

health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110 (17): 2747–2771. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.

23. Hoepel W, Chen H-J, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Bonta P, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140> (дата обращения: 14.07.2020).

24. Торбьяк А.В. Возрастные особенности синдрома Кавасаки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016: 25.

25. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 23; 383 (4): 347–358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29.

26. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бахрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123.

27. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2020 May 23: 101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.

28. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in

COVID-19. Developed by the ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force. <https://www.rheumatology.org> (дата обращения: 18.06.2020).

29. Yue-Hin Loke, Charles I. Berul, Ashraf S. Harahsheh. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Is There a Linkage to Kawasaki Disease? *Trends Cardiovasc. Med.* 2020 Oct; 30 (7): 389–396. doi: 10.1016/j.tcm.2020.07.004. Epub 2020 Jul 20. (дата обращения: 20.09.2020).

30. Дранкина О.М., Шуртов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.

31. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 9; 69 (40): 1450–1456. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1.

32. Gornard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, et al. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May; 89 (3): 149–158. doi: 10.1097/MD.0b013e3181df193c.

33. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15 (2): 7–20. doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20.

34. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 245–251. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245–251.

© Коллектив авторов, 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90>

Н.Ю. Кан¹, А.А. Мухина¹, Ю.А. Родина¹, Н.Б. Кузьменко¹, Е.А. Деоргиева¹,
А.Л. Козлова¹, Е.В. Дерунова¹, А.А. Роппельт¹, А.Л. Хорева¹, А.А. Моисеева¹,
В.И. Бурлаков¹, Е.А. Викторова¹, О.А. Швец¹, З.А. Нестеренко¹, Е.А. Латышева²,
Т.В. Латышева², Е.А. Фролов², Р.Н. Кузнецова³, А.А. Тоголян³, А.М. Миличкина³,
Е.В. Власова⁴, Н.В. Зиновьева⁵, С.Б. Зимин⁵, А.К. Константинова⁶, О.А. Рычкова⁷,
К.П. Кузьмичева⁷, Е.Н. Семенюк⁸, Д.С. Фомина⁹, И.В. Фисюн¹⁰, О.С. Селезнева¹¹,
Г.А. Новичкова¹, А.Ю. Щербина¹

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ³ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», г. Санкт-Петербург,

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, ⁵ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ⁶ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, ⁷ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» МЗ РФ, ⁸ГБУЗ ТО «Областная инфекционная клиническая больница», г. Тюмень, ⁹Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», г. Москва, ¹⁰ГБУЗ Орловской Области «НКМЦ им. З.И. Круглой», г. Орел,

¹¹ГБУЗ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, РФ

Контактная информация:

Кан Нелли Юрьевна – к.м.н., врач отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6232,
E-mail: nkan123@yandex.ru
Статья поступила 3.11.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Kan Nelly Yurievna – MD, PhD, doctor of Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, GSP7, Moscow, ul. Samory Mashela, 1
Phone: (495) 287-65-70, ext. 6232,
E-mail: nkan123@yandex.ru
Received on Nov. 3, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.



В статье представлены данные об особенностях течения COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) в РФ, собранные с помощью регистра Национальной ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД). Материалы и методы исследования: всего с 1 марта 2020 г. по 15 октября 2020 г. было репортировано 15 случаев тесного внутрисемейного контакта между пациентами с ПИД и больными COVID-19 без достоверного инфицирования первых и 23 случая инфицирования COVID-19 у пациентов с ПИД. Результаты: 6/23 инфицированных перенесли инфекцию бессимптомно, 9/23 – в легкой, 8/23 – в среднетяжелой форме, у одного пациента – тяжелое течение с летальным исходом. 19/23 пациентов были младше 18 лет, что коррелирует с данными национального регистра ПИД в РФ. Заключение: возможно, такое возрастное распределение частично объясняет более легкое течение COVID-19 у пациентов с ПИД по сравнению с европейскими данными. Другими возможными причинами, обуславливающими более легкое течение, могут быть меньшая патогенность штамма коронавируса, циркулирующего на территории РФ.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия, синдром Диджорджи, синдром Вискотта–Олдрича.

Цит.: Н.Ю. Кан, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, В.И. Бураков, Е.А. Викторова, О.А. Швеиц, З.А. Нестеренко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.А. Фролов, Р.Н. Кузнецова, А.А. Тотolian, А.М. Миличкина, Е.В. Власова, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, А.К. Константинова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, Е.Н. Семенюк, Д.С. Фомина, И.В. Фисун, О.С. Селезнева, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 83–90.

N.Yu. Kan¹, A.A. Mukhina¹, Yu.A. Rodina¹, N.B. Kuzmenko¹, E.A. Deordieva¹, A.L. Kozlova¹, E.V. Deripapa¹, A.A. Roppelt¹, A.L. Khoreva¹, A.A. Moiseeva¹, V.I. Burlakov¹, E.A. Viktorova¹, O.A. Shvets¹, Z.A. Nesterenko¹, E.A. Latysheva², T.V. Latysheva², E.A. Frolov², R.N. Kuznetsova³, A.A. Totolian³, A.M. Milichkina³, E.V. Vlasova⁴, N.V. Zinovieva⁵, S.B. Zimin⁵, A.K. Konstantinova⁶, O.A. Richkova⁷, K.P. Kuzmicheva⁷, E.N. Semenyuk⁸, D.S. Fomina⁹, I.V. Fisun¹⁰, O.S. Selezneva¹¹, G.A. Novichkova¹, A.Yu. Shcherbina¹

COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev,

²Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, ³Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, ⁴Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg,

⁵G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, ⁶Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow,

⁷Tyumen Medical University, ⁸Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Tyumen, ⁹Center of Allergy and Immunology, City Clinical Hospital № 52, Moscow, ¹⁰Consultative Diagnostic Center named after named after

Z.I. Kruglaya, Orel, ¹¹Regional Children's Clinical Hospital, Rostov on Don, Russia

The article presents data on the features of COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies (PIDs) in the Russian Federation, obtained through the National association of experts in PID (NAEPID) registry. Materials and methods: from March 1, 2020 to October 15, 2020, 15 cases of close intrafamilial contact between PIDs patients and COVID-19 patients without reliable infection of the first and 23 cases of COVID-19 infection in PIDs patients were reported. Results: 6/23 infected people had asymptomatic course of infection, 9/23 patients – mild form, 8/23 – moderate form of disease, one patient had a severe course with a fatal outcome. 19/23 patients were under 18 years of age, which corresponds with the age data of the national Russia PID registry. Conclusion: perhaps this age composition partially explains the milder course of COVID-19 in PIDs patients compared to the European data. Other possible reasons for a milder course may be the lower pathogenicity of the coronavirus strain circulating in the Russian Federation.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, primary immunodeficiencies, general variable immune deficiency, agammaglobulinemia, DiGeorge syndrome, Wiskott–Aldrich syndrome.

Quote: N.Yu. Kan, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, E.A. Deordieva, A.L. Kozlova, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, A.L. Khoreva, A.A. Moiseeva, V.I. Burlakov, E.A. Viktorova, O.A. Shvets, Z.A. Nesterenko, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, E.A. Frolov, R.N. Kuznetsova, A.A. Totolian, A.M. Milichkina, E.V. Vlasova, N.V. Zinovieva, S.B. Zimin, A.K. Konstantinova, O.A. Richkova, K.P. Kuzmicheva, E.N. Semenyuk, D.S. Fomina, I.V. Fisun, O.S. Selezneva, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina. COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 83–90.

Новая коронавирусная инфекция [1] ставит новые задачи перед специалистами, которые лечат пациентов из групп риска, в том числе с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИД). ПИД представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы. Помимо рецидивирующих и тяжело протекающих инфекций к проявлениям ПИД относятся симптомы иммунной дисрегуляции, включая аутовоспалительные, аутоиммунные и опухолевые заболевания [2].

Продолжительный характер пандемии не позволяет надеяться лишь на охранительные ограничительные мероприятия.

В настоящее время понятно, что до формирования коллективного иммунитета, который сможет защитить уязвимые группы лиц от непосредственной встречи с возбудителем, многие пациенты с ПИД будут инфицированы либо заболеют. Таким образом, в настоящее время крайне важен сбор данных об особенностях течения инфекции COVID-19 у пациентов с ПИД.

Также, принимая во внимание дуализм патогенетических механизмов при инфекции COVID-19 (при которой тяжелое поражение обусловлено как результатом прямого цитопатического воздействия SARS-Co-2 на респираторный эпителий, эндотелий и другие тропные ткани, так и индукцией цитокинового шторма с нарушением регуляции адаптивного иммунитета [3]), особенно актуален неоднозначный в настоящее время вопрос эффективности и безопасности применения различных групп иммуносупрессивных препаратов (в том числе ингибиторов янус-киназ) для лечения тяжелых форм COVID-19. Вероятно, что понимание особенностей течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными дефектами иммунной системы (многие из которых уже «предлечены» различными иммуносупрессивными препаратами) в дальнейшем поможет скорректировать и тактику лечения условно здоровых людей с COVID-19.

В данном исследовании мы проводим анализ клинико-лабораторных данных группы пациентов с ПИД, инфицированных COVID-19.

Материалы и методы исследования

Методология исследования. Данные были собраны путем проспективно/ретроспективного анкетирования в ходе проводимого по инициативе Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) исследования с марта 2020 г. по 15 октября 2020 г. В исследовании приняли участие 9 регионов РФ.

В настоящее время во многих субъектах РФ усилиями региональных иммунологов-аллергологов налажено диспансерное наблюдение за пациентами с верифицированными ПИД. Централизация сведений осуществляется благодаря созданному в 2017 г. Регистру пациентов с первичными иммунодефицитными состояни-

ями (РПИДС) [3]. В случае выявления тесного внутрисемейного контакта/факта инфицированности COVID-19 у пациента с ПИД иммунолог по месту жительства репортировал о нем путем заполнения специального опросника. При сборе данных учитывали возраст, пол, диагноз пациентов, соматический статус до встречи с COVID-19, проводимую по основному заболеванию терапию, лабораторные маркеры COVID-19, детектированные у пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные данные обследований, выполняемые на момент выявления COVID-19.

Пациенты. В исследование были включены пациенты с диагнозом ПИД, поставленным в соответствии с критериями ESID (European society of immunodeficiencies) [4], и имевшие контакт или инфицированные вирусом COVID-19. При учете контактных пациентов рассматривали только тесные длительные внутрисемейные контакты (если пациенты с ПИД и инфицированные COVID-19-инфекцией проживали на одной жилой площади) в случае отрицательных результатов ПЦР и серологических исследований у пациентов с ПИД.

Пациенты с подозрительными [5] случаями на COVID-19 при отсутствии лабораторных маркеров COVID-19 в исследование включены не были.

В исследование вошли 15 пациентов, имевших контакт с инфицированными COVID-19, в возрасте от 3 до 26 лет (медиана 11 лет), 8 мужского и 7 женского пола. Также в исследовании участвовали 23 пациента, инфицированные COVID-19, в возрасте от 3 до 61 года (медиана 16 лет), 13 мужчин и 10 женщин.

Определения. Тяжесть течения COVID-19 у инфицированных лиц определяли в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в версии 8 от 3.09.20 [5].

Следующие симптомы характерны:

– для легкого течения: температура тела $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле в отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения;

– для среднетяжелого течения: температура тела $>38^{\circ}\text{C}$, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2), $\text{SpO}_2 < 95\%$, С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л;

– для тяжелого течения: $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч); изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3–4);

– для крайне тяжелого течения: септический шок, полиорганная недостаточность, КТ 4; субтотальный или значительный объем поражения легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Результаты

В ходе данного исследования динамика включения в него пациентов была различна. Даже на столь небольшой выборке больных отмечена тенденция к нарастанию частоты инфицированности/тесного контакта среди пациентов с ПИД с течением времени: если за 6 месяцев с марта по август 2020 г. было репортировано 17 случаев, то за 1,5 месяца с сентября по октябрь 2020 г. число таких пациентов составило 21 (рис. 1).

Группа контактных пациентов

Среди 15 контактных пациентов больше половины (9 из 15) составляли дети до 12 лет, 3 пациента были подросткового возраста и 3 пациента относились к молодым взрослым (самому старшему из пациентов в этой группе было 26 лет) (см. таблицу). 11 из 15 пациентов регулярно получали адекватную заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в плане терапии основного заболевания (в связи с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) – 3, с X-сцепленной агаммаглобулинемией – 4, с синдромом ДиДжорджи – 4 пациента). Кроме того, 3 пациента с тяжелой врожденной нейтропенией (ТВН) получали терапию препаратами филграстима, один пациент с аутовоспалительным заболеванием – терапию ингибитором рецептора фактора некроза опухоли альфа (ФНО) этанерцептом.

Группа инфицированных пациентов

Среди 23 пациентов с лабораторным подтверждением инфицирования COVID-19 6 пациентов перенесли инфекцию бессимптомно (4 пациента дошкольного и младшего школьного возраста, 2 подростка). 3 из 6 регулярно получали адекватную заместительную терапию ВВИГ (в связи с X-сцепленной агаммаглобулинемией). Одна пациентка с синдромом ДиДжорджи получала терапию ВВИГ нерегулярно (перерыв в терапии к моменту инфицирования составил около 7 недель, однако после выявления факта инфицированности пациентка получила ВВИГ в дозе 1 г/кг). Одна пациентка с ТВН получала терапию филграстимом и одна пациентка с аутовоспалительным заболеванием – этанерцептом. У 4 пациентов данной группы имелся отягощенный дополнительно преморбидный фон в виде бронхоэктатической болезни легких у 2 пациентов, бронхиальной астмы – у одного и хирургически скорректированного врожденного порока сердца (ВПС) – еще у одного пациента. У 3 пациентов этой группы отрицательный результат ПЦР-исследования мазка из глотки был получен в первые 2 недели от получения положительного мазка, в дальнейшем результат был подтвержден повторным мазком с интервалом не менее 3

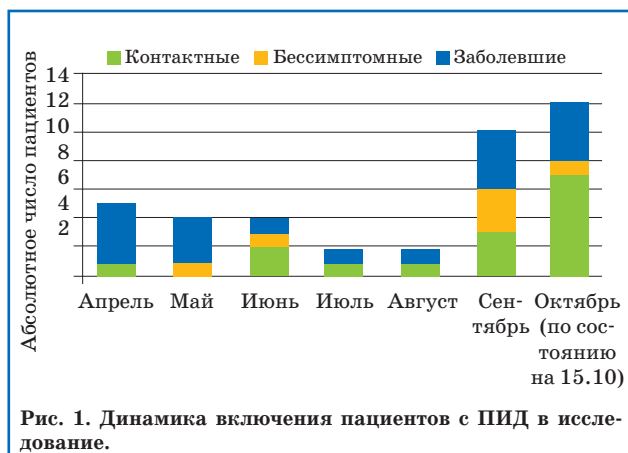


Рис. 1. Динамика включения пациентов с ПИД в исследование.

дней. Сведения о других пациентах отсутствуют. Ни у одного пациента данной группы не было зафиксировано COVID-19 сероконверсии.

Легкое течение отмечалось у 9 пациентов (4 пациента дошкольного и младшего школьного возраста, 3 подростка и 2 взрослых 23 лет и 48 лет). Пять из них регулярно получали адекватную заместительную терапию ВВИГ (в связи с X-сцепленной агаммаглобулинемией – 1, с синдромом Вискотта–Олдрича – 1, с синдромом ДиДжорджи – 1, с ОВИН – 1, с гипер IgE-синдромом – 1). Кроме того, еще 2 пациента с ОВИН получали терапию ВВИГ нерегулярно (точные сведения о режиме введения отсутствуют). Два пациента с ТВН получали терапию филграстимом. В данной группе дополнительно отягощенный преморбидный отмечался в виде бронхиальной астмы у одного пациента, бронхоэктатической болезни легких – у одного, хирургически скорректированного ВПС – у одного, гломерулонефрита и вторичной артериальной гипертензии – у одного пациента. У 2 пациентов этой группы отрицательный результат ПЦР-исследования мазка из глотки был получен в первые 2 недели от дебюта болезни (в дальнейшем результат был подтвержден повторным мазком с интервалом не менее 3 дней), у одного пациента – через 18 дней от дебюта заболевания. Оценить продолжительность вирусинфицирования остальных 6 пациентов по имеющимся сведениям не представляется возможным. У одной пациентки с синдромом ДиДжорджи зафиксировано появление IgG-антител против COVID-19.

Среднетяжелое течение отмечалось у 8 пациентов (4 пациента дошкольного и младшего школьного возраста, 3 подростка, один взрослый 23 лет). Пять из них регулярно получали заместительную терапию ВВИГ (в связи с синдромом хромосомной нестабильности-иммунодефицита-лицевых аномалий 2-го типа (ICF2) – один, с гипер IgM-синдромом – один, с синдромом Вискотта–Олдрича – один, с ОВИН – один, с синдромом ДиДжорджи – один пациент). Одна пациентка с аутовоспалительным синдромом в течение 10 месяцев, предшествующих COVID-19-инфекции, регулярно получала терапию ингибитором интерлейкина 6 тоцилизумабом, один

Основные клинические характеристики пациентов исследуемой группы

Группа в отношении COVID-19	Количество пациентов	Возраст, годы	Варианты ПИД	Предшествующая терапия
Контактные	15	3–26 (M–11)	X-сцепленная агаммаглобулинемия (4), синдром ДиДжорджи (4), ОВИН (3), тяжелая врожденная нейтропения (3), аутовоспалительное заболевание (1)	ВВИГ регулярно (11), GCS-F (3), этанерцепт (1)
Бессимптомные	6	3–14 (M–6)	X-сцепленная агаммаглобулинемия (3), синдром ДиДжорджи (1), тяжелая врожденная нейтропения (1), аутовоспалительное заболевание (1)	ВВИГ регулярно (3), ВВИГ нерегулярно (1), GCS-F (3), этанерцепт (1)
Легкое течение	9	3–48 (M–14)	ОВИН (3), тяжелая врожденная нейтропения (2), X-сцепленная агаммаглобулинемия (1), синдром ДиДжорджи (1), синдром Вискотта–Олдрича (1), гипер IgE-синдром (1)	ВВИГ регулярно (5), ВВИГ нерегулярно (2), GCS-F (2)
Среднетяжелое течение	8	4–23 (M–11,5)	ОВИН (1), тяжелая врожденная нейтропения (1), синдром ДиДжорджи (1), синдром Вискотта–Олдрича (1), гипер IgM синдром (1), ICF2 (1), аутовоспалительное заболевание (1), ХГБ (1)	ВВИГ регулярно (4), ВВИГ+абатацепт (1), тоцилизумаб (1), GCS-F (1), стероиды (1)
Тяжелое течение	Не отмечалось			
Крайне тяжелое течение с летальным исходом	1	61	ОВИН	ВВИГ регулярно

пациент с ТВН получал терапию филграстимом, один пациент с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) за 2 недели до заболевания отменил прием глюкокортикостероидов. Также указанная ранее пациентка с ICF2 получала терапию препаратом химерной молекулой CTLA4 абатацепт. Ни одному пациенту данной группы не назначали дополнительную иммуносупрессивную терапию с целью лечения COVID-19; плановое введение тоцилизумаба на фоне инфекции COVID-19 у пациентки с аутовоспалительным заболеванием не имело достоверного эффекта на течение заболевания. Семь из 8 пациентов в рамках терапии COVID-19 получили дополнительные введения ВВИГ. В данной группе дополнительно отягощенный преморбидный фон имелся у 5 пациентов (в виде интерстициальной болезни легких – у 2, в виде бронхоэктатической болезни легких – у одного, гемодинамически незначимого ВПС – у одного, артериальной гипертензии – у одного пациента). У одного пациента этой группы отрицательный результат ПЦР-мазка из глотки был получен в первые 2 недели от дебюта болезни (в дальнейшем результат был подтвержден повторным мазком с интервалом не менее 3 дней), у 2 пациентов – через 18 и 21 день от дебюта заболевания, у одной пациентки со сро-

ком наблюдения более 31 дня на момент написания статьи сохранялся ПЦР-положительный статус. Оценить продолжительность вирусносительства инфицирования остальных 6 пациентов по представленным сведениям не было возможности. У пациентки с аутовоспалительным синдромом зафиксировано появление IgM- и IgG-антител против COVID-19.

Пациентов с ПИД и тяжелым течением COVID-19 в исследованной группе не было.

Единственному пациенту с крайне тяжелым течением и летальным исходом COVID-19 на момент заболевания был 61 год. Данный пациент с диагнозом ОВИН до инфицирования получал регулярную заместительную терапию ВВИГ; имел крайне отягощенный преморбидный фон (хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь III степени, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, постоянная форма фибрилляции предсердий, легочная гипертензия I степени, хроническая сердечная недостаточность IIА, III ФК, хронический неуточненный гепатит). Течение инфекции COVID-19 у него осложнилось развитием двусторонней полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, сепсиса, а также орхита, потребовавшего орхэктомии.

Проводилась терапия антибактериальными препаратами, антикоагулянтами, дополнительных введений ВВИГ или иммуносупрессивной терапии пациент не получал; смерть наступила на 19-е сутки заболевания.

Обсуждение

Согласно результатам проведенного нами исследования течения инфекции COVID-19 на небольшой группе пациентов с ПИД даже при тесном контакте с инфицированным членом семьи многие пациенты не были инфицированы. У инфицированных пациентов с ПИД в большинстве наблюдений отмечалось бессимптомное или легкое течение заболевания, даже при наличии хронических поражений систем и органов. Эта находка оказалась неожиданной, так как пациенты с дефектами иммунной системы, предположительно, должны иметь большую склонность к развитию инфекции COVID-19 и/или ее более тяжелому течению.

При дальнейшей оценке собственных данных и сравнении их с имеющимися в литературе международными данными нами были обнаружены отличия возрастного состава: по собранным нами данным основная доля пациентов с ПИД и COVID-19-инфекцией приходится на лиц до 18 лет. Эти данные отличаются от данных мультицентрового международного исследования под руководством I. Meuts [6], согласно которым около 60% (62 из 94) пациентов составляют лица старше 18 лет. По всей видимости, такие возрастные отличия обусловлены возрастом пациентов, которые исходно состоят на учете с диагнозом ПИД. Так, в регистре первичных иммунодефицитов РФ [3] пациенты до 18 лет составляют около 70%, в то время как в регистрах первичных иммунодефицитов Германии [7] и Франции [8] большую долю имеют пациенты старше 18 лет (рис. 2).

Такое возрастное различие, по всей видимости, может частично объяснять более легкое течение COVID-19 у пациентов с ПИД в РФ по сравнению с данными исследования I. Meuts [6]. В то время как в нашем исследовании был детектирован всего один случай крайне тяжелого течения, закончившийся смертью (1/23), по данным международного исследования, тяжелое течение отмечалось более чем у половины пациентов (59/94), примерно у 10% (9/94) зарегистрирован летальный исход (рис. 3).

Однако возрастные различия не могут полностью объяснить столь существенную разницу в результатах: в противовес нашим данным согласно исследованию I. Meuts [6] в группе до 12 лет более половины пациентов (15 из 25) болели тяжело, 2 (с крайне отягощенным статусом до COVID-19) умерли.

Таким образом, не исключено и влияние других факторов, а именно сравнительно большие возможности обеспечения охранительной изоляции для пациентов, страдающих наибо-

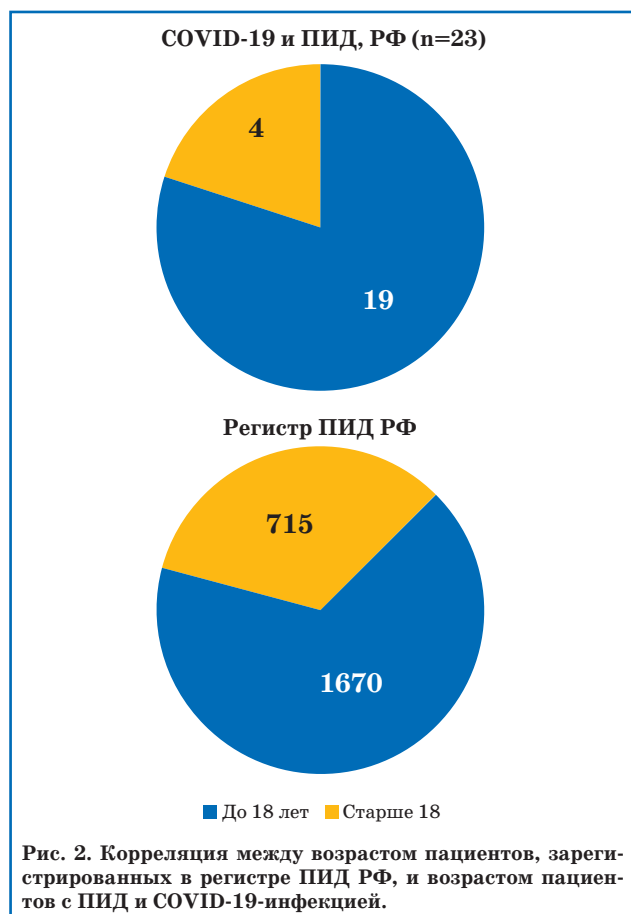


Рис. 2. Корреляция между возрастом пациентов, зарегистрированных в регистре ПИД РФ, и возрастом пациентов с ПИД и COVID-19-инфекцией.

лее тяжелыми формами ПИД, по сравнению с рядом европейских и ближневосточных стран; возможные дрейфовые мутации самого вируса с возникновением менее патогенных вариантов на территории РФ, восточной Европы и ближнего Востока [9, 10].

Учитывая большую пропорцию пациентов с количественными или качественными дефектами В-лимфоцитов в исследуемой группе (больные с агаммаглобулинемией и ОВИН составили 16 из 47), можно думать, что наличие дефекта В-лимфоцитов не является фактором риска более тяжелого течения инфекции COVID-19. Наши наблюдения совпадают с исследованием I. Quinti [11], в ходе которого были получены данные о более легком течении COVID-19 у пациентов с отсутствием В-клеток. Возможным объяснением данного факта является как способность В-клеток продуцировать интерлейкин-6 (ИЛ-6), так и способностью ИЛ-6 стимулировать продукцию аутоагрессивных В-клеток в герминативных центрах [12], что, возможно, является патогенетически значимым повреждающим фактором тяжелого течения COVID-19. Основываясь на этих данных, I. Quinti и соавт. предлагают рассмотреть применение ритуксимаба как одну из возможностей для лечения тяжелых форм COVID-19.

Пациенты, получавшие иммуносупрессивную/противовоспалительную терапию, были крайне мало представлены в исследуемых группах, поэтому оценить эффект данной терапии на

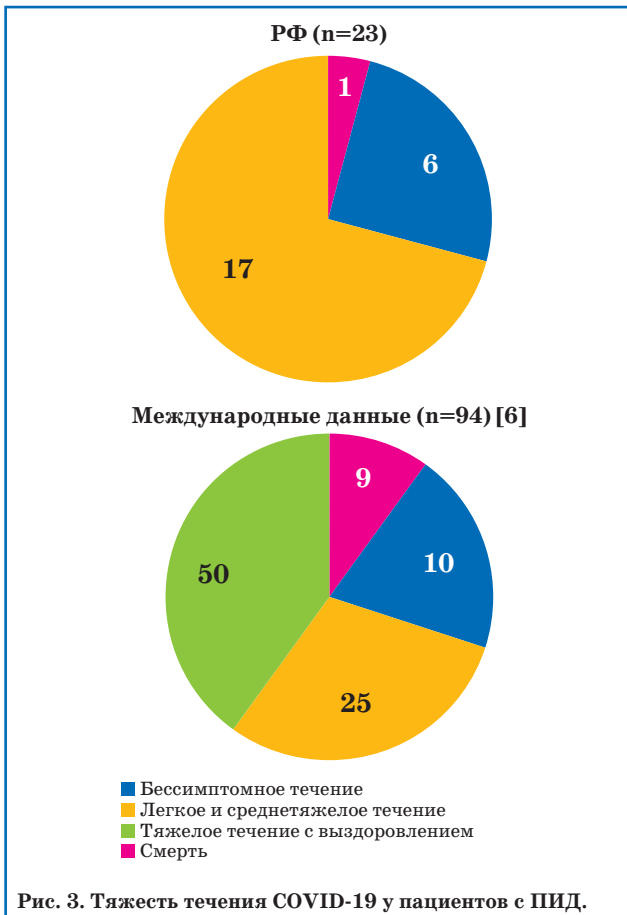


Рис. 3. Тяжесть течения COVID-19 у пациентов с ПИД.

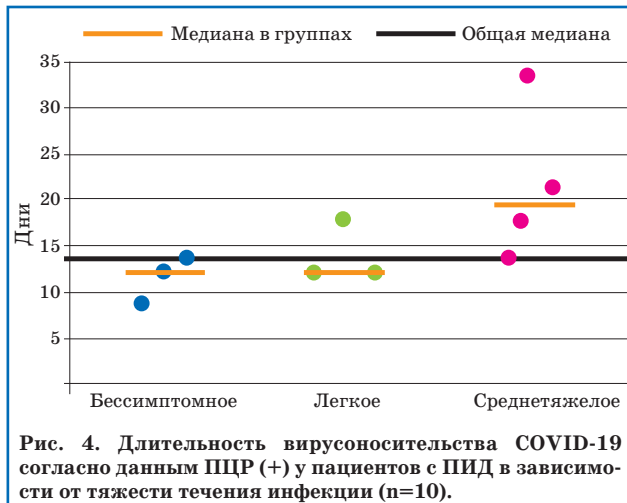


Рис. 4. Длительность вирусносительства COVID-19 согласно данным ПЦР (+) у пациентов с ПИД в зависимости от тяжести течения инфекции (n=10).

течение инфекции COVID-19 не представлялось возможным. Надо отметить, однако, что большинство пациентов (16 из 48) с ПИД получали заместительную терапию ВВИГ, что могло оказать благоприятный иммуномодулирующий эффект у них. Лишь 2 пациента из исследуемой группы претерпели сероконверсию в отношении вируса COVID-19, что лишний раз подчеркивает неприменимость серологических методов исследования у пациентов с ПИД. На повестке дня также стоит вопрос о длительности вирусносительства у пациентов с ПИД. В исследуемой группе этот срок варьировал от 9 до >31 дня (медиана 14 дней), что больше описанных в здоровой популяции: исследование Young и соавт. приводит медиану клиренса вируса как 12,5 дня

[13], а при легком течении этот срок может быть в среднем даже менее 10 дней [14] (рис. 4).

Таким образом, пациенты с ПИД, будучи в массе своей бессимптомными носителями, могут представлять резервуар инфекции COVID-19, что необходимо учитывать при наблюдении за ними.

В заключение процитируем недавнее исследование J.L. Casanova и H.C. Su [15], которые доказали предрасположенность пациентов с недостаточностью/нарушением функции рецептора интерферонов 1-го типа к развитию тяжелого течения COVID-19. Принимая во внимание то, что показатели стандартных иммунологических тестов у таких пациентов такие же, как у здоровых людей, а клиническая симптоматика до встречи с «целевым» возбудителем не дебютирует, удельный вес таких больных в российском и международных регистрах крайне мал за счет гиподиагностики. Под нашим наблюдением таких пациентов в настоящее время нет, что заставляет думать о необходимости тщательного поиска больных с COVID-19 среди больных с ПИД и пациентов с ПИД среди пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kan N.Yu. 0000-0003-3564-6496

Mukhina A.A. 0000-0002-3305-1694

Rodina Yu.A. 0000-0001-9857-4456

Kuzmenko N.B. 0000-0002-1669-8621

Deordieva E.A. 0000-0002-8208-2075

Kozlova A.L. 0000-0002-2869-6535

Deripapa E.V. 0000-0002-9083-4783

Roppelt A.A. 0000-0001-5132-1267

Khoreva A.L. 0000-0002-7684-9188

Moiseeva A.A. 0000-0002-6134-3811

Burlakov V.I. 0000-0003-1267-9957









Viktorova E.A. 0000-0002-2427-1417









Shvets O.A. 0000-0001-5347-7150

Nesterenko Z.A. 0000-0003-4427-054X

Latysheva E.A. 0000-0002-1606-205X

Latysheva T.V. 0000-0003-1508-0640

Frolov E.A.  0000-0002-0800-5960
Kuznetsova R.N.  0000-0003-1668-6716
Totolian A.A.  0000-0003-4571-8799
Milichkina A.M.  0000-0002-9421-7109
Vlasova E.V.  0000-0002-6678-5360
Zinovieva N.V.  0000-0002-6926-2055
Zimin S.B.  0000-0002-4514-8469
Konstantinova A.K.  0000-0002-6380-9574

Richkova O.A.  0000-0002-2566-5370
Kuzmicheva K.P.  0000-0003-2014-4709
Semenyuk E.N.  0000-0002-6348-5119
Fomina D.S.  0000-0002-5083-6637
Fisun I.V.  0000-0001-9050-7822
Selezneva O.S.  0000-0003-1907-4168
Novichkova G.A.  0000-0002-2322-5734
Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939

Литература

1. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3): 47–53.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles Ch, 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.
3. 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 старости. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (3): 24–31
4. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
5. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 8 от 3.09.20
6. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus Disease 2019 in Patients with Inborn Errors of Immunity: An International Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (pre-print). 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
7. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Mac-cari ME, et al. The German National Registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Front. Immunol.* 2019; 10: 1272.
8. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C, et al. CEREDIH Prevalence Study Collaborators. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Dec; 140 (6): 1731–1733. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.020. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732644.
9. Guan Q, Sadykov M, Mfarrej S, Hala S, Naeem R, Nugmanova R, et al. A genetic barcode of SARS-CoV-2 for monitoring global distribution of different clades during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 1220 (S1201-9712): 30680–30681.
10. Kozlovskaya L, Piniaeva A, Ignatyev G, Selivanov A, Shishova A, Kovpak A, et al. Isolation and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 variants collected in Russia during the COVID-19 outbreak. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 99: 40–46.
11. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 Jul; 146 (1): 211–213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333914; PMCID: PMC7175894.
12. Arkathar T, Du SW, Jacobs HM, Dam EM, Hou B, Buckner JH. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 3207–3217.
13. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323: 1488–1494.
14. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Jun; 20 (6): 656–657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199493; PMCID: PMC7158902.
15. Casanova JL, Su HC. COVID Human Genetic Effort. A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020; 181: 1194–1199.