutations: Reports of Three Patients and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2020; 8: 577. DOI: 10.3389/fped.2020.00577
- Деордиева Е.А., Швеиц О.А., Серова Е.С., Павлова А.В., Райкина Е.В., Плассунова С.А. и др. Синдром Клерифузио (пояркодерма с нейтропенией). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (3): 96–103. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-96-103
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni 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: 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:
Деордиева Екатерина Анатольевна,
канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: deor2005@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

Характеристика группы пациентов с WHIM-синдромом

Е.А. Деордиева, О.А. Швец, А.Л. Лаберко, Д.В. Юхачева, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Е.В. Райкина, К.А. Воронин, Ю.А. Родина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

WHIM-синдром – это редкое комбинированное первичное иммунодефицитное состояние, симптомокомплекс которого отражен в названии: бородавки (warts), гипогаммаглобулинемия (hypogammaglobulinemia), инфекции (infections) и миелокатексис (myelokathexis). В данной статье впервые в России представлена клинично-лабораторная характеристика 10 пациентов с WHIM-синдромом, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У всех 10 пациентов были выявлены нейтропения и лимфопения, однако гипогаммаглобулинемия отмечена лишь у 7/10 больных. У всех пациентов при исследовании костного мозга отмечались типичные признаки миелокатексиса (вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов и эозинофилов, пикнотически измененные ядра, длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами, гипогранулярность, гиперсегментация). Все пациенты получали терапию препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и внутривенных иммуноглобулинов, однако развившиеся инфекционные и цитопенические осложнения послужили поводом для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 3/10 пациентов, у 2 больных она прошла успешно и привела к разрешению всех симптомов заболевания. При ведении пациентов с ранним дебютом лимфо- и нейтропении в сочетании с морфологическими признаками миелокатексиса в костном мозге необходимо исключать WHIM-синдром. Лечение данного заболевания остается нерешенной проблемой и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: WHIM-синдром, CXCR4, миелокатексис, бородавки, врожденная нейтропения, лимфопения, гипогаммаглобулинемия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, внутривенные иммуноглобулины

Деордиева Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 68–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

Characteristics of a group of patients with WHIM syndrome

E.A. Deordieva, O.A. Shvets, A.L. Laberko, D.V. Yuhacheva, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova, E.V. Raykina, K.A. Voronin, Yu.A. Rodina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

WHIM syndrome (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) is a rare combined primary immunodeficiency. Here we describe 10 Russian patients with WHIM syndrome that were followed in the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Neutropenia and lymphopenia were observed in all 10 patients, hypogammaglobulinemia – in 7/10 patients. In all cases bone marrow analysis demonstrated myelokathexis features (cytoplasmic vacuolization in neutrophils and eosinophils, hyperlobulated pyknotic nuclear lobes connected by long thin strands, hypogranular and hypersegmented neutrophils). All patients were treated with granulocyte colony-stimulating factor and intravenous immunoglobulin. In 3/10 poor disease control was an indication to perform HSCT. In 2 of 3 patients HSCT was successful and all symptoms of the disease resolved. In conclusion, the diagnosis of WHIM syndrome must be considered in patients with early onset of neutro- and lymphopenia in conjunction with morphological features of myelokathexis. Treatment of this disease is still a challenging problem.

Key words: WHIM syndrome, CXCR4, myelokathexis, warts, congenital neutropenia, lymphopenia, hypogammaglobulinemia, granulocyte colony-stimulating factor, intravenous immunoglobulin

Deordieva E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 68–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-68-75

WHIM-синдром (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис) (OMIM 193670) является редким комбинированным первичным иммунодефицитом (ПИД). Его распространенность составляет приблизительно 0,23 случая на 1 млн новорожденных [1], число опубликованных в мире случаев лишь немного превышает 100 человек [2].

Большинство случаев WHIM-синдрома вызвано аутосомно-доминантными активирующими (GOF-gain-of-function, с усилением функции) мутациями в гене, кодирующем одноименный рецептор хемокина

CXCR4, который широко экспрессируется на лейкоцитах и оказывает значительное влияние на гомеостаз иммунной системы и органогенез [2].

Все описанные на сегодня мутации в гене CXCR4 расположены в терминальной внутриклеточной части рецептора [3]. Мутации, как правило, приводят к укорочению цитоплазматического домена рецептора, который богат сериновыми и треониновыми остатками [4]. В норме при активации рецептора происходит фосфорилирование этого домена при участии G-белковых парных киназ и связывание с β-аррестином, который регулирует активность рецептора

[5]. Делеция участков С-терминального домена CXCR4 приводит к удлинению времени экспозиции рецептора на поверхности клетки и усилению активности рецептора [6]. Одним из эффектов такой избыточной активности является значительное усиление взаимодействия рецептора с его лигандом, CXCL12 [7], что приводит к нарушению выхода гранулоцитов из костного мозга, а также к дефекту рециркуляции лимфоцитов в лимфоидных органах [8].

Почти у всех пациентов, страдающих WHIM, есть миелокатексис, нейтропения, лимфопения, моноцитопения, рецидивирующие инфекции и у большинства больных развиваются рефрактерные к терапии бородавки [9]. Снижение В-лимфоцитов у пациентов достаточно выражено, что частично может объяснять гипогаммаглобулинемию и низкий поствакцинальный ответ [10].

Частота и степень выраженности гипогаммаглобулинемии широко варьируют среди пациентов с WHIM, причем у некоторых больных показатель иммуноглобулинов нормальный, а у других – пограничный или ниже нормы (70%) [11]. Помимо В-лимфопении у пациентов с WHIM описан ограниченный репертуар Т-клеточных рецепторов [11]. Тимус непосредственно не исследовался у человека, однако в мышиных моделях WHIM сообщалось о снижении клеточности тимуса на 30% [11].

Миелокатексис является основным критерием при постановке клинического диагноза WHIM и включает в себя такие характеристики костного мозга (КМ), как гиперклеточность за счет повышения числа гранулоцитов, преобладание их зрелых форм, дисморфизм и цитоплазматическая гипервакуолизация гранулоцитов, гиперлобулированные пикнотические ядра, соединенные длинными тонкими нитями [12, 13].

У части пациентов помимо иммуногематологических нарушений описаны дефекты развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и нервной систем [14].

В описанных группах большинство пациентов не имели системных инфекций. Так, из 105 пациентов только у 5 отмечен сепсис, у 3 – менингит [14]. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями являются рецидивирующие отиты и синопульмональные инфекции, которые, в свою очередь, приводят к потере слуха и формированию бронхоэктазов. Также достаточно часто могут отмечаться инфекции со стороны мягких тканей, гингивит и ранняя потеря зубов [14].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), приводит к широкому спектру симптомов у пациентов с WHIM: от бородавок и доброкачественной гиперплазии слизистых до дисплазии и озлокачествления [15]. Помимо злокачественных заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в литературе описаны случаи В-клеточной лимфомы, в том числе и ВЭБ-позитивные (вирус Эпштейна–Барр) [16–18].

Постановка диагноза на основании клинико-патологических изменений может быть затруднительна вследствие неполной фенотипической картины в дебюте заболевания [3, 14].

В терапии пациентов с WHIM используются гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), однако их эффективность в предотвращении инфекций не была установлена в клинических испытаниях [19]. По данным Международного регистра врожденной нейтропии, у 24 пациентов с WHIM, получавших терапию Г-КСФ, отмечены уменьшение частоты и тяжести инфекционных заболеваний и поддержание числа нейтрофилов на удовлетворительном уровне [19]. На сегодняшний день лишь несколькими пациентам проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с обнадеживающими результатами [20–25], однако для оценки ее эффективности и безопасности в данной группе больных требуется изучение больших групп пациентов с WHIM.

Цель настоящей работы: представить описание клинических и лабораторных данных группы пациентов с WHIM, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Нами проведен ретроспективный анализ данных 10 пациентов с WHIM-синдромом, подтвержденным молекулярно-генетическим методом, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по ноябрь 2020 г. У всех пациентов, включенных в исследование, проводили ретроспективный анализ медицинской документации, результатов общеклинических, иммунологических, морфологических исследований. При сборе анамнеза жизни обращали внимание на частоту заболеваемости, спектр перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (сепсис, менингит и др.), случаи ранней детской смертности в семейном анамнезе. В клиническом анализе крови оценивали концентрацию гемоглобина (Hb), тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов (АКН), лимфоцитов (АКЛ), эозинофилов (АКЭ) и моноцитов (АКМ). Проводилась морфологическая оценка пунктатов костного мозга. Выполнена оценка иммунограммы – содержания сывороточных иммуноглобулинов крови.

Морфологическое исследование костного мозга

Костномозговая пункция была выполнена 9/10 пациентам. Оценка состояния костномозгового кровотока проводилась по результатам исследования клеточных элементов (миелограмма) при помощи

светооптической микроскопии в окрашенных мазках по Паппенгейму методом цитоморфологического исследования.

Определение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови

Концентрацию иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM в сыворотке крови определяли методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе Architect C 8000 (Abbott, США) с использованием наборов согласно инструкции производителя.

Молекулярно-генетическое исследование

При молекулярно-генетическом обследовании пациентов поиск мутаций в гене CXCR4 проводился 2 пациентам методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе Genetic Analyzer 3130xl (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя, 8 больным было выполнено исследование методом NGS на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием кастомной гибридизационной панели «Иммунологическая» (Agilent, США), которая включает в себя 458 генов, методом парно-концевого чтения (115 × 2) со средней глубиной прочтения 148× (медианное 141×) и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 20× согласно протоколу производителя.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ, интегрированных в Microsoft Office 2008 и статистического пакета XLStat (версия 2020.1). Показатели приведены в виде среднего значения ± среднее квадратическое отклонение или медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль) для непрерывных величин и количество (%) – для категориальных, если не сказано иное.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди включенных в исследование 10 пациентов с WHIM-синдромом отмечался семейный случай (пациент №4 является матерью пациента №3 (таблица 1)).

В исследуемой группе пациенты были равномерно распределены по полу (мужской:женский – 5:5). Возраст на момент постановки диагноза составлял от 7 месяцев до 39 лет (медиана (Me) 7,5 года) (таблица 1).

В клинической картине всех пациентов отмечались различные инфекционные заболевания (рисунок 1А). Наиболее часто встречаемыми являлись пневмонии – 80% (8/10) случаев, рецидивирующие отиты – 60% (6/10); бронхиты и фурункулез встречались с одинаковой частотой – в 40% (4/10) случаев, синуситы –

в 30% (3/10). Следствием рецидивирующих синопульмональных инфекций стало развитие тугоухости (2/10 пациента) и бронхоэктазов (2/10 пациента). Системных инфекционных заболеваний, таких как сепсис или менингит, не отмечено ни у одного пациента.

Из неинфекционных заболеваний в клинической картине присутствовали различные аномалии развития: со стороны сердечно-сосудистой системы – у 8/10 больных, в том числе тетрада Фалло (П6), патология со стороны мочеполовой системы – у 6/10. У 5/10 пациентов зафиксированы различные отклонения в умственном и психическом развитии. Бородавки зарегистрированы у 2 пациентов в возрасте 13 и 34 лет (П4 и П10). Также у 1 пациента (П2) отмечались внутридермальные меланоцитарные невусы, у 1 (П9) – задержка роста, патология со стороны костной системы (метаболическая остеопатия, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп), идиопатический артрит (рисунок 1Б). Злокачественных новообразований в исследуемой группе не зарегистрировано.

Нами были проанализированы показатели гемограммы (таблица 2), содержание сывороточных иммуноглобулинов крови (таблица 3), результаты исследования костномозговой пункции (КМП) пациентов до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ.

При анализе лабораторных данных у всех пациентов (10/10) выявлены лейкопения – Me $1,03 \times 10^9/\text{л}$ (0,4; 1,45) и нейтропения – Me $0,09 \times 10^9/\text{л}$ (0,05; 0,10). У 9/10 пациентов отмечалась лимфопения – Me $0,74 \times 10^9/\text{л}$ (0,66; 0,84). Незначительная анемия выявлена у 3/10 пациентов, тромбоцитопении на момент диагностики заболевания не отмечалось ни у одного пациента. В последующем у 10/10 больных развилась лимфопения, у 2/10 пациентов развилась анемия средней тяжести, у 4/10 – тромбоцитопения. Возраст пациентов на момент выявления нейтропении составил от 3 дней до 10 лет (Me – 6 месяцев). Возраст пациентов на момент выявления лимфопении составил от 3 месяцев до 16 лет (Me – 3,5 года) (таблица 1). Таким образом, отсрочка постановки диагноза WHIM-синдрома с момента выявления нейтропении составила от 7 месяцев до 29 лет (Me – 6,0 года).

Гипогаμμαглобулинемия отмечена у 7/10 пациентов, возраст ее выявления варьировал от 3 месяцев до 16 лет (Me – 3,0 года). У 3 пациентов (П2 – 4 года; П4 – 39 лет и П10 – 7 лет) на момент данного исследования не было зафиксировано снижение сывороточных иммуноглобулинов крови, более того, у 1 пациента (П4) на момент исследования отмечается выраженное повышение IgA, IgM при нормальных значениях IgG.

Среди выявленных у пациентов мутаций в гене CXCR4 (NM_003467.3) наиболее частой была ранее описанная замена в позиции с.1000C>T, p.R334* (6/10,

Таблица 1

Основная характеристика и возраст дебюта основных клинических проявлений пациентов с WHIM-синдромом

Table 1

Main characteristics and age of onset of the main clinical manifestations of patients with WHIM syndrome

Пациент Patients (П/Р)	Пол Gender	Возраст выявления нейтропении Age at diagnosis of neutropenia	Возраст выявления лимфопении Age at diagnosis of lymphopenia	Возраст выявления гипогаммаглобулинемии Age at diagnosis of hypogammaglobulinemia	Возраст постановки диагноза Age at diagnosis
П1 P1	м m	4 месяца 4 months	3 года 11 месяцев 3 y. o. 11 months	4 года 7 месяцев 4 y. o. 7 months	7 лет 7 y. o.
П2 P2	ж f	7 лет 7 y. o.	7 лет 6 месяцев 7 y. o. 6 months	Норма Normal	14 лет 14 y. o.
П3 P3	ж f	3 дня 3 days	3 месяца 3 months	3 месяца 3 months	7 мес 7 months
П4 P4	ж f	10 лет 10 y. o.	10 лет 10 y. o.	Норма Normal	39 лет 39 y. o.
П5 P5	м m	2 месяца 2 months	1 год 10 месяцев 1 y. o. 10 months	8 месяцев 8 months	5 лет 5 y. o.
П6 P6	ж f	2 года 2 y. o.	4 года 4 y. o.	4 года 4 y. o.	8 лет 8 y. o.
П7 P7	м m	1 год 1 y. o.	16 лет 16 y. o.	16 лет 16 y. o.	16 лет 10 мес 16 y. o. 10 months
П8 P8	ж f	10 дней 10 days	2 года 9 месяцев 2 y. o. 9 months	2 года 9 месяцев 2 y. o. 9 months	3 года 3 y. o.
П9 P9	ж f	4 месяца 4 months	3 года 3 y. o.	3 года 3 y. o.	3 года 3 мес 3 y. o. 3 months
П10 P10	м m	9 месяцев 9 months	1 год 10 месяцев 1 y. o. 10 months	Норма Normal	13 лет 7 месяцев 13 y. o. 7 months

Примечание. м – мужской; ж – женский.

Note. m – male; f – female.

Таблица 2

Лабораторная характеристика клинического анализа крови пациентов с WHIM-синдромом до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ

Table 2

Laboratory characteristics of the clinical blood analysis in patients with WHIM syndrome, before the start of therapy with G-CSF, IVIG

Пациент Patients (П/Р)	Возраст на момент исследования Age at the time of the analysis	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л WBC × 10 ⁹ /l	Нб, г/л Hb, g/l	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л PLT × 10 ⁹ /l	АКН, × 10 ⁹ /л ACN, × 10 ⁹ /l	АКЛ, × 10 ⁹ /л ACL, × 10 ⁹ /l	АКМ, × 10 ⁹ /л ACM, × 10 ⁹ /l	АКЭ, × 10 ⁹ /л ACE, × 10 ⁹ /l
П1 P1	4 года 2 месяца 4 y. o. 2 months	1,8	120	333	0,05	1,7	0,06	0
П2 P2	4 года 4 y. o.	0,83	133	215	0,06	0,7	0,06	0,01
П3 P3	3 месяца 3 months	3,92	113	285	0,17	3,61	0,1	0,01
П4 P4	39 лет 3 месяца 39 y. o. 3 months	1,57	124	270	0,737	0,722	0,094	0,015
П5 P5	1 год 8 месяцев 1 y. o. 8 months	1,1	136	167	0,08	0,87	0,07	0
П6 P6	3 года 8 месяцев 3 y. o. 8 months	0,98	152	198	0,1	0,75	0,078	0,02
П7 P7	16 лет 5 месяцев 16 y. o. 5 months	1,08	139	232	0,1	0,76	0,18	0,02
П8 P8	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	0,86	114	355	0,1	0,64	0,1	0,01
П9 P9	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	0,63	113	217	0,04	0,49	0,05	0
П10 P10	7 лет 4 месяца 7 y. o. 4 months	0,71	129	213	0,05	0,54	0,11	0

Примечание. Красным выделено превышение показателей, синим – снижение показателей по сравнению с возрастной нормой.

Note. The red type indicates excess rate, the blue type – decrease rate compared to age-appropriate normal value.

что составило 60%). Мутации с.976dupC, p.L326Pfs*18 и с.970_971insTCCT, p. S324Ffs*21 ранее не были описаны в литературе, но по совокупности данных охарактеризованы нами как патогенные (таблица 4).

При исследовании костного мозга повышенная клеточность пунктатов отмечалась у 4/9 пациентов, у остальных – нормальная или сниженная клеточность.

Нейтрофильный росток оставался в пределах референсных значений у 3/9 пациентов, тенденция

к сужению отмечалась у 2/9, к расширению – у 4/9. При этом преобладание «зрелых» форм нейтрофилов (снижение индекса сдвига нейтрофилов, сдвиг вправо) отмечалось у 6/9 пациентов.

Во всех случаях при просмотре препаратов отмечалось наличие вакуолизации цитоплазмы нейтрофилов (в 2,5–19% клеток), пикнотически измененные ядра (0,5–3% клеток), длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами (2–9% клеток). Гипо-

гранулярность выявлена у 7/9 пациентов (в 0,5–17% клеток), гиперсегментация – у 4/9 (в 0,5% клеток). При обзорном просмотре препаратов также отмечено наличие вакуолизации цитоплазмы клеток эозинофильного ростка (рисунки 2).

Повторные костномозговые пункции проводились 5 пациентам. У всех больных в пунктах сохранялись морфологические особенности клеток нейтро-

Таблица 3

Лабораторная характеристика показателей сывороточных иммуноглобулинов крови пациентов с WHIM-синдромом до начала специфической терапии Г-КСФ и ВВИГ

Table 3

Laboratory characteristics of serum immunoglobulins in patients with WHIM syndrome, before the start of therapy with G-CSF, IVIG

Пациент Patients (P/P)	Возраст на момент исследования Age at the time of the study	IgG, г/л IgG, g/l	IgA, г/л IgA, g/l	IgM, г/л IgM, g/l
П1 P1	4 года 2 месяца 4 y. o. 2 months	5,42	0,832	0,799
П2 P2	4 года 4 y. o.	8,49	0,743	1,37
П3 P3	3 месяца 3 months	2,86	0,34	1,11
П4 P4	39 лет 3 месяца 39 y. o. 3 months	9,75	7,12	6,44
П5 P5	1 год 8 месяцев 1 y. o. 8 months	3,97	0,02	0,364
П6 P6	3 года 8 месяцев 3 y. o. 8 months	4,2	0,35	0,8
П7 P7	16 лет 5 месяцев 16 y. o. 5 months	5,38	0,824	0,596
П8 P8	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	4,22	0,498	1,65
П9 P9	2 года 7 месяцев 2 y. o. 7 months	3,99	0,269	0,226
П10 P10	7 лет 4 месяца 7 y. o. 4 months	8,47	2,29	0,713

Примечание. Красным выделено превышение показателей, синим – снижение показателей по сравнению с возрастной нормой.
Note. The red type indicates excess rate, the blue type – decrease rate compared to age-appropriate normal value.

Таблица 4

Характеристика молекулярно-генетических дефектов в исследуемой группе пациентов с WHIM, имеющих мутацию в гене *CXCR4* (NM_003467.3)

Table 4

Molecular genetic defects in the *CXCR4* gene in the group of patients with WHIM (NM_003467.3)

Пациент Patients (P/P)	Экзон Exon	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Область белка Protein	Тип мутации Mutation type
П1 P1	2	c.1013C>G	p.S338*	Нонсенс Nonsense
П2 P2	2	c.976dupC	p.L326Pfs*18	Дупликация со сдвигом рамки считывания Duplication with frame-shift
П3 P3	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П4 P4	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П5 P5	2	c.1027G>T	p.E343*	Нонсенс Nonsense
П6 P6	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П7 P7	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П8 P8	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense
П9 P9	2	c.970_971insTCCT	p.S324Ffs*21	Вставка, сдвиг рамки считывания Insert, readout shift
П10 P10	2	c.1000C>T	p.R334*	Нонсенс Nonsense

фильного и эозинофильного ростков, описанные при первичном исследовании.

Восьми пациентам была инициирована терапия препаратами Г-КСФ короткого действия (филгра-стим или ленограстим) в дозе от 3 до 50 мкг/кг/сут ежедневно (Ме 5 мкг/кг/сут (4;10)), с адекватным гематологическим ответом за исключением 1 пациента (П3). Восемь пациентов получали терапию ВВИГ 1 раз в 4 нед в дозе 0,5 г/кг. Один пациент (П9) получал иммуносупрессивную терапию (глюкокорти-костероиды, циклоспорин) в связи с присоединением аутоиммунных осложнений (идиопатический артрит, нарастание цитопении).

Троим пациентам (П3, П5, П9) проведена аллогенная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ */CD19*-деплецией трансплантата, в связи с отсутствием адекватного контроля над заболеванием (отсутствие стойкого гематологического ответа на Г-КСФ, нарастание цитопении, ауто-иммунные осложнения). У П3 отмечено отторжение трансплантата на ранних сроках после первой и второй ТГСК, после проведения третьей ТГСК пациент погиб от инфекционных осложнений. У 2 пациентов (П9 и П5) через 7,5 и 1 год после ТГСК соответственно наблюдается полный донорский химеризм и адекватная иммунореактивация, симптомы основного заболевания не отмечены [26].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

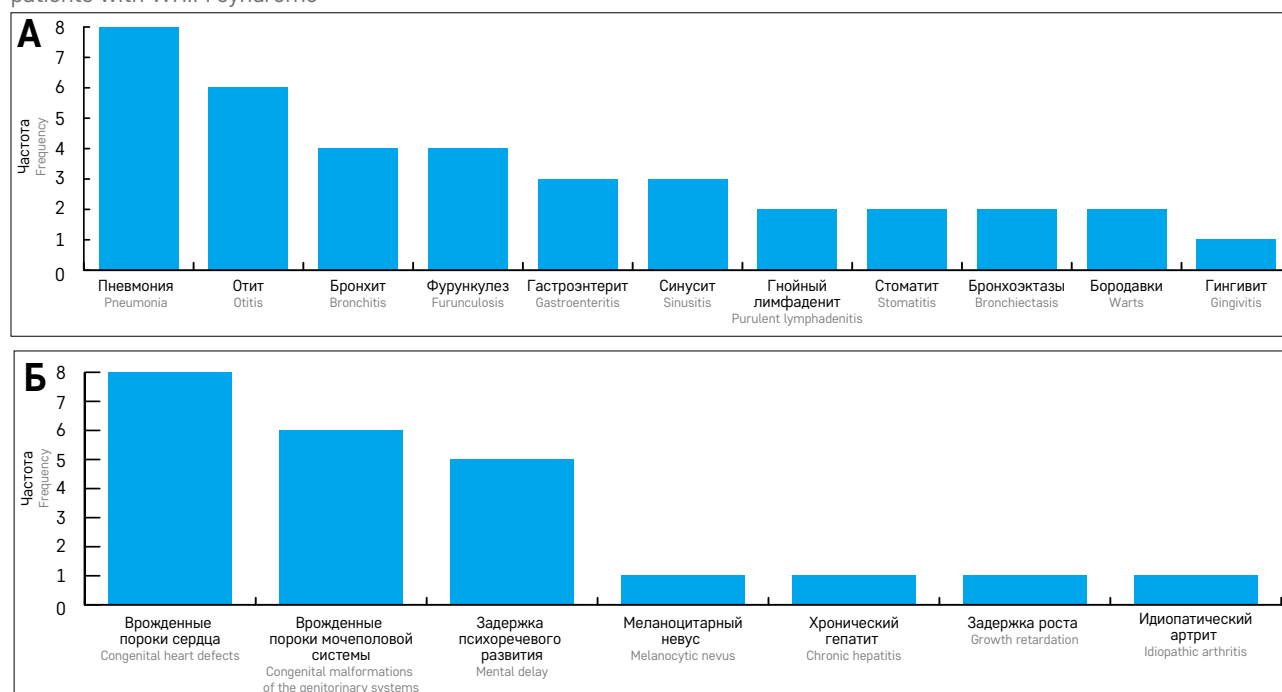
В данном исследовании впервые в России мы охарактеризовали группу пациентов с редким состоянием – WHIM-синдромом. Исследование показало значительную задержку в постановке диагноза, несмотря на то, что нейтропения отмечалась у пациентов с первых месяцев жизни.

Рисунок 1

Частота встречаемости инфекционных (А; $n = 10$) и неинфекционных (Б; $n = 10$) проявлений WHIM-синдрома в исследуемой группе пациентов

Figure 1

Frequency infectious (A; $n = 10$) and non-infectious (B; $n = 10$) manifestations of WHIM syndrome in the study group of patients with WHIM syndrome



Во многом это обусловлено тем, что у большей части пациентов в нашей группе даже на момент постановки диагноза отсутствовали все 4 признака классического WHIM-синдрома. Так, даже на момент проведения исследования треть пациентов не имели гипогаммаглобулинемии, и только у 2/10 больных отмечались бородавки. Многие пациенты в клинической картине имели рецидивирующие синопульмональные инфекции с развитием значимых осложнений, что могло бы насторожить врачей о наличии диагноза ПИД. Кроме того, менее изученным, но часто описываемым симптомом WHIM являются пороки сердца, которые присутствовали у большинства пациентов нашей группы. Также в нашей группе отмечена тромбоцитопения, генез развития которой неясен.

При морфологическом исследовании костного мозга у большей части пациентов отмечались характерные изменения, описанные при WHIM-синдроме, в частности наличие вакуолизации цитоплазмы нейтрофилов, пикнотически измененные ядра, длинные тонкие хроматиновые перемычки между сегментами, гипогранулярность, гиперсегментация. Данные морфологические изменения могут способствовать более ранней верификации диагноза, однако важно, чтобы морфологи имели информацию и достаточную настороженность в отношении такого редкого заболевания, как WHIM-синдром. Тем не менее классические признаки WHIM-синдрома – гиперклеточность и обогащенность гранулоцитарного роста – встречались в нашем исследовании далеко не у всех пациентов.

Так как WHIM-синдром нередко классифицируется как вариант врожденной нейтропении, в качестве специфической терапии используются препараты Г-КСФ [27]. Интересно, что несмотря на то, что ранее у пациентов с WHIM описан хороший ответ на Г-КСФ, большинство больных в исследуемой группе требовали терапии в средних дозах, и у 1 пациента отмечался недостаточный ответ даже на высокие дозы Г-КСФ. Таким образом, по нашим данным, препараты Г-КСФ не являются оптимальной терапией нейтропении при WHIM-синдроме, что дает основание для поиска новых видов терапии при данном заболевании. Различные исследования ингибиторов CXCR4, в частности препарата моваиксофор [28–30], показывают обнадеживающие результаты и, возможно, откроют новую страницу в лечении этих пациентов.

На сегодняшний день ТГСК является единственным куративным методом лечения пациентов в ПИД. ТГСК у нескольких пациентов с WHIM-синдромом, включая описанных в данном исследовании [24–26], демонстрирует обнадеживающие результаты и, безусловно, требует дальнейшего изучения на больших группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

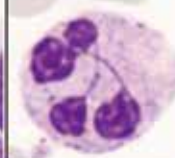
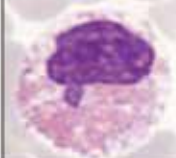
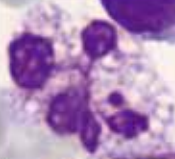
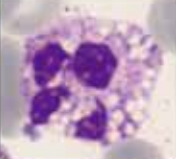
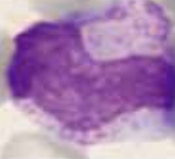
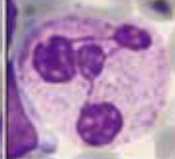
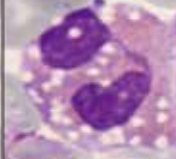
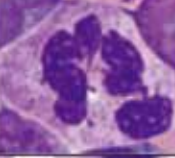
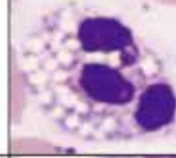
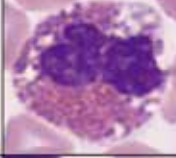
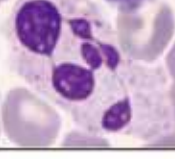
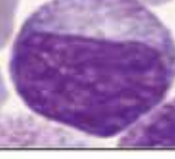
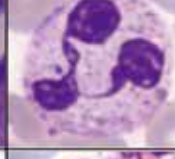
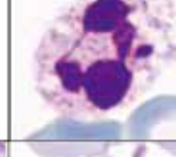
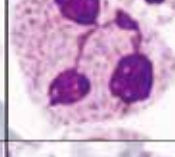
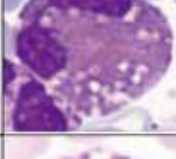
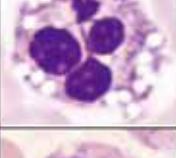
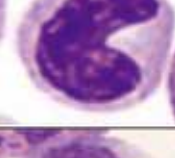
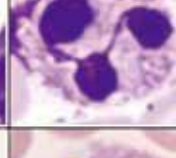
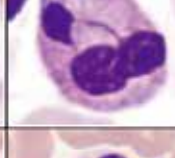
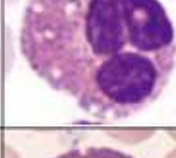
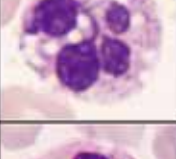
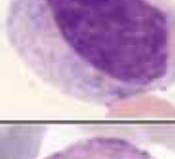
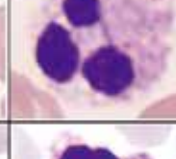
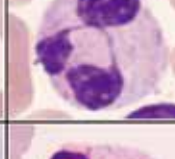
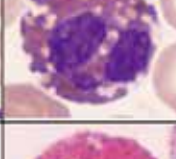
WHIM-синдром является редким ПИД. Настороженность различных медицинских специалистов в отношении типичных признаков заболевания позволит улучшить раннюю диагностику данного заболевания.

Рисунок 2

Морфологические особенности клеток гранулоцитарного ростка у пациентов с WHIM-синдромом ($\times 1000$)

Figure 2

Morphological features of a granulocytic lineage in patients with WHIM syndrome ($\times 1000$)

Пациент (П) Patients	Гиперсегментация Hypersegmentation	Вакуолизация Vacuolization	Гипогранулярность Hypogranularity	Пикноз ядра The pyknosis of the nucleus	Длинные хроматиновые ножки Long chromatin jampers	Вакуолизация цитоплазмы эозинофилов Vacuolization of the cytoplasm in eosinophils
П1	----					
П2						
П3			----			
П5						
П6	----		----			
П7						
П8	----					
П9	----					
П10	----					

Исследование новых направлений терапии WHIM-синдрома требует коллаборации различных центров в целях определения оптимальной тактики ведения больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
 Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
 Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
 Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
 Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
 Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
 Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
 Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
 Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
 Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
 Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Beaussant Cohen S., Fenneteau O., Plouvier E., Rohrlrich P.-S., Daltroff G., Plantier I., et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 71.
- Hernandez P.A., Gorlin R.J., Lukens J.N., Taniuchi S., Bohinjec J., Francois F., et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34: 70–4.
- Heusinkveld L.E., Majumdar S., Gao J.-L., McDermott D.H., Murphy P.M. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure. *J Clin Immunol* 2019. DOI: 10.1007/s10875-019-00665-w
- Kawai T., Choi U., Whiting-Theobald N.L., Linton G.F., Brenner S., Sechler J.M.G., et al. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460–8.
- Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *Mol Histol* 2004 Mar; 35 (3): 233–45.
- Kawai T., Choi U., Whiting-Theobald N.L., Linton G.F., Brenner S., Sechler J.M.G., et al. Enhanced function with decreased internalization of carboxy-terminus truncated CXCR4 responsible for WHIM syndrome. *Exp Hematol* 2005; 33: 460–8.
- McDermott D.H., Murphy P.M. WHIM syndrome: immunopathogenesis, treatment and cure strategies. *Immunol Rev* 2019; 287: 91–102.
- Martin C., Burdon P.C.E., Bridger G., Gutierrez-Ramos J.C., Williams T.J., Rankin S.M. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity* 2003; 19: 583–93.
- Gorlin R.J., Gelb B., Diaz G.A., Lofness K.G., Pittelkow M.R., Fenyk J.R. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: Clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* 2000; 91: 368–76.
- McDermott D.H., Liu Q., Ulrick J., Kwatema N., Anaya-O'Brien S., Penzak S.R., et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011; 118: 4957–62.
- Majumdar S., Murphy P.M. Adaptive Immunodeficiency in WHIM Syndrome. *Int J Mol Sci* 2018; 20 (1). pii: E3. DOI: 10.3390/ijms20010003
- Krill C.E., Smith H.D., Mauer A.M. Chronic Idiopathic Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1964; 270: 973–9.
- Zuelzer W.W. Myelokathexis – A New Form of Chronic Granulocytopenia. Report of A Case. *N Engl J Med* 1964; 270: 699–704.
- Heusinkveld L.E., Yim E., Yang A., Azani A.B., Liu Q., Gao J.-L., et al. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5: 813–25.
- Pastrana D.V., Peretti A., Welch N.L., Borgogna C., Olivero C., Badolato R., et al. Metagenomic discovery of 83 new human papillomavirus types in patients with immunodeficiency. *Imperial MJ, editors. Clin Sci Epidemiol* 2018; 3: 1–14. DOI: 10.1128/mSphereDirect.00645-18
- Imashuku S., Miyagawa A., Chiyonobu T., Ishida H., Yoshihara T., Teramura T., et al. Epstein-Barrvirus-associated T-lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome, followed by fatal intestinal B lymphoma in a young adult female with WHIM syndrome. *Ann Hematol* 2002; 81: 470–3.
- Yoshii Y., Kato T., Ono K., Takahashi E., Fujimoto N., Kobayashi S., et al. Primary cutaneous follicle center lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 529–30.
- Chae K.M., Ertle J.O., Tharp M.D. B-cell lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 124–8.
- Badolato R., Donadieu J.; The WHIM Research Group. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *Blood* 2017; 130: 2491–8.
- Moens L., Frans G., Bosch B., Bossuyt X., Verbinen B., Poppe W., et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis in an adult with warts-hypogammaglobulinemia-immunodeficiency-myelokathexis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1485–9. e2.
- Kawahara Y., Oh Y., Kato T., Zaha K., Morimoto A. Transient marked increase of $\gamma\delta$ T cells in WHIM syndrome after successful HSCT. *J Clin Immunol* 2018; 38: 553–5.
- Kriván G., Erdős M., Kállay K., Benyó G., Tóth Á., Sinkó J., et al. Successful umbilical cord blood stem cell transplantation in a child with WHIM syndrome. *Eur J Haematol* 2010; 84: 274–5.
- Bhar S., Yassine K., Martinez C., Sasa G.S., Naik S., Jr D.M., et al. Allogeneic stem cell transplantation in a pediatric patient with Whim syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): S238.
- Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Yu., Shelikhova L., et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1955–62.
- Laberko A., Sultanova E., Gutovskaya E., Shipitsina I., Shelikhova L., Kurnikova E., et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134: 1755–63.
- Laberko A., Deordieva E., Krivan G., et al. Multicenter experience of hematopoietic stem cell transplantation in WHIM syndrome. (в печати).
- Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога. *Онкогематология* 2015; 10 (1): 46–52. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52
- Levy A., Mondini M., Deutsch E. Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380 (16): e25. DOI: 10.1056/NEJMc1901646
- McDermott D.H., Liu Q., Ulrick J., Kwatema N., Anaya-O'Brien S., Penzak S.R., et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011; 118 (18): 4957–62. DOI: 10.1182/blood-2011-07-368084
- Dale D.C., Firkin F.C., Bolyard A.A., Kelley M., Makaryan V., Gorelick K.J., et al. Results of a Phase 2 Trial of an Oral CXCR4 Antagonist Mavorixafor for Treatment of WHIM Syndrome. *Blood* 2020; blood.202007197. DOI: 10.1182/blood.202007197

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева,
А.А. Роппельт, Н.Ю. Кан, О.А. Швеца, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, А.Л. Хорева,
А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Н.А. Большаков, А.П. Щербаков, А.Н. Ремизов,
Г.В. Терещенко, В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов, Ю.Н. Ликарь, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Козлова Анна Леонидовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
иммунодефицита ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) – редкое аутовоспалительное заболевание из группы мультифакториальных заболеваний. Характеризуется неинфекционным рецидивирующим поражением костной ткани, как правило, манифестирующим в детском возрасте. Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных, радиологических и гистологических данных 33 пациентов (12 мальчиков, 21 девочка) с диагнозом: хронический небактериальный остеомиелит. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были госпитализированы 25/33 пациентов с подозрением на течение неопластического процесса костной ткани. Медиана возраста манифестации ХНО составила 9,6 года. Мультиочаговая форма заболевания зафиксирована в 24/33 случаях. У 5 пациентов отмечались фебрильные подъемы температуры тела. Все пациенты получили терапию нестероидными противовоспалительными средствами, на фоне которой в 4/33 случаях удалось достигнуть лекарственной ремиссии, в 19/29 – ремиссия была достигнута на фоне терапии золедроновой кислотой. Десять из 29 пациентов в последующем получили антицитокиновую терапию (адалимумаб), ремиссия была достигнута в 9 случаях. У 1/10 пациента стабилизация состояния была достигнута только на комбинации терапии метотрексатом и канакинумабом.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, хронический небактериальный остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, бисфосфонаты, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 76–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience

A.L.Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, N.B.Kuzmenko, E.A. Deordieva A.A. Poppelt, N.Yu. Kan, O.A Shvets, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, A.L. Horeva, Yu.A.Rodina, A.A.Muchina, N.A. Bolshakov, A.P. Shcherbakov, A.N.Remizov, G.V. Tereshchenko, V.Yu. Roshchin, D.M. Kononov, Yu.N. Likar, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is a rare autoinflammatory disease from the group of multifactorial diseases. It is characterized by non-infectious recurrent bone lesions, usually manifesting in childhood. The aim of this study was to analyze the clinical, laboratory, radiological and histological data of 33 patients (12 boys, 21 girls) with a diagnosis of chronic nonbacterial osteomyelitis. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 25/33 patients were hospitalized to the Center with suspected neoplastic disease bone. The median age of CNO manifestation was 9.6 years. 24/33 had a multi-focal form of the disease. 5 patients had fever. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were the first therapy for all patients, achieving clinical remission in 4 cases. Zoledronic acid were used in 29 patients with remission in 19, adalimumab in 10 patient with remission in 9. In one patient stabilization was achieved only with the combination of methotrexate and canakinumab therapy.

Key words: autoinflammatory syndromes, chronic nonbacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, bisphosphonates, tumor necrosis factor alpha inhibitors, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 76–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna L. Kozlova,
Cand. Med. Sci., a senior researcher at the
Department of Treatment Optimization
for Immunodeficiencies, Department of
Immunology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) – это разнородная группа аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся хроническим неинфекционным воспалительным поражением костной ткани с единичным или множественными очагами поражения, склонное к рецидивированию [1–5]. Как правило, заболевание имеет полигенный характер и проявляется изоли-

рованным поражением костей, однако в случае сочетания с кожными симптомами в виде пальмарно-подошвенного пустулеза, акне, псориаза носит название синдрома SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) [2]. Существуют также моногенные аутовоспалительные синдромы с поражением костной ткани, такие как синдром DIRA (Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist), синдром PAID

(PSTPIP1-associated inflammatory disease), синдром Маджита (Majeed syndrome), Херувизм (Cherubism) [2, 6–16] и др.

Как правило, ХНО является детским заболеванием со средним возрастом его начала 10 лет и большей частотой встречаемости среди девочек [1, 3, 17, 18]. Боль, часто с припухлостью в месте поражения кости, является характерным симптомом. Очаги в 75% случаев локализуются в метафизах костей [19, 20]. Чаще всего поражаются ключица, кости таза, позвоночник и нижняя челюсть [1–4, 21]. Пациенты иногда имеют сопутствующие воспалительные заболевания: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, псориаз, артрит и т. д. [3, 22].

Несмотря на научные разработки последних лет, точные патогенетические механизмы хронического небактериального остеомиелита остаются до конца не изученными.

Предполагается, что в его основе лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (рисунк 1) [23–26].

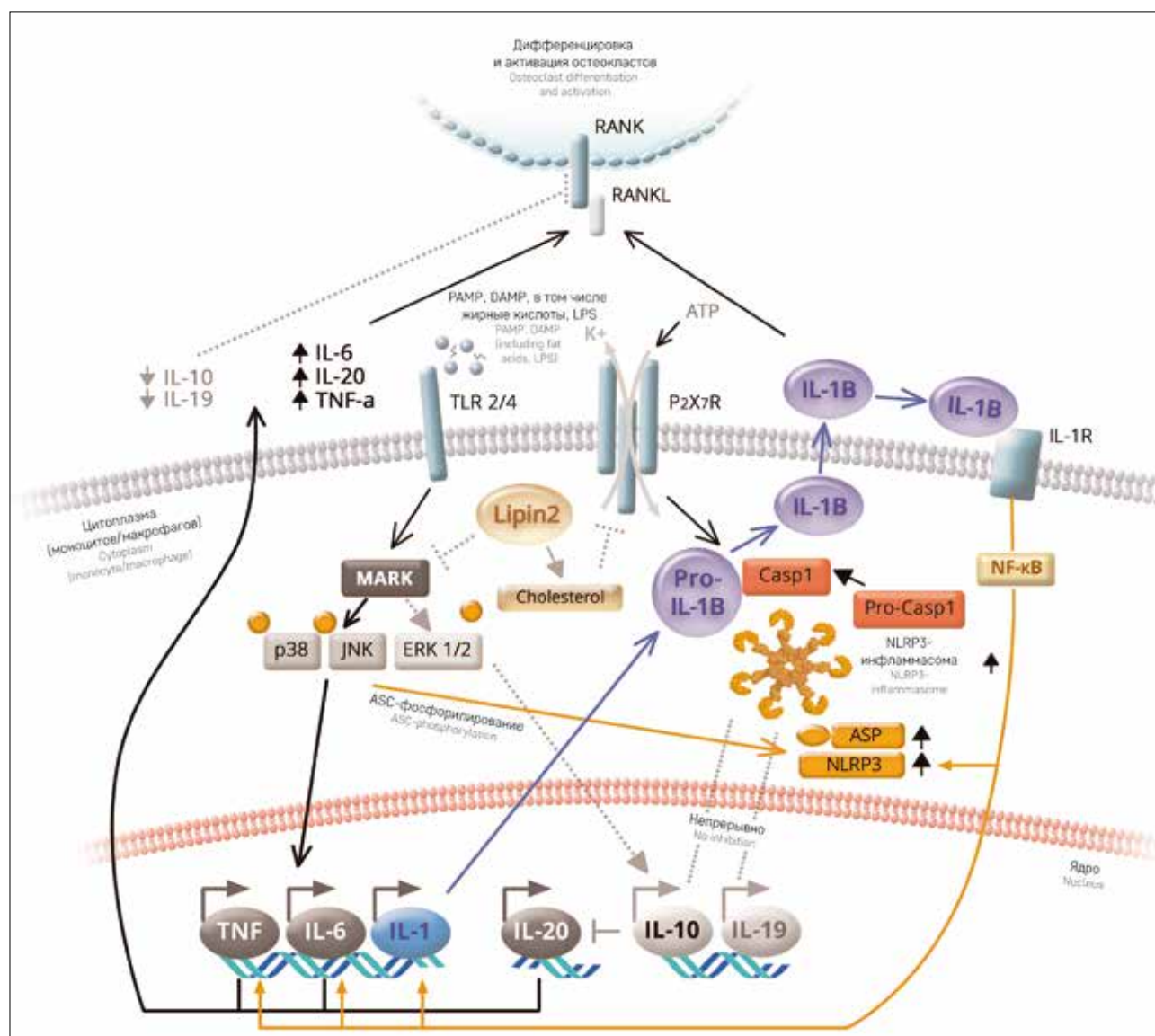
Так, было показано, что моноциты пациентов с ХНО не отвечают экспрессией интерлейкина (ИЛ)-10 на стимуляцию Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) липополисахаридом (lipopolysaccharide, LPS) [27, 28]. В отсутствие противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-19 экспрессия провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-20 и ИЛ-1 β увеличивает взаимодействие мембранных рецепторов RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) с их растворимым лигандом RANKL (RANK ligand) на клетках-предшественниках остеокластов, индуцирует их дифференцировку и активацию, приводящую к формированию костных очагов [29]. Во многом данная гипотеза подтверждается исследо-

Рисунок 1

Схема патогенеза хронического небактериального остеомиелита (адаптировано из Hofmann S.R., 2017)

Figure 1

A scheme of pathogenesis of chronic nonbacterial osteomyelitis (adapted from Hofmann S.R., 2017)



ванием моногенных форм ХНО. Так, синдром Маджид, вызванный мутациями в гене *LPIN2* [30] и синдром DIRA, вызванный мутациями в гене *IL1RN*, сопровождаются избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1, и отвечают на терапию антагонистами ИЛ-1 [7, 31, 32].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенты

В работе обобщены данные 33 пациентов с диагнозом ХНО, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2019 г.

Диагноз ХНО поставлен на основании диагностических критериев А. Jansson и соавт., предложенных в 2007 г. [33].

В целях верификации диагноза всем пациентам проводилась визуализация, с помощью которой оценивали наличие/отсутствие следующих признаков: отек костного мозга, остеосклероз, периостальная реакция, деструктивные очаги. Выбор исследования определялся из объема проведенного обследования по месту жительства, направляющему диагнозу и клинико-лабораторным проявлениям заболевания. Для верификации диагноза в подавляющем большинстве случаев проводилась открытая биопсия костной ткани очага поражения с морфологическим и микробиологическим исследованием.

Оценка тяжести заболевания

Эффективность патогенетической терапии ХНО оценивалась до начала и на фоне проводимой терапии на основании 100-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 соответствует отсутствию активности заболевания, а 100 – очень тяжелому состоянию пациента. Дополнительно оценивались клинические показатели (лихорадка, боль, локальный отек и/или гипертермия), лабораторные данные (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок) и радиологически активные очаги болезни. Точкой оценки эффективности проводимой терапии стало 6 мес от ее начала. Статус лекарственной ремиссии устанавливали при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а также при отсутствии новых радиологически активных очагов и уменьшении уже имеющихся активных очагов.

Также использовалась оценочная шкала по принципу ответа на терапию: полный ответ (полный контроль над клиническими и лабораторными параметрами), частичный ответ (стойкость некоторых

клинических проявлений и/или отклонение лабораторных показателей), нет ответа (отсутствие какого-либо существенного влияния на течение заболевания).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2010 и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия). Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое с указанием разброса и среднестатистического отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинико-демографических данных 33 пациентов с ХНО показывает, что в исследовании преобладали девочки (64%), медиана возраста манифестации заболевания составила 9,6 года, медиана возраста верификации диагноза – 10,6 года (таблица 1).

Большая часть пациентов, вошедших в исследование, были госпитализированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на течение разных форм неопластического процесса костной ткани, из них меньше трети (8/33) имели другой направительный диагноз (таблица 2).

Визуализация проведена в 26/33 случаях в объеме рентгенографии пораженного отдела скелета, в 26/33 – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в 27/33 – магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе в режиме “total body”, в 29/33 – скинтиграфии костей скелета, а также в 4/33 – в объеме позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (таблица 3).

Биопсия костной ткани из очага/очагов поражения выполнена 31/33 пациенту. Признаков инфекционного процесса, а также данных за неопластический процесс получено не было.

При гистологическом исследовании выявляются участки остеолизиса и остеосклероза (рисунок 2А), межбалочные пространства заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью с пролиферацией капилляров (рисунок 2В, Г). Литические изменения наиболее выражены в участках с воспалительной инфильтрацией. Данные зоны неравномерно распределены клеточный состав инфильтратов представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и единичными сегментоядерными лейкоцитами (рисунок 2Б). В зонах поражения кости происходит полное вытеснение гемопоэтической ткани. Также изменения затрагивают надкостницу и прилегающие мягкие ткани в виде отека, фиброза и инфильтратами, аналогичными внутрикостным.

Проведение исследований визуализации в виде МРТ в режиме “total body” или скинтиграфии костей скелета с радиофармпрепаратом (РФП), или ПЭТ/КТ позволило не только подтвердить наличие клинически очевидных очагов, но и выявить в ряде случаев мультиочаговые формы поражения костной ткани, которые клинически себя никак не проявляли – «бессимптомные» очаги (таблица 4, рисунок 3).

Так, скинтиграфия костей скелета пациента, включенного в исследование, показала множественные очаги патологической гиперфиксации РФП в проекции головы (лобная и теменные кости), верхней челюсти (больше справа), задних концов 6-го и 8-го ребер справа и 5-го, 6-го, 9-го ребер слева, в проекции тел позвонков Th9, Th11, L4 и S1, верхней трети костей левого предплечья, нижней трети бедренных костей, верхней трети и нижней трети правой большеберцовой кости и верхней трети левой большеберцовой кости, а также в проекции пяточной/таранной кости слева (рисунок 3).

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХНО, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 1
Characteristics of the patients with chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) included in the study ($n = 33$)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%)	
мальчики male	12 (36%)
девочки female	21 (64%)
Возраст начала заболевания, годы (медиана (Q1; Q3)) Age at disease onset, years (median (Q1; Q3))	9,63 (6,09; 11,49)
Возраст постановки диагноза, годы (медиана (Q1; Q3)) Age at diagnosis, years (median (Q1; Q3))	10,57 (7,49; 13,1)
Задержка постановки диагноза, годы (медиана (Q1; Q3)) Delay in diagnosis, years (median (Q1; Q3))	0,7 (0,33;1,83)

Таблица 2
Характеристика первоначальных диагнозов пациентов с ХНО, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 2
Initial diagnoses of the enrolled patients with CNO ($n = 33$)

Первоначальный диагноз Initial diagnosis	Значение Value
Недифференцированное злокачественное новообразование Undifferentiated malignant neoplasm	11
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Langerhans cell histiocytosis	5
Острый гематогенный остеомиелит Acute hematogenous osteomyelitis	3
Саркома Юинга Ewing sarcoma	3
Множественные метастазы Multiple metastases	3
Другие (липома пяточной кости, туберкулез, хондробластома, компрессионный перелом позвоночника, артрит и т. д.) Other diagnoses (calcaneal lipoma, tuberculosis, chondroblastoma, vertebral compression fracture, arthritis, etc.)	8

Клинически пациентов беспокоили боль, локальная припухлость, а также повышение местной температуры в пораженном отделе скелета. Оценивали выраженность болевого синдрома по ВАШ пациента и врача, что составило 40,0 и 30,0 мм соответственно. У 5/33 пациентов болевой синдром сопровождался температурной реакцией в дебюте заболевания. У 9/33 больных выявлена сопутствующая аутовоспалительная/аутоиммунная патология – артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, синдром SAPHO, пальмарно-плантарный пустуллез (таблица 4, рисунок 4).

Подсчет числа очагов поражения скелета проводился по данным клинической картины и визуализации. Медиана числа очагов у 1 пациента составила 3,0 (1; 18). Самыми частыми локализациями патологического процесса явились позвоночник (39%), бедренная кость (36%), кости таза (27%), большеберцовая кость (24%) (таблица 4, рисунок 5). Характер поражения скелета по распре-

Таблица 3
Характеристика диагностических манипуляций у пациентов, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 3
Diagnostic procedures to the patients included in the study ($n = 33$)

Исследование Investigation	Значение Value
Рентгенография костей скелета Bone X-ray	26
МСКТ костей скелета MSCT of the bones	26
Скинтиграфия костей скелета Bone scintigraphy	29
МРТ костей скелета/total body MRI of the bones/total-body MRI	27
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ^{18}F -FDG PET/CT	4
Биопсия костной ткани Bone tissue biopsy	31

Рисунок 2
Морфологическая картина очагов поражения костной ткани пациентов, включенных в исследование (окраска гематоксилином и эозином)

Figure 2
The morphological pattern of bone tissue lesions in the patients included in the study (hematoxylin and eosin staining)

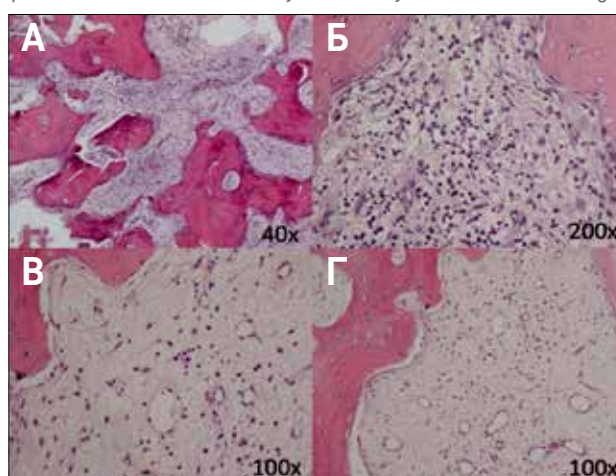
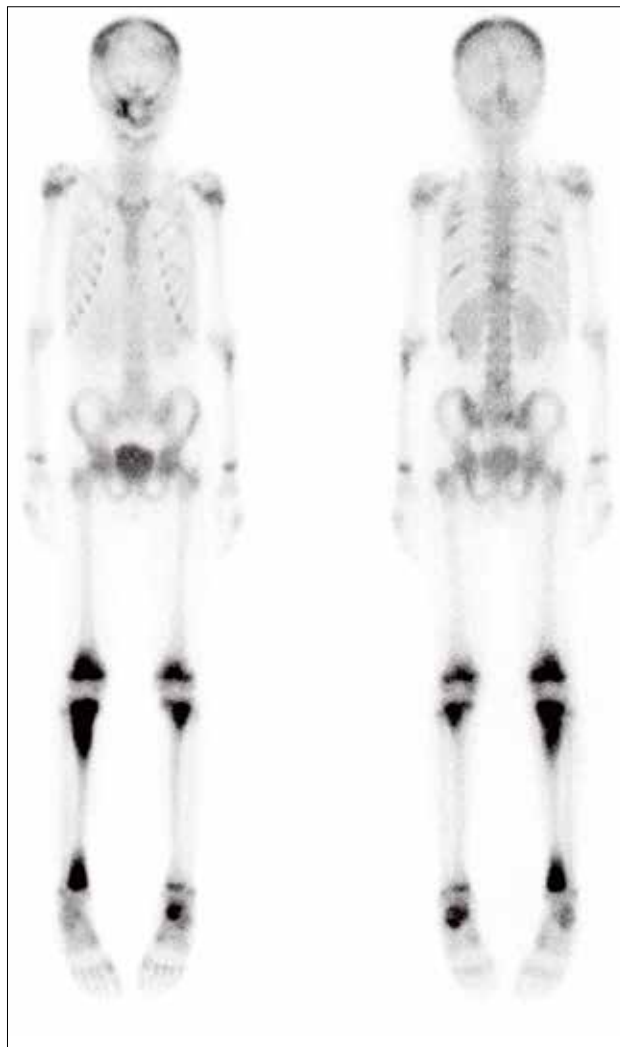


Рисунок 3

Сцинтиграфия костей скелета пациента, включенного в исследование, планарные изображения с мультиочаговой формой ХНО. Объяснение в тексте

Figure 3

Skeletal bone scintigraphy in a patient included in the study, planar scintigrams showing chronic nonbacterial multifocal osteomyelitis. The explanation can be found in the text



делению очагов соответствует ранее опубликованной работе S. Pastore и соавт. (2016) [34] и другим подобным международным исследованиям [1, 33, 35].

При оценке лабораторной воспалительной активности заболевания в большинстве случаев не выявлено значительных отклонений: медиана скорости оседания эритроцитов была умеренно повышена и составила 15,0 (2,0; 170,0) мм/ч, медиана уровня С-реактивного белка была в норме – 1,2 (0,18; 240,0) мг/л. Однако в ряде случаев в дебюте заболевания отмечена выраженная лабораторная воспалительная активность, что отражено в максимальных значениях показателей (таблица 4).

Лечение

До окончательной верификации диагноза все пациенты получали терапию нестероидными проти-

Рисунок 4

Сопутствующие иммунопатологические заболевания пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом, включенных в исследование: А – артрит мелких суставов кисти; Б – псориаз; В – пальмарно-плантарный пустулез; Г–Е – признаки синдрома SAPHO

Figure 4

Comorbid immunopathological diseases in the enrolled patients with chronic nonbacterial osteomyelitis: A – small joint arthritis of the hand; Б – psoriasis; В – palmoplantar pustulosis; Г–Е – symptoms of SAPHO syndrome



вовоспалительными средствами (НПВС). Четыре пациента (4/33) продолжили монотерапию НПВС (нимесулид, ибупрофен) после диагностирования ХНО, на фоне которой удалось достичь лекарственной ремиссии (таблица 5). Подавляющему большинству пациентов (29/33) в нашем исследовании была инициирована терапия бисфосфонатом (БФ) в виде золедроновой кислоты в средней дозе 0,09 мг/кг на введение. Введения проводились внутривенно капельно каждые 4 нед в течение 6 мес. Почти у всех (28/29) пациентов на терапии золедроновой кислотой отмечались улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома и нормализация лабораторных показателей крови (таблица 6). В 19/29 случаях через 6 мес терапии золедроновой кислотой удалось добиться прогрессивного улучшения состояния с развитием лекарственной ремиссии, что было зарегистрировано на плановом радиологическом исследовании. В 10/29 случаях отмечалась недостаточная эффективность проводимой терапии в виде сохраняющейся активности очагов в костях, появления новых активных очагов, а также в ряде случаев (6/10) сохраняющегося болевого синдрома. Этим пациентам проведена модификация терапии в виде инициации лечения ингибитором ФНО- α (адалимумаб) из расчета 24 мг/м² каждые 2 нед подкожно, на фоне которой у большинства (9/10) зафиксирована лекарственная

Таблица 4
Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 4
The clinical and laboratory characteristics of the patients included in the study ($n = 33$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Сопутствующая аутоиммунная/ аутовоспалительная патология, n (%) Comorbid autoimmune / autoinflammatory diseases, n (%)	9 (27)
Отягощенный наследственный анамнез по аутоиммунной/аутовоспалительной патологии, n (%) Family history of autoimmune/autoinflammatory diseases, n (%)	3 (9)
Моноочаговая форма, n (%) Unifocal CNO, n (%)	9 (27)
Число очагов/пациент (медиана (min; max)) Number of foci/patient (median (min; max))	3 (1; 18)
Поражение скелета: Skeletal involvement:	
позвоночник, n (%) spine, n (%)	13 (39)
бедренная кость, n (%) femoral bone, n (%)	12 (36)
большеберцовая кость, n (%) tibia, n (%)	8 (24)
малоберцовая кость, n (%) fibula, n (%)	2 (6)
кости стопы, n (%) foot bones, n (%)	6 (18)
кости таза, n (%) pelvic bones, n (%)	9 (27)
ключица, n (%) collarbone, n (%)	3 (9)
грудина, n (%) breastbone, n (%)	3 (9)
плечевая кость, n (%) humerus, n (%)	3 (9)
ребра, n (%) ribs, n (%)	3 (9)
лучевая кость, n (%) radial bone, n (%)	4 (12)
локтевая кость, n (%) ulna, n (%)	1 (3)
кисть, n (%) hand, n (%)	1 (3)
верхняя челюсть, n (%) maxillary, n (%)	5 (15)
череп, n (%) skull, n (%)	4 (12)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	5 (15)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (медиана (min; max)) Erythrocyte sedimentation rate, mm/h (median (min; max))	15,0 (2,0; 170,0)
С-реактивный белок, мг/л (медиана (min; max)) C-reactive protein, mg/L (median (min; max))	1,2 (0,18; 240,0)
ВАШ (пациент), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (patient), mm (median (min; max))	40,0 (10,0; 70,0)
ВАШ (врач), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (physician), mm (median (min; max))	30,0 (0; 70,0)

ремиссия, что подтверждено клинически, лабораторно и визуализационными методами исследования (таблица 7). У 1 пациента с течением тяжелой многоочаговой рецидивирующей формы ХНО, резистентной ко всем ранее описанным методам терапии, была проведена повторная биопсия костной ткани, по данным которой диагноз остался прежним. В последующем терапия пациента последовательно включала ингибиторы ИЛ-1

Рисунок 5
Распределение поражения отделов скелета пациентов с течением ХНО, включенных в исследование

Figure 5
The anatomical distribution of skeletal lesions in the analyzed patients with chronic nonbacterial osteomyelitis

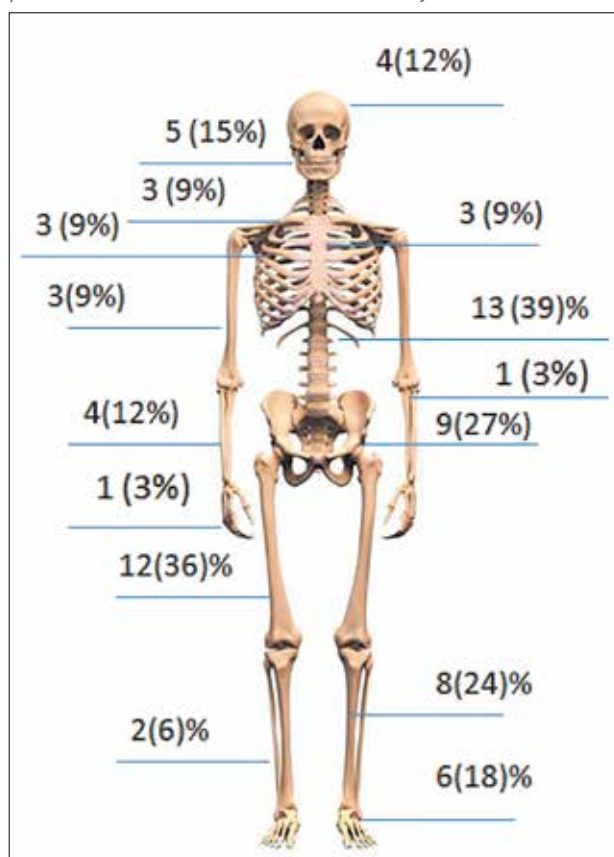


Таблица 5
Характеристика эффективности терапии пациентов с ХНО ($n = 33$)

Table 5
The effectiveness of therapy in the patients with CNO ($n = 33$)

Препарат Drug	Значение, n Value, n	Полный ответ Complete response	Неполный ответ Partial response	Нет ответа No response
НПВС NSAID	4	4	0	0
БФ + НПВС BP + NSAID	29	19	10	0
Анти-ФНО Anti-TNF	10	9	1	0
ГКС GCS	1	0	1	0
Анти-ИЛ-1 Anti-IL-1	1	0	1	0
Mtx + анти-ИЛ1 Mtx + anti-IL-1	1	0	1	0
Деносумаб Denosumab	1	0	0	1

Примечание. ГКС – глюкокортикостероид; Mtx – метотрексат
Note. NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug, BP – bisphosphonate, GCS – glucocorticosteroid, TNF – tumour necrosis factor, Mtx – methotrexate, IL-1 – interleukin-1

(анакинра, канакинумаб), ГКС (пульс-терапия), метотрексат и ингибитор резорбции костной ткани – деносумаб. Положительная динамика была достигнута на комбинации метотрексат 20 мг/м²/нед подкожно и канакинумаб в дозе 9,4 мг/кг/4 нед подкожно.

Нежелательных реакций, требующих отмены терапии, за весь период наблюдения нами отмечено не было. У 16/29 пациентов при первом введении золедроновой кислоты отмечалась гриппоподобная реакция в виде повышения температуры тела, озноба, нарушения самочувствия, которая быстро купировалась анальгетиками, НПВС. Последующие введения не сопровождалась подобной реакцией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХНО относится к мультифакториальной группе аутовоспалительных синдромов с тяжелыми деструктивными изменениями в костной ткани и малосимптомными клиническими и лабораторными проявлениями. Нередко факт мультиочаговости поражения скелета является результатом комплексного обследования пациента специалистом. В связи с отсутствием выраженных характерных клинических проявлений, специфических лабораторных маркеров, а также молекулярно-генетической основы заболевания, пациенты могут длительно наблюдаться различными медицинскими специалистами с плохой осведомленностью о данной патологии и методах ее лечения. Визуализация костей скелета у пациентов

Таблица 6
Характеристика эффективности терапии пациентов с ХНО ($n = 28$)

Table 6
The effectiveness of therapy administered to the patients with CNO ($n = 28$)

Показатель Parameter	Терапия (ВАШ) Treatment (visual analogue scale)	
	НПВП + БФ ($n = 18$) NSAID + BP ($n = 18$)	Анти-ФНО ($n = 10$) Anti-TNF ($n = 10$)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (медиана (min; max)) Erythrocyte sedimentation rate, mm/h (median (min; max))	4,0 (2,0; 10,0)	3,0 (2,0; 12,0)
С-реактивный белок, мг/л (медиана (min; max)) C-reactive protein, mg/L (median (min; max))	0,8 (0,1; 5,0)	0,7 (0,1; 4,6)
ВАШ (пациент), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (patient), mm (median (min; max))	4,0 (0; 12,0)	3,0 (0; 10,0)
ВАШ (врач), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (physician), mm (median (min; max))	5,0 (0; 10,0)	2,0 (0; 10,0)

Таблица 7
Характеристика терапии пациентов с ХНО, участвующих в исследовании

Table 7
The details of therapy administered to the enrolled patients with CNO

Препарат Drug	Число пациентов ($n = 29$) Number of patients ($n = 29$)	Доза ($M \pm m$) Dose ($M \pm m$)	Режим Regimen
Золедроновая кислота, мг/кг Zoledronic acid, mg/kg	19	$0,09 \pm 0,05$	1 раз в 4 нед – 6 мес Once every 4 weeks for 6 months
Адалимумаб, мг/кг Adalimumab, mg/kg	10	$0,88 \pm 0,4$	1 раз в 2 нед Once every 2 weeks

с ХНО имеет важное диагностическое значение. К наиболее информативным относят МРТ “total body” и сцинтиграфию костей скелета [36]. Причем диагностическая значимость последней в связи с накоплением РФП в зонах роста костей скелета и лучевой нагрузкой остается недооцененной.

Преимущество МРТ заключается в возможности визуализации «немых» с клинической точки зрения очагов, представляющих собой участки локального отека костного мозга. Проведение МРТ “total body” позволяет оценить возможную распространенность процесса полностью со стороны всей скелетно-мышечной системы. По нашим наблюдениям, в дебюте процесса в ряде случаев на МРТ очаги еще не будут видны в отличие от сцинтиграфии (рисунки 6). Вероятно, это связано с малым размером зоны воспалительных изменений в кости, но высокой метаболической активностью процесса.

Активность воспалительного процесса в отношении динамических изменений при контрольных обследованиях и в оценке эффективности проводимой терапии значительно удобнее оценивать при проведении сцинтиграфии костей скелета. При сравнении результатов сцинтиграфии костей скелета можно оценить интенсивность накопления РФП (визуально) в очаге/очагах и достаточно быстро, не дожидаясь деструктивных изменений костной ткани, своевременно модифицировать проводимую терапию. К недостаткам исследования при сравнении с МРТ “total body” относится лучевая нагрузка. По данным нашего исследования, желательным проведение 2 дополняющих друг друга видов исследования для создания более полной картины поражения в целях оценки поражения, а также в дальнейшем – эффективности проводимой терапии.

Основопологающим доказательством наличия у пациента ХНО является проведение биопсии очага поражения костной ткани в целях исключения как онкологического, так и инфекционного заболевания, чаще специфического поражения (туберкулез, грибковая инфекция), имитирующих клиническую картину ХНО. Именно поэтому проведение биопсии костной ткани является необходимым и должно быть выполнено всем пациентам [37].

В настоящее время нет стандартов лечения ХНО. В нашем исследовании мы избегали массо-

вого назначения ГКС, метотрексата, сульфасалазина, несмотря на положительный мировой опыт [3, 38]. Большинство наших пациентов получили терапию БФ с достаточно быстрым терапевтическим эффектом и выходом в состояние ремиссии в последующем, что соответствует данным других исследований [3, 39, 40]. Терапию ХНО БФ можно отнести к сравнительно недорогой и эффективной, а также безопасной в отличие от терапии стероидами. Недостаточная эффективность лечения БФ является поводом для инициации терапии ингибитором ФНО.

Рисунок 6

Визуализация костей скелета (МРТ пояснично-крестцового отдела, сцинтиграфия костей скелета) у пациента с ХНО (очаги поражения костной ткани по данным сцинтиграфии копят РФП, без интенсивного сигнала на МРТ): А, Б – достоверные МР-признаки структурных изменений поясничного отдела позвоночника не определяются; В – очаговое накопление РФП в проекции правых поперечных отростков позвонков L4–L5, в проекции боковой массы крестца справа (S3–S4); асимметричное накопление РФП в проекции крестцово-подвздошных сочленений

Figure 6

Bone imaging (MRI of the lumbar and sacral spine, bone scintigraphy) in a patient with chronic nonbacterial osteomyelitis (bone scintigraphy findings: tracer uptake in the bone lesions, MRI findings: no increased signal intensity): A, B – no reliable MRI signs of structural changes in the lumbar spine; B – focal tracer uptake in the projection of the right transverse processes of L4–L5, in the projection of the lateral mass of the sacrum on the right (S3–S4); asymmetric tracer uptake in the projection of the sacroiliac joints



Пациентам с подозрением на моногенную форму ХНО в нашем исследовании проводилось молекулярно-генетическое исследование в виде таргетного панельного секвенирования ДНК. В большей степени это касалось пациентов с поражением верхней и/или нижней челюстей (5/33) в целях поиска мутации в гене *SH3BP2* для исключения течения Херувизма. Ни у одного из пациентов, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование, генетических вариантов, объясняющих причину развития заболевания на молекулярно-генетическом уровне, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение пациентов с ХНО должна иметь комплексный подход и являться мультидисциплинарной задачей. Ввиду неоднозначной клиничко-лабораторной картины пациенты могут длительное время оставаться без диагноза и соответствующей терапии. Данная нозология, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения и поиска генетических дефектов, отвечающих за данную симптоматику.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>
 Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
 Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
 Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
 Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
 Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
 Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
 Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
 Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
 Dibirova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>
 Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
 Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
 Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
 Bolshakov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
 Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 Remizov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1918-0841>
 Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Wipff J., Costantino F., Lemelle I., et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatism* 2015; 67: 1128–37.
- Stern S.M., Ferguson P.J. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 735–49.
- Borzutzky A., Stern S., Reiff A., Zurakowski D., Steinberg E.A., Dedeglu F., et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012; 130: e1190–7.
- Sato H., Wada Y., Hasegawa E., Nozawa Y., Nakatsue T., Ito T., et al. Adult-onset Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with High Intensity of Muscles Detected by Magnetic Resonance Imaging, Successfully Controlled with Tocilizumab. *Intern Med* 2017; 56: 2353–60.
- Giedion A., Holthuisen W., Masi L.F., Vischer D. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972; 15: 329–2.
- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 542–54.
- Копчак О.П., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15 (1): 33–44.
- Valdearcos M., Esquinas E., Meana C., Pena L., Gil-de-Gomez L., Balsinde J., et al. Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J Biol Chem* 2012; 287: 10894–904.
- Ferguson P.J. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 130–41.
- Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., Kerndrup G., Hasle H., Bing X., et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 410–3.
- Omenetti A., Carta S., Caorsi R., Finetti M., Marotto D., Lattanzi B., et al. Disease activity accounts for long-term efficacy of IL-1 blockers in pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and severe acne syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1325–35.
- Holzinger D., Fassel S.K., de Jager W., Lohse P., Röhrig U.F., et al. Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1337–45.
- Yoshitaka T., Ishida S., Mukai T., Kittaka M., Reichenberger E.J., Ueki Y. Etanercept administration to neonatal SH3BP2 knock-in chimeric mice prevents TNF-induced inflammation and bone loss. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (5): 1170–82.
- Ferguson P.J., El-Shanti H.I. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (5): 492–8.
- Shoham N.G., Centola M., Mansfield E., Hull K.M., Wood G., Wise C.A., Kastner D.L. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (23): 13501–6. DOI: 10.1073/pnas.2135380100
- Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 621–68. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Hedrich C.M., Hahn G., Girschick H.J., Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 (9): 845–4. DOI: 10.1586/1744666X.2013.824670
- Khan M.A., Osborne N.J., Anaspure R., Raman A.V. Clavicular swelling-classic presentation of chronic non-bacterial osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2012; 98: 238. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303187
- Mandell G.A., Contreras S.J., Conard K., et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998; 39: 1778–3.
- Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения). *Научно-практическая ревматология* 2015; 53 (5): 568–72.
- Khanna G., Sato T.S., Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29: 1159–7.
- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., Morbach H., Pablik J., Ferguson P.J., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* (2017) 15:542–54.
- Hamel J., Paul D., Gahr M., Hedrich C.M. Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. *Rheumatol Int* 2012; 32: 555–6.
- Hofmann S.R., Kubasch A.S., Ioannidis C., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Morbach H., et al. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1beta expression and release. *Clin Immunol* 2015; 161: 300–7.
- Hofmann S.R., Morbach H., Schwarz T., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Hedrich C.M. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012; 145: 69–76.
- Hofmann S.R., Schwarz T., Moller J.C., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol* 2011; 141: 317–27.
- Hofmann S.R., Morbach H., Schwarz T., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Hedrich C.M. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012; 145: 69–76.
- Hofmann S.R., Schwarz T., Moller J.C., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol* 2011; 141: 317–27.
- Valdearcos M., Esquinas E., Meana C., Pena L., Gil-de-Gomez L., Balsinde J., et al. Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J Biol Chem* 2012; 287: 10894–904.
- Ferguson P.J. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 130–41.
- Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., Kerndrup G., Hasle H., Bing X., et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 410–3.
- Jansson A., Renner E.D., Ramer J., Haban M., Meindl A., Grote V. et al. Classification of nonbacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 154–60.
- Pastore S., Ferrara G., Monasta L., Meini A., Cattalini M., Martino S., et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients. *Acta Paediatr* 2016; 105 (7): e328–33. DOI: 10.1111/apa.13420
- Catalano-Pons C., Comte A., Wipff J., Quartier P., Faye A., Gendrel D., et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008; 47: 1397–9.
- Teixeira S.R., Elias Junior J., Nogueira-Barbosa M.H., Guimaraes M.D., Marchiori E., Santos M.K. Whole body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras* 2015; 48 (2): 111–20.
- Colmenero J.D., Ruiz-Mesa J.D., Sanjuan-Simenez R., Sobrino B., Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur spine J* 2013; 22 (suppl 4): S579–86.
- Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G., Darge K., Dick A., Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3 (12): 733–8.
- Santra G., Sarkar R.N., Phaujdar S., Banerjee S., Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J* 2010; 51 (11): 883–7.
- Zhao Y., Wu E., Oliver M., Cooper A., Basiaga M.L., Vora S.S., et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or with Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (8): 1228–37. DOI: 10.1002/acr.23462

Гранулематозное поражение кожи как проявление первичного иммунодефицитного состояния у детей

О.С. Селезнева¹, А.Ю. Щербина²

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой генетически гетерогенную группу заболеваний из более 400 нозологий. Традиционно ПИДС проявляются повышенной восприимчивостью к различного рода инфекционным заболеваниям. Тем не менее в последнее десятилетие все большее значение приобретают неинфекционные осложнения, связанные с дисрегуляцией и аутоиммунными расстройствами. У пациентов с ПИДС часто встречаются кожные проявления, они являются одним из признаков, позволяющих заподозрить диагноз иммунодефицита в раннем детстве. При этом одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит. Данный обзор посвящен обобщению данных исследований патогенеза, методов диагностики и терапии гранулематозного дерматита у пациентов с различными ПИДС.

Ключевые слова: гранулемы, дети, макрофаги, врожденный иммунитет, первичный иммунодефицит

Селезнева О.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 85–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-85-93

Granulomatous skin lesion as a manifestation of primary immunodeficiency in children

O.S. Selezneva¹, A.Yu. Shcherbina²

¹Regional children's clinical hospital, Rostov-on-Don

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Primary immunodeficiencies (PID) compile a genetically heterogeneous group of more than 400 disorders. Most patients with PID are shown to be highly susceptible to various types of infectious diseases. However, in the past decade, non-infectious complications associated with immune dysregulation and autoimmunity have been increasingly recognized in PID. Patients with PID often have skin manifestations, that allow to suspect the diagnosis of immunodeficiency in early childhood. One of the least studied skin manifestations of PID is granulomatous dermatitis. This manuscript current research on the pathogenesis, methods of diagnosis and therapy of granulomatous dermatitis in patients with various PID.

Key words: granulomas, children, macrophages, innate immunity, primary immunodeficiency

Selezneva O.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 85–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-85-93

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это тяжелые, генетически детерминированные заболевания, вызванные мутациями различных генов, отвечающих за работу компонентов иммунной системы, и сопровождающиеся жизнеугрожающими клиническими проявлениями [1, 2]. По типу наследования они могут быть доминантными или рецессивными, аутосомными или X-сцепленными, с полной или неполной пенетрантностью [2]. В обновленной классификации Комитета экспертов Международного союза иммунологических обществ (IUIS) 2019 г. указано более 400 различных нозологий ПИДС [3, 4], тогда как еще в 2017 г. в аналогичной классификации было описано около 350 различных генетических дефектов [5]. ПИДС

проявляются повышенной восприимчивостью к различным инфекционным заболеваниям, а также растущим разнообразием аутоиммунных, аутовоспалительных, аллергических и злокачественных осложнений [6, 7]. Инфекционные и неинфекционные кожные проявления часто встречаются у пациентов с ПИДС и являются одним из признаков, позволяющих заподозрить диагноз иммунодефицита в раннем детстве. При этом одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит.

Данный обзор посвящен обобщению данных исследований патогенеза, методов диагностики и терапии гранулематозного дерматита у пациентов с различными ПИДС.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

Контактная информация:

Селезнева Ольга Сергеевна,
врач-аллерголог-иммунолог отделения
детской гематологии и онкологии
с химиотерапией ГБУ РО «Областная
детская клиническая больница»
Адрес: 344014, Ростов-на-Дону,
ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14
E-mail: Selezneva-doc@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Olga S. Selezneva,
allergist-immunologist of the department
of pediatric hematology
and oncology with chemotherapy,
Regional children's clinical hospital
Address: 339th Strelkovoy Divisii St. 14,
Rostov-on-Don 344014, Russia
E-mail: Selezneva-doc@mail.ru

Гранулематозное воспаление

Гранулема – это специфическая форма местного воспалительного процесса, в котором клетки системы мононуклеарных фагоцитов доминируют, принимая форму гистиоцитов, эпителиоидных или гигантских многоядерных клеток. Гранулемы обычно рассматриваются как средство отграничения и защиты макроорганизма от персистирующего, неразрывимого инфекционного или иного повреждающего фактора [8].

В процессе жизнедеятельности здорового индивида гранулемы могут формироваться в ответ на:

- инфекционные факторы, к наиболее частым из которых относят микобактерии, трепонемы, лейшмании, а также некоторые другие грибковые и паразитарные возбудители [9, 10];

- инородные тела [11, 12].

Гранулемы могут сопровождать и ряд хронических, врожденных заболеваний. Например, они могут:

- формироваться в ответ на накопление патологического субстрата при обменных заболеваниях [13];

- сопровождать злокачественные образования или осложнять проводимую по их поводу химиотерапию [14, 15];

- развиваться на фоне системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, например воспалительного заболевания кишечника, ревматизма, саркоидоза и др. [16];

- развиваться в ответ на нетипичные возбудители или без выявления таковых при различных первичных иммунодефицитах, включая аутовоспалительные заболевания (АВЗ) [17–22].

Клинически выделяют локализованный гранулематоз и генерализованное поражение кожи, хотя это различие весьма искусственное [23]. С гистологической точки зрения общим признаком гранулем является наличие воспалительного инфильтрата в дерме и/или гиподерме. Этот инфильтрат в основном состоит из макрофагов, сгруппированных в гранулемы, имеющие узелковидную, палисадную или интерстициальную архитектуру [24].

В зависимости от характера антигенного воздействия макрофаги в ядре гранулемы претерпевают ряд морфологических изменений. Наиболее значимым из них является дифференцировка в эпителиоидные клетки, которые далее развиваются до многоядерных гигантских клеток, а в случае инфекции *Mycobacterium tuberculosis* эпителиоидные макрофаги могут трансформироваться в пенные клетки в результате усиленного накопления липидов по мере прогрессирования инфекции [25]. В дальнейшем по мере созревания гранулемы и в зависимости от провоцирующего

агента в ее структуре можно обнаружить клетки других линий дифференцировки. Это могут быть гранулоциты, моноциты, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки и фибробласты, а в некоторых случаях и эозинофилы, которые окружают макрофаги с формированием сложной и высокоорганизованной структуры гранулемы. Характер клеточного инфильтрата нередко может характеризовать подлежащий патологический процесс [26]. Наконец, в случае персистенции гранулемы могут возникать такие патологические патоморфологические изменения, как формирование внешней капсулы, фиброз и центральный некроз/казеоз (рисунки 1).

Таким образом, морфологический состав гранулем при различных заболеваниях достаточно хорошо охарактеризован. Однако изучение подлежащих молекулярных, иммунологических механизмов получило свое развитие лишь в последние годы.

Иммунология гранулематозного воспаления

Макрофаги гранулемы секретируют различные цитокины, которые влияют на клетки врожденного и приобретенного иммунитета, привлекая их в очаг гранулематозного воспаления. Те, в свою очередь, синтезируют цитокины, активирующие макрофаги, и приводят к формированию гранулемы [27].

Важным цитокином, продуцируемым макрофагами гранулемы, является фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), который вызывает вазодилатацию и тем самым способствует привлечению моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. Роль TNF- α в формировании гранулемы продемонстрирована на моделях животных при туберкулезе [27, 28]. Показано, что в отсутствие TNF гранулемы образуются, но их типичная организация нарушается. Кроме того, блокирование сигналов TNF нарушает уже сформированные гранулемы [28, 29].

В последние годы появилось достаточно много новых данных, которые объясняют сложные молекулярные механизмы, лежащие в основе функции макрофагов при развитии гранулематозного воспаления. Особого внимания заслуживает процесс поляризации макрофагов M1/M2.

В настоящее время описано 2 пути дифференциации, приводящие к 2 по разному активированным типам макрофагов: классически активированным (M1) и альтернативно активированным (M2) (рисунки 2) [30].

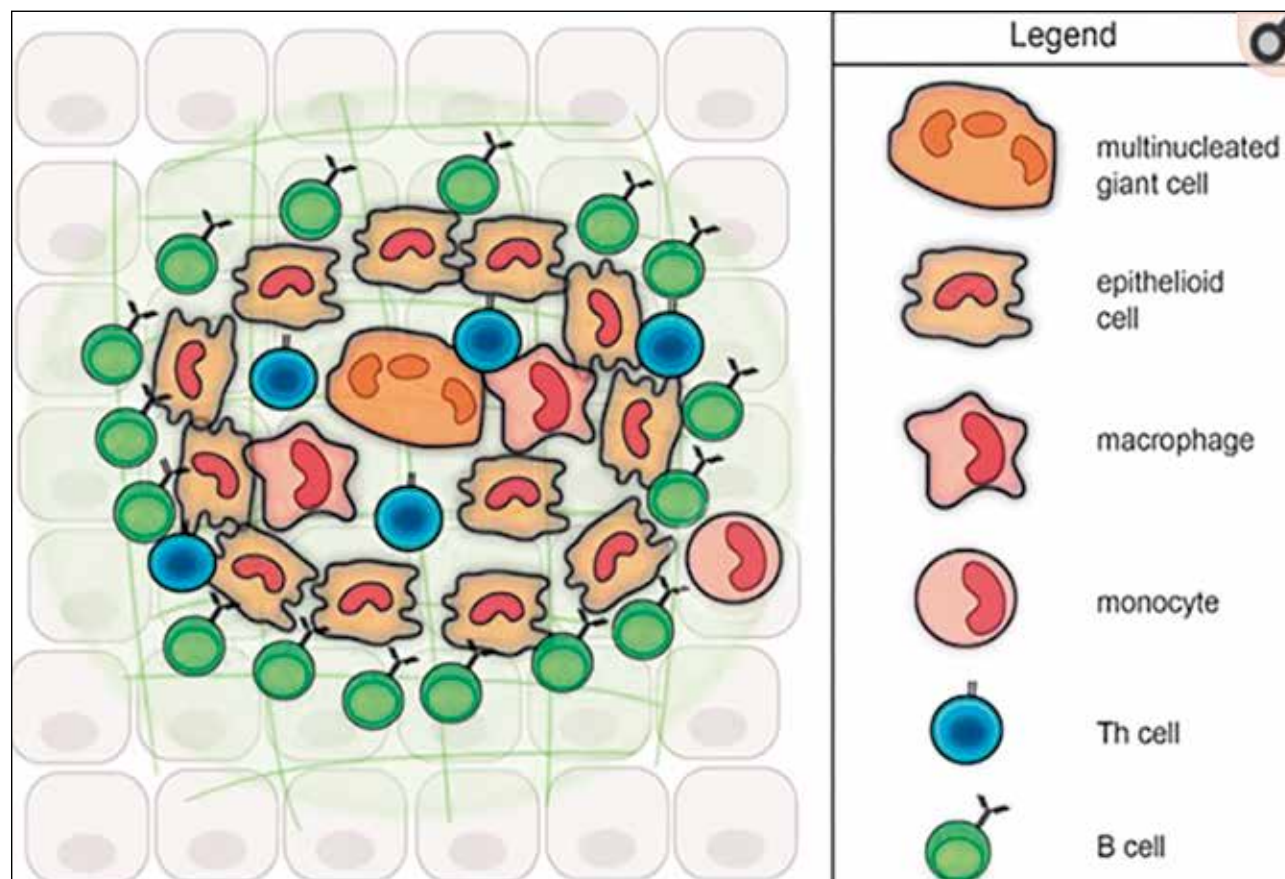
Поляризация макрофагов в M1 происходит вследствие стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR). [31] Секретируемый M1 макро-

Рисунок 1

Схематичная модель организации неказеозной гранулемы. Показано наличие макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток в ядре гранулемы. Т-клетки локализованы внутри и вокруг гранулемы, В-клетки в изобилии – вокруг гранулемы [12]

Figure 1

A schematic model of the cellular organization of a non-caseating granuloma. The model shows macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells in the core of the granuloma. T cells are localized in and around granuloma. B cells are abundantly present around granuloma [12]



фагами IL-12 играет ключевую роль в провоспалительной поляризации иммунного ответа по пути Th1-поляризации, а IL-1b и IL-23 направляют иммунный ответ по Th17-пути.

Поляризация макрофагов в M2 вызывается цитокинами IL-4 и IL-13, синтезируемыми Th2-лимфоцитами. [32] M2-макрофаги вырабатывают Arg1, CD206, хитиназоподобный 3 (Chi3l3), ретикулоноподобный A (Rtnla), TGF- β , NOS2, IL-4R α и IL-1R α , необходимые для регенерации тканей [33, 34].

В гранулемах человека и млекопитающих отмечается наличие обоих типов макрофагов. Противовоспалительный фенотип M2 расположен во внешних областях, тогда как во внутренней части преобладает провоспалительный фенотип M1. Следовательно, в одном и том же очаге воспаления присутствуют фенотипы M1 и M2, что играет важную роль в поддержании баланса иммунного ответа и повреждения ткани [35–37]. Таким образом, дисбаланс синтеза цитокинов и межклеточных взаимодействий, встречающийся при иммунопатологических состояниях, может приводить к формированию

гранулематозного воспаления на нетипичные для него патогены или даже в отсутствие таковых.

Первичные иммунодефицитные состояния с гранулематозным поражением кожи

Механизмы формирования гранул кожи, возникающие в ответ на «типичные» патогены (*Mycobacteria*, *Leishmania* и др.) хорошо описаны в литературе [38, 39] и выходят за рамки данной публикации. Тем не менее в свете гранулематозных дерматитов у пациентов с ПИДС нельзя не упомянуть особую предрасположенность больных с различными их видами к инфекциям, вызванным как патогенными, так и условно патогенными видами микобактерий [40–43]. В связи с этим обнаружение у пациента кожных гранул микобактериальной природы должно привести к консультации иммунолога в кратчайшие сроки.

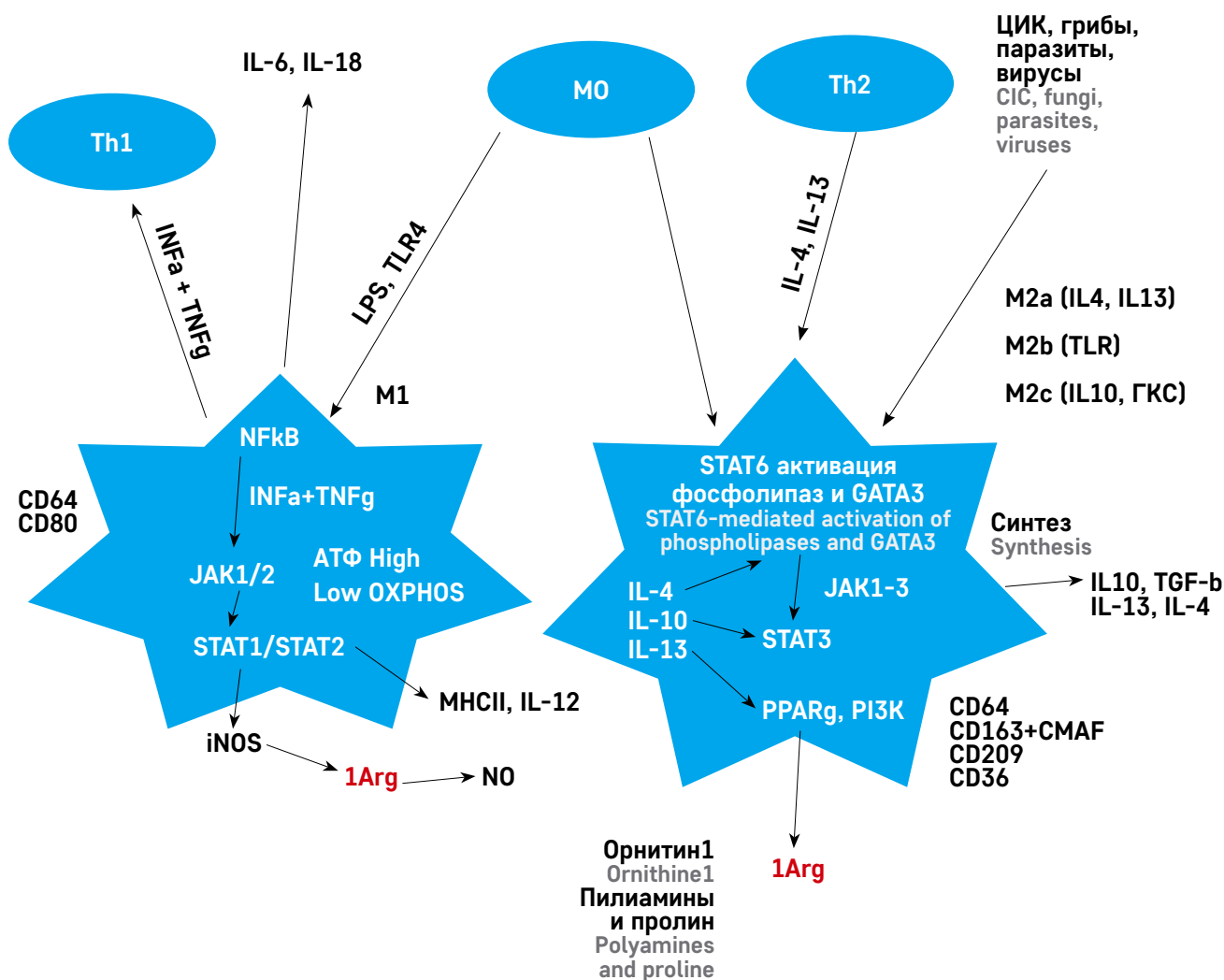
Гранулемы кожи различного происхождения наиболее часто описаны при комбинированных иммунодефицитах с дефектами клеточного и гуморального звена и комбинированных ПИДС с синдро-

Рисунок 2

Поляризация макрофагов M1/M2. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Figure 2

Polarization of M1/M2 macrophages. CIC – Circulating immune complexes



мальными проявлениями [44, 45]. Помимо них некоторые варианты общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) и синдромы дисрегуляции, такие как дефекты NFkB, PIK3R1, CTLA-4, сопровождаются развитием аутоиммунных и гранулематозных осложнений [46, 47]. Наконец, большая группа АВЗ часто осложняется образованием гранул (синдром Блау, дефицит антител, ассоциированных с фосфолипазой C2 (PLC2) и иммунной дисрегуляцией – PLAID-синдром, FAMIN-синдром, связанный с нарушением метаболизма жирных кислот) (таблица) [47–49].

Гранулематозное поражение кожи при ауто-воспалительных заболеваниях

Концепция аутовоспаления возникла как термин для описания заболеваний, которые проявляются хроническим рецидивирующим воспалением в отсутствие инфекционных агентов, аутореак-

тивных лимфоцитов или аутоантител [50, 51]. АВЗ, как правило, возникают вследствие генетически обусловленных дефектов молекул-регуляторов воспаления [52]. Среди растущего семейства АВЗ есть несколько состояний, при которых формирование гранулемы является характерной чертой (таблица) [53].

Синдром Блау является моногенным заболеванием, возникающим в результате мутаций в детерминанта-распознающем рецепторе NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing, нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации), и фенотипически характеризуется триадой гранулематозного полиартрита, дерматита и увеита, вызванного мутациями, содержащего белок 2 (NOD2) [54]. Белок NOD2 является внутрицитоплазматическим рецептором, участвующим во врожденных иммунных реакциях на бактерии. При стимуляции он вызывает образование гранулематозных поражений

посредством активации NFκB [55]. Иммуногистохимической особенностью гранул при синдроме Блау является наличие большого количества Т-лимфоцитов (особенно Th17) вокруг макрофагов (Rose и соавт., 2011) [56]. Другим наблюдением при гранулемах с синдромом Блау является фагоцитоз лимфоцитов, который наблюдается в многоядерных гигантских клетках гранулемы. Это явление можно объяснить тем, что генетические дефекты приводят к усилению функции NOD2, в том числе и в стимуляции аутофагии [57]. Другим АВЗ, при котором наблюдаются гранулемы, являются синдромы PLAID и APLAID (аутовоспалительные PLAID), оба вызваны активирующими мутациями *PLCG-2*, которые кодируют PLC2 [58]. Клинические проявления включают раннее возникновение рецидивирующих кожных поражений, вызванных воздействием холода, и иммунологических нарушений, таких как присутствие антиядерных антител (ANA), дисгаммаглобулинемию (за счет гипо-IgM, и гипо-IgA), гипер-IgE и снижение количества переключенных В-лимфоцитов, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям [59]. Гранулематозные инфильтраты при PLAID состоят из узловых очагов эпителиальных гистиоцитов CD68⁺ и многоядерных гигантских клеток, окруженных мягким лимфоцитарным инфильтратом CD4/CD8⁺ и рассеянными эозинофилами [60]. Предполагается, что нарушение регуляции макрофагов и/или нейтрофилов может способствовать образованию гранулемы при АВЗ [61]. При PLAID нейтрофилы и моноциты пациентов становятся спонтанно активированными при воздействии холода [61–63].

Таблица

Различные ПИДС, при которых описано гранулематозное поражение кожи

Table

Various PIDs which have been reported to be associated with granulomatous skin lesions

ПИДС PIDs	Известный ген Known gene(s)	Предрасположенность к возбудителям Susceptibility to pathogens
ТКИН SCID	<i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, PRKDC, Cernunnos, JAK3</i>	Микобактерии, вирусы Mycobacteria, viruses
КИН CID	<i>CCD40LG, CD40, ICOS, гипоморфные RAG1, RAG2, ZAP70</i> <i>CCD40LG, CD40, ICOS, hypomorphic RAG1, RAG2, ZAP70</i>	Микобактерии, вирусы Mycobacteria, viruses
Врожденная тромбоцитопения Congenital thrombocytopenia	<i>WAS</i>	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent
Дефекты репарации ДНК DNA repair defects	<i>ATM, NBS1</i>	Без выявленного инфекционного агента. Краснуха No identified infectious agent Rubella
ОВИН CVID	<i>PIK3R1, NFκB</i>	Без выявленного инфекционного агента. Краснуха No identified infectious agent Rubella
ХГБ CGD	<i>CYBB</i>	Микобактерии, грибы, стафилококк Mycobacteria, fungi, staphylococcus
ПИДС с иммунной дисрегуляцией PIDs with immune dysregulation	<i>STAT3gof, FOXP3, CTLA4, IL2RA</i>	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent
АВЗ AID	<i>NOD2, PLCG2</i>	Без выявленного инфекционного агента No identified infectious agent

Примечание. ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; КИН – комбинированная иммунная недостаточность; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь.

Note. PIDs – primary immunodeficiency diseases; SCID – severe combined immunodeficiency; CID – combined immunodeficiency; CVID – common variable immunodeficiency; CGD – chronic granulomatous disease; AIDs – autoinflammatory diseases.

Гранулематозное поражение кожи при комбинированных иммунодефицитах

Как было сказано ранее, целый ряд ПИДС с дефектом Т-клеточного звена осложняется развитием гранулематозного дерматита. Так, при гипоморфных миссенс-мутациях генов *RAG1* или *RAG2*, с остаточной активностью белков RAG и приводящих к атипичной ТКИН [64–68], высока частота аутоиммунных проявлений и гранулематозных поражений кожи и легких. По данным O.M. Delmonte и соавт., у 35% пациентов с гипоморфными мутациями *RAG1/2* в фенотипе обнаруживаются обширные гранулемы в коже и внутренних органах [67].

Помимо мутаций в генах *RAG1/2* частое развитие гранул зарегистрировано и при других комбинированных ПИДС. В частности, развитие гранул кожи зарегистрировано при атаксии-телеангиоэктазии (АТ), синдроме Ниймеген, синдроме Блума, дефиците ДНК-лигазы 4, дефиците Artemis, мутациях *PRKDC* [68–72]. Надо отметить, что все вышеперечисленные ПИДС связаны с нарушениями репарации ДНК. В фенотипе этих пациентов отмечаются Т- и В-лимфопения, гипогаммаглобулинемия и/или нарушение образования специфических антител, что соответствует комбинированному фенотипу иммунодефицита. У части пациентов с АТ описан фенотип гипер-IgM с кожными гранулемами [73]. Возможно, что при различных дефектах репарации ДНК возникающие аномалии развития В- и Т-клеток и, как следствие, нарушение иммунного надзора, а также иммунная дисрегуляция макрофагов из-за нарушения регенерации лимфоцитов могут играть роль в патогенезе гранулематозного заболевания [74, 75].

Гранулемы, возникающие у детей с синдромами дисрегуляции (PIK3K1, NFkB, CTLA-4), по-видимому, связаны с нарушением путей регуляции иммунного ответа на микробные и воспалительные раздражители и с дефектом созревания В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией [76–79].

В большинстве случаев этиологический фактор при гранулемах неизвестен. Есть сообщение о развитии лимфоматоидного гранулематоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр у ребенка с синдромом Вискотта–Олдрича [80]. Также в течение последнего десятилетия в качестве этиологического фактора гранулем при некоторых ПИДС исследователи описывают вирус краснухи (RV) [81–83]. В исследовании D. Buchbinder и соавт. описана ассоциация краснухи вакцинного происхождения с кожной и висцеральной гранулематозной болезнью у пациентов с дефектами репарации ДНК [84]. Некоторые другие исследования также доказывают связь между персистенцией вакцино-ассоциированного штамма краснухи и развитием гранулем у детей с ПИДС. В исследовании L. Perelygina и соавт. RV-позитивные клетки в гранулемах были позитивными в отношении CD14 и CD68 – маркеров линии клеток моноцитов/макрофагов и CD206 и CD163 – маркеров активации для макрофагов M2 [85]. Эти результаты демонстрируют, что у пациентов с различными Т-клеточными дефектами образуются RV-положительные гранулемы M2-типа [86].

Подходы к терапии

На сегодняшний день нет общепринятых протоколов лечения гранулем кожи у пациентов с ПИДС.

При гранулемах, вызванных *M. Bovis*, у детей с различными видами ПИДС используется многокомпонентная противомикобактериальная терапия, но часто помимо противомикробного лечения требуется иммуномодулирующая терапия, особенно в период восстановления иммунитета после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [87]. При так называемом IRIS-синдроме (Immune reconstitution inflammatory syndrome – системный воспалительный синдром восстановления иммунитета), который сопровождается массивным высвобождением цитокинов и активацией латентной БЦЖ-инфекции, показала свою эффективность противовоспалительная терапия ингибиторами ИЛ-6 и ИЛ-1 [88].

У детей с дефектами репарации ДНК, гипоморфными мутациями *RAG* и некоторыми вариантами ОВИН, а также при некоторых АВЗ лечение антибиотиками и противогрибковыми препаратами не

принесло значимых результатов [89]. Были попытки использования в качестве патогенетической терапии препаратов ингибиторов TNF-α. В литературе есть несколько оптимистичных сообщений о том, что лечение инфликсимабом эффективно у некоторых пациентов с гранулемами при ПИДС [90–92]. Согласно опыту данных исследований, клинический эффект лечения замечен через 6 мес [90]. Однако, как сообщают T.J. Franxman и соавт., успех лечения ингибиторами TNF-α был переменным [89]. J.H. Lin и соавт. сообщают о случае эффективного лечения этанерцептом кожных гранулем, устойчивых к терапии инфликсимабом, у ребенка с ОВИН [92]. Однако в совокупности данные о терапии гранулем ингибиторами TNF-α противоречивы.

Попытки этиотропной терапии нитроксазидом у пациентов с RV-позитивными гранулемами кожи не показали убедительной эффективности данного метода терапии. В исследовании L. Perelygina и соавт. при проведении терапии нитроксазидом у 7 пациентов с распространенным RV-позитивным кожным гранулематозным процессом с ПИДС и наличием глубокой Т-клеточной лимфопении показана частичная эффективность данной терапии у 3 человек из 7 [93, 94].

Единственным куративным методом лечения пациентов с комбинированными ПИДС остается ТГСК. В литературе есть данные, что ТГСК приводила к рубцеванию кожных гранулем у пациентов с комбинированными ПИДС [71]. Большая часть случаев разрешения гранулем после ТГСК зарегистрирована у пациентов с нарушениями репарации ДНК.

Тем не менее не все пациенты с ПИДС подлежат ТГСК. В свете того, что гранулематозный дерматит приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, в настоящее время актуальным остается поиск таргетной терапии гранулематозного поражения кожи у детей с различными видами ПИДС, потому как все существующие на данный момент методы терапии не показали своей достоверной эффективности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Seleznova O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-4168>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Щербины А.Ю., Пашанова Е.Д. М.: Медпрактика-М; 2006.
2. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
4. Tangye S.G., 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 [published correction appears in *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64.
5. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129–43. DOI:10.1007/s10875-017-0465-8
6. Sharma D., Jindal A.K., Rawat A., Singh S. Approach to a Child with Primary Immunodeficiency Made Simple. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8 (6): 391–405.
7. Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Y. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 4 (3): 51–7. (In Russ.).
8. Продуктивное воспаление. Руководство для врачей. Под ред. Повзун С.А. С.-Пб.: спецЛит; 2018. 359 с.
9. Elbaz T., Esmat G. Hepatic and intestinal schistosomiasis: review. *J Adv Res* 2013; 4: 445–52.
10. Wilson M.S., Mentink-Kane M.M., Pesce J.T., Ramalingam T.R., Thompson R., Wynn T.A. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 148–54.
11. Martín-Callizo C., Marcoval J., Penín R.M. Granulomatous Reactions to Red Tattoo Pigments: A Description of 5 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106 (7): 588–90.
12. Molina-Ruiz A.M., Requena L. Foreign body granulomas. *Dermatol Clin* 2015; 33 (3): 497–523.
13. Piette E.W., Rosenbach M. Granuloma annulare: pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (3): 467–79.
14. Mangold A.R., Cumsy H.J.L., Costello C.M., et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (5): 913–20.e1.
15. Wanat K.A., Elenitsas R., Kim E.J., Rosenbach M. Granuloma annulare associated with cutaneous marginal zone lymphoma: a case linking a hematologic malignancy with granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2012; 34 (8): 844–6.
16. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–67.
17. Caso F., Galozzi P., Costa L., Sfriso P., Cantarini L., Punzi L. Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early-onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open* 2015; 1 (1): e000097.
18. Lo Schiavo A., Ruocco E., Gambardella A., O'Leary R.E., Gee S. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. *Clin Dermatol* 2014; 32 (5): 646–53.
19. Chua-Aguilera C.J., Möller B., Yawalkar N. Skin manifestations of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53 (3): 371–93.
20. Fischer A., Provot J., Jais J.P., et al.; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (5): 1388–93.e8.
21. Schuetz C., Huck K., Gudowius S., et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008; 358: 2030–38.
22. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID https://esid.org/content/download/13053/372959/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria2014.pdf (accessed December 15, 2019)
23. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol* 2017; 44 (3): 297–303.
24. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M. et al. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54: 131–46.
25. Wilson J.L., Mayr H.K., Weichhart T. Metabolic Programming of Macrophages: Implications in the Pathogenesis of Granulomatous Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 2265.
26. Girgis N.M., Gundra U.M., Ward L.N., et al. Ly6C(high) monocytes become alternatively activated macrophages in schistosoma granulomas with help from CD4+ cells. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004080.
27. Silva D.A.A.D., Silva M.V.D., Barros C.C.O., et al. TNF- α blockade impairs in vitro tuberculous granuloma formation and down modulate Th1, Th17 and Treg cytokines. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0194430.
28. Boros D.L. New perspectives on ancient granulomas. *Front Immunol* 2013; 4: 345. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00345
29. Li X., Körner H., Liu X. Susceptibility to Intracellular Infections: Contributions of TNF to Immune Defense. *Front Microbiol* 2020; 11: 1643.
30. Timmermans W.M., van Laar J.A., van Hagen P.M., van Zelm M.C. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5 (12): e118.
31. Huang Z., Luo Q., Guo Y., et al. *Mycobacterium tuberculosis*-induced polarization of human macrophage orchestrates the formation and development of tuberculous granulomas *in vitro*. *PLoS ONE* 2015; 10: e0129744.
32. Essandoh K., Li Y., Huo J., Fan G.C. MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response. *Shock* 2016; 46 (2): 122–31.
33. Jetten N., Roumans N., Gijbels M.J., et al. Wound administration of M2-polarized macrophages does not improve murine cutaneous healing responses. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102994.
34. Kumar R., Singh P., Kolloli A., et al. Immunometabolism of Phagocytes During *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Front Mol Biosci* 2019; 6: 105.
35. Wojtan P., Mierzejewski M., Osinska I., Domagala-Kulawik J. Macrophage polarization in interstitial lung diseases. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 159–64.
36. Mattila J.T., Ojo O.O., Kepka-Lenhart D., et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. *J Immunol* 2013; 191: 773–84.
37. Khan A., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. *J Leukoc Biol* 2019; 106 (2): 275–82.
38. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mainetti C., Peeters M., et al. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54: 131–46.

39. Wick MR. Granulomatous & histiocytic dermatitides. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(3):301–311.
40. Ito T., Connett J.M., Kunkel S.L., Matsukawa A. The linkage of innate and adaptive immune response during granulomatous development. *Front Immunol* 2015; 4: 10.
41. Norouzi S., Aghamohammadi A., Mamiishi S., et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 2012; 64 (6): 543–54.
42. Clay H., Volkman H.E., Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity* 2008; 29: 283–94
43. Ho H.E., Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11: 149.
44. Kamphuis L.S., van Zelm M.C., Lam K.H., et al. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 406–416.
45. Imadojemu S., Rosenbach M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (1): 49–64.
46. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors. *Curr. Protoc. Immunol* 2015; 109: 14.12.1–14.12.10. DOI: 10.1002/0471142735.im1412s109
47. Schmitt A., Volz A. Non-infectious granulomatous dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17 (5): 518–33.
48. Holl-Ulrich K., Rose C. Nichtinfektiöse granulomatöse Entzündungen: Schwerpunkt Lunge und Haut [Non-infectious granulomatous inflammation: Focus on the lungs and skin]. *Pathologie* 2016; 37 (2): 172–82.
49. Moghaddas F., Masters S.L. The classification, genetic diagnosis and modeling of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132 (17): 1901–24. DOI: 10.1042/CS20171498
50. de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis* 2016; 22 (7): 591–604.
51. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97 (1): 133–44.
52. Gandhi C., Healy C., Wanderer A.A., Hoffman H.M. Familial atypical cold urticaria: description of a new hereditary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1245–50.
53. Hernández-Ostiz S., Xirottagaros G., Prieto-Torres L., et al. Enfermedades autoinflamatorias en dermatología pediátrica. Parte 2: síndromes histiocítico-macrofágicos y síndromes vasculopáticos. *Acta Dermosifiliogr* 2017; 108: 620–9.
54. Rose C.D., Martin T.M., Wouters C.H. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (5): 411–8.
55. Figueras-Nart I., Mascaró J.M. Jr, Solanich X., Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2448.
56. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G., et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012; 366 (4): 330–8.
57. Zhou Q., Lee G.S., Brady J., et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cy2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012; 91 (4): 713–20.
58. Novice T., Kariminia A., Del Bel K.L., et al. A Germline Mutation in the C2 Domain of PLCy2 Associated with Gain-of-Function Expands the Phenotype for PLCG2-Related Diseases. *J Clin Immunol* 2020; 40 (2): 267–76.
59. Parackova Z., Bloomfield M., Vrabцова P. et al. Mutual alteration of NOD2-associated Blau syndrome and IFN γ R1 deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 40: 165–78.
60. Aderibigbe O.M., Priel D.L., Lee C.-C.R., et al. Distinct cutaneous manifestations and cold-induced leukocyte activation associated with PLCG2 mutations. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 627–34.
61. Szymanski A.M., Ombrello M.J. Using genes to triangulate the pathophysiology of granulomatous autoinflammatory disease: NOD2, PLCG2 and LACC1. *Int Immunol* 2018; 30 (5): 205–13.
62. Aderibigbe O.M., Priel D.L., Lee C.C., et al. Distinct Cutaneous Manifestations and Cold-Induced Leukocyte Activation Associated With PLCG2 Mutations. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (6): 627–34.
63. Alizadeha A.A., Hamzeh-Mivehroud M., Haddad E., et al. Characterization of Novel Fragment Antibodies Against TNF-alpha Isolated Using Phage Display Technique. *Iran J Pharm Res* 2019; 18 (2): 759–71.
64. Sharapova S.O., Migas A., Guryanova I., et al. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male. *Hum Immunol* 2013; 74 (1): 18–22.
65. Walter J.E., Rucci F., Patrizi L., et al. Expansion of immunoglobulin-secreting cells and defects in B cell tolerance in Rag-dependent immunodeficiency. *J Exp Med* 2010; 207: 1541–54.
66. Schuetz C., Huck K., Gudowius S., et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 2030–8.
67. Delmonte O.M., Villa A., Notarangelo L.D. Immune dysregulation in patients with RAG deficiency and other forms of combined immune deficiency. *Blood* 2020; 135 (9): 610–9. DOI: 10.1182/blood.2019000923
68. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol* 2017; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807
69. Mathieu A.L., Verronese E., Rice G.I., et al. PRKDC mutations associated with immunodeficiency, granuloma, and autoimmune regulator-dependent autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (6): 1578–88.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.040
70. Lakdawala N., Ferenczi K., Grant-Kels J.M. Granulomatous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2017; 35 (6): 555–65.
71. Deripapa E., Balashov D., Rodina Y., et al. Prospective study of a cohort of Russian Nijmegen break age syndrome patients demonstrating predictive value of low kappa-deleting recombination excision circle (KREC) numbers and beneficial effect of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Front Immunol* 2017; 8: 807.
72. Chiam L.Y.T., Verhagen M.M.M., Haraldsson A., et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatol* 2011; 223: 13–9.
73. Minto H., Mensah K.A., Reynolds P.R., et al. A novel ATM mutation associated with elevated atypical lymphocyte populations, hyper-IgM, and cutaneous granulomas. *Clin Immunol* 2019; 200: 55–63. DOI: 10.1016/j.clim.2019.01.002
74. Szczawińska-Popłonyk A., Olejniczak K., Tąpolska-Jóźwiak K., et al. Cutaneous and systemic granulomatosis in ataxia-telangiectasia: a clinico-pathological study. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37 (5): 760–5. DOI: 10.5114/ada.2020.100485
75. Petersen H.J., Smith A.M. The role of the innate immune system in granulomatous disorders. *Front Immunol* 2013; 4: 120. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00120
76. Tuijnenburg P., Lango Allen H., Burns S.O., et al. Loss-of-function

- nuclear factor kappaB subunit 1 (NFKB1) variants are the most common monogenic cause of common variable immunodeficiency in Europeans. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1285–96. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.039
77. Lo B., Zhang K., Lu W., et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349: 436–40. DOI: 10.1126/science.aaa1663
 78. Charbonnier L.M., Janssen E., Chou J., et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 217–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
 79. Coulter T.I., Chandra A., Bacon C.M., et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 597–606.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.021
 80. Sebire N.J., Haselden S., Malone M., et al. Isolated EBV lymphoproliferative disease in a child with Wiskott-Aldrich syndrome manifesting as cutaneous lymphomatoid granulomatosis and responsive to anti-CD20 immunotherapy. *J Clin Pathol* 2003; 56 (7): 555–7. DOI: 10.1136/jcp.56.7.555
 81. Neven B., Pérot P., Bruneau J., et al. Cutaneous and Visceral Chronic Granulomatous Disease Triggered by a Rubella Virus Vaccine Strain in Children With Primary Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (1): 83–6.
 82. Bodemer C., Sauvage V., Mahlaoui N., et al. Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (10): O656–63.
 83. Neven B., Pérot P., Bruneau J., et al. Cutaneous and visceral chronic granulomatous disease triggered by a rubella virus vaccine strain in children with primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (1): 83–6.
 84. Buchbinder D., Hauck F., Albert M.H., et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol* 2019; 39: 81–9.
 85. Perelygina L., Plotkin S., Russo P., et al. Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (5): 1436–9.e11.
 86. Perelygina L., Chen M.H., Suppiah S., et al. Infectious vaccine-derived rubella viruses emerge, persist, and evolve in cutaneous granulomas of children with primary immunodeficiencies. *PLoS Pathog* 2019; 15 (10): e1008080.
 87. Barkai G., Somech R., Stauber T., et al. Bacille Calmette-Guérin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Infect Dis (Lond)* 2019; 51 (8): 585–92. DOI: 10.1080/23744235.2019.1628354
 88. Laberko A., Yukhacheva D., Rodina Y., et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCR $\alpha\beta$ /CD19⁺ Depleted HSCT. *J Clin Immunol* 2020; 40 (4): 625–36. DOI: 10.1007/s10875-020-00774-x
 89. Franxman T.J., Howe L.E., Baker J.R. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2014; 34: 820–7. DOI: 10.1007/s10875-014-0079-3
 90. Boursiquot J.N., Gérard L., Malphettes M., et al. Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *J Clin Immunol* 2013; 33: 84–95. DOI: 10.1007/s10875-012-9778-9
 91. Vignesh P., Rawat A., Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immuno.* 2017; 52 (2): 287–303.
 92. Lin J.H., Liebhaber M., Roberts R.L., et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 878–82.
 93. Perelygina L., Hautala T., Seppänen M., et al. Inhibition of rubella virus replication by the broad-spectrum drug nitazoxanide in cell culture and in a patient with a primary immune deficiency. *Antiviral Res* 2017; 147: 58–66. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.09.019
 94. Perelygina L., Buchbinder D., Dorsey M.J., et al. Outcomes for Nitazoxanide Treatment in a Case Series of Patients with Primary Immunodeficiencies and Rubella Virus-Associated Granuloma. *J Clin Immunol* 2019; 39 (1): 112–7. DOI: 10.1007/s10875-019-0589-0

**ТЕЗИСЫ III РАБОЧЕГО СОВЕЩАНИЯ
АЛЛЕРГОЛОГОВ-ИММУНОЛОГОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ
И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ»**



Препараты моноклональных антител при аутоиммунных заболеваниях (вопросы безопасности)

Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов

ГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

В настоящее время лекарственные препараты моноклональных антител (МкАТ) по объему производства занимают на мировом фармацевтическом рынке второе место после вакцин. Клиническая эффективность использования препаратов МкАТ обусловлена высокой избирательностью и специфичностью их действия на определенные звенья патогенеза заболевания. При лечении воспалительных заболеваний аутоиммунной природы успешно применяются препараты МкАТ, направленные против провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-1, -6, -12, -17A, -23 и др.), определенных детерминант иммунокомпетентных клеток (CD20 В-лимфоциты) или, например, растворимого стимулятора В-лимфоцитов (BLyS, известного как BAFF и TNFSF13) и др. МкАТ в минимальной степени затрагивают процессы нормального функционирования иммунной системы, но обладают способностью сдерживать системные реакции воспаления за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, ингибции каскада реакций передачи сигнала и секреции других значимых цитокинов. Известно, что неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе хронизации иммунопатологического процесса и костной деструкции, в частности при ревматоидном и псориатическом артрите. Применение препаратов МкАТ в ряде случаев сопровождается развитием серьезных побочных реакций. Возможно развитие инфузионных и аллергических реакций, неконтролируемой иммуносупрессии, что приводит к инфекционным осложнениям или активации опухолевого процесса, снижению или потере терапевтической эффективности препарата. Механизмы, лежащие в основе проявления побочных реакций, также как и причины их развития, многообразны. Особого внимания требуют реакции, обусловленные вклю-

чением механизмов, ведущих к усилению биологического эффекта, который не может в достаточной степени контролироваться физиологическим механизмом за счет обратной связи. При разработке новых препаратов требует внимания оценка возможности развития синдрома так называемого цитокинового шторма, который характеризуется неконтролируемым высвобождением ряда провоспалительных цитокинов. Значительные проблемы безопасности применения препаратов МкАТ связаны с проявлением «нежелательной» иммуногенности, поскольку они имеют белковую природу и требуют длительного назначения. Все факторы риска развития иммунного ответа должны быть выявлены и подтверждены на этапах доклинических и клинических исследований и учтены на пострегистрационном этапе наблюдения в плане выполнения фармаконадзора за применением препарата. Доклинические исследования иммуногенности малоинформативны в отношении прогностической значимости для клиники. Только опыт клинического применения препаратов МкАТ и оценка их иммуногенности позволяют установить иммуногенный потенциал препарата и корреляционную зависимость выраженности клинических проявлений от интенсивности и направленности иммунного ответа. Важен выбор методик для скрининговых и подтверждающих исследований, сроки отбора образцов, поскольку возможно искажение результатов исследования за счет интерференции присутствующим в исследуемых образцах лекарственным препаратом. При оценке иммуногенности препаратов на этапе клинической разработки оптимальным является одновременное определение уровня антител, оценка параметров фармакокинетики и фармакодинамики, профиля эффективности и безопасности на протяжении повторных курсов лечения. Вопросы безопасности применения препаратов МкАТ крайне актуальны.

Первичные иммунодефициты. Результаты клинического наблюдения

Т.У. Арипова, Г.С. Джамбекова, А.А. Исмаилова

Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент

С момента первых сообщений о пациентах с врожденными нарушениями иммунного ответа в середине прошлого века первичные иммунодефициты (ПИД) стали объектом активного внимания ученых и практикующих врачей. В связи с этим в мире была создана научная группа Всемирной организации здравоохранения по разработке классификации врожденных дефектов иммунитета. Так, на базе различных лечебных учреждений создавались исследовательские научные группы и клинические отделения по изучению данной патологии. В литературе видно, что описывались новые формы, формировались континентальные и национальные регистры ПИД.

В Узбекистане также сформирована рабочая группа по созданию регистра ПИД с включением исследователей-иммунологов, практикующих врачей-педиатров, что послужило фундаментом для начала клинического выявления детей с подозрением на ПИД, создания протоколов иммунодиагностики, лечения и динамического наблюдения за иммунокомпрометированными пациентами в Республике Узбекистан.

В целях оптимизации выявления детей с ПИД и проведения иммунодиагностики для практикующих врачей-педиатров были проведены семинары

и школы для ознакомления с основными клиническими и анамнестическими критериями выявления ПИД в нашем регионе. Следует отметить, что объем проведения иммунодиагностики при подозрении ПИД определялся комплексом прежде всего клинико-анамнестических данных. Таким образом, появилась возможность выявления детей с подозрением на ПИД и проведения иммунологических исследований, благодаря которым были выявлены дети с различными клиническими симптомами, характерными для ПИД. Следует отметить, что данные дети взяты на учет иммунологов, которые проводят клиническое наблюдение на фоне применения иммуноглобулиновой терапии. Наличие государственной регистрации иммуноглобулинового препарата Октагам дает возможность проведения терапии и клинического наблюдения в динамике. По нашим незначительным данным, ведущим методом диагностики ПИД является клинико-анамнестический, который дает возможность выявления детей с подозрением на ПИД и проведения своевременной терапии, что улучшило состояние пациентов: снизилась частота инфекционных заболеваний и их осложнений, а также появилась возможность у детей посещать общественные заведения.

Клинико-эпидемиологическая картина первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае

Л.Ю. Барычева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Одним из основных инструментов для систематизации данных о первичных иммунодефицитах (ПИД) в мире считается создание регистров, являющихся платформой для эпидемиологического анализа, идентификации новых генов, разработки диагностических и терапевтических стратегий. Этнические и географические различия многонациональной России могут существенно влиять на частоту и структуру ПИД, поэтому региональные эпидемиологические данные представляют значительный интерес.

В период с 2009 г. по июль 2020 г. в Ставропольском крае (СК) зарегистрировано 88 пациентов с ПИД. На конец июля 2020 г. 79 (87,4%) пациентов живы, 6 (6,9%) умерли, 3 (3,4%) потеряны для наблюдения. Минимальная распространенность ПИД в СК рассчитана как 3,1 на 100 000 населения. Соотношение пациентов женского и мужского пола составило 1:2,03. В когорте живых пациентов с ПИД преобладают дети – 59 (74,7%), в группу взрослых больных входит 20 (25,3%) человек. Медиана возраста педиатрической когорты регистра

СК – 7 лет (3 месяца; 17 лет), взрослых пациентов – 26 (18; 74) лет.

Основные группы ПИД представлены 27 нозологическими формами. Наиболее частыми являются дефекты гуморального звена (44,3%), на втором месте по распространенности находятся комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями – 15,9%, на третьем – нарушения фагоцитоза (10,2%), на четвертом – аутовоспалительные заболевания и дефекты системы комплемента, представленные в равных долях – 8%, на пятом – комбинированные иммунодефициты (6,8%) и нарушения иммунной регуляции (4,5%). На долю неуточненных ПИД приходится 2,3%.

У пациентов всех групп имела место существенная задержка постановки диагноза, которая колебалась от 2 до 10 мес у пациентов с комбинированными иммунодефицитами, от 5 мес до 3 лет у больных с дефектами иммунной регуляции, от 2 мес до 3 лет при аутовоспалительных заболеваниях, до 10 лет при дефектах фагоцитоза и до 50 лет у взрослых больных с нарушениями в системе компле-

мента. Медиана задержки постановки диагноза ПИД в СК составила 2,9 (0; 51) года. У детей заболевания диагностировались быстрее (медиана – 2,6 года), чем у взрослых (медиана – 3,5 года) ($p < 0,001$).

Генетическое исследование проведено у 45,5% пациентов, молекулярно-генетический диагноз установлен в 38,6% случаев, что составило 85% от числа протестированных. Радикальная иммунореconstructивная терапия в виде трансплантации гемопоэтических клеток осуществлена у 10 (11,4%) детей. В заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов из 79 живых пациентов нуждаются 23 (29,1%) человека. Регулярно получают лечение 16 (20,2%) больных. У 5 взрослых пациентов заместительная терапия проводится нерегулярно. Двое детей не получают лечение в связи с отказом родителей. Непрерывная профилактическая противомикробная терапия проводится у 17,7% пациентов. Заместительную терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором получают 6 (7,6%) пациентов, C1-ингибитором – 4 (5%), таргетную антицитокиновую терапию – 7 (8,9%), колхицин – 3 (3,8%) больных.

Клинико-эпидемиологические особенности аутовоспалительных заболеваний в Республике Крым: описание серии случаев

О.В. Жогова¹, М.М. Костик², Н.В. Лагунова¹

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Наиболее часто встречающееся среди аутовоспалительных заболеваний – семейная средиземноморская лихорадка (FMF). Это моногенное аутовоспалительное заболевание с высокой распространенностью в некоторых странах. Носителями гена *MEFV*, вызывающего средиземноморскую лихорадку, являются следующие национальности: евреи, армяне, турки, арабийцы и другие национальности со средиземноморским происхождением. Крымские татары – одна из наций, населяющих полуостров Крым. Процесс формирования этноса, который впоследствии получил название «крымские татары», был долгим, сложным и многоплановым. В его формировании приняли участие тюркоязычные (потомки турков, печенегов, половцев, ордынцев и др.) и нетюркоязычные народы (потомки готоалан, греков, армян и др.). До 2016 г. не было данных о распределении FMF в Крыму. Первые 23 новых

случая FMF были диагностированы за последние 4 года, 11 случаев носят семейный характер (7 детей из одной семьи, 2 сестры из другой семьи и 2 сестры из третьей семьи).

Шесть детей с редкими аутовоспалительными заболеваниями: 3 детей с CAPS-синдромом: 1 – армянской национальности, 1 – славянской национальности, 1 – крымско-татарской национальности с *NLRP-12* (неполная мутация), 1 ребенок крымско-татарской национальности с HIDS-синдромом (дефицит мевалонаткиназы), 1 ребенок крымско-татарской национальности с DADA-2-синдромом, 2 детей с интерферопатиями: славянской национальности с синдромом CANDLE и крымско-татарской национальности с синдромом SAVI.

В Крыму выявлена наибольшая частота встречаемости аутовоспалительных заболеваний среди крымско-татарского населения – 76% среди всех

аутовоспалительных заболеваний и 78% среди FMF (в группе исследуемых).

По сравнению с литературными данными дебют FMF более ранний (до 2 лет), большая частота лихорадки с суставным синдромом (100%), менее часто – развитие перитонитов (50%).

Большая частота встречаемости пациентов, имеющих клинические проявления FMF с гетерозиготными мутациями в гене *MEFV* (88%) в сравнении с литературными данными.

Большее число пациентов с неэффективностью и/или непереносимостью терапии колхицином, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (50%).

Выводы: 1. У крымско-татарского населения имеются особенности течения FMF, не описанные

ранее в литературе, среди других этнических групп:

– преобладают гетерозиготные носители мутации, в клинической картине доминируют лихорадка и артрит;

– отмечена высокая доля пациентов, получающих терапию ГИБП из-за неэффективности колхицинол-терапии.

2. FMF распространена в популяции крымских татар. Выявлено 13% из 140 человек здоровых взрослых добровольцев – бессимптомные носители мутации гена *MEFV*.

3. Требуются дальнейшие исследования для изучения особенностей аутовоспалительных заболеваний и FMF, в частности, в популяции крымских татар.

Опыт работы иммунологической службы многопрофильного стационара

Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, З.Р. Хаматдинова, Г.А. Давлетбаева

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

С тановление иммунологической службы в Республике Башкортостан (РБ) неразрывно связано с именем профессора Р.М. Хайруллиной, которая в 1996 г. на базе Республиканской детской клинической больницы (РДКБ) г. Уфы организовала иммунологическую лабораторию с отделением клинической иммунологии. Многолетняя практика показала, что функционирование клинико-лабораторного подразделения, где в едином тандеме работают врач, лаборант и клинический иммунолог, позволяет максимально раскрыть возможности иммунологических тестов и осуществлять активный и плодотворный поиск пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД).

В лаборатории проводятся тесты первого и второго уровня (состав и размер циркулирующих иммунных комплексов, иммунофенотипирование лимфоцитов, ДНК-цитометрия, типирование лейкозов, лекарственный мониторинг, определение аутоиммунных маркеров, оценка инфекционного, гормонального статуса). Клинические иммунологи ведут амбулаторный и диспансерный прием больных, консультируют в 23 отделениях стационара РДКБ и других клиниках города, участвуют в общих обходах и консилиумах, на базе аллергологического отделения проводят лечение пациентов с ПИД.

Интерпретация результатов иммунологического обследования осуществляется с учетом жалоб,

анамнеза, соматического статуса ребенка, что позволяет оценить адекватность иммунного ответа, клинико-иммунологический параллелизм, верифицировать диагноз и определить тактику лечения. Широко используются в практике очные и заочные консультации с федеральными центрами.

К марту 2020 г. Региональный регистр ПИД включал 214 больных, из них 43 пациента наблюдаются во взрослой сети, умерло 16 больных. В нозологической структуре значительную долю занимают дефекты гуморального звена в связи с высокой выявляемостью прежде всего селективного дефицита IgA, что обусловлено широким охватом скрининговым иммунологическим обследованием на базе нашей клиники.

За 2019 г. выявлено 74 новых случая ПИД: 12 пациентов с различными формами ПИД (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, общая вариабельная иммунная недостаточность, синдромы Вискотта–Олдрича, Диджорджи, Швахмана–Даймонда, тяжелый комбинированный иммунодефицит неуточненный), 3 ребенка с PFAFA и 59 – с селективным дефицитом IgA (slgA).

На диспансерном учете состоят 57 детей с различными формами ПИД (без учета slgA). В пожизненной заместительной терапии нуждаются 22 ребенка. В рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи на базе аллергологиче-

ского отделения проводится терапия внутривенными иммуноглобулинами в «режиме насыщения» для пациентов с дефектами антителообразования, амбулаторно-антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, а также таргетная терапия сиролimusом, руксолитинибом, ритуксимабом, абатацептом. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в федеральных центрах проведена 13 больным с ПИД, 7 пациентов умерло.

Отличительными особенностями Регионального регистра РБ являются: отсутствие больных с синдромом Ниймиген; семейные случаи ПИД (агаммаглобулинемия, синдром Луи–Бар, хроническая гранулематозная болезнь, наследственный ангиоотек); случай агаммаглобулинемии, верифи-

цированный у девочки, и наличие 2 детей с IgG4-ассоциированным синдромом.

Дальнейшее совершенствование иммунологической помощи детскому населению РБ мы видим в повышении информированности врачей о ПИД, внедрении новых методов прижизненной и постмортальной диагностики ПИД, расширении спектра генетических исследований в условиях Медико-генетического центра г. Уфы. Перспективы развития иммунологической службы в РБ непосредственно связаны со строительством и открытием в ближайшие годы Регионального онкогематологического центра на базе РДКБ г. Уфы, где запланировано отделение клинической иммунологии.

Иммуногенность квадριвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа у здоровых лиц и больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью

А.М. Костинова

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва

Грипп – острое респираторное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, которым ежегодно инфицируется до 15% населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от 290 000 до 650 000 человек умирают от гриппа и его осложнений, возникающих преимущественно у лиц, представляющих собой группы риска.

В связи с тем, что несовпадение циркулирующего в популяции штамма вируса гриппа типа В с вакцинной линией наблюдается в 50% случаев, снижая тем самым эффективность вакцинации, в 2012 г. ВОЗ было рекомендовано для улучшения защиты от гриппа создание новых четырехвалентных вакцин, которые включают обе линии вируса гриппа типа В (Ямагата и Виктория).

Длительное время считалось, что для пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), в том числе и с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), вакцинация небезопасна, существует риск развития вакциноассоциированных осложнений. Однако в настоящее время с разработкой широкого спектра инактивированных вакцин, которые не могут представлять угрозы здоровью, встает вопрос об их эффективности и способности синтезировать специфические антитела больными,

а, следовательно, и формировать защитный иммунитет против вводимого антигена. Положительный эффект от вакцинации возможен за счет активации клеточного звена иммунитета, а также остаточной способности к формированию специфических противовирусных антител. Учитывая, что у пациентов с ПИД возникает необходимость повышения эффективности вакцин, которые должны активировать все звенья иммунной системы, адьювантные вакцины, исходя из имеющихся немногочисленных данных литературы, предпочтительны.

В связи с этим на базе отделения иммунопатологии взрослых клиники «ГНЦ «Институт иммунологии» и НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова было начато исследование влияния четырехвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины против гриппа на эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с наиболее часто встречающимся дефектом – поражением гуморального звена иммунитета – ОВИН. Исследуемой вакциной был Гриппол квадριвалент, в которую для усиления иммуногенности, а также в целях уменьшения количества вводимого антигена в качестве адьюванта был добавлен азоксимера бромид, известный как Полиоксидоний.

В сезон гриппа 2018–2019 гг. в исследовании приняли участие в качестве группы контроля 32 здоровых добровольца и 6 пациентов с ОВИН. Трудность набора большого числа больных была обусловлена необходимостью их стабильного состояния, при котором интервал в проведении регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) мог быть увеличен до 7 нед в осенне-зимний период, в связи с тем, что вакцинация проводилась через 4 нед после последнего введения ВВИГ и еще 3 нед требовалось для выдерживания минимальных сроков для формирования поствакцинальных антител. Также исключались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, требующей приема системных глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, с энтеропатией и подозрением на онкологические, лимфопролиферативные заболевания.

Впервые проведена оценка иммуногенности вакцины среди здоровых, исходя из доли серонегативных ($\leq 1:20$) и серопозитивных ($\geq 1:40$) участников до и после вакцинации в соответствии с последней редакцией Руководства по клинической оценке вакцин от 26 апреля 2018 г. Комитета по лекарственным средствам (The Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) для взрослых пациентов. Оценивался уровень сероконверсии, серопротекции и фактор сероконверсии у здоровых добровольцев. Эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с ОВИН из-за небольшого числа участников оценивалась индивидуально.

В группе изначально серопозитивных участников уровень серопротекции до вакцинации был 100% ко всем рассматриваемым штаммам. В поствакцинальном периоде он практически не менялся, оставаясь на уровне 95–100%. В группе изначально серонегативных исследуемых уровень серопротекции до вакцинации составил 0% ко всем штаммам, но через 1 мес после вакцинации отмечается статистически значимый прирост уровня серопротекции до 70% к штамму A/H1N1, 100% к штамму A/H3N2, 54% к штамму B/Колорадо и 75% к штамму B/Пхукет, что соответствует критерию эффективности CHMP (не менее 70%).

В группе изначально серонегативных пациентов уровень сероконверсии соответствует критерию эффективности по всем рассматриваемым штаммам. В группе изначально серопозитивных пациентов уровень сероконверсии через 1 мес после иммунизации составил 40% к штамму A/H1N1, также 40% к штамму A/H3N2, 43% к штамму B/Колорадо и 39%, что соответствует критерию эффективности CHMP (не менее 40%), за исключением штамма B/

Пхукет, где уровень сероконверсии на грани порогового значения 39%.

Фактор сероконверсии соответствует критериям эффективности CHMP в отношении всех рассматриваемых штаммов, независимо от изначального уровня серопротекции. Фактор сероконверсии выше в группе изначально серонегативных исследуемых по сравнению с серопозитивными в отношении штамма A/H3N2 (34,3 против 2,8) и B/Пхукет (5,9 против 2,8).

При индивидуальном анализе пре- и поствакцинальных уровней антител у пациентов с ОВИН у 3 из 6 отмечалось увеличение титра антител к A/H3N2 до 1:20, 1:40 и 1:80 (в 2, 4 и 8 раз соответственно); они также были обнаружены в 2/6 пробах крови через 3 мес и в 1/6 – через 3 нед после иммунизации. Для штамма A/H1N1 только у 1 пациента в поствакцинальном периоде через 3 мес наблюдалось увеличение титра антител в 2 раза по сравнению с исходным (1:20) и достигало защитного уровня (1:40).

На основании индивидуального анализа титра специфических антител у пациентов с ОВИН можно отметить, что в 3 из 6 случаев наблюдалось увеличение в ≥ 2 раза титра антител к линии гриппа типа B/Victoria (более того, у 1/6 рост антител составил 4 раза) через 3 мес после вакцинации, чего не наблюдалось при анализе крови через 3 нед. Это может указывать на необходимость исследования поствакцинальных антител к различным инфекциям у таких пациентов не ранее, чем через 4 нед после иммунизации. Однако титр защитных антител $\geq 1:40$ к штаммам 2 линий (Yamagata и Victoria) не был достигнут и составлял не более 1:20. Следует отметить, что для пациентов с ОВИН условным показателем эффективности вакцинации является повышение поствакцинального уровня антител в 2–4 раза по сравнению с уровнем до вакцинации. Таким образом, полученные результаты по оценке поствакцинального иммунитета с использованием четырехвалентной иммуноадьювантной вакцины свидетельствуют о том, что у 50% (3/6) пациентов с ОВИН наблюдается повышение титра антител к штамму A/H3N2 (на протективном уровне у 2/6 (33,3%) пациентов); к A/H1N1 – у 16,7% (1/6 больных) на защитном уровне; к B/Виктории – у 50% (3/6) пациентов наблюдается повышение титра антител без достижения защитного уровня; до B/Ямагата – повышения титров не обнаружено.

Значимых различий в показателях CD4, CD8, CD3, по нашим данным, получено не было. Как и различия в экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR) 3, 8, 9, чувствительных к вирусным детерминантам, между больными и здоровыми на гранулоцитах и лимфоцитах выявить

не удалось, это свидетельствует о том, что и их функции, и роль в формировании поствакцинального иммунного ответа у пациентов с ОВИН также сохранена.

Однако при сравнении исходных уровней экспрессии всех исследуемых TLR на моноцитах было обнаружено значительное (в 3–4 раза) увеличение экспрессии рецепторов у больных по сравнению со здоровыми, но уже через неделю отмечается рост показателей у здоровых и снижение у больных таким образом, что они находятся примерно в одних и тех же пределах, сохраняясь и через месяц, что может свидетельствовать о благоприятной роли азоксимера бромида в регуляции воспалительных процессов.

Таким образом, из-за использования различных лабораторных методов, типов исследуемых клеток, видов TLR и их лигандов в имеющемся небольшом количестве проведенных исследований трудно прийти к конкретному выводу о дефектах TLR и существенных изменениях уровня Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ОВИН. Несмотря на небольшую выборку пациентов с ОВИН впервые изучено применение четырехвалентной субъединичной адъювантной вакцины против гриппа и были получены в целом обнадеживающие результаты. Однако поиск новых схем вакцинации является предметом дальнейших исследований, равно как и эффективность бустеризации иммуноадъювантными вакцинами у пациентов с ОВИН.

Случаи хронической гранулематозной болезни в регистре первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае

Л.Т. Кубанова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – врожденный иммунодефицит, обусловленный мутацией генов, кодирующих NADPH-оксидазу, которая катализирует синтез активных форм кислорода, участвующих в лизисе антигена. Общая распространенность ХГБ в мире составляет около от 1:200 000. По данным Национального регистра первичных иммунодефицитов (ПИД), распространенность ХГБ в России составляет 1:1 100 000. Существуют X-сцепленная (мутация гена *CYBB*) и аутосомно-рецессивные (мутации *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* и *NCF4*) формы ХГБ. Изучается этиологическое значение дефицита протеина Eros (C17ORF62), участвующего в образовании гетеродимера gp91phox–p22phox. Манифестирует ХГБ с рождения или в раннем детстве БЦЖ-итом, гнойными лимфаденитами, основными клиническими проявлениями являются бактериальные и грибковые инфекции, гранулематозные поражения. П1, 14 лет. Заболевание манифестировало с рождения везикулопустулезом. Далее ежегодно переносил по 3–4 бактериальные инфекции: пневмонии, пиелонефриты, фурункулез, стафилодермия, гнойный гайморит, абсцессы подкожной жировой клетчатки, микозы, гнойный конъюнктивит, абсцесс печени. Длительно получал антибактериальную терапию. В 12 лет выяв-

лены 2 мутации в гене *CYBA*: делеция и миссенс. Назначена базисная противомикробная терапия, от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) родители отказались. П2, 9 лет. Дебют ХГБ в 3 мес – шигеллез, парапроктит. Далее по 3 бактериальные инфекции в год: парапроктит, лимфаденит, пневмонии, аденофлегмона. В 3 года выявлена делеция в гене *CYBB*. В 7 лет проведена ТГСК, донором стал родной брат. Приживление прошло успешно, сохраняется донорский химеризм по всем росткам кроветворения. Ребенок посещает школу, иммунизируется неживыми вакцинами. П3, 9 лет. Дебют ХГБ в 1 год, пневмония. За 1,5 года перенес 4 бактериальные инфекции: лимфаденит, гнойная ангина, абсцесс печени. В 2,5 года обнаружена дупликация в гене *CYBB*, принимал базисную противомикробную терапию. В 3 года проведена ТГСК от родного брата, в течение 5 лет сохраняется временный химеризм, были проявления реакции «трансплантат против хозяина». Запланирована повторная ТГСК. П4, 4 года. С рождения фурункулез, БЦЖ-ит, гнойные лимфадениты, деструктивные пневмонии, абсцессы подкожной жировой клетчатки. В 3 года выявлена миссенс-мутация гена *CYBB*. В 4 года проведена ТГСК от здорового брата. На данный момент состояние удовлетворительное, продолжается иммуносупрессивная терапия. П5,

3 года. Младший брат П.Т. Родился с аномалиями развития. ХГБ дебютировала с 2 месяцев характерными бактериальными инфекциями, в том числе деструктивными пневмониями, в 6 месяцев обнаружена идентичная П.Т. мутация. В 2 года выявлен

синдром Клайнфельтера. В 2,5 года проведена ТГСК от здорового брата. Через 2 мес развилась полиорганная недостаточность, предполагается посттрансплантационная тромботическая микроангиопатия.

Синдром Фишера–Эванса у детей: анализ данных Центра

Ж.А. Кузьмина, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – это редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся комбинацией аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и иммунной тромбоцитопении (ИТП), которые могут развиваться одновременно или последовательно, иногда сочетаются с иммунной нейтропенией (Evans et al., 1951). По определению является диагнозом исключения.

СФЭ классифицируют на первичный, истинно идиопатический и вторичный. Чаще всего у детей описывают развитие вторичного СФЭ на фоне первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), таких как аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), а также системные аутоиммунные заболевания. С улучшением возможностей диагностики с каждым годом описывают все больше новых ПИДС, на фоне которых могут развиваться иммунные цитопении, в том числе СФЭ.

Мы проанализировали ретроспективно пациентов до 18 лет, обращавшихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 2012 по 2019 г. с направляющим клиническим диагнозом «синдром Фишера–Эванса». Был проведен анализ медицинской документации, а также выполнено генетическое обследование пациентов в целях поиска основного заболевания.

Всего было отобрано для анализа 54 пациента, медиана возраста дебюта заболевания (первичной цитопении) составила 5 лет (от 0 месяцев до 16 лет), соотношение по полу м:ж среди всех пациентов составило 28:26 (1:1,07), умерло 6 (11,1%) пациентов.

По результатам обследования пациенты были разделены на 2 группы – первичный СФЭ ($n = 12$; 22,2%) и вторичный СФЭ ($n = 39$; 72,2%). В группе вторичного СФЭ по результатам были диагностированы различные ПИДС. У 3 (5,6%) пациентов была выявлена тромботическая тромбоцитопеническая

пурпура (ТТП), скрывавшаяся под «маской» СФЭ.

Пациенты с вторичным СФЭ дебютировали в более младшем возрасте (медиана 4,5 года, от 2 месяцев до 12 лет). Медиана возраста дебюта среди пациентов с первичным СФЭ составила 8 лет (от 7 месяцев до 16 лет). Распределение по полу в обеих группах составило 1:1.

В обеих группах пациенты чаще дебютировали с изолированной цитопенией, однако одновременное развитие АИГА и ИТП чаще наблюдалось в группе вторичного СФЭ (33,3% среди вторичного и 8,3% среди первичного СФЭ). Только в группе вторичного СФЭ наблюдался дебют с трехростковой цитопенией (9,8%). Всего нейтропения встречалась при вторичном СФЭ у 30,8% пациентов.

Присоединение второй цитопении в обеих группах происходило в среднем через одинаковый промежуток времени (медиана 2 года 3 мес при первичном СФЭ и 2 года при вторичном СФЭ).

Смертность среди всех пациентов с СФЭ составила 9,8% ($n = 5$). В группе первичного СФЭ смертность оказалась несколько выше (16,7%), чем при вторичном СФЭ (7,7%).

Положительную прямую пробу Кумбса имели 90,7% пациентов. В основном определялись IgG, также у части пациентов обнаруживались IgA, компоненты комплемента C3d. Отрицательный результат был у 5 пациентов: у 3 – с врожденной ТТП, у 1 – с вторичным СФЭ и у 1 – с первичным СФЭ.

Все пациенты с СФЭ в нашем исследовании в качестве терапии первой линии получали глюкокортикостероиды (ГКС) и/или внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в монотерапии или в комбинации.

В группе вторичного СФЭ терапия ГКС оказалась неэффективной в 13,6% (3/22) случаев, в 31,8% ($n = 7$) развилась стероидзависимость, ответили на терапию 54,6% ($n = 12$). В группе первичного СФЭ ответ наблюдался чаще, в 66,7% (6/9) случаев.

Монолечение ВВИГ была неэффективной в группе вторичного СФЭ в 50% (5/10) случаев. В группе первичного СФЭ 2 пациента имели ответ на ВВИГ (при изолированной ИТП).

Не ответили на комбинацию ГКС и ВВИГ 7% пациентов с вторичным СФЭ (1/14 пациентов); 21,4% (3/14) оказались зависимы от ГКС и ответили 71,4% (10/14). В группе первичного СФЭ ответили 75% (6/8 пациентов).

Эффективность первичной терапии оказалась несколько выше в группе первичного СФЭ, соответственно, меньшее число пациентов потребовали терапии последующих линий (75%), при вторичном СФЭ – 94%.

Последующая терапия чаще всего включала ритуксимаб (эффективность в группе вторичного и первичного СФЭ составила 75%), микофенолата мофетил (ММФ) (эффективность в группе вторичного СФЭ составила 90,9%, в группе первичного СФЭ полный ответ составил 75% и 25% – частичный), сиролимус (эффективность 80%, получали только пациенты с вторичным СФЭ). Также применялись циклоспорин А (пациенты с вторичным СФЭ не ответили, с первичным СФЭ ответили 50%), агонисты рецептора тромбопоэтина (ответил 1 пациент с вторичным СФЭ и 1 – с первичным СФЭ), азатиоприн (2 из 3 пациентов с вторичным СФЭ не ответили). На терапию циклофосфамидом, даназолом и процедуру плазмафереза не ответил ни один пациент. Спленэктомия показала эффективность у 1 из 3 пациентов с вторичным СФЭ.

Часть пациентов получали комбинированную терапию. Наилучшие результаты показала комбинация ритуксимаб и ММФ (89% с вторичным СФЭ и 100% ($n = 2$) с первичным СФЭ ответили). В группе вторичного СФЭ также эффективно использовалась комбинация ритуксимаб и сиролимус (4 (80%) из 5 пациентов ответили).

На основании проведенного анализа можно сделать выводы. 1. СФЭ чаще дебютирует с изолированной цитопенией (ИТП или АИГА). 2. Иммунная нейтропения развивается в основном при вторичном СФЭ. 3. Около 70% случаев СФЭ являются вторичными, т. е. имеется предрасполагающий иммунный дефект и ПИДС, как этиология вторичного СФЭ. 4. Пациентам с отрицательной пробой Кумбса стоит включить в дифференциальную диагностику врожденную ТТП. 5. Не отмечено преобладание по полу среди обеих групп пациентов с СФЭ, однако дебют при вторичном СФЭ наблюдается в более раннем возрасте, нежели при первичном СФЭ. 6. Отмечена низкая эффективность первичной терапии ГКС и ВВИГ при СФЭ. 7. Наилучшую эффективность показала комбинация препаратов ритуксимаб и ММФ, что может быть предложено в качестве второй линии терапии для пациентов с СФЭ.

Таким образом, СФЭ представляет собой не просто сочетание иммунных цитопений, а симптом сложного состояния, дефекта иммунной системы с дисрегуляцией. Поиск подлежащего ПИДС при СФЭ важен для выбора тактики ведения пациента.

Ведение наследственного ангиоотека у взрослого пациента: клинический случай

Т.В. Латышева, И.А. Манто

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва

Наследственный ангиоотек (НАО) с дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) – очень редкое заболевание. Основные клинические симптомы НАО – это рецидивирующие ангиотеки (АО) различной локализации (периферические АО, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей), которые могут быть очень болезненными, приводить к временной утрате трудоспособности и даже к летальному исходу. «Золотым стандартом» диагностики НАО является двукратное исследование уровня С1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 мес. Характерно снижение уровня С1-ИНГ и/или его функциональной активности менее чем на 50% от нормы. АО при НАО не купируются стандартными препаратами

(системные глюкокортикостероиды (сГКС) и антигистаминными препаратами). В основе их терапии лежат 3 основных направления: долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование отеков. Долгосрочная профилактика предполагает постоянное применение препаратов. Ее основная задача – уменьшить частоту и интенсивность атак и минимизировать влияние заболевания на жизнь пациента. В настоящее время в России для долгосрочной профилактики доступны даназол, транексамовая кислота, прогестины, ингибитор С1-эстеразы человека.

В своей клинической практике мы сталкиваемся с необходимостью подбора препаратов для долго-

срочной профилактики детям и подросткам, которые являются наиболее незащищенной группой пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, так как им противопоказано использование даназола и прогестинов, а транексамовая кислота эффективна у очень небольшого числа пациентов. К счастью, необходимость в этом возникает ближе к подростковому возрасту, совсем маленькие пациенты редко нуждаются в постоянном приеме препаратов.

Ниже мы приведем клинический случай, описывающий подбор терапии пациентке Р. 2002 г. р., впервые поступившей в клинику Института иммунологии в возрасте 13 лет в 2015 г. с жалобами на рецидивирующие периферические АО преимущественно ладоней, стоп (беспокоят с 4 лет), а также АО лица. В 2007 г. (5 лет) была госпитализирована в хирургическое отделение с жалобами на боль в животе. Выполнена диагностическая лапароскопия, обнаружено большое количество свободной жидкости в брюшной полости. В 2015 г. (13 лет) впервые возник отек лица. С 13 лет отеки рецидивируют с периодичностью от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц, как правило, без видимой причины, сохраняются до 2–3 сут. Введение антигистаминных препаратов и сГКС – без эффекта. Из семейного анамнеза известно, что мать страдала рецидивирующими отеками различной локализации и умерла от отека гортани в 30 лет. У пациентки выявлено снижение С1-ИНГ 5,2 мг/дл (15–35), функциональной активности С1-ИНГ 19% (70–130), С4-комплемента 0,038 г/л (0,2–0,5). Кроме того, при молекулярно-генетическом исследовании в гене *SERPING1*, в экзоне 5 была обнаружена патогенная мутация с.808A>C (p.Thr270Pro) в гетерозиготном состоянии. Пациентке был установлен диагноз НАО с дефицитом С1-ИНГ (I тип).

Учитывая высокую частоту АО и их негативное влияние на жизнь пациентки, было принято решение о необходимости подбора препарата для долгосрочной профилактики АО. Принимая во внимание возраст пациентки, даназол и прогестины не рассматривались. Также из-за того, что пациентка

проживала далеко от ближайшего медицинского учреждения, на первом этапе подбора терапии было решено отказаться от назначения Беринерта. Пациентке была назначена транексамовая кислота в дозе 3 г/сут. Через 6 мес был оценен эффект от назначенной терапии: эффекта не отмечено. В связи с чем пациентке был назначен Беринерт в дозе 20 МЕ/кг 2 раза в неделю. Данную терапию пациентка продолжает получать в течение последующих 4 лет. На фоне терапии отеки не рецидивируют даже во время проведения стоматологических вмешательств и экзаменов. Так как в процессе взросления вес пациентки постоянно увеличивался, необходимая доза препарата также динамически менялась. В последнее время (в связи с более благоприятным течением заболевания) пациентка переведена на режим 20 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю, без снижения эффективности терапии.

В данном клиническом случае изначальное назначение транексамовой кислоты было продиктовано желанием избежать назначения препарата для внутривенного введения 2 раза в неделю. Так как, во-первых, пациентка проживает в месте, удаленном от медицинского учреждения, где могли бы осуществляться инъекции, а во-вторых, сама пациентка и ее родственники высказали свои опасения по данному поводу. В связи с тем, что транексамовая кислота оказалась неэффективна, а назначение даназола и прогестинов было признано нежелательным для девочки-подростка 14 лет, единственным препаратом выбора стал Беринерт, который позволил полностью взять заболевание под контроль. Учитывая, что пациентка достигла взрослого возраста, планируется консультация гинеколога для решения вопроса о возможности начала терапии прогестинами. Кроме того, так как Беринерт переназначен для самостоятельного использования, планируется обучение пациентки технике самостоятельного введения препарата. Таким образом, долгосрочная терапия должна подбираться индивидуально и регулярно пересматриваться в зависимости от потребностей пациента.

Место таргетной терапии при лечении осложнений первичных иммунодефицитов

Ж.Л. Романова

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Осложнения первичных иммунодефицитов (ПИД), в том числе и общей вариабельной недостаточности (ОВИН) включают в себя

не только инфекции, но и симптомы, связанные с лимфопролиферацией и иммунной дисрегуляцией. Под наблюдением находилась пациентка А.,

1992 г. р. Диагноз: ПИД. ОВИН. Заболевание манифестировало в возрасте 11 лет инфекционным синдромом: фурункулез, остеомиелит, лимфаденит, рецидивирующий герпес. Диагноз ПИД установлен в 15 лет в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Назначена заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, на фоне которой состояние стабилизировалось. С 2011 по 2015 г. заместительную терапию по месту жительства получала нерегулярно. В июле 2015 г. заметила появление опухолевидного образования в левом подреберье, стали беспокоить боли в этой области. При обследовании выявлены спленомегалия, лимфаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов и средостения, признаки гранулематозно-лимфоцитарной интерстициальной болезни легких, реактивация вируса Эпштейн–Барр (ВЭБ). Консультация гематолога: данных за системное заболевание крови не получено. Показаний к проведению спленэктомии нет. После дополнительного обследования в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России поставлен диагноз: ПИД: ОВИН. Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких, стадия ремиссии. Лимфаденопатия средостения, забрюшинных и шейно-надключичных лимфатических узлов. Спленомегалия. Хроническая ВЭБ-инфекция, реактивация. В качестве таргетной терапии назначен ритуксимаб, регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами. Лечение проводилось в течение 2 лет. На фоне терапии отмечалась положительная динамика интерстициального

процесса в легких, уменьшились размеры селезенки, лимфатических узлов. Введение ритуксимаба было прекращено. Через 6 мес пациентка стала отмечать периодически возникающую боль в области левого подреберья, чувство тяжести. По результатам проведенного обследования вновь отмечалось увеличение размеров селезенки. Компьютерная томография органов грудной клетки – без инфильтративных и очаговых изменений. Повторно консультирована в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Учитывая явления спленомегалии, имеющуюся патологию бронхолегочной системы, отсутствие лимфопролиферативного процесса, рекомендовано продолжить таргетную терапию ритуксимабом на фоне регулярной инфузии внутривенного иммуноглобулина. В настоящее время проводится лечение с удовлетворительным клинико-лабораторным эффектом. Учитывая анамнез пациентки А., клиническую картину, можно предположить, что при отсутствии регулярной заместительной терапии, низкой концентрации иммуноглобулина G в периферической крови, возможно, возрастает риск осложнений ОВИН. При развитии реактивной гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани и лимфоидной ткани селезенки терапия ритуксимабом позволяет подавить лимфопролиферацию и является профилактикой пневмофиброза и прогрессивной потери функции легких, приводит к регрессии иммунных осложнений, улучшению состояния и качества жизни пациентов.

Применение посттрансплантационного циклофосфамида при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Опыт Российской детской клинической больницы

Е.В. Скоробогатова, Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанскова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, А.А. Светачева, О.Л. Благоданова, Ю.В. Николаева, О.А. Филина

Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Опыт использования посттрансплантационного циклофосфамида (ЦФ) в контексте гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточ-

стью (ТКИН) в настоящее время ограничен. В целом несмотря на удовлетворительные результаты ТГСК с аппаратной деплецией в нашем Центре, когда метод показал свою эффективность, после его применения отмечены длительные сроки госпитализации

пациентов в условиях отделения трансплантации костного мозга. Кроме того, при применении TcR $\alpha\beta$ /CD19⁺-деплеции трансплантата отмечен высокий риск (> 50%) активации вирусной инфекции – цитомегаловирусной (ЦМВ) и аденовирусной (АДВ). В настоящее время по-прежнему остается большой проблемой поздняя диагностика ТКИН – пациенты поступают в отделение в крайне тяжелом соматическом, инфекционном статусе. Практически у каждого диагностируются пневмония, энтероколит, нутритивная недостаточность. У пациентов с тяжелыми формами инфекционных осложнений необходимо обеспечить более быструю иммунореконституцию. Накопленный положительный опыт использования посттрансплантационного ЦФ при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с другими нозологиями явился одной из предпосылок к использованию этого метода при ТКИН. Также предполагалось, что у пациентов с ТКИН с предшествующим материнским химеризмом возможна большая толерантность к использованию неманипулированного костного мозга от матери.

Наш опыт применения посттрансплантационного ЦФ ориентирован на 4 пациентов, которым ТГСК была проведена в возрасте от 7 до 11 месяцев. Максимальный период наблюдения – 29 мес. У 2 пациентов до трансплантации отмечалось приживание материнских лимфоцитов, что было документировано наличием дополнительного гаплотипа при HLA-типировании. При поступлении в отделение трансплантации костного мозга у всех 4 пациентов отмечались полиэтиологические инфекционные осложнения: у всех документирована пневмония, дыхательная недостаточность (ДН). На фоне тяжелого энтероколита у всех пациентов отмечалась нутритивная недостаточность. Инициальные характеристики пациентов представлены в таблице.

В результате микробиологического скрининга у пациентов выявлено наличие различных возбудителей из очагов инфекции: *Mycobacterium bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, АДВ, ЦМВ, ротавирус и др.

Режимы кондиционирования у 2 пациентов включали треосульфан 36 г/м², флударабин 150 мг/м², мелфалан 100 мг/м², и у 2 пациентов только треосульфан 36 г/м² и флударабин 150 мг/м². Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала: ритуксимаб (в день –1) 375 мг/м², ЦФ 100 мг/кг суммарно (в дни +3 и +4), циклоспорин А, мофетила микофенолат (с дня +5), у пациентов №3 и №4 добавлены тоцилизумаб (в дни –1, +14, +34) и абатацепт (в дни –1, +6, +14, +22) для профилактики и терапии гипериммунных реакций. Донорами костного мозга во всех случаях являлись гаплоидентичные матери. Средняя клеточность трансплантата составила: CD34⁺ 12,4 × 10⁶/кг (10,8–15,0 × 10⁶/кг), CD3⁺ 1,1 × 10⁸/кг (1,0–1,3 × 10⁸/кг).

Восстановление лейкопоза было зафиксировано в среднем на день +20 (дни 18–22), восстановление тромбоцитопоза на день +33 (дни 25–40). Посттрансплантационный период осложнился развитием системного воспалительного синдрома у 3 пациентов (у 1 – БЦЖ-ассоциированный воспалительный синдром). РТПХ > II стадии диагностирована у 1 из 4 пациентов: РТПХ I стадии (кожная форма I – II стадии) – у 2 пациентов, III стадии (кожная форма II–III стадии, интестинальная II–III стадии, печеночная II стадии) – у 1. Геморрагический цистит I стадии развился у 1 пациента, орофарингеальный мукозит I стадии – у всех 4 пациентов, тромботическая микроангиопатия – у 1 пациента.

Все 4 пациента с ТКИН, получившие посттрансплантационный ЦФ, после гаплоидентичной ТГСК живы и у всех сохраняется полный донорский линейный химеризм не менее 99% (период наблюдения 2, 18, 25 и 29 мес). Отмечено быстрое разрешение тяжелых инфекционных предтрансплантационных осложнений (на дни +28, +35, +38, +50), у 3 пациентов через год после ТГСК достигнута частичная иммунореконституция. Не выявлено развития ЦМВ-/АДВ-виремии после ТГСК. Срок стационарного лечения сократился в 1,5 раза (выписка на дни +87, +80, +150). Уровень трансплантационно-ассоциированной токсичности приемлемый: до III степени –

Таблица
Инициальные характеристики пациентов с ТКИН

Пациент	Пол	Возраст на момент ТГСК, месяцы	Масса тела на момент ТГСК, кг	Период наблюдения после ТГСК, месяцы	Вариант ТКИН	Приживание материнских лимфоцитов до ТГСК	Наличие ДН перед ТГСК	Степень тяжести энтероколита
1	Мужской	7	5,7	29	T-B ⁺ NK ⁺	–	I–II степень, SpO ₂ 94%	II
2	Женский	11	6,3	25	T-B ⁺ NK ⁺ , Omenn-like	+	III степень, SpO ₂ 77%	II
3	Мужской	8	7,7	18	T ⁺ B ⁺ NK ⁺	+	I степень, SpO ₂ 95%	I
4	Мужской	7	5	2	T-B ⁺ NK ⁺	–	0–I степень, SpO ₂ 98%	II

у 2 пациентов, до II степени – у 1, до I степени – у 1.

Применение посттрансплантационного ЦФ при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с ТКИН является эффективным методом терапии, позволяющим миними-

зировать трансплантационно-ассоциированные риски, и нуждается в дальнейшем изучении. Селективная иммуносупрессия (тоцилизумаб, абатацепт) – attractive опция для профилактики и лечения системного воспалительного синдрома у пациентов с ТКИН.

Роль образовательных программ в повышении выявляемости пациентов с первичными иммунодефицитами на территории Саратовской области

Л.В. Скучаева, Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко, И.В. Гамова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов

Важной проблемой современной клинической иммунологии является выявление пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД). Недостаточная информированность врачебного сообщества о клинических проявлениях ПИД, отсутствие четких эпидемиологических данных, отсутствие настороженности в отношении не только инфекционных, но и неинфекционных, аутоиммунных, лимфопролиферативных проявлений ПИД препятствуют ранней диагностике и, следовательно, своевременному лечению этой категории пациентов. За последние годы сделаны важные шаги для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с этой тяжелой иммунопатологией: утверждены Федеральные клинические рекомендации; благодаря усилиям Национальной ассоциации экспертов в области ПИД создается регистр больных; предлагаются новые методы раннего выявления ПИД. Однако в регионах работа по имплементации указанных важных документов проводится неравномерно. В качестве примера влияния образовательных программ на разрешение проблем больных с ПИД можно привести опыт Саратовского региона, где кафедра клинической иммунологии и аллергологии СГМУ им. В.И. Разумовского совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) разработала и внедрила курс интегрированных обучающих программ о ПИД и инициировала сбор информации о пациентах, имеющих настоящие признаки ПИД, от специалистов в области здравоохранения Саратовской области. Интеграция информации о таких больных в едином центре является ключевым фактором своевременной диагностики, лечения и улучшения качества жизни пациентов с ПИД. В настоящее время инноваци-

онные образовательные семинары и лекции, которые проводятся сотрудниками кафедры, предусматривают 3 профессиональные целевые группы: студенты выпускных курсов, врачи первичной медико-санитарной помощи и врачи-аллергологи-иммунологи. Об эффективности такого подхода свидетельствует динамика выявления пациентов с ПИД. На начало 2017 г. (до внедрения образовательных программ) число состоящих на учете пациентов с ПИД в Саратовском регионе составляло 10 человек, из которых 7 детей и 3 взрослых. Среди детей: агаммаглобулинемия ($n = 1$), гипер-IgE-синдром ($n = 2$), синдром PASLI ($n = 1$), синдром Диджорджи ($n = 1$), кожно-слизистый кандидоз ($n = 1$), наследственный ангиоотек ($n = 1$). В группе взрослых: общая вариабельная иммунная недостаточность ($n = 1$), наследственный ангиоотек ($n = 1$), селективный дефицит IgA ($n = 1$). Внедрение интегрированных образовательных программ для врачей общего профиля и специалистов в Саратовском регионе тесно связано с развитием сотрудничества с лабораториями ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» и других федеральных центров. За последние 6 мес при участии лаборатории иммунологии ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» проведен неонатальный скрининг с использованием ранней диагностики TREC и KREC. В рамках неонатального скрининга иммунокомпроментированных новорожденных у 3 из 10 обследованных детей выявлены нарушения в иммунном статусе. Внедрение интегрированных образовательных программ позволило повысить уровень выявляемости ПИД среди населения Саратовской области на 40%. Однако несмотря на достигнутые

успехи, принимая во внимание численность населения в регионе и данные распространенности ПИД, группа пациентов с диагностированными иммуно-

дефицитами остается малочисленной, что требует проведения дальнейшей активной работы.

Неоригинальные препараты моноклональных антител в терапии аутоиммунных заболеваний

А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, В.П. Бондарев, В.А. Меркулов

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Появление биотерапевтических (биотехнологических, генно-инженерных) препаратов является революционным шагом в практике лечения многих тяжелых хронических заболеваний, таких как аутоиммунные, наследственные, онкологические, инфекционные и др. Основным подходом, позволяющим снизить стоимость препаратов (соответственно, доступность лечения), является разработка неоригинальных (биоподобных, биоаналоговых) препаратов, и в настоящее время наблюдается неуклонный рост неоригинальных биотерапевтических препаратов. Учитывая особенности биотерапевтических препаратов (высокая молекулярная масса, многомерная конформационная структура белковой молекулы, гликозилирование и др.), для оценки их качества, эффективности и безопасности Европейским агентством по медицинским препаратам (EMA) с одобрения и при поддержке Всемирной организации здравоохранения были разработаны принципы biosimilars, регламентирующие разработку и регистрацию неоригинальных биотерапевтических препаратов. Принципы biosimilars были взяты за основу при разработке национальных требований многими странами (ЕС, США, Канада, Австралия, Япония, Южная Корея и др.). В то же время некоторые страны с неразвитой экономикой и развивающиеся страны (страны Латинской Америки и Азии, Китай, Индия и др.) считают, что требования biosimilars завышены и для регистрации неоригинальных препаратов достаточно использовать подходы, приближенные к требованиям для разработки дженериков. Препараты, зарегистрированные на основе данных упрощенных подходов, получили такие названия как intended copies, non-comparable biotherapeutic products и non-innovator. Применение биотерапевтических препаратов является новым направлением современной медицины, поэтому по

некоторым вопросам, касающимся их безопасности и эффективности, между специалистами разных стран отсутствует единое мнение. Например, в развитых странах, которые приняли принципы biosimilars, по-разному трактуются некоторые подходы, такие как присвоение непатентованного наименования препарата, вопросы экстраполяции и др. В частности, при регистрации первого биоподобного препарата инфликсимаба (Remsima® или Inflecta®), который применяется для лечения аутоиммунных артритов (ревматоидные и псориатические), болезни Крона и др., результаты сравнительной оценки эффективности и безопасности биоподобного и оригинального препаратов позволили зарегистрировать биоподобный препарат по всем показателям, утвержденным для оригинального препарата в EMA и FDA (США). В то же время для данного препарата в Канаде не были зарегистрированы такие показания, как лечение язвенного колита и болезни Крона. При регистрации следующего биоподобного препарата из группы анти-ФНО Solymbic (адалимумаб) EMA не было зарегистрировано показание для лечения полиартикулярного идиопатического артрита (утвержденное для оригинального препарата). А при регистрации биоподобных препаратов адалимумаба (Amjevita и Cyltezo) в США FDA не зарегистрировало показание для лечения болезни Крона у детей, утвержденное для оригинального препарата. Таким образом, повышенного внимания требуют вопросы применения неоригинальных препаратов, замены оригинального препарата на неоригинальный, вопросы регистрации указанной группы препаратов с учетом полноты проведенных сравнительных доклинических и клинических исследований и адекватной экстраполяции результатов исследований при наличии различных показаний для клинического применения.

Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний

М.Б. Хаджиева¹⁻³, Е.В. Калинина¹, Л.Е. Сальникова¹⁻³, А.А. Мухина¹, Н.Б. Кузьменко¹, А.Г. Румянцев¹, А.Ю. Щербина¹, С.С. Ларин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся нарушением того или иного механизма иммунной защиты. Число внехромосомных кольцевых структур ДНК TREC (T-cell recombination excision circle) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в периферической крови является косвенным признаком успешной V(D)J-рекомбинации и созревания T- и B-лимфоцитов в тимусе и костном мозге соответственно и используется для скрининга ПИДС у новорожденных. В настоящем исследовании было изучено определение TREC/KREC для постнатальной диагностики ПИДС.

Область стыковки 2 сигнальных последовательностей является мишенью для количественного определения TREC/KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для валидации анализа были сформированы 2 группы: 104 условно здоровых донора от 0 до 18 лет (медиана возраста 4,8 года) и 224 ребенка с лабораторно и генетически подтвержденным ПИДС (медиана возраста 5,7 года).

Были определены нормальные значения TREC/KREC для условно здоровых доноров различных возрастных категорий (таблица). Методом линейной регрессии показано достоверное снижение с

возрастом значений TREC ($R^2 = 0,194$, $p = 1,699E-06$) и KREC ($R^2 = 0,249$, $p = 4,248E-06$).

В группе с ПИДС выявлены заболевания с медленной значимостью TREC/KREC менее 10 копий на 100 000 клеток: T-B⁺ ТКИН, T-B⁻ ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия и синдром Ниймеген (для TREC); T-B⁻ ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Ниймеген, X-сцепленная агаммаглобулинемия (для KREC). Диагностическая значимость TREC/KREC в постнатальной диагностике ПИДС оценивалась методом ROC-анализа с учетом возраста. Самая высокая площадь под кривой (AUC) была зарегистрирована для TREC в группе с T-B⁻ ТКИН ($AUC = 0,897$ $0,939$ $0,981$) и для KREC в группе с T-B⁻ ТКИН ($AUC = 0,902$ $0,943$ $0,984$) и X-сцепленной агаммаглобулинемией ($AUC = 0,885$ $0,929$ $0,974$). Для TREC высокая диагностическая значимость ($AUC > 0,90$) отмечалась среди детей с T-B⁻ ТКИН, T-B⁺ ТКИН, атаксией-телеангиоэктазией и синдромом Ниймеген. В группе с синдромом Диджорджи TREC имел AUC более 0,88. Для KREC $AUC > 0,90$ зарегистрирована в группе T-BM ТКИН, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Ниймеген и X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Таким образом, определены референсные значения TREC/KREC для различных возрастных групп и выявлены ПИДС, для которых TREC и/или KREC обладают высокой диагностической значимостью.

Таблица
TREC/KREC в различных возрастных группах здоровых доноров

Возраст, годы (число доноров)	TREC на 100 000 клеток	KREC на 100 000 клеток
	медиана (10-й – 90-й перцентили)	
0–1 (n = 11)	2717,36 (1212,83–12602,67)	4663,96 (2157,54–20237,37)
1–2 (n = 10)	2581,61 (974,58–7988,63)	3981,06 (2134,04–11253,94)
2–6 (n = 53)	1662,79 (592,49–5339,33)	2078,20 (811,57–5205,42)
6–12 (n = 23)	666,19 (324,58–1775,18)	1053,10 (617,07–1887,67)
12–18 (n = 7)	452,50 (141,90–881,25)*	328,45 (180,38–464,77)*

Примечание. * – 25-й и 75-й перцентили.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0-10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи;

- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20-25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru