

4. Камоско М.М., Познович М.С. Консервативное лечение дисплазии тазобедренных суставов. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2014; 2 (4): 51–60.

5. Камоско М.М., Краснов А.И., Басков В.Е., Волошин С.Ю., Поздникин И.Ю., Барсуков Д.Б. Система лечения дисплазии тазобедренного сустава у детей. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2013; 1 (1): 26–35.

6. Волошин С.Ю. Комплексное функциональное лечение врожденного вывиха бедра у детей грудного возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.

7. Возницкая Т.Э. Опыт применения немедикаментозных методов реабилитации у детей с врожденной патологией тазобедренного сустава в комплексном лечении. Universum: Медицина и фармакология. 2017; 10 (43): 10–15.

8. Дьякова В.Н., Епифанцев А.В. Результаты комплексного лечения вывиха бедра у детей с неврологическим дефицитом. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 10 (1): 63–64.

9. Кралина С.Э. Дисплазия тазобедренного сустава.

Ранняя диагностика и консервативное лечение на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. Поликлиника. 2013; 5 (2): 152–155.

10. Lerman JA, Emans JB, Millis MB, Share J, Zurakowski D, Kasser JR. Early failure of Pavlik harness treatment for developmental hip dysplasia: clinical and ultrasound predictors. J. Pediatr. Orthop. 2001; 21 (3): 348–353.

11. Salas FÁ, Leeder PC. Hallazgos ultrasonográficos tempranos asociados a una falla tardía en el tratamiento de la displasia del desarrollo de la cadera con el arnés de Pavlik. Rev. Mex. Ortop. Ped. 2009; 11 (1): 29–34.

12. Поздникин И.Ю., Басков В.Е., Волошин С.Ю., Барсуков Д.Б., Краснов А.И. Ошибки диагностики и начала консервативного лечения детей с врожденным вывихом бедра. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2017; 5 (2): 42–51.

13. Van der Sluijs JA, De Gier L, Verbeke JI, Witbreuk MM, Pruys JE, van Royen BJ. Prolonged treatment with the Pavlik harness in infants with developmental dysplasia of the hip. J. Bone Joint. Surg. Br. 2009; 91 (8): 1090–1093.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-252-255

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-252-255>

А.Е. Щиголева, Я.П. Сулавко, П.В. Шумилов

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ ПОД МАСКОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА С ИНФАНТИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница, Москва, РФ



Манифестация болезни Крона (БК) в возрасте до 2 лет, сопровождающаяся тяжелым течением и ранним формированием перианального поражения, позволяет заподозрить моногенный (менделевский) характер заболевания. Моногенные заболевания, протекающие с клиникой воспалительного заболевания кишечника, в первую очередь представлены первичными иммунодефицитами (ПИД), в т.ч. дефектом сигнального пути интерлейкина 10 (ИЛ10). В статье представлен клинический случай инфантильной манифестации БК с поражением перианальной области у мальчика, рожденного от неродственного брака. С 4 месяцев у ребенка – примесь слизи в стуле, отставание в физическом развитии, рецидивирующие бактериальные инфекции. В 10 месяцев – формирование абсцесса перианальной области, в 11 месяцев – формирование двух параректальных свищей. Лабораторно – анемия (минимально Hb 42 г/л), выраженные воспалительные изменения (увеличение СОЭ до 50 мм/ч, СРБ 116 г/л), нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM. При эндоскопическом исследовании – тотальный эрозивный колит с формированием псевдополипов, фекальный кальпротектин 1553 мкг/г. С целью исключения ПИД данному ребенку было проведено полноэкзомное секвенирование, выявившее две гетерозиготные мутации в гене *IL10RA*: с.272A>G (p.Y91C), описанную у пациентов с дефектом сигнального пути ИЛ10, и с.742G>A (p.G248R), ранее не описанную в литературе, что позволило на основании результатов генетического исследования и клинической картины диагностировать ПИД: недостаточность рецептора ИЛ10.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, болезнь Крона, первичный иммунодефицит, недостаточность рецептора ИЛ10, полноэкзомное секвенирование.

Контактная информация:

Щиголева Анастасия Евгеньевна – асп. каф. госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница, отделение гастроэнтерологии
Адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (916) 785-32-54, E-mail: a.shchigoleva@yandex.ru
Статья поступила 26.06.18, принята к печати 28.12.18.

Contact Information:

Schigoleva Anastasia Evgenievna – postgraduate student of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University, separate structural unit Russian Children's Clinical Hospital, Gastroenterology Department
Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky prospekt, 117
Tel.: (916) 785-32-54, E-mail: a.shchigoleva@yandex.ru
Received on Jun. 26, 2018, submitted for publication on Dec. 28, 2018.

A.E. Schigoleva, Ya.P. Sulavko, P.V. Shumilov

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY UNDER THE GUISE OF CROHN'S DISEASE WITH INFANTILE ONSET

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

The manifestation of Crohn's disease at the age of up to 2 years, accompanied by severe course and early formation of perianal lesions, allows to suspect the monogenic (Mendelian) nature of the disease. Monogenic diseases occurring with the clinic of inflammatory bowel disease (IBD) are mostly represented by primary immunodeficiencies (PID) including a defect in interleukin 10 (IL10) signaling pathway. The article presents a clinical case of Crohn's disease infantile manifestation with perianal area lesion in a boy born in unrelated marriage. From 4 months the child had mucus admixture in the stool, physical development lag, recurrent bacterial infections. At 10 months – perianal area abscess formation, at 11 months – the formation of 2 adrectal fistulas. Laboratory diagnose – anemia (minimum Hb 42 g/l), pronounced inflammatory changes (accelerated ESR up to 50 mm/h, CRP 116 g/l), normal levels of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM. At endoscopic examination revealed total erosive colitis with pseudopolyps formation, fecal calprotectin – 1553 µg/g. In order to exclude PID for this child, full exome sequencing was performed, that revealed 2 heterozygous mutations in *IL10RA* gene: c.272A> G (p.Y91C) described in patients with a defect in IL10 signaling pathway, and c.742G> A (p.G248R), not previously described in the literature, which allowed, based on the results of genetic research and the clinical picture, to diagnose primary immunodeficiency: insufficiency of IL10 receptor.

Keywords: inflammatory bowel disease with a very early onset, Crohn's disease, primary immunodeficiency, insufficiency of IL10 receptor, full-exome sequencing.

Quote: A.E. Schigoleva, Ya.P. Sulavko, P.V. Shumilov. Primary immunodeficiency under the guise of Crohn's disease with infantile onset. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 252–255.

На 1-м году жизни манифестирует не более 1% от всех случаев воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1]. Внедрение в практику технологии секвенирования нового поколения позволило выделить в структуре ВЗК группу моногенных ВЗК-подобных заболеваний [2], представленную в основном первичными иммунодефицитами (ПИД) [3]. Течение ВЗК у этих пациентов, как правило, тяжелое и сопровождается ранним формированием перианального поражения [4]. Одним из наиболее подробно описанных среди моногенных ВЗК-подобных заболеваний является дефект сигнального пути интерлейкина 10 (ИЛ10), обусловленный мутациями в генах *IL10*, *IL10RA* и *IL10B*, всего описано более 60 случаев [5]. Развитие заболевания наблюдается как при гомозиготной мутации в любом из этих генов [6], так и при компаунд-гетерозиготных мутациях [7].

ИЛ10 является противовоспалительным цитокином, обеспечивающим гомеостаз иммунной системы. Сигнальный путь ИЛ10 включает непосредственно ИЛ10, кодируемый геном *IL10* и секретируемый в первую очередь антигенпрезентирующими клетками (активированные Т-лимфоциты, моноциты, В-лимфоциты и макрофаги) [8], и тетрамерный трансмембранный рецептор ИЛ10, кодируемый генами *IL10RA* и *IL10RB*, подробная информация о которых представлена в тематических статьях [9–11]. Снижение противовоспалительной роли ИЛ10 приводит к гиперактивации иммунной системы и развитию неконтролируемого воспаления в кишечнике [12]. Ведущим клиническим симптомом у таких детей

является раннее начало ВЗК-подобной клиники, наблюдающейся в 100% случаев [13]: диарея, кровь в стуле, потеря веса, отставание в физическом развитии и перианальное поражение (параректальные свищи, абсцессы и трещины) [5, 6]. Пациенты с ВЗК в рамках дефекта сигнального пути ИЛ10 резистентны к стандартной иммуносупрессивной терапии (преднизолон, азатиоприн, анти-ФНО), единственным патогенетическим методом лечения на сегодняшний день является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5, 13, 14].

Золотым стандартом диагностики недостаточности ИЛ10 или рецептора ИЛ10 в настоящее время является генетическое исследование, а функциональные тесты для определения активности сигнального пути ИЛ10 доступны только в научно-исследовательских лабораториях [14].

Ниже представляем наше наблюдение ПИД под маской ВЗК с инфантильным началом у мальчика раннего возраста.

Клинический случай. Ребенок Д., 30.12.2015 г.р., от неродственного брака, II беременности (I – мальчик, 5 лет, здоров), протекавшей физиологично, срочных оперативных родов. Рост при рождении 52 см, масса тела 3330 г. Психомоторное развитие до 4 месяцев по возрасту, далее регресс навыков.

С 4 месяцев у ребенка кашицеобразный стул 4–5 раз в сутки с примесью слизи, в т.ч. при переводе на смесь на основе гидролизата белка коровьего молока, рецидивирующие бактериальные инфекции (пиелонефрит, пневмония, рецидивирующие отиты),

Мутации, выявленные у наблюдаемого пациента

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Экзон	Транскрипт	Частота аллеля*	Глубина прочтения
chr11:117860240A>G	A/G	<i>IL10RA</i>	c.272A>G	p.Y91C	3	NM_001558.3	н/д	228х
chr11:117866357G>A	G/A	<i>IL10RA</i>	c.742G>A	p.G242R	6	NM_001558.3	0.0008238%	202х
chr13:52520508G>A	G/A	<i>ATP7B</i>	c.2972C>T	p.T991M	13	NM_000053.3	0.1260845%	105х
chrX:48547713C>T	T	<i>WAS</i>	c.1343C>T	p.P448L	11	NM_000377.2	н/д	117х

*Частоты аллелей приведены по базе Exome Aggregation Consortium (выборка до 60702 человек); н/д – нет данных (не описан).



Рис. 1. Параректальные свищи (а) и кондилома ануса (б) у наблюдаемого пациента.

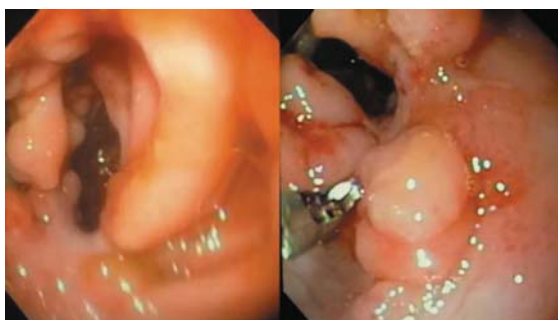


Рис. 2. Колоноскопия: псевдополипы в просвете толстой кишки у наблюдаемого пациента.

отставание в физическом и психомоторном развитии. В лабораторных анализах: анемия (максимальное снижение Hb до 42 г/л), выраженные воспалительные изменения (сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 50 мм/ч, СРБ 116 г/л), гипоальбуминемия, сывороточные иммуноглобулины IgG, IgA, IgM в пределах нормы. В 10 месяцев – парапроктит с формированием абсцесса периаанальной области. В 11 месяцев после дренирования абсцесса – формирование двух параректальных свищей. Кальпротектин 1553 мкг/г. Заподозрена болезнь Крона (БК), кратковременное улучшение состояния достигалось на фоне парентеральной антибактериальной и противогрибковой терапии. В 1 год 1 мес произведен забор крови для полного секвенирования экзоста.

При поступлении в отделение хирургии (1 год 7 мес): водянистый стул 4–5 раз в сутки с непостоянной примесью прожилок крови, грубая задержка психомоторного развития (не сидит, не ходит, не переворачивается, не говорит). Масса тела 6200 г, длина 71 см. При осмотре: подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует, видимая перистальтика кишечника. Периаанальная область (рис. 1): в проекции ануса – кондилома 6х12 мм, про-

дольные эрозии на 12 часах до корня мошонки и 6 часах до копчиковой области; на 9 часах от ануса и у корня мошонки на 11 часах – отверстия свища с гнойным отделяемым. Лабораторные данные: клинический анализ крови – анемия I степени (Hb 95 г/л), Ht 31%, лейкоцитоз со сдвигом влево ($14,7 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 9%), СОЭ 100 мм/ч; биохимический анализ крови – гипоальбуминемия (22 г/л), сывороточное железо 3,6 мкмоль/л (норма 9–22 мкмоль/л), IgG 1450 мг/дл (норма 300–1000), IgA 150 мг/дл (норма 10–91) [15]. УЗИ промежности: в мягких тканях периаанальной области два свищевых хода, 9х3 мм и 16х10 мм, нижний с плотными утолщенными стенками, сообщается с прямой кишкой. Фиброэзофагогастроуденоскопия: геморрагический антральный гастрит. Колоноскопия (рис. 2): в терминальном отделе подвздошной кишки множественные эрозии до 2–3 мм, на всем протяжении толстой кишки множественные псевдополипы, сужающие просвет кишки, множественные глубокие, линейные язвенные дефекты, эрозии до 3–4 мм, выраженная контактная кровоточивость. Рентгенография желудочно-кишечного тракта с контрастным веществом: стенозов, стриктур тонкой кишки нет. Морфологическое исследование: тощая кишка – ворсинчатость не нарушена, подвздошная кишка – выраженная гиперплазия лимфоидной ткани, толстая кишка – массивная плазмноклеточная инфильтрация собственной пластинки с примесью небольшого количества эозинофилов и лимфоидных скоплений, в правых отделах – нейтрофильная инфильтрация с проникновением между эпителием крипт и формированием криптабсцессов и поверхностных эрозий.

За время нахождения ребенка в отделении были получены результаты полного секвенирования экзоста (лаборатория «Геномед», секвенатор Illumina HiSeq2500, глубина прочтения 70–100х), представленные в таблице. Выявлены две гетерозиготные мутации в гене *IL10RA*: миссенс-мутация в 3-м экзоне c.272A>G (chr11:117860240A>G), приводящая к замене аминокислоты в 91 позиции белка (p.Y91C, NM_001558.3), описанная в компаунд-гетерозиготной форме у пациентов с дефицитом рецептора IL10A (OMIM: 613148) [16], и миссенс-мутация в 6-м экзоне c.742G>A (chr11:117866357G>A, rs758480654), приводящая к замене аминокислоты в 248 позиции белка (p.G248R, NM_001558.3), ранее не описанная. Алгоритмы предсказания патогенности (SIFT: 0.034, Polyphen2_HDIV: 0.999, Polyphen2_HVAR: 0.908, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -3.520) расценивают данную мутацию как вероятно патогенную либо

как полиморфизм (LRT: N). Дополнительно выявлены гетерозиготная мутация в гене *ATP7B* (с.2972C>T) и гемизиготная мутация *WAS* (с.1343C>T) с неопределенной клинической значимостью.

Учитывая данные анамнеза, осмотра, данные лабораторно-инструментального обследования, принято решение рассматривать выявленную мутацию в гене *IL10RA* как патогенную. Таким образом, ребенку был диагностирован ПИД, дефект сигнального пути ИЛ10 (недостаточность рецептора ИЛ10, компаунд-гетерозиготная мутация *IL10RA*), БК толстой кишки, хроническое непрерывное течение, высокой степени активности (PCDAI 67,5 баллов).

Пациенту было запланировано проведение аллогенной ТГСК, но, к сожалению, ребенок погиб в результате осложнений основного заболевания (сепсис с раз-

витием полиорганной недостаточности) на этапе поиска неродственного донора стволовых клеток.

Таким образом, пациентам с манифестацией ВЗК на 1-м году жизни, тяжелым течением и поражением перианальной области показано исключение ПИД с целью определения терапевтической тактики.

Ограниченность результатов: не проводилась оценка функциональной активности сигнального пути ИЛ10 ввиду недоступности данного метода на территории Российской Федерации.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Shigoleva A.E.  0000-0003-2104-6406

Sulavko Ya.P.  0000-0001-6135-2729

Shumilov P.V.  0000-0002-9567-6761

Литература

1. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J. Pediatr.* 2005; 146: 35–40.
2. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, Pauly-Hubbard H, Martinez A, Maurer K, Soong J, Rappaport E, Franke A, Keller A, Winter HS, Mamula P, Piccoli D, Artis D, Sonnenberg GF, Daly M, Sullivan KE, Baldassano RN, Devoto M. Exome Sequencing Analysis Reveals Variants in Primary Immunodeficiency Genes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1415–1424.
3. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014; 147: 990–1007.
4. Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, Chadokufa S, Huggett B, Sider S, James C, Acton N, Cernat E, Gasparetto M, Noble-Jamieson G, Kiparissi F, Elawad M, Beales PL, Sebire NJ, Gilmour K, Uhlig HH, Bacchelli C, Shah N. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11: 60–69.
5. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Res.* 2017; 10: 65–69.
6. Shah N, Kammermeier J, Elawad M, Glocker EO. Interleukin-10 and interleukin-10-receptor defects in inflammatory bowel disease. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012; 12: 373–379.
7. Mao H, Yang W, Lee PPW, Ho MH-K, Yang J, Zeng S, Chong CY, Lee TL, Tu W, Lau YL. Exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of IL-10 receptor 1 in neonatal-onset Crohn's disease. *Genes Immun.* 2012; 13: 437–442.
8. Fioranelli M, Grazia RM. Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm. *J. Integr. Cardiol.* 2014; 1: 2–6.
9. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL10: The Master Regulator of Immunity to Infection. *J. Immunol.* 2008; 180: 5771–5777.
10. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Khan AA, Advani J, Gowda H, Tripathy SP, Suar M, Pandey A, Gandotra S, Prasad TSK, Shankar S. A network map of Interleukin-10 signaling pathway. *J. Cell Commun. Signal.* 2016; 10: 61–67.
11. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32: 23–63.
12. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hatscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2033–2045.
13. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister E, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho K, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YKL, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora K, Koletzko S, Klein C. Loss of Interleukin-10 Signaling and Infantile Inflammatory Bowel Disease: Implications for Diagnosis and Therapy. *Gastroenterology.* 2012; 143: 347–355.
14. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uygun DF, Frede N, Muise AM, Shteyer E, Filiz S, Chee R, Elawad M, Hartmann B, Arkwright, PD, Dvorak C, Klein C, Puck JM, Grimbacher B, Glocker EO. Clinical outcome in IL10- and IL10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 825–835.
15. Туц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам. Меньшиков В.В., ред. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003;
16. Shim JO, Seo JK. Very early-onset inflammatory bowel disease (IBD) in infancy is a different disease entity from adult-onset IBD; One form of interleukin-10 receptor mutations. *J. Hum. Genet.* 2014; 59: 337–341.