

УДК 616.34-002-053.2-071-036.22-097

DOI: 10.14427/jipai.2023.2.8

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика воспалительных заболеваний кишечника у детей на фоне первичного иммунодефицита

Л.И. Кастюкевич¹, О.Н. Романова¹, Н.Д. Коломиец², К.Ю. Мараховский³, О.В. Красько⁴,
О.Н. Назаренко¹, М.В. Кокарева⁵

¹ Белорусский Государственный медицинский университет, Минск

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

³ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск

⁴ Объединённый институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск

⁵ Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск

Clinical, epidemiological and laboratory characteristics of inflammatory bowel diseases in children with primary immunodeficiency

L.I. Kastiukevich¹, O.N. Romanova¹, N.D. Kolomiets², K.Y. Marakhovsky³, O.V. Krasko⁴,
O.N. Nazarenko¹, M.V. Kokareva⁵

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ The Children's Surgery National Applied Research Hospital, Minsk, Belarus

⁴ The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁵ Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology, Minsk, Belarus

Аннотация

Цель. Выявить отличительные клинико-эпидемиологические и лабораторные отличия воспалительных заболеваний кишечника на фоне первичных иммунодефицитов (ПИД) от хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) у детей.

Материалы и методы. Наблюдалось 46 пациентов детского возраста с диагнозом ХВЗК. Всем было выполнено полноэкзомное секвенирование методом NGS. По результатам полноэкзомного секвенирования методом NGS пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая группа включала 35 пациентов с диагнозом ХВЗК и 2-ая группа – 11 пациентов с поражением кишечника на фоне ПИД.

Заключение. Для обеспечения высокого качества жизни пациентов при наличии сочетания описанных нами симптомов необходимо рассматривать вопрос о выполнении диагностических тестов, включая секвенирование, позволяющих верифицировать врождённые дефекты иммунной системы, предположить определённую форму патологии кишечника, поставить правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию.

Summary

Aim. To reveal the distinctive clinical, epidemiological and laboratory differences between inflammatory bowel diseases associated with PID and IBD in children.

Materials and methods. The study comprised 46 pediatric patients diagnosed with inflammatory bowel disease. All patients underwent whole exome sequencing by NGS. According to the results of whole exome sequencing by NGS, the patients were divided into 2 groups: the 1st group included 35 patients diagnosed with CIBD and the 2nd group included 11 patients with intestinal lesions associated with PID.

Conclusion. To ensure a high quality of life for patients in the presence of a combination of described symptoms, it is necessary to consider performing diagnostic tests, including sequencing, which make it possible to verify congenital defects in the immune system, suggest a certain form of intestinal pathology, make a correct diagnosis and prescribe adequate therapy in a timely manner.

Ключевые слова

Желудочно-кишечный тракт, дети, хронические воспалительные заболевания кишечника, диарея, колит, первичный иммунодефицит.

Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является органом иммунной системы с огромной площадью поверхности и крупнейшим резервуаром лимфоцитов в организме человека. Дефекты гуморального или клеточного иммунитета могут привести к неконтролируемому воспалению, повреждению слизистой оболочки ЖКТ и повышенному риску развития хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных и даже злокачественных заболеваний. Воспалительные заболевания кишечника – это обобщающий термин хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), которые имеют хроническое рецидивирующее течение, сопровождаются болью в животе, диареей, кровотечением и синдромом мальабсорбции. В настоящее время число пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника среди детского населения неуклонно растёт. ХВЗК обычно имеют клинические проявления на втором или третьем десятилетии жизни, но иногда могут манифестировать и в младенческом возрасте, характеризуясь часто тяжёлым и стойким к базовой терапии течением заболевания. Среди ХВЗК выделяют отдельной группой неопределённый колит, заболеваемость которого в последнее время растёт во всём мире [1].

Большую роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника, а также в исходе лечения пациентов играют нарушения со стороны иммунной системы. Воспалительные заболевания кишечника у детей с дисрегуляцией иммунной системы – общеклиническая проблема. Иммунная система является чувствительным индикатором, выявляющим изменения в различных органах под влиянием патологических воздействий на организм. В настоящее время иммунные изменения, обнаруживаемые при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, рассматривают как фактор, во многом определяющий течение заболевания, способствующий поддержанию воспалительного процесса и снижающий эффективность репаративных процессов. Педиатры, инфекционисты, гастроэнтерологи, иммунологи часто наблюдают пациентов с данной патологией, не подозревая об этом. Сотни первичных имму-

Keywords

Gastrointestinal tract, children, chronic inflammatory bowel disease, diarrhea, colitis, primary immunodeficiency.

нодефицитов (ПИД) были идентифицированы и классифицированы по 10 основным категориям.

У пациентов с первичным иммунодефицитом нарушены иммунные процессы, что может привести к повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, аутоиммунным расстройствам и злокачественным новообразованиям. Инфекционная диарея является наиболее распространённым осложнением многих ПИД, хотя неинфекционные желудочно-кишечные расстройства также распространены.

Аутоиммунные и воспалительные заболевания, включая узловую лимфоидную гиперплазию, целиакию, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и пищевую аллергию, а также злокачественные новообразования (чаще всего лимфому и аденокарциному), наблюдаются у пациентов с определёнными типами ПИД. Трудности установления диагноза заключаются в наличии большого количества нозологических форм, разнообразии их клинических проявлений. Поэтому врачам необходимо знать генеалогические особенности, возраст манифестации, характерные жалобы и данные лабораторно-инструментальных методов, включая иммунологический статус, иногда полногеномное секвенирование, которые помогут предположить определённую форму патологии кишечника, поставить правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию. Проявления со стороны ЖКТ являются вторыми по распространённости осложнениями ПИД после лёгочных заболеваний, поражая до половины пациентов с ПИД в зависимости от имеющегося заболевания [3]. Неспособность распознать лежащий в основе поражения ЖКТ ПИД задерживает диагностику и соответствующее лечение, что может привести к значительной заболеваемости и даже смертности. Иммунная система ЖКТ состоит из физических барьеров, лимфоидной ткани, связанной с кишечником, вторичных брыжечных лимфоидных органов, а также иммунных клеток и белков. Она постоянно подвергается воздействию различных чужеродных антигенов, в том числе бактерий, вирусов и паразитов, а также чужеродных пищевых белков. Баланс между иммунными реакциями на патогенные микроорганизмы и толерантностью к непатоген-

ным микроорганизмам и комменсальной микробиоте необходим для иммунного гомеостаза в ЖКТ – процесса, который обычно способствует развитию толерантности. Иммунная система ЖКТ в основном регулируется Т-лимфоцитами, в частности регуляторными Т-клетками, которые также отвечают за клеточный иммунитет и инициацию антиген-специфических иммунных ответов. Дефекты гуморального и клеточного иммунитета могут привести к неконтролируемым воспалительным процессам, повреждению слизистой оболочки ЖКТ и повышенному риску хронических воспалительных, аутоиммунных и злокачественных новообразований.

Цель исследования – выявить клинико-эпидемиологические и лабораторные отличия воспалительных заболеваний кишечника на фоне ПИД от ХВЗК у детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 46 пациентов с манифестацией «хронических воспалительных заболеваний кишечника» в возрасте до 17 лет включительно, находившихся на лечении в учреждениях здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», «4 городская детская клиническая больница», «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», г. Минск (Республика Беларусь) в период с 2016 по 2023 гг. Исследование было утверждено этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано законными представителями пациентов.

Всем пациентам проводили следующие исследования: общий анализ крови с подсчётом уровня тромбоцитов и лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина, альбумина, функциональных тестов печени (АлАТ, АсАТ); ферритин, белок, альбумин.

Для проведения молекулярно-генетического исследования была использована ДНК пробанда, выделенная из лейкоцитов крови. Образец ДНК был исследован методом высокопроизводительного секвенирования с использованием секвенатора «Illumina». Варианты классифицировались и сообщались на основе руководящих принципов Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации клинической геномных исследований (ACMG/ACGS) [5].

Наблюдаемые пациенты были разделены по возрасту согласно классификации, предложенной зарубежными авторами, на следующие подгруппы: ВЗК с детским началом и дебютом заболевания в возрасте до 17 лет; ВЗК с ранним началом в возрасте до 10 лет (ЕО-IBD, early-onset); ВЗК с очень ранним началом и дебютом заболевания в возрасте с 2 до 6 лет (VEO-IBD, very early-onset); ВЗК с началом в раннем возрасте и дебютом заболевания в возрасте до 2 лет (IO-IBD, Infantile-onset IBD) и ВЗК с дебютом в неонатальном периоде в первые 27 дней жизни (Neonatal IBD) [6].

Статистические методы обработки результатов

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в настоящем исследовании количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, в расчётах использованы непараметрические методы описательной и сравнительной статистики.

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряжённости использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Все расчёты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведения полноэкзомного секвенирования мы установили, что 11 пациентов имели генетические поломки, которые входят в следующие группы ПИД согласно классификации, предложенной Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) от 2022 г. [7]:

1. Иммунодефициты, влияющие на клеточный и гуморальный иммунитет: Т-В+ тяжёлый комбинированный иммунодефицит; Т-В-тяжёлый комбинированный иммунодефицит; комбинированный иммунодефицит, как правило, менее глубокий, чем тяжёлый комбинированный иммунодефицит (группа 1 ПИД).

2. Преимущественно дефицит антител: тяжёлое снижение всех изотипов сывороточного иммуноглобулина с выраженным снижением или отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия; тяжёлое снижение как минимум 2 изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или низким количеством В-клеток, ОВИН (группа 3 ПИД).
3. Болезни иммунной дисрегуляции: регуляторные дефекты Т-клеток (группа 4 ПИД).
4. Врождённые дефекты количества или функции фагоцитов (группа 5 ПИД).

Для анализа результатов полученных данных наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая группа включала 35 пациентов с диагнозом ХВЗК и 2-ая группа – 11 пациентов с поражением кишечника на фоне ПИД.

Сравнительная эпидемиологическая характеристика пациентов двух групп представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных табл. 1, отмечается статистически значимое различие по возрасту манифестации заболевания у пациентов двух групп, у 2-ой группы медиана возраста манифестации заболевания составила 1 [1; 11,5] месяц в отличие от пациентов 1-ой группы, у которых медиана возраста – 30 [20; 65] месяцев. В 1-ой группе пациенты распределились следующим образом: в возрасте от 28 дней до 2-х лет – 14 (40,0%), от 2-х до 6-ти лет – 12 (34,3%), от 6-ти до 10 лет – 2 (5,7%) и старше 10 лет – 7 (20,0%) пациентов. Во 2-ой группе большинство пациентов было в возрасте от 28 дней до 2-х лет – 9 (81,8%) и по одному (9,1%) пациенту – в возрасте до 28 дней и от 2-х до 6-ти лет соответственно.

Таким образом, у большинства пациентов с ПИД клинические проявления ВЗК наблюдались в возрасте до 24 месяцев – 10 (90,9%), в отличие от пациентов 1-ой группы ($p=0,029$).

По гендерному признаку различий между группами не выявлено ($p=0,231$).

В 1-ой группе наблюдения первичный диагноз болезни Крона диагностирован у 13 (37,1%), язвенный колит (ЯК) – у 15 (42,9%) и неуточненный колит – у 7 (20,0%) пациентов. Во 2-й группе все 11 (100%) пациентов сразу имели первичный диагноз ЯК ($p=0,004$).

На основании опроса пациентов ведущей жалобой при установлении диагноза как у пациентов 1-ой группы, так и у пациентов 2-ой группы являлась примесь крови в стуле, которая наблюдалась у 25 (71,4%) в 1-ой группе и у 10 (90,9%) пациентов – во 2-ой группе ($p=0,360$). Согласно данным литературы, ХВЗК имеют хроническое рецидивирующее течение и сопровождаются болью в животе, диареей с кровью и синдромом мальабсорбции [3]. Сравнительная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных табл. 2, у пациентов в двух группах наблюдался учащённый жидкий стул, при этом от 3 до 5 раз у 12 (34,3%) пациентов в 1-ой группе и ни у одного пациента 2-ой группы, от 6 до 8 раз – у 11 (31,4%) и у 6 (54,5%) пациентов соответственно, более 9 раз – у 4 (11,4%) и 5 (45,5%) пациентов соответственно.

Таким образом, по данным нашего исследования, для пациентов с поражением кишечника на фоне ПИД отличительным признаком оказался частый жидкий стул от 6 раз и более ($p=0,006$).

Таблица 1. Сравнительная эпидемиологическая характеристика двух групп пациентов с поражением кишечника

Параметры	1-ая группа ВЗК, n=35	2-я группа ПИД, n=11	p
Возраст манифестации заболевания, мес., Me [Q25; Q75]	30 [20, 65]	1 [1, 11,5]	<0,001
в том числе, n (%)			0,029
первые 27 дней (<28 дней)	0	1 (9,1)	
28 дней – 24 месяца	14 (40,0)	9 (81,8)	
25 месяцев – 72 месяца	12 (34,3)	1 (9,1)	
73 месяца – 120 месяцев	2 (5,7)	0	
121 месяц – 204 месяцев	7 (20,0)	0	
Пол, n (%)			0,231
Мальчики	22 (62,9)	4 (36,4)	
Девочки	13 (37,1)	7 (63,6)	
Первичный диагноз, n(%)			0,004
Болезни Крона	13 (37,1)	0	
Язвенный колит	15 (42,9)	11 (100,0)	
Неуточнённый колит	7 (20,0)	0	

Из других жалоб в нашем исследовании у пациентов двух групп с одинаковой частотой наблюдался болевой синдром – 32 (91,4%) и 10 (90,9%) пациентов, астенический синдром – у 23 (65,7%) и 8 (72,7%) пациентов соответственно. Внекишечные проявления выявлялись одинаково редко: наблюдались у 2 (5,7%) пациентов 1-ой группы и у 1 (9,1%) пациента 2-ой

группы. Параректальные проявления были крайне редки. Доля пациентов с примесью крови в стуле была высока как у пациентов 1-й группы – 71,4%, так и у пациентов 2-й группы – 90,9% ($p=0,360$).

Изменения в крови со стороны биохимических и гематологических показателей представлены в табл. 3.

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов

Ведущие жалобы при установлении диагноза, n (%)	1-ая группа ВЗК, n=35	2-я группа ПИД, n=11	p
Примеси крови в кале	25 (71,4)	10 (90,9)	0,360
Учащённый жидкий стул:			0,006
3-5 раз	12 (34,3)	0	
6-8 раз	11 (31,4)	6 (54,5)	
9 и более раз	4 (11,4)	5 (45,5)	
Запор, n(%)	1 (2,9)	0	>0,990
Болевой синдром	32 (91,4)	10 (90,9)	>0,990
Астенический синдром	23 (65,7)	8 (72,7)	>0,990
Параректальные проявления	2 (5,7)	0	>0,990
Внекишечные проявления	2 (5,7)	1 (9,1)	>0,990

Таблица 3. Сравнительная характеристика биохимических и гематологических показателей у пациентов

Показатели	1-ая группа ВЗК, n=35	2-я группа ПИД, n=11	p
Альбумин, г/л, Me [Q25; Q75]	46,9 [42,3;48]	36,4 [31,8; 40,7]	0,003
Альбумин, г/л, n (%)			0,005
ниже нормы	4 (11,4)	6 (54,5)	
норма	30 (85,7)	4 (36,4)	
выше нормы	1 (2,9)	1 (9,1)	
Повышение СРБ, n (%)	11 (31,4)	8 (72,7)	0,038
СРБ (ульт. мг/л), Me [Q25; Q75]	2 [0,5; 9,8]	16 [7,2; 41,7]	0,007
Гемоглобин, г/л, m±SD	112 ±13	99 ±5	0,002
Снижение гемоглобина ниже нормы, n (%)	22 (62,9)	11 (100,0)	0,045
Тромбоциты 10 ⁹ , m±SD	356 ± 81	232 ±128	<0,001
Уровень тромбоцитов, n (%)			0,001
ниже нормы	0	4 (36,4)	
норма	30 (85,7)	7 (63,6)	
выше нормы	5 (14,3)	0	
Эритроциты, 10 ¹² , m±SD	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,8	0,626
Лейкоциты, 10 ⁹ , Me [Q25; Q75]	7,5 [6,3; 9,6]	7,7 [5,8; 9,2]	0,652
Лейкоцитоз, n (%)			0,113
ниже нормы	0	1 (9,1)	
норма	27 (77,1)	6 (54,5)	
выше нормы	8 (22,9)	4 (36,4)	
СОЭ, n (%)			0,044
ниже нормы	0	1 (9,1)	
норма	21 (60,0)	9 (81,8)	
выше нормы	14 (40,0)	1 (9,1)	

Мы отметили, что у 30 (85,7%) пациентов 1-ой группы альбумин был в норме статистически значимо чаще ($p=0,005$), а гипоальбуминемия наблюдалась только у 4 (11,4%) детей. Напротив, у большинства пациентов 2-ой группы – 6 (54,5%) наблюдалась гипоальбуминемия, а в пределах нормы альбумин был только у 4 (36,4%) пациентов. Поскольку поражения кишечника влияют на относительное количество альбумина и глобулина (А/Г), соотношение А/Г может указать на причины изменения уровня белка у пациентов с ПИД, включая потерю белка в ЖКТ.

Повышение уровня СРБ чаще ($p=0,038$) было характерно для пациентов 2-ой группы – у 8 (72,7%), что отличает их от пациентов 1-ой группы, у которых повышение СРБ, как маркера воспаления, наблюдалось только у 11 (31,4%) пациентов.

Средний показатель гемоглобина был ниже у пациентов 2-ой группы ($p=0,002$) и составил 99 ± 5 г/л, также у всех 11 пациентов 2-ой группы была анемия в отличие от пациентов 1-ой группы, у которых уровень гемоглобина составил 112 ± 13 г/л и анемия имела место у 22 (62,9%) пациентов.

Различий со стороны количества эритроцитов, лейкоцитов, относительного содержа-

ния лимфоцитов, в двух группах не выявлено. Тромбоцитопения была характерна для пациентов 2-ой группы ($p=0,001$). СОЭ выше нормы чаще наблюдалось у пациентов 1-ой группы ($p=0,044$).

Изучена структура сопутствующей патологии в двух группах, которая представлена в табл. 4.

Полученные данные указывают, что атопический дерматит, аллергические заболевания, афтозный стоматит и эрозивная гастродуоденопатия с одинаковой частотой присутствуют у пациентов в двух группах. У пациентов 2-ой группы статистически значимо чаще наблюдались БЭН (у 10 (90,9%, $p=0,002$), задержка моторного развития (у 9 (81,8%), $p<0,001$), патология со стороны органов дыхания (у 4 (36,4%), $p=0,034$), ЖКТ (у 5 (45,5%), $p<0,001$) и диспанкреатизм (у 5 (45,5%), $p=0,002$).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у всех пациентов 2-ой группы выявляли гепатомегалию ($p<0,001$) и спленомегалию – у 7 (63,6%, $p<0,001$) в отличие от пациентов 1-ой группы, у которых гепатомегалия наблюдалась у 10 (28,6%) и спленомегалия – у 2 (5,7%) пациентов. Мезентериальная лимфаденопатия наблюдалась с одинаковой частотой в двух группах: у 20 (28,6%) и у 4 (36,4%) пациентов соответственно, $p=0,391$ (таблица 5).

Таблица 4. Структура сопутствующей патологии в группах пациентов

Сопутствующая патология	1-ая группа ВЗК, n=35	2-я группа ПИД, n=11	p
Атопический дерматит	9 (25,7)	2 (18,2)	0,916
Аллергические заболевания	12 (34,3)	3 (27,3)	0,949
Анемия	21 (60,0)	11 (100)	0,037
Белково-энергетическая недостаточность	11 (31,4)	10 (90,9)	0,002
Задержка моторного развития	2 (5,7)	9 (81,8)	<0,001
Патология органов дыхания	2 (5,7)	4 (36,4)	0,034
Патология ЖКТ	0	5 (45,5)	<0,001
Диспанкреатизм	1 (2,9)	5 (45,5)	0,002
Афтозный стоматит	3 (8,6)	1 (9,1)	>0,990
Эрозивная гастродуоденопатия	1 (2,9)	0	>0,990

Таблица 5. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости

Признак	1-ая группа ВЗК, n=35	2-я группа ПИД, n=11	p
Гепатомегалия	10 (28,6)	11 (100)	<0,001
Спленомегалия	2 (5,7)	7 (63,6)	<0,001
Мезентериальная лимфаденопатия	20 (57,1)	4 (36,4)	0,391

Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, которые при поражениях ЖКТ, особенно в случаях ВЗК, отмечают очень раннее начало заболевания, что является признаком, в значительной степени указывающим на наличие ПИД [8]. Согласно литературным источникам, пациенты с определёнными типами ПИД (например, дефектами антител и хроническим гранулематозным заболеванием (ХГБ)) подвергаются повышенному риску развития ВЗК по сравнению с иммунокомпетентными лицами. В ряде исследований доказано, что существует пересечение генов, которые способствуют развитию ПИД и хроническому воспалению ЖКТ [9].

Примером раннего начала воспалительного заболевания кишечника является тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИН), который характеризуется нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета в результате различных дефектов в развитии и функционировании Т-, В-клеток и естественных клеток-киллеров. Как правило, пациенты с ТКИН имеют клинические проявления в возрасте до трёх месяцев и без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) обычно не доживают до года из-за тяжёлых и опасных для жизни инфекций. Другим примером является дефицит X-сцепленного ингибитора апоптоза (ХИАР), также известный как X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа (ХЛР2), характеризующийся повышенным риском ВЗК с признаками БК [10]. ВЗК, связанный с дефицитом ХИАР, часто бывает тяжёлым и устойчивым к лекарственным средствам и является причиной смерти у 10% пациентов [10]. Абсцессы крипт, гранулёмы и изъязвления могут поражать весь ЖКТ. Сообщалось о ремиссии симптомов со стороны ЖКТ после ТГСК, что также свидетельствует о дефекте кроветворения в основе ВЗК [11].

По данным нашего исследования, у пациентов с поражением кишечника на фоне ПИД наблюдался частый жидкий стул от 6 и более раз. Согласно литературным данным, типичные проявления различных типов ПИД с поражением ЖКТ включают трудноизлечимую диарею, нарушение всасывания, недостаточность пищеварения или ВЗК [8]. ЖКТ осложнения регистрируются у 20-60% пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), при этом часто наблюдается изолированное поражение ЖКТ [12]. При ОВИН диарея является наиболее распространённым симптомом, за которым следует нарушение всасывания и потеря массы тела, что

напоминает БК. Частота желудочно-кишечных осложнений отмечается больше у пациентов с ОВИН и мутацией в генах, участвующих в активации сигнальных путей PI3K-AKT (*PI3KCD*, *PI3KRI*) и дефектных сигнальных путей NFκB (*NFKB1*, *NFKB2*) [2]. У пациентов с ОВИН может развиваться целиакия или спру-подобная болезнь, проявляющаяся диареей, вздутием живота, тяжёлой мальабсорбцией и потерей веса. Гистопатологические исследования толстой кишки у пациентов с ОВИН согласуются с таковыми при ВЗК, но у пациентов с ОВИН могут наблюдаться некоторые различия, в том числе обилие апоптотических клеток, отсутствие плазматических клеток в собственной пластинке и отсутствие преобладания эозинофилов, как это отмечено в некоторых иммунокомпетентных случаях ВЗК [8].

У пациентов с синдромом Оменна (ауто-сомно-рецессивная форма ТКИН) имеет место хроническая диарея с очень ранним началом, отставание в развитии, дефицит массы тела и гепатоспленомегалия. X-сцепленная агаммаглобулинемия, характеризующаяся дефектным развитием В-клеток, вследствие мутации в тирозинкиназе Брутона (ВТК) приводит к недостатку зрелых В-клеток и выработке иммуноглобулинов. Клинически это проявляется хронической диареей, ухудшением всасывания. В литературе описано несколько случаев тяжёлых нейрогенных осложнений, вызванных вирусом Коксаки и эховирусом [13]. Есть сообщения о нарушении иммунной регуляции тонкой кишки, которая характеризуется стриктурами и трансмуральными трещинами, напоминающими БК, из-за гипоморфных мутаций ВТК. Однако при этом морфологически отсутствуют гранулёмы и плазматические клетки [13]. Длительная и рецидивирующая инфекционная диарея наблюдается у половины пациентов с синдромом гипериммуноглобулина М, который также характеризуется отставанием в развитии и потерей массы тела. Среди инфекционных патогенов наиболее часто встречается *S. parvum*, но также могут быть обнаружены *G. lamblia*, *Salmonella*, *Entamoeba histolytica*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium* и ротавирус [14]. Однако ответственный патоген может оставаться неизвестным примерно в половине случаев. В исследовании, включавшем 79 пациентов с X-сцепленным синдромом гипериммуноглобулина М, у 5 развился прогрессирующий склерозирующий холангит, и предполагалось, что *S. parvum* являлась причиной в четырёх случаях. Дефицит липополисахарид-чувствительных белков (LRBA) и гликопротеин цитотоксических

T-лимфоцитов 4 (CTLA4) вызывают аутосомно-рецессивный комбинированный иммунодефицит с тяжёлыми аутоиммунными и воспалительными проявлениями, включая ВЗК и аутоиммунные цитопении. У данной категории пациентов хроническая диарея является частым и тяжёлым симптомом [15]. Дефицит основного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса или синдром голых лимфоцитов представляет собой комбинированный иммунодефицит со снижением T-хелперных клеток, нормальным или сниженным уровнем иммуноглобулинов в сыворотке и отсутствием экспрессии МНС II на лимфоцитах. Основными проявлениями со стороны ЖКТ у 30-40% пациентов являются хроническая диарея из-за инфекции *S. parvum*, гепатомегалия и прогрессирующее заболевание печени / желчевыводящих путей. Несколько других комбинированных иммунодефицитов могут также маркироваться расстройствами со стороны ЖКТ. К ним относятся дефицит индуцируемых T-клеточных костимуляторов (ICOS), который сопровождается ВЗК, гастроэнтеритом, дефицитом переносчика магния 1 (MAGT1) (рецидивирующие инфекции ЖКТ), дефицит B-клеточного лейкоза / лимфомы 10 (BCL10) (гастроэнтерит) и дефицит рецепторов интерлейкина (IL)-21 с тяжёлым колитом с ранним началом. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) представляет собою группу генетических заболеваний, характеризующихся нарушением уничтожения бактерий фагоцитами, что приводит к рецидивирующим и тяжёлым инфекциям, вызываемым определёнными бактериальными и грибковыми патогенами. Мутация в генах, кодирующих никотинамидаденин-динуклеотид-фосфатный (NADPH) оксидазный комплекс, ответственна за ХГБ. X-сцепленный вариант ХГБ встречается гораздо чаще, чем аутосомно-рецессивные формы, при этом большинство пациентов – мужчины. Распространённость осложнений со стороны ЖКТ среди пациентов с ХГБ составляет примерно 50%, выше при X-сцепленном ХГБ по сравнению с аутосомно-рецессивными формами. У данной категории пациентов может наблюдаться диарея, нарушение всасывания, отставание темпов развития, боли в животе и перианальные абсцессы или трещины. Образование гранулём может быть обнаружено в любом месте ЖКТ, проявляется дисфагией, нарушением моторики и даже обструкцией, требующей хирургического вмешательства. Описан неказеозный гранулематозный колит, напоминающий БК у пациентов с ХГБ. Дефицит рецепторов интерлейкина 10 (IL-10) играет важную роль в регуляции иммун-

ной системы путём подавления воспалительных процессов, вероятно путём ингибирования выработки провоспалительных цитокинов, таких как IL-12 и фактор некроза опухоли (TNF). IL-10 контролирует рост и дифференцировку различных клеток иммунной системы, включая T- и B-клетки, естественные клетки-киллеры, гранулоциты и эндотелиальные клетки. У пациентов с дефицитом IL-10 и рецептора IL-10 (IL-10R) из-за мутаций, приводящих к потере функции в генах, кодирующих IL-10, IL-10R1 или IL-10R2, наблюдается очень раннее начало ВЗК, которое клинически проявляется в возрасте до трёх месяцев в виде тяжёлого и прогрессирующего колита с перианальным поражением и внекишечными проявлениями, в том числе фолликулит и артрит. В исследовании, включавшем 66 детей, ВЗК был диагностирован в возрасте до пяти лет, 16 (24,2%) имели дефицит либо IL-10, либо IL-10R. Несмотря на доступность нескольких методов лечения, включая глюкокортикоиды, иммуномодулирующие средства и даже хирургическое вмешательство, лечение ВЗК у этих пациентов не имело успеха. И только применение ТГСК было успешным у нескольких пациентов [16].

Кровянистая диарея характерна для IPЕХ и IPЕХ-подобных синдромов (иммунная дисфункция, полиэндокринопатия, энтеропатия). X-сцепленный IPЕХ является редким ПИД, характеризующимся иммунной дисрегуляцией, полиэндокринопатией и энтеропатией. IPЕХ вызывается мутациями в гене фактора транскрипции Foxp3 (FOXP3). Синдромы, подобные IPЕХ, включая дефицит CD25 и дефицит сигнального преобразователя и активатора транскрипции 5b, вероятно так же распространены и могут проявляться аналогично IPЕХ. Почти у всех пациентов с IPЕХ развивается водянистая диарея, которая может быть слизистой или кровянистой, первые симптомы у пациентов появляются в возрасте до трёх месяцев. Это приводит к нарушению всасывания, дефициту массы тела и отставанию в развитии, в тяжёлых случаях требует необходимости назначения парентерального питания. Тяжёлая энтеропатия может напоминать пищевую аллергию либо IgE-опосредованный энтероколит, вызванный белками пищи, и часто менее чувствительна к изменениям в диете. Гистологические данные в кишечнике могут быть аналогичны таковым при ВЗК, целиакии или реакции трансплантат против хозяина [17]. Без ТГСК пациенты обычно умирают в возрасте до двух лет из-за тяжёлой недостаточности питания, электролитного дисбаланса или тяжёлых инфекций.

Лимфопения (определяемая как абсолютное количество лимфоцитов <2500 клеток/мкл у детей до 6 лет или <1500 клеток/мкл старше 6 лет и взрослых) характерна для различных комбинированных иммунодефицитов с дефицитом как клеток, так и антител. Лимфопения у пациентов с ПИД также может быть вызвана чрезмерным выпотом лимфоцитов в просвет ЖКТ или их задержкой в результате воспалительного состояния. Лейкоцитоз иногда можно наблюдать при хронических инфекциях. Лейкоцитоз (>8500 клеток/микролитр) характерен для ХГБ, особенно если сопровождается анемией, которая чаще всего микроцитарная и гипохромная. Анемия может развиваться из-за хронической инфекции, потери крови или аутоиммунной гемолитической анемии. Тромбоцитопения с небольшим размером тромбоцитов может указывать на диагноз синдрома Вискотта-Олдрича (WAS), а тромбоцитоз наблюдаться при хроническом воспалении.

Распространённые неинфекционные расстройства у пациентов с ПИД включают ВЗК-подобную аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунный гепатит, пернициозную анемию, спру-подобные заболевания, не поддающиеся безглютеновой диете, гепатомегалию и лимфаденопатию ЖКТ [8]. У пациентов с ОВИН могут наблюдаться кровотечения из ЖКТ, которые связаны с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Синдром Вискотта-Олдрича представляет собой X-сцепленный комбинированный иммунодефицит с T-клеточной лимфопенией и нарушением выработки антител, несмотря на нормальное количество В-клеток, возникает в результате мутаций в гене, кодирующем белок WAS (WASp). Белок WASp является ключевым регулятором клеточной сигнализации и реорганизации процессов цитоскелета в гемопоэтических клетках. Основными клиническими признаками WAS являются тромбоцитопения, экзема и рецидивирующие инфекции. Пациенты с WAS также подвергаются повышенному риску развития аутоиммунных и злокачественных заболеваний. Наиболее распространённым желудочно-кишечным осложнением, наблюдаемым при WAS, является желудочно-кишечное кровотечение, которое может проявляться вскоре после рождения в виде кровотечения или мелены и может быть опасным для жизни. ВЗК-подобный колит наблюдается до 10% случаев [18].

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) является наследственным аутовоспалительным заболеванием, встречается обычно у людей средиземноморского происхождения,

характеризуется рецидивирующей лихорадкой, болями в животе и воспалением слизистой оболочки брюшины у 90% пациентов. Большинство пациентов имеют первые признаки в детстве. Примерно у 10-20% пациентов с FMF наблюдается диарея, и после постановки диагноза у пациентов может развиваться диарея из-за непереносимости колхицина. Заболевание вызвано дисфункцией инфламмосом из-за мутаций гена *MEFV*, который приводит к неконтролируемому повышению уровня IL-1. Долгосрочные осложнения от FMF включают непроходимость тонкой кишки, вторичную спаечную болезнь из-за рецидивирующего перитонита, асцита и амилоидоза. Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом является наиболее распространённым аутовоспалительным заболеванием у детей и обусловлена нарушением регуляции врождённого иммунитета. Основными проявлениями со стороны ЖКТ у 65-75% пациентов являются афтозный стоматит и неглубокие язвы полости рта. Другие аутовоспалительные расстройства, такие как синдром Блау (проявляющийся болезнью Крона из-за дефекта моноцитов), дефицит ADAM17 (домен металлопептидазы ADAM 17) (проявляющийся ранней диареей из-за дефектной продукции TNF), дефицит PLCG2 (фосфолипаза C, гамма-2) (проявляющийся гастроэнтеритом) и семейная простуда (проявляющаяся тяжёлым энтероколитом) являются дополнительными аутовоспалительными расстройствами, связанными с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Некоторые проявления со стороны ЖКТ, наблюдаемые у пациентов с ПИД, могут клинически напоминать ВЗК и целиакию. Однако лежащая в основе патофизиология различна, и эти расстройства часто плохо поддаются традиционному лечению, что может служить клиническим ключом к наличию иммунного расстройства. После постановки диагноза ПИД пациенты должны быть обследованы на предмет возможных прошлых и настоящих осложнений со стороны ЖКТ на основе знаний о наиболее распространённых или серьёзных нарушениях со стороны кишечника при различных типах ПИД. Кроме того, наличие симптомов со стороны ЖКТ в анамнезе может указывать на возможные осложнения в будущем. Эта оценка может варьировать от тщательного опроса до обзорной колоноскопии или других тестов визуализации. У пациентов с документально подтверждёнными осложнениями со стороны ЖКТ вопрос о терапии должен решаться совместно гастроэнтерологом и иммунологом.

Заключение

По данным нашего исследования, дети с поражением кишечника на фоне ПИД имели очень раннее начало заболевания, у большинства из них клинические проявления ВЗК наблюдались в возрасте от 0 дней до 24 месяцев. Все они имели первичный диагноз ЯК ($p=0,004$), сопровождавшийся частым жидким стулом от 6 и более раз, гипоальбуминемией и повышением уровня СРБ как маркера воспаления. У всех пациентов с поражением кишечника на фоне ПИД наблюдались анемия, 10 из 11 имели БЭН, у 9 пациентов наблюдались задержка моторного развития, патология со стороны органов дыхания, ЖКТ и диспанкреатизм.

Следует отметить, что своевременная диагностика способствует выбору оптимального подхода к терапии, улучшению гармоничного физического и интеллектуального развития ребёнка и является важным условием для обеспечения высокого качества жизни.

При наличии сочетания описанных нами симптомов необходимо рассматривать вопрос о выполнении диагностических тестов, включая секвенирование, позволяющих верифицировать врождённые дефекты иммунной системы, предположить определённую форму патологии кишечника, поставить правильный диагноз и своевременно назначить адекватную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 942:51. DOI: 10.3109/00365521.2015.1014407
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022; 42:1473. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019; 39:81. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.006.
- Barnes MJ, Powrie F. Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. *Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis. Immunity.* 2009; 31:401. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.011
- Sue Richards, Nazneen Aziz, Sherri Bale, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405. DOI:10.1038/gim.2015.30
- Uhlir H H, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014; 147:990. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023
- Stuart G, Tangye, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022; 42:1473. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
- Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:1050. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.024
- Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017; 1437:1449. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3947>
- Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 115:123. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.01.015
- Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.031
- Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1800. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180cab60c
- Bearden D, Collett M, Quan PL, et al. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4:1059. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.12.015
- Durandy A, Peron S, Fischer A. Hyper-IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18:369. DOI: 10.1097/01.bor.0000231905.12172.b5
- 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. DOI: 10.1126/science.aaa1663
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012; 143:347. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.045
- Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, et al. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol.* 2009; 22:95. DOI: 10.1038/modpathol.2008.161
- Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:149. DOI: 10.1007/s00431-008-0721-2

Сведения об авторах

Кастюкевич Лилия Ивановна – ассистент кафедры детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, e-mail: kastsyukevich.liliya@gmail.com. ORCID:0000-0002-7666-1017, SPIN-код: 8507-4200, AuthorID: 817289.
 Романова Оксана Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».
 Коломиец Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования.
 Мараховский Кирилл Юрьевич – к.м.н., доцент, заведующий диагностическим отделом Республиканского научно-практического центра детской хирургии.
 Красько Ольга Владимировна – ведущий научный сотрудник ГНУ «Объединённый институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси».
 Назаренко Ольга Николаевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Поступила 11.05.2023.