© Ярцев М.Н., Гущин П.И., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-32-38
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-32-38

М.Н. Ярцев, П.И. Гущин

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ РЕГИСТРА ИНСТИТУТА ИММУНОЛОГИИ

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

Обзор посвящен истории создания и нынешнему состоянию первого отечественного регистра первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) у детей и его сопоставлению с более современными версиями подобных регистров. Несмотря на существенные исторические ограничения, опора на фенотипические проявления при редком использовании генетических исследований, статичность данных регистра (сведения на момент первичной верификации ПИДС без внесения последующих изменений и др.), накопленный массив данных позволил дать подробную клинико-иммунологическую характеристику наиболее частых ПИДС у детей.

Ключевые слова: *первичный иммунодефицит, регистр, дети.*

Цит.: *М.Н. Ярцев, П.И. Гущин. Первичные иммунодефициты у детей: опыт регистра института иммунологии. Педиатрия. 2019; 98 (3): 32–38.*

M.N. Yartsev, P.I. Guschin

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN CHILDREN: EXPERIENCE OF THE REGISTER OF THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY

Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

The article reviews the history of creation and current state of the first domestic register of primary immunodeficiency disorders (PID) in children and its comparison with more modern versions of such registers. Despite significant historical limitations, reliance on phenotypic manifestations with rare use of genetic studies, static register data (information at the time of initial PID verification without making subsequent changes, etc.), the accumulated data set allowed to give detailed clinical and immunological characterization of the most frequent PID in children.

Keywords: *primary immunodeficiency, register, children.*

Quote: *M.N. Yartsev, P.I. Guschin. Primary immunodeficiency in children: experience of the register of the Institute of Immunology. Pediatria. 2019; 98 (3): 32–38.*

30 лет назад в сентябрьском номере журнала Педиатрия за 1989 год были опубликованы данные первого отечественного регистра иммунодефицитных состояний (ИДС) у детей, включавшего клинико-лабораторные сведения о 232 детях с 20 формами первичных ИДС (ПИДС), обследованных в детском отделении Института иммунологии (в те годы Минздрава СССР) с 1982 по 1987 гг. [1]. Два года спустя в сентябре 1991 г. на Международном рабочем совещании по первичным иммунодефицитам в Хоккайдо были представлены данные о 372 пациентах с ПИДС из разных республик СССР, также проходивших обследование и верификацию диагноза в Институте иммунологии [2, 3]. Итоги советского периода существования регистра были обобщены в докторских диссертациях Л.А. Гомес [4] и М.Н. Ярцева [5].

С распадом СССР количество обращений в Институт значительно снизилось, однако не прекратилось полностью. К тому же из-за финансовых трудностей очень часто мы не могли брать детей на стационарное обследование и ограничивались амбулаторной консультацией или даже

Контактная информация:
Ярцев Михаил Николаевич – д.м.н., зав. отделением иммунопатологии у детей ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (499) 617-80-33, **E-mail:** m_yartsev@mail.ru
Статья поступила 25.03.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:
Yartsev Mikhail Nikolaevich – MD., head of Immunopathology in Children Department, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia
Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24
Tel.: (499) 617-80-33, **E-mail:** m_yartsev@mail.ru
Received on Mar. 25, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 32 27.05.2019 12:55:21

заочной консультацией по переписке. Особенно это касалось пациентов из бывших республик СССР, ставших заграницей. Тем не менее, когда диагноз ПИДС был очевиден, мы включали эти наблюдения в регистр. В итоге на 1.07.2003 в регистр оказались включены сведения о 534 детях с 19 нозологическими формами ИДС [6, 7], а на 1.01.2019 – 695 пациентов с 23 формами ИДС (см. таблицу).

К сожалению, с самого начала создания регистра не предусматривалось динамичное обновление сведений по включенным в него пациентам: из регистра не выбывали повзрослевшие пациенты, которых стали включать в регистр ПИДС у взрослых, созданный профессором Т.В. Латышевой с сотрудниками [8]; не исключались умершие больные, а также те, с кем связь была утрачена. Этих недостатков оказался лишен созданный позже на базе отделения клинической иммунологии РДКБ и отдела иммунологии НИИ Детской гематологии регистр детей с врожденными иммунодефицитами, включавших в себя уже к 2005 г. 485 пациентов из разных регионов России [9, 10]. Развитию современных версий Регистра способствовало использование обновленных критериев диагнозов ПИДС [11–15].

Новым шагом развития этого направления клинической иммунологии стало создания 26.04.2017 «Регистра больных с первичными иммунодефицитными состояниями (РПИДС)» под эгидой Национальной ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭАПИД), председателем правления которой является генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, акад. РАН, проф. А.Г. Румянцев [16].

В основу этого регистра, насчитающего на сегодня свыше 2500 пациентов с ПИДС, легла коллекция наблюдений РДКБ, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, медицинских центров из многих регионов РФ, а также наблюдений по взрослым пациентам проф. Т.В. Латышевой и сотрудниками ГНЦ Институт иммунологии РФ. Важным достоинством этого регистра является сотрудничество с Европейским обществом иммунодефицитов, регистр которого на 2018 год вобрал сведения о 28 000 пациентов с ПИДС [17].

Регистр детей с ПИДС Института иммунологии, созданный еще в середине 1980-х гг., значительно уступает по глубине иммунологических и особенно генетических характеристик вышеперечисленным современным версиям регистров ПИД, так как включает в себя своеобразный срез сведений о пациенте на момент первичной верификации диагноза ПИДС, выполненной в детском отделении Института иммунологии (ныне ФМБА РФ). Тем не менее, массив накопленных данных достаточен, чтобы дать обобщающую характеристику наиболее часто встречающимся формам ПИДС.

Спектр пациентов, включенных в Регистр на основе фенотипической диагностики, представлен на рисунке. На основании преобладающего дефекта ПИДС были разделены на 6 групп (классификация ВОЗ) [18–20]. Большая часть наблюдений включала пациентов с различными дефектами гуморального звена иммунитета, к которым относятся агаммаглобулинемия с дефи-

Таблица

Регистр ПИДС у детей Института иммунологии ФМБА

Нозология	Состояние на 1.01.2019
Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (ХВАГГ)	90
Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)	39
Агаммаглобулинемия с гипер-IgM	29
Агаммаглобулинемия формулы MgA, mgA	3
Селективный дефицит IgA (CHIgA)	221
Транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста	43
Синдром Ди Джорджи	3
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	16
Наследственные нарушения интерлейкин 12/23 – интерферон гамма-зависимого звена иммунитета	2
Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией–телеангиэктазией	89
Синдром Вискотта–Олдрича	17
Гипер-IgE-синдром	32
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	33
Врожденная нейтропения	14
Дефицит комплемента (C2,C3,C4; C5-C8)	6
ИН-EBV	1
Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	34
Энтеропатический акродерматит	1
Наследственный ангионевротический отек	3
Синдром Маршалла (PFAPA-синдром)	7
Периодическая болезнь (FMF)	2
Гипер-IgD-синдром	5
Неклассифицируемые формы	5
Итого	695

Final_3_19_new!!!.indd 33 27.05.2019 12:55:21

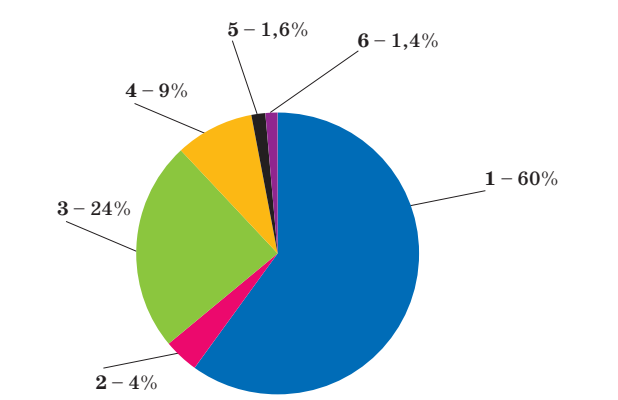

Рисунок. Спектр ПИДС, включенных в Регистр Института иммунологии.
■ – преимущественный дефицит антител, ■ – ТКИН, ■ – ИД комбинированный с другими главными дефектами, ■ – дефект фагоцитоза, ■ – дефицит комплемента, ■ – другие ПИДС.

цитом В-клеток (ХВАГГ), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия с гипер-IgM, редкие виды агаммаглобулинемии (формулы MgA, mgA), транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста, селективный дефицит IgA. Все эти состояния характеризуются дефицитом гуморального звена иммунитета. Клинические проявления у пациентов с ОВИН были обусловлены дефицитом антителопродукции. Несмотря на обнаружение у них Т-клеточных нарушений, пациенты с ОВИН были отнесены в категорию гуморального дефекта. Вторая группа – больные с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН), которая представляет сводный синдром, включающий различные генетические дефекты разных этапов созревания Т-лимфоцитов с однотипными клиническими проявлениями и стандартной (пока) терапией. В третью группу были включены ПИДС, ассоциированные с другими главными дефектами: комбинированная иммунная недостаточность с атаксией–телеангиэктазией, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Ди Джорджи. В отдельные группы выделены больные с дефицитом комплемента и фагоцитарного звена. И, наконец, последняя группа включала пациентов с хроническим кожно-слизистым кандидозом, гипер-IgE-синдромом, неуточненными формами иммунной недостаточности и другими состояниями, которые трудно однозначно отнести к одной из 5 вышеперечисленных групп.

Хотя на основе генетической диагностики ныне описаны свыше 300 различных ПИДС, круг наиболее часто встречающихся синдромов, диагностированных по фенотипическим признакам, гораздо более узок.

Врожденная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток составляла 60% всех случаев тотального дефицита антител. Основные иммунологические характеристики этой формы ПИДС:

• стойкое снижение концентрации IgG в сыворотке (ниже 200 мг/дл), отсутствие IgM, IgA, IgE;

• глубокий дефицит В-клеток (CD19-20 <1%).

Установлены также генетические факторы, приводящие к развитию этого заболевания. Известно, что преобладает Х-сцепленный тип заболевания (85%) (ген, локализованный на Xq21.3-22, продукт – брутоновская тирозинкиназа). Долгое время считалось, что этим заболеванием страдают только мальчики, однако обнаружение мутации в гене, кодирующем пре-В-клеточный рецептор, приводит к развитию этого заболевания и у девочек.

Клиническая характеристика дана на основании наблюдений 90 случаев данного иммунодефицита. Преобладающими в клинической картине являлись повторные гнойные инфекции (*Haemophilus influenzae type b, Streptococcus pneumoniae*) у мальчиков со 2-го полугодия жизни. Наиболее широко были представлены:

• бронхолегочные инфекции (100%);

• гнойные инфекции ЛОР-органов (92%); слизистых оболочек глаз (41%);

• гастроэнтероколит (диарейный синдром) (33%);

• гнойные инфекции мягких тканей (49%);

• распространенный кариес (44%);

• артрит (в т.ч. реактивный) (42%);

• менингоэнцефалит (7%);

• остеомиелит (3%);

• редкие инвалидизирующие вирусные инфекции;

• диссеминированный полиомиелит (в т.ч. поствакцинальный 2%);

• энтеровирусный полирадикулоневрит/менингоэнцефалит (4%);

• отставание в физическом развитии (46%);

• гипоплазия нёбных миндалин (92%);

• гипоплазия периферических лимфоузлов (66%).

Общая вариабельная иммунная недостаточность была диагностирована у 39 детей. Иммунологические нарушения характеризовались стойким снижением суммарной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке ниже 300 мг/дл, в т.ч. IgG<250 мг/дл и нормальным или умеренно сниженным уровнем В-клеток.

Манифестация заболевания отмечалась в любом возрасте у лиц любого пола. В клинической картине преобладали повторные бронхолегочные инфекции (100%), инфекции ЛОР-органов (96%), гастроэнтероколит (30%), гнойные инфекции мягких тканей (39%), конъюнктивиты (28%), постинфекционные/параинфекционные проявления артрита, в т.ч. реактивные (30%) на *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum*, гемоцитопении (агранулоцитоз, тромбоцитопения 34%).

Агаммаглобулинемия с гипер-IgM (29 наблюдений). Аутосомно-рецессивная форма этого заболевания обусловлена дефектами *AID, UNG* и *NEMO*-генов, участвующих в обеспечении переключения синтеза IgM на IgG в процессе антителопродукции. Эти формы ПИДС относят

Final_3_19_new!!!.indd 34 27.05.2019 12:55:21

к дефектам приобретенного иммунитета, тогда как Х-сцепленная форма гипер-IgM-синдрома (дефицит CD40 лиганда) сопровождается значительными Т-клеточными нарушениями и ныне относится к ТКИН. Клинические проявления аутосомно-рецессивных форм гипер-IgM-синдрома были представлены повторными бронхолегочными инфекциями (100%), инфекциями ЛОР-органов (90%), гастроэнтероколитами (40%), гнойными инфекциями мягких тканей (65%), конъюнктивитом (25%), артритами (в т.ч. реактивными) (21%), множественным кариесом (58%), афтозно-язвенным стоматитом (44%). Кроме того, достаточно часто наблюдались аутоиммунные (токсические?) цитопении (37%), аутоиммунная гемолитическая анемия (15%), лимфоаденопатия (44%), гепатоспленомегалия (67%), отставание в физическом развитии (42%).

Манифестация заболевания могла состояться в любом возрасте у лиц любого пола.

При редких формах агаммаглобулинемии (формулы MgA, mgA) отмечались инфекционные поражения, сходные с врожденной агаммаглобулинемией брутоновского типа и ОВИН; иногда сочетание с дефицитом гормона роста. Диагноз устанавливался при обнаружении стойкого снижения концентрации IgG в сыворотке (<300 мг/дл), при нормальных уровнях IgM и IgA, либо одновременном снижении IgG (<300 мг/дл) и IgM (<20 мг/дл) при нормальном уровне IgA. При этом В-лимфоциты имели нормальные или субнормальные уровни в периферической крови.

На основании повторного обнаружения у детей в возрасте от 1 года до 5 лет снижения одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов: IgG<500 мг/дл, IgA<20 мг/дл, IgM<40 мг/дл при исключении других иммунодефицитных состояний 43 детям был выставлен диагноз транзиторной гипогаммаглобулинемии раннего возраста (ТГГРВ) (пролонгированный вариант физиологической младенческой гипогаммаглобулинемии, поздний иммунологический старт).

При этом обнаруживали нормальные уровни Т- и В-лимфоцитов, наблюдалась нормализация уровней иммуноглобулинов к 3–5-летнему возрасту. В клинической картине дети с транзиторной гипогаммаглобулинемией раннего возраста характеризовались «малыми» инфекциями (повторные ОРЗ, отиты, стоматиты, фурункулез и др.) с самопроизвольной благоприятной эволюцией к 3–5 годам. В части наблюдений ТГГРВ была случайной находкой у асимптоматичных детей.

Наиболее часто встречаемая среди ПИДС селективная недостаточность IgA (число наблюдений – 221) нередко является случайной находкой у асимптоматичных пациентов. Критерием постановки диагноза является изолированное снижение концентрации IgA (<5 мг/дл) у детей старше года при нормальных уровнях других изотипов иммуноглобулинов (у части детей сопутствующий дефицит IgG 2-го типа, но у 40% детей уровень IgG повышен, у 22% – повышен уровень IgE, часто выявляются IgM-мономеры (на коже и слизистых оболочках). Среди симптоматичных детей наблюдаются нетяжелые повторные инфекции дыхательных путей (45%), ЛОР-органов (33%), кожи (12%), мочевых путей (8%) с благоприятной эволюцией (после 7 лет инфекционная симптоматика неотличима от здоровых детей). Однако отмечена повышенная частота аллергических (40%) и аутоиммунных (16%) заболеваний.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) (число наблюдений – 16) – группа генетических дефектов ранних этапов созревания Т-лимфоцитов, характеризующихся глубоким дефицитом Т- и В-клеточной (иногда NK-клетки) функций. Клинические проявления этого состояния начинаются с первых недель и месяцев жизни. Значительная часть пациентов не доживает до установления диагноза. В клинической картине выявляются остановка развития и роста, неукротимая рвота, понос, обширная молочница, нарастающая одышка, сухой кашель. Спектр микробов, приводящих больного к гибели, оппортунистический или малопатогенный: *Candida albicans, Pneumocystis jirovecii*, вирусы *Varicella zoster*, парагриппа, респираторно-синцитиальный, адено- и цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, БЦЖ. При проведении иммунологических исследований выявляются:

- лимфопения, обусловленная отсутствием Т-лимфоцитов (отсутствие субпопуляций CD3, CD4, CD8 в циркуляции);
- отсутствие Т-клеточной функции in vitro (пролиферативный ответ на митогены, СКЛ) и in vivo (гиперчувствительность замедленного типа);
- отсутствие антительного ответа, в т.ч. при нормальных уровнях иммуноглобулинов и В-клеток.

Возможности ранней диагностики ТКИН значительно расширились за последние 5–10 лет, вслед за внедрением в диагностику определения TREC (T-cell receptor excision circle – эксцизионных колец Т-клеточного рецептора). TREC представляют собой кольцевые молекулы ДНК, сформировавшиеся в ходе Т-клеточного созревания в тимусе. Такие кольца определяются в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR). В крови здоровых новорожденных определяется 1 TREC на 10 Т-клеток, что отражает высокий уровень генерации новых Т-клеток в раннем возрасте. У пациентов с ТКИН TREC отсутствуют или резко снижены. Тест на TREC оказался весьма эффективным в качестве неонатального скрининга на ТКИН. Тем не менее не все формы ТКИН выявляются этим тестом. Заболевания, при которых Т-клеточное развитие в тимусе прерывается на стадии после формирования эксцизионных колец ДНК, имеют нормальные уровни

Final_3_19_new!!!.indd 35 27.05.2019 12:55:21

TREC. К этим заболеваниям относятся дефицит Zap70, дефицит MHC II класса, дефицит NEMO, дефицит аденозиндезаминазы (ADA) с поздним началом.

Однако, несмотря на глубокие иммунологические сдвиги и выраженные клинические проявления, возможно полное выздоровление при ранней трансплантации HLA-идентичного или гаплоидентичного костного мозга.

Следующая группа – это иммунодефицитные состояния, ассоциированные с другими главными дефектами, в которой представлены пациенты по четырем различным нозологическим группам.

Синдром Ди Джорджи (врожденная гипоплазия тимуса) характеризуется классической триадой: а/гипоплазия тимуса + паращитовидных желез (в большинстве случаев) + врожденный порок сердца (в значительной части случаев). Характер возникновения – спорадический. Установлена генетическая характеристика этого врожденного порока развития, в большинстве случаев это аутосомный генетический дефект – делеция 22q11.2.

Иммунная недостаточность – изолированный Т-клеточный иммунодефицит, характеризующийся мягкой лимфопенией, снижением процента CD 3+ Т-клеток, сниженным или нормальным ответом лимфоцитов на митогены, часто не определяет прогноз и спектр ведущих клинических проявлений: реальную угрозу для жизни представляют гипокальциемические судороги и гемодинамические расстройства.

Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией–телеангиэктазией встречается достаточно часто. В Регистр внесены наблюдения 89 случаев этого заболевания. Аутосомно-рецессивное заболевание: генетический дефект на хромосоме 11q22.3 (протеинкиназа). Для больных характерны:

- прогрессирующая мозжечковая атаксия с началом после года (100%);
- бульбарные или кожные телеангиэктазии (100%);
- прогрессирующая дистрофия (66%); гипоплазия нёбных миндалин (100%), множественный кариес (46%);
- повторные инфекции респираторного тракта (60%), ЛОР-органов (58%), кожи и мягких тканей (22%), энтероколиты (16%), с преобладанием высокопатогенных возбудителей: *Staph. aureus, Pseudomonas, Klebsiella*;
- рецидивирующая герпетическая инфекция (17%);
- склонность к неоплазиям.

Иммунологическая характеристика: лимфопения, гипоплазия нёбных миндалин. Лабораторные методы позволяют выявить прогрессирующее с возрастом падение числа и функции Т-клеток (95%), дефицит IgA (у 63%), нормальный или сниженный (у 22%) уровень IgG, а также резко повышенный уровень αFP в сыворотке (90%).

Комбинированная иммунная недостаточность с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта–Олдрича – СВО) (число наблюдений – 17).

Для больных характерна: клиническая триада: экзема (атипичный атопический дерматит)+повышенная восприимчивость к инфекциям (гнойным и вирусным)+ врожденная тромбоцитопения (100%) составляют клиническую картину этого заболевания. Генетический дефект был установлен в области Xp11.23 (WASP-протеин).

Спектр инфекционных заболеваний при СВО включает бронхолегочные инфекции (100%), гнойные инфекции кожи и мягких тканей (85%), ЛОР-органов (58%), повторные энтероколиты (60%), распространенную герпетическую инфекцию (52%); склонность к неоплазиям, которые развились у 4 из 17 пациентов.

В иммунограмме определялись снижение IgM, нормальные IgG, повышенные IgA, резко повышенные IgE в сыворотке. С возрастом отмечалось прогрессирующее падение числа и функции Т-клеток.

Дефицит компонентов комплемента (6 наблюдений) был представлен случаями обнаружения дефицита мембраноатакующего комплекса (поздние компоненты комплемента) и дефицитом С1-ингибитора, характеризующимся повторными ангионевротическими отеками. В отличие от других форм ПИДС при дефиците поздних компонентов комплемента инфекционная составляющая болезни отличается ярким клиническим своеобразием – при отсутствии признаков общего повышения инфекционных заболеваний больные высокочувствительны к инфекциям, вызываемыми *Neisseria* (*meningitides* и *gonorrhoeae*), в связи с чем могут многократно переносить острый гнойный менингит без выделения менингококка. Такая клиника была выявлена нами у 2 больных. У больных с дефицитом факторов С4 и С2 отмечается повышенная склонность к развитию иммунокомплексных заболеваний, например, системной красной волчанки, но нет увеличения частоты инфекционных заболеваний.

Дефект фагоцитарной функции представлен в Регистре случаями хронической гранулематозной болезни (болезнь Good–Bridge–Berendes, септический гранулематоз), диагноз которой был выставлен 33 пациентам. Данное состояние характеризуется отсутствием продукции активных форм кислорода нейтрофилами in vitro (по данным хемилюминесценции или НСТ-теста). В некоторых случаях, при инфекциях, может присутствовать компенсаторная активация гуморального иммунитета. Первоначально хроническая гранулематозная болезнь была описана как Х-сцепленное заболевание, которое преобладает в 80% с локализацией на Xp21.1, позднее была дана генетическая характеристика аутосомно-рецессивных вариантов, генетиче-

Final_3_19_new!!!.indd 36 27.05.2019 12:55:21

ские маркеры для которых были обнаружены на хромосомах 1q25 и 7q11.23 [30]. В клинической картине преобладали следующие характерные особенности:

• гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки (85%);

• BCG-ит (85%);

• абсцессы печени (72%), частые лимфоадениты (66%), легочные инфекции (66%);

• афтозный стоматит (15%), множественный кариес (18%).

Типичными возбудителями перечисленных инфекционных заболеваний были микроорганизмы, вырабатывающие каталазу *(Staph. aureus, Serratia, Escherichia, Pseudomonas, Proteus, Salmonella)*, а также грибы *Aspergillus, Candida*.

В последнюю группу были включены иммунодефицитные состояния, не относящиеся ни к одной из вышеперечисленных групп. Представленная группа неоднородна и представлена редкими формами иммунной недостаточности.

Хронический кожно-слизистый кандидоз (синонимы: хронический генерализованный кандидоз; кандидо-эндокринный синдром; аутоиммунная полиэндокринопатия–кандидоз–эктодермальная дистрофия) представлен в Регистре 34 наблюдениями. Иммунологическая характеристика весьма расплывчата и полиморфна. Описаны:

• избирательный Т-клеточный дефект в отношении грибов рода *Candida*;

• избирательное снижение гиперчувствительности замедленного типа и пролиферативного ответа на антиген *Candida*;

• дефект хемотаксиса моноцитов;

• дефект подклассов IgG 2,4.

Клиническая картина также разнообразна. Тяжесть течения заболевания определяется наличием кандидоза слизистых оболочек (100%), кожи (33%), онихомикозов (72%), множественного кариеса (62%). Кроме того, распространены повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (77%), кожи (50%), ЛОР-органов (28%), лимфоузлов (12%), периодическая диарея (33%). Выявляется гиперплазия шейных и подчелюстных лимфоузлов (82%). Достаточно часто развивается эндокринопатия: гипопаратиреоз (40%), хроническая надпочечниковая недостаточность (29%), гипотиреоз (14%). Аутоиммунные заболевания: иммунная гемолитическая анемия (10%), хронический агрессивный гепатит (14%), кератопатия (8%), алопеция (8%).

Гипер-IgE-синдром представлен 33 наблюдениями. Характерным признаком является стойкое повышение сывороточной концентрации IgE>1000 КЕ/мл, которое, однако не может быть достаточным критерием при отсутствии характерной клинической картины. Генетическая природа классического аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома была установлена сравнительно недавно, в 2007 г., и обусловлена по имеющимся сегодня данным гетерозиготной мутацией гена *STAT3*. Кроме того, выявленный дефект нейтрофильного хемотаксиса, по-видимому, не играет видной роли в патогенезе данного состояния. Клиническая картина синдрома включает повторные холодные абсцессы мягких тканей (100%), гнойный лимфоаденит (52%), гнойный синусит (26%), повторные гнойные отиты (50%), тяжелые пневмонии (85%), в т.ч. деструктивные (50%), пневматоцеле (50%), абсцессы печени (10%), кандидозный стоматит (11%). Также характерны дисплатические черты лица (33%), атипичный атопический дерматит (100%) и патологические переломы трубчатых костей (26%). Эозинофилия крови стойкая или частая.

В последние 15–20 лет мы стали включать в регистр детей с **аутовоспалительными синдромами**, проявляющимися периодическими (циклическими) лихорадками. К этим заболеваниям мы отнесли синдром Маршалла (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical lymph Adenitis, сокращенно PFAPA-синдром) (7 детей), гипер-IgD-синдром (5 детей), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF) (2 детей).

Синдром Маршалла — сравнительно доброкачественный вариант циклической лихорадки, которая может контролироваться тонзиллэктомией; приемом преднизолона (1 мг/кг веса однократно при первом подъеме температуры тела). В ходе долгосрочного катамнестического наблюдения на протяжении 3–7 лет лихорадка у большинства детей смягчилась или стала редким явлением. Генетическая природа заболевания не установлена.

Гипер-IgD-синдром обусловлен дефектом гена *MVK*, кодирующего мевалонаткиназу и локализованного на хромосоме 12 (12q24). Гипер-IgD-синдром характеризуется частыми эпизодами циклической лихорадки, сопровождающейся ангиной, афтозными стоматитами, лимфоаденопатией, в некоторых случаях гепатоспленомегалией. На высоте лихорадочного эпизода выраженность данных симптомов значительная. Характерной особенностью является обратимость клиники, т.е. вне эпизодов лихорадки не удавалось обнаружить признаки лимфаденопатии, увеличения печени. Лабораторная диагностика основывается на обнаружении в сыворотке высоких уровней IgD (>100 МЕ/мл).

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) обусловлена мутацией в гене *MEFV* (локализация 16p13/3), кодирующем выработку пирина (мареностриа), и проявляется циклическими эпизодами лихорадки, полисерозитами (перитонитом, плевритом), артралгией, развитием амилоидоза.

Неклассифицированные ПИДС были установлены у 6 больных. Иммунологическая характеристика была разнолика, не укладывалась в критерии известных ПИДС. Наиболее часто

Final_3_19_new!!!.indd 37 27.05.2019 12:55:21

встречался стойкий и глубокий дефицит CD3+ и особенно CD4+ лимфоцитов. Уровни иммуноглобулинов были нормальными. Случаи выявления неклассифицированных форм ПИДС чрезвычайно редкие (6 из 696). Многолетние наблюдения пациентов с тяжелой множественной гнойно-воспалительной симптоматикой, соответствующей клинической картине ПИДС, не укладывающейся ни в одно классифицированное состояние, позволили выставить этот диагноз.

Заключение

Встречаемость ПИДС находится в обратной зависимости от степени тяжести этих синдромов. Наиболее тяжелые синдромы, например, ТКИН, элиминируются из популяции, так как пациенты без радикальной иммунореконструкции (главным образом трансплантация костного мозга) в большинстве своем гибнут уже на первом году жизни. Наиболее легкие синдромы, например, селективная недостаточность IgA, не сказываются на продолжительности жизни и встречаются гораздо чаще.

Хорошо компенсируемые ИДС (селективная недостаточность IgA, транзиторная младенческая гипогаммаглабулинемия и др.) нередко выявляются случайно. В действительности их связь с инфекционными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями может быть меньшей, чем прослеживается по данным регистра, так как исследования иммуноглобулинов у больных с инфекционными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями проводятся чаще, чем у здоровых.

Высокий уровень выявления ряда ПИДС определяется по ярким внеиммунным клинико-лабораторным маркерам. Пример: атаксия–телеангиэктазия, синдром Вискотта–Олдрича, хронический кожно-слизистый кандидоз. Их большая представленность в Регистре, чем транзиторной гипогаммаглабулинемии – артефакт, огромное число детей раннего возраста с низким уровнем иммуноглобулинов не подвержено серьезным заболеваниям и не обследуется.

Диагноз ПИДС основывается прежде всего на неадекватной инфекционной заболеваемости. Частота других «маркеров» иммунной недостаточности невелика (аллергия – 17%, аутоиммунная патология – 6%, злокачественные опухоли – 2%) и, самое главное, неравномерна, присуща лишь отдельным формам первичной иммунной недостаточности.

Финансирование: *финансовой поддержки в настоящей статье не было.*

Конфликт интересов: *авторы заявляют, что они не имеют конфликтов интересов.*

Литература

1. *Гомес Л.А., Ярцев М.Н., Хахалин Л.Н.* Всесоюзный регистр первичных иммунодефицитных состояний. Педиатрия. 1989; 9: 81–85.

2. *Gomez LA, Yartsev MN.* Abstracts of International Workshop on Primary Immunodeficiency Diseases. Hokkaido. 1991; 38: 82.

3. *Gomez LA, Yartsev MN.* Primary immunodeficiencies in the USSR: Update of a nine-year study. Disease Markers. 1992; 10 (1): 19–25.

4. *Гомес Л.А.* Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: Автореф. дисс. … докт. мед. наук. М., 1992.

5. *Ярцев М.Н.* Синдромы первичной иммунной недостаточности с преобладанием дефекта антителопродукции: Автореф. дисс. … докт. мед. наук. М., 1992.

6. *Ярцев М.Н., Яковлева К.П.* Регистр первичных ИДС Института иммунологии Минздрава РФ. Иммунология. 2005; 3: 23–27.

7. *Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В.* Иммунодефицитные состояния и иммунокомпрометированный пациент. Российский медицинский журнал. 2008; 2: 44–50.

8. *Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Ильина Н.И.* Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения. М.: Фармарус Принт, 2006: 20.

9. *Кондратенко И.В.* Первичные иммунодефициты. Медицинская иммунология. 2005; 5–6: 467–476.

10. *Пащенко О.Е., Кондратенко И.В., Бологов А.А.* Регистр первичных иммунодефицитов. Детская больница. 2007; 1: 8–10.

11. *Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г.* Первичные ИДС: вопросы диагностики и лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010; 9 (2): 23–31.

12. *Щербина А.Ю.* Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 3 (1): 52–58.

13. *Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma&Immunology; the American College of Allergy, Asthma&Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma &Immunology.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 2015; 136: 1186–1205.e1-78.

14. *Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A.* Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. Clin. Immunol. 2017; 37: 452–460.

15. *Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W.* The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J. Clin. Immunol. 2018; 38: 129–143.

16. *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): 51–57.

17. Регистр Европейского общества иммунодефицитов https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Registry (дата обращения 26.03.2019).

18. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. Clin. Exp. Immunol. 1997; 109 (Suppl. 1): 1–28.

19. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin. Exp. Immunol. 1999; 118 (Suppl. 1): 1–28.

20. *Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W.* The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J. Clin. Immunol. 2018; 38: 129–143.

Final_3_19_new!!!.indd 38 27.05.2019 12:55:21