

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104

Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний

Э.В. Чурюкина¹⁻³, Д.А. Кудлай⁴⁻⁶¹ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия³ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия⁵ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия⁶АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением звеньев иммунитета: гуморального и клеточного звеньев, фагоцитоза, системы комплемента. ПИДС характеризуются тяжелыми атипичными рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными и онкологическими процессами. В случае развития клинической симптоматики кожные проявления ПИДС позволяют заподозрить наличие врожденных нарушений иммунитета. В арсенале лабораторной диагностики ПИДС существует методика, определяющая снижение количества Т- и В-лимфоцитов на основе измерения уровней TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle), являющихся побочными продуктами рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов. Уровни TREC и KREC могут быть оценены с помощью набора реагентов для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ может быть проведен как с использованием цельной крови, так и с использованием ДНК, полученной из сухих пятен крови, собираемых в ходе национальной программы скрининга новорожденных. Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга становится методом выбора для неонатального скрининга ПИДС. Включение диагностики ПИДС в федеральную программу неонатального скрининга позволит выявлять дефекты иммунной системы до начала их клинических проявлений, что даст возможность применять современные протоколы лечения, уменьшать инвалидизацию и обеспечивать высокую выживаемость пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: TREC, KREC, ПИДС, неонатальный скрининг, ПЦР, иммунитет, ранняя диагностика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чурюкина Э.В., Кудлай Д.А. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(2):98–104. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104.

Skin manifestations of primary immune deficiency diseases

E.V. Churyukina¹⁻³, D.A. Kudlay⁴⁻⁶¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation³Southern District Medical Center of the Russian Federal Medical Biological Agency, Rostov-on-Don, Russian Federation⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation⁵National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation⁶GENERIUM JSC, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Primary immune deficiency diseases (PIDDs) are a group of severe genetically determined diseases caused by a disorder of the immunity links: humoral and cell-mediated links, phagocytosis, complement system. PIDDs are characterized by severe atypical recurrent infections, as well as autoimmune and oncological processes. In the case of clinical symptoms, skin manifestations in PIDDs allow to suspect the presence of congenital disorders of immunity. There is a technique in laboratory diagnostics of PIDDs, that determines a decrease in the number of T- and B-lymphocytes based on measuring the levels of TREC (T-cell Receptor Excision Circle) and KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle), which are by-products of recombination of T- and B-cell receptor genes. TREC and KREC levels can be assessed using a reagent kit for quantifying TREC and KREC DNA by PCR in real time. The analysis can be conducted using both whole blood and DNA obtained from dried blood stains collected during the national newborn screening program. Today, quantitative analysis of TREC and KREC in dried blood stains on newborn screening cards is becoming the method of choice for newborn screening of PIDDs. The inclusion of the PIDDs diagnosis in the federal newborn screening program will allow detecting disorders of the immune system before their clinical manifestations, which will allow to apply modern treatment protocols, reduce disability and ensure high patient survival.

KEYWORDS: TREC, KREC, PIDDs, newborn screening, PCR, immunity, early diagnosis.

FOR CITATION: Churyukina E.V., Kudlay D.A. Skin manifestations of primary immune deficiency diseases. Russian Medical Inquiry. 2022;6(2):98–104 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это неоднородная группа генетически детерминированных заболеваний, вызванных мутациями генов, ответственных за функционирование компонентов иммунной системы, что клинически проявляется в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний различной степени тяжести, злокачественных новообразований [1]. Первый случай ПИДС задокументировал военный врач армии США полковник О.С. Bruton в 1952 г., опубликовавший статью *Agammaglobulinemia* в журнале *Pediatrics* [2]. Автор описал историю болезни мальчика 8 лет, у которого в сыворотке отсутствовала гамма-глобулиновая фракция белков; отмечались многократные тяжелые воспалительные заболевания (отиты, синуситы, сепсис, менингит), частые пневмонии (с 4 лет 14 раз); несмотря на вакцинацию, больной не имел антител против пневмококков, дифтерийного токсина; позитивный терапевтический эффект получен при лечении γ -глобулинами. Впоследствии данный синдром назвали X-сцепленной агаммаглобулинемией Брутона. Однако лишь в 1993 г. был расшифрован молекулярный механизм заболевания, когда независимо друг от друга две группы ученых доказали, что X-сцепленная агаммаглобулинемия является результатом мутаций в гене нерецепторной тирозинкиназы, названной тирозинкиназой Брутона (Btk) [1]. В 1954 г. R.A. Good, американский педиатр, один из основоположников учения об иммунодефицитах, описал ПИДС с тимомой, получивший название «синдром Гуда» [1]. В 1968 г. впервые была проведена успешная пересадка костного мозга при тяжелом первичном иммунодефиците.

Принято считать, что тяжелые формы ПИДС приводят к фатальным исходам в первые 2 года жизни, однако менее тяжелые формы зачастую остаются нераспознанными, приводят к необратимым изменениям в организме и существенно ухудшают качество жизни пациентов. До 90% пациентов с ПИДС в России погибают без установленного диагноза [3], поскольку из-за отсутствия специфических симптомов первичные признаки врожденного иммунодефицита могут быть не обнаружены [3].

Первичные иммунодефицитные состояния до недавнего времени считались редкими заболеваниями, частота которых у новорожденных варьировала от 1:10 000 до 1:50 000. Однако в связи с новыми открытиями врожденных нарушений иммунитета и улучшением методов диагностики распространенность этих состояний предположительно составляет от 1:1000 до 1:5000 [4].

Классификация ПИДС сложна и динамична, а количество известных врожденных дефектов иммунитета постоянно растет, что вынуждает каждый год обновлять классификацию. В 2020 г. экспертный комитет Международного союза иммунологических обществ (IUIS) опубликовал обновленную классификацию ПИДС, в которой нозологии сгруппированы в 10 таблиц по основному механизму каждого заболевания:

- 1) комбинированные иммунодефициты;
- 2) комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками;
- 3) дефицит антителообразования;
- 4) заболевания с иммунной дисрегуляцией;
- 5) врожденные дефекты фагоцитов;
- 6) дефекты врожденного иммунитета;
- 7) аутовоспалительные заболевания;

- 8) дефекты комплемента;
- 9) фенкопии врожденных нарушений;
- 10) дефекты костного мозга.

Классификация 2019 г. насчитывает 403 ПИДС, а количество генных дефектов, лежащих в основе ПИДС, выросло до 430. Это почти в 2 раза больше, чем в 2014 г. [5]. Следующий официальный отчет экспертного комитета IUIS будет опубликован в текущем году [6].

Большинство ПИДС проявляются повышенной склонностью к рецидивирующим тяжело протекающим инфекциям, аутоиммунным и опухолевым заболеваниям. Тяжелые формы ПИДС, чаще всего Т-клеточные или комбинированные, проявляющиеся в первые 2 года жизни, характеризуются врожденной неспособностью производить Т- и В-лимфоциты, оставаясь некоторое время компенсированными за счет антитело-опосредованного материнского иммунитета, после чего, как правило, наступает фатальный исход [5]. Менее тяжелые формы ПИДС, чаще всего В-клеточные, имеющие неспецифические разнообразные проявления, в случае несвоевременной постановки правильного диагноза и запоздалого начала лечения приводят к необратимым изменениям в организме, что определяет значительное снижение качества жизни, увеличение инвалидизации и детской смертности, внушительные затраты системы здравоохранения [5]. При этом ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни [5].

Считается, что типичными инфекционными проявлениями при различных ПИДС являются:

- 1) дефекты гуморального звена иммунитета: пневмония, кишечная инфекция, менингоэнцефалит;
- 2) комбинированные дефекты (дефекты Т-клеточного звена): кишечная инфекция, пневмония, сепсис, инфекция кожи и слизистых;
- 3) дефекты фагоцитоза: пневмония, абсцессы подкожной клетчатки, абсцессы внутренних органов (в том числе головного мозга), лимфаденит;
- 4) дефекты системы комплемента: менингит, пневмония;
- 5) дефекты врожденного иммунитета (звено ИФН- γ /ИЛ-12): пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит [7].

Однако первичные иммунодефициты часто имеют разнообразные «маски», проявляющиеся типичными и атипичными инфекциями, аутоиммунными, гастроэнтерологическими, гематологическими, аллергическими, неврологическими, эндокринологическими, дерматологическими заболеваниями, опухолями [7]. Так, у пациентов с ПИДС часто встречаются кожные проявления, которые позволяют заподозрить иммунодефицит в раннем возрасте. Поражения кожи при ПИДС могут быть инфекционными (бактериальные, вирусные, грибковые) и неинфекционными (экзема, эритродермия, гранулемы кожи, дисплазия, васкулиты, телеангиоэктазии). При этом может отмечаться истинная аллергия при ПИДС. Так, например, при IgA-дефиците встречаются бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница, аллергический ринит; при синдроме Вискотта — Олдрича одним из проявлений является атопический дерматит [7–11]. Клинико-лабораторные проявления ПИДС описаны в работе Л.Ю. Барычевой и соавт. [12]. Рассмотрим подробнее кожные проявления ПИДС.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Примером комбинированной недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета является **синдром Вискотта — Олдрича** (Х-сцеплен, дефект гена *WASP*). К клиническим проявлениям синдрома Вискотта — Олдрича со стороны кожи относятся геморрагический синдром кожи и слизистых оболочек и атопический дерматит [12].

Тяжелое поражение кожи **при тяжелом комбинированном иммунодефиците (ТКИД)** включает 20–25% всех ПИДС [7]. К ТКИД относят заболевания, возникающие вследствие нарушения пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов и проявляющиеся в первые недели и месяцы жизни. Выделяют следующие варианты ТКИД [12]:

I. Вариант **Т-В+** (\downarrow CD3⁺<10%, \uparrow CD19⁺>75%, В-лимфоциты не функционируют):

- 1) Х-сцепленный ТКИД (до 50% всех ТКИД) (мутация гена γ -цепи рецепторов к цитокинам — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и т. д., нарушен ответ на множество цитокинов);
- 2) аутосомно-рецессивный ТКИД (мутация гена тирозинкиназы *JAK3* на коротком плече 19-й хромосомы, нет передачи сигнала от γ -цепи цитокиновых рецепторов, нарушен ответ на множество цитокинов).

II. Вариант **Т-В-** (\downarrow CD3⁺<20%, резкая лимфопения <3000/мм³):

- 1) дефицит аденозиндезаминазы (АДА) (до 20% всех ТКИД; мутация гена АДА на длинном плече 20-й хромосомы, дефицит фермента АДА ведет к накоплению токсичных продуктов и разрушению лимфоцитов);
- 2) дефицит *RAG1* и *RAG2* (мутация генов *RAG1* и *RAG2* на коротком плече 11-й хромосомы приводит к дефекту реанжировки генов, созревание Т- и В-лимфоцитов останавливается).

Клинические и лабораторные признаки ТКИД подробно описаны в литературе [12]. Среди них выделяют осложнения после вакцинации БЦЖ вплоть до диссеминированной инфекции, рецидивирующий микоз кожи и слизистых, кожную сыпь неясной этиологии, тяжелые формы вирусных инфекций (герпетической, аденовирусной, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ)) [12].

Одним из наименее изученных кожных проявлений ПИДС является гранулематозный дерматит, с которого может дебютировать ПИДС, в частности **Х-сцепленный лимфопрлиферативный синдром (ХЛП)**, представленный двумя типами: ХЛП1 и ХЛП2, причинами которых служат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно [7]. ХЛП2 — комбинированное ПИДС, характеризуется атипичной реакцией на ВЭБ-инфекцию, вследствие чего развиваются гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемия, аутоиммунные заболевания и, в зависимости от типа, злокачественная лимфопрлиферация [7].

Надо помнить, что, помимо дебюта ХЛП2 с дерматитом, настаораживающим признаком ПИДС может стать и осложнение в виде местной реакции при вакцинации БЦЖ (БЦЖит) [7]. БЦЖит встречается при разных первичных иммунодефицитах: при Х-клеточных дефектах (ТКИД, другие комбинированные ПИДС); при дефектах фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь); при дефектах пу-

тей ИЛ-12, ИФН- γ (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*, *STAT1*, *TYK2*, *NEMO*); при дефектах дендритных клеток (*GATA2*, *IRF8*) [12].

Синдром атаксии-телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар) (аутосомно-рецессивный тип наследования, дефект гена *ATM*) — впервые был описан в 1941 г. во Франции [1]. Встречается у новорожденных с частотой 1:40 000 [1], одинаково поражает мальчиков и девочек. Ключевые клинико-лабораторные признаки синдрома атаксии-телеангиоэктазии описаны подробно в литературе [12, 13]. К кожным проявлениям относятся телеангиоэктазии [12], а также необычные кожные проявления в виде липоидного некробиоза [13].

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО КЛЕТОЧНЫЕ ДЕФЕКТЫ ИММУНИТЕТА

Синдром Ди Джорджи (гипоплазия/аплазия тимуса, паращитовидных желез) — аутосомно-рецессивное заболевание, встречается с частотой от 1:3000 до 1:6000 [12], проявляется в первый год жизни независимо от пола. К наиболее ярким клиническим признакам относятся диспластические черты лица, аномальные ушные раковины, гипертелоризм, широкая переносица, «рыбий рот», пороки развития неба [12]. Летальность в первые полгода жизни достигает 85% [1].

Хронический слизисто-кожный кандидоз (синдром аутоиммунной полиэндокринопатии) — встречается с частотой от 1:9000 до 1:25 000 [1], наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Принято считать, что он связан с мутацией гена *AIRE-1* (autoimmune regulator) на длинном плече 21-й хромосомы [1], имеет критическое значение для развития аутоиммунных заболеваний. Мутация гена *AIRE-1* приводит к нарушению экспрессии органоспецифических аутоантигенов в тимусе в период формирования Т-лимфоцитов, что приводит, в свою очередь, к нарушению ауторегуляции и развитию аутоиммунных заболеваний [12]. К тому же отмечается избирательный Т-клеточный дефицит в отношении грибов рода *Candida* [12]. Проявляется в первый год жизни независимо от пола [1]. К клиническим проявлениям относятся кожно-слизистый кандидоз, онихомикоз, частые бактериальные инфекции кожи, эктодермальная дисплазия (тотальный кариез, алопеция), витилиго [12]. Прогноз определяется тяжестью состояния, которое зависит от тяжести бактериальных инфекций, наличия эндокринопатий, аутоиммунной патологии. Как правило, средняя продолжительность жизни больных составляет 20 лет [1].

СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНТИТЕЛ (ГУМОРАЛЬНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

Болезнь Брутона (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, наследственная агаммаглобулинемия) — Х-сцепленное заболевание, в основе которого лежит мутация гена *Btk* на Х-хромосоме, приводящая к дефициту фермента тирозинкиназы, что замедляет пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, встречается с частотой 1–5:1 000 000 [1]. Клинические проявления возникают в первые 2 года жизни, болеют исключительно лица мужского пола [1]. Основные клинические и лабораторные проявления описаны в литературе [12]. К проявлениям со стороны кожи относятся гнойные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцессы, флегмоны) [12]. При ранней диагностике и проведении регулярной заместительной терапии прогноз у таких больных относительно благоприятный [1].

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) — встречается с частотой от 1:50 000 до 1:200 000 [1]. Могут отмечаться разные типы наследования: аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, Х-сцепленный, спорадические случаи [1]. Причина заболевания до конца неизвестна: предполагают дефект генов на 6-й хромосоме, кодирующих белки, вовлеченные в В-лимфопоз (BAFF, CD19⁺, ICOS) [7], что сопровождается нарушением созревания В-лимфоцитов в клетки, синтезирующие антитела (плазматические клетки) [1]. Проявляется в любом возрасте с пиками в раннем возрасте, в 6–10 и 26–30 лет, страдают оба пола [1]. К кожным проявлениям относятся гнойные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцессы, флегмоны) [11]. При схожести ключевых симптомов с болезнью Бругтона ОВИН имеет отличия от последней: это повышенная частота лимфом, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопения, артрит, тиреоидит), чем часто и определяется прогноз ОВИН. При возможности проведения регулярной заместительной терапии прогноз относительно благоприятный [1].

ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗА

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ, болезнь Гуда — Бриджа — Берендеса) — имеет Х-сцепленный и аутосомно-рецессивный типы наследования. В основе заболевания лежит мутация гена *CYBB (gp91phox)*, что приводит к дефекту продукции активных радикалов кислорода, неспособности фагоцитов уничтожать фагоцитированные бактерии, незавершенному фагоцитозу. Проявляется в первые недели и месяцы жизни, чаще страдают лица мужского пола [1]. К проявлениям со стороны кожи относятся гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки (флегмоны, абсцессы), БЦЖиты. Характерна малая чувствительность к антибиотикотерапии, часто развиваются гнойные лимфадениты [12]. Прогноз зависит от сроков дебюта заболевания (длительность жизни дольше при развившейся симптоматике после года), половина пациентов доживают до 30–40 лет [3]. У взрослых на протяжении всей жизни сохраняется склонность к угрожающим жизни бактериальным инфекциям [3].

Синдром Джоба (синдром гипериммуноглобулинемии Е) — встречается очень редко, проявляется в любом возрасте начиная с рождения независимо от пола [1]. На сегодняшний день причина заболевания до конца неизвестна [1]: предполагается роль дефекта гена *TUK2*, кодирующего тирозинкиназу 2, что создает дефект сигнального пути цитокинов и нарушение Th₁ [7]. У многих больных отмечается аномальный хемотаксис [7]. Поэтому данный синдром не вписывается в границы только клеточного, гуморального или фагоцитарного дефекта. К кожным проявлениям относятся рецидивирующие «холодные» абсцессы кожи и мягких тканей, атопический дерматит с рождения, резистентный к терапии, кандидомикоз [12]. Пациенты имеют характерный *habitus* [7]. Отсроченный прогноз неблагоприятный, главной причиной фатального исхода становятся инфекции: бактериальные (стафилококковая и стрептококковая) и грибовые (аспергиллез) [1].

ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Наследственный ангионевротический отек — одно из наиболее известных состояний, встречается с частотой 1:50 000, имеет аутосомно-доминантный тип наследования независимо от пола. Дебют, как правило, наступает

в возрасте от 2 до 10 лет, но возможен в среднем и даже в пожилом возрасте [1]. Причина заболевания хорошо изучена и заключается в мутации гена С1-ингибитора *C1NH* (11-я хромосома), что приводит к неконтролируемой протеазной активности и высвобождению брадикинина [7]. Для заболевания характерен отягощенный анамнез в семье (отеки разнообразной локализации, эпизоды смертей родственников от отека гортани). Течение заболевания может ухудшаться в пубертатный период, во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов. Выявляемые при осмотре отеки конечностей плотные, тестоватые, не сопровождаются зудом, не купируются H₁-гистаминовыми блокаторами и глюкокортикостероидами, уходят медленно (за 48–72 ч). При иммунологическом исследовании определяется снижение С2-, С4-компонентов компонента, количества и функциональной активности С1-ингибитора. Прогноз заболевания во многом зависит от локализации отеков: в случае отека гортани возможна асфиксия [1].

В целом проявления ПИДС ассоциируются с 12 признаками (при наличии двух и более признаков необходима консультация иммунолога) [1, 3, 7, 12]:

- 1) первичные иммунодефициты в семейном анамнезе;
- 2) 8 и более гнойных отитов в течение года;
- 3) 2 и более тяжелых синуситов в течение года;
- 4) 2 и более пневмоний в течение года;
- 5) антибактериальная терапия более 2 мес.;
- 6) осложнения вакцинации живыми вакцинами;
- 7) нарушения переваривания в период грудного возраста;
- 8) рецидивирующие глубокие абсцессы;
- 9) 2 и более генерализованных инфекций;
- 10) персистирующий кандидоз у детей старше года;
- 11) хроническая реакция «трансплантат против хозяина»;
- 12) атипичные инфекции.

Таким образом, врачу следует заподозрить ПИДС в случаях, когда имеют место дерматологические проявления, плохо поддающиеся стандартной терапии, в сочетании с тяжелыми инфекциями и/или неинфекционными поражениями различных органов.

Диагностика ПИДС

Залогом благоприятного прогноза заболевания является его ранняя диагностика, при этом основная роль в подозрении и выявлении ПИДС принадлежит педиатрам. Одним из важнейших условий в постановке диагноза ПИДС является качественно собранный семейный анамнез. Так,стораживающими факторами для врача должны стать: наличие в семье и среди близких родственников детских смертей от инфекций (особенно мальчиков) [7], практикующиеся в роду близкородственные браки. При физикальном обследовании часто обращает на себя внимание отставание в физическом развитии (на фоне рецидивирующих инфекций, синдрома мальабсорбции). Для пациентов с дефектом гуморального иммунитета характерна гипоплазия периферических лимфоузлов и миндалин. С другой стороны, пациенты с аутоиммунным лимфопрлиферативным синдромом и некоторыми аутовоспалительными синдромами имеют выраженную лимфопролиферацию. Отсутствие тени тимуса при рентгенологическом исследовании грудной клетки свидетельствует о дефекте Т-лимфоцитарного звена иммунитета.



Рисунок. Краткая схема количественного определения ДНК TREC и KREC методом мультиплексной ПЦР в реальном времени

Figure. A brief scheme presenting quantitative determination of TREC and KREC DNA by multiplex real-time PCR method

Диагностика ПИДС, как правило, проходит в несколько этапов [14, 15]:

I этап — идентификация пациента с повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям.

II этап — исключение ЛОР-патологий, персистирующих вирусов, патологии со стороны ЖКТ.

III этап — иммунологический скрининг:

1) количественное определение ДНК TREC (Т-рецепторные эксцизионные кольца — T-cell Receptor Excision Circles) и KREC (каппа-делеционные рекомбинационные эксцизионные кольца — Kappa-deleting Recombination Excision Circle);

2) определение уровней сывороточных иммуноглобулинов — IgA, IgM, IgG.

IV этап — углубленное иммунологическое обследование.

V этап — генетическое исследование (определение дефекта).

Для окончательной верификации диагноза ПИДС необходимо проведение иммунологических тестов в специализированных лабораториях, однако нередко простые и доступные каждому врачу методы лабораторной диагностики позволяют заподозрить ПИДС на амбулаторном этапе. Так, стойкая лимфопения в общем анализе крови (снижение количества лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ПИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение γ -фракции глобулинов (менее 6%) при проведении электрофореза общего белка в биохимическом анализе крови свидетельствует о нарушении синтеза сывороточного IgG. Специальные лабораторные методы, необходимые для диагностики иммунодефицитных состояний, включают оценку функционирования гуморального и клеточного иммунитета, системы комплемента, исследование фагоцитоза и белков воспалительных реакций. При оценке иммунологических тестов важно ориентироваться на возрастные нормы (особенно у детей 1-го года жизни), а также помнить, что отсутствие изменений в иммунограмме при наличии соответствующей клиники не дает основания исключить ПИДС [7, 16].

Относительно недавно в арсенале лабораторной диагностики иммунитета появилась доступная методика, определяющая снижение количества Т- и В-лимфоцитов

на основе измерения уровней TREC и KREC, являющихся побочными продуктами рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством перестройки генов в цепи ДНК с целью создания уникального участка, распознающего антиген. Во время каждой такой перестройки из цепи вырезается участок, образующий эксцизионное кольцо. После созревания зрелые лимфоциты, содержащиеся в ядрах TREC или KREC, направляются в лимфатические узлы и кровоток. Кольца TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, KREC — всех В-лимфоцитов и, таким образом, могут служить маркерами их количества [14]. Снижение количества TREC и KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний, выявление которых позволяет разработать эффективную программу мониторинга и постнатального сопровождения детей [15, 16].

Уровни TREC и KREC могут быть оценены с помощью набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АББ-тест, Россия) для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ может быть проведен как с использованием цельной крови, так и с использованием ДНК, полученной из сухих пятен крови, собираемых в ходе национальной программы скрининга новорожденных (см. рисунок) [14]. Этот надежный и недорогой метод иммунологического обследования с успехом применяется в США и Европе как у новорожденных в рамках неонатального скрининга, так и у детей и взрослых с целью первичной оценки иммунитета [17–19].

Сегодня количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга (картах Гатри) стал методом выбора для неонатального скрининга ПИДС в Российской Федерации и за рубежом. В июне 2021 г. правительством РФ принято решение о расширении с 2023 г. программы массового скрининга новорожденных в РФ с 5 до 36 заболеваний. В список дополнительных заболеваний для проведения неонатального скрининга вошли и ПИДС. Ранняя диагностика иммунных патологий до манифестации клинических проявлений поможет выделить группу риска новорожденных, требующих специального диспансерного наблюдения для ран-

него начала терапии и/или профилактики, что позволит снизить уровень младенческой смертности и инвалидизации [20, 21].

В настоящее время широко внедряются в практику методы молекулярно-генетического обследования пациентов и членов их семей, что позволяет окончательно подтвердить диагноз ПИДС и определить прогноз течения заболевания и объем лечения.

Выводы

1. Кожные проявления ПИДС характерны для большинства иммунодефицитных состояний. Появление таких симптомов указывает на возможное наличие иммунных дефектов.
2. Включение диагностики ПИДС в федеральную программу неонатального скрининга позволит выявлять дефекты иммунной системы до начала их клинических проявлений.
3. Раннее выявление иммунокомпрометированных младенцев позволит применить современные протоколы лечения, обеспечивающие высокую выживаемость пациентов, и снизить показатели младенческой и детской смертности и инвалидизации детей.

Литература

1. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.; 2018.
2. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–728. PMID 14929630.
3. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):505–512. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
4. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:122–133. DOI: 10.1016/j.coi.2017.09.002.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666–679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1.
7. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(1):52–58. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.
8. Кожин А.А., Попова В.А., Пузикова О.З. и др. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019;1(56):28–36.
9. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысыков Ю.А. и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2001;80(2):19–22.
10. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., Ващенко Т.Б. Эффективность и безопасность интерлейкина-2 в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Российский аллергологический журнал*. 2006;4:17–21.
11. Чурюкина Э.В., Ващенко Т.Б., Сизякина Л.П. Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Terra Medica Nova*. 2004;4(36):18.
12. Барычева Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая картина первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):97–98.

13. Голоусенко И.Ю. Необычные кожные проявления при атакии–телеангиоэктазии (синдром Луи-Бар). *Фарматека*. 2016;S(2):14–16.
14. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):467–478. DOI: 10.15789/1563-00625-2015-5-467-478.
15. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и T-/B-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2020;99(2):8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.
16. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор; 2021.
17. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I. et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI: 10.3390/v14030646.
18. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):242. DOI: 10.3390/vaccines10020242.
19. Образцов И.В., Федорова Л.А., Продеус А.П. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1–17 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2021;100(6):38–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.
20. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний. *РМЖ*. 2018;9:29–32.
21. Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г. и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019;98(3):49–54. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.

References

1. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. et al. Primary immunodeficiencies at an early age. М.; 2018 (in Russ.).
2. Bruton O. C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–728. PMID 14929630.
3. Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Kozlov I.G. et al. Clinical and epidemiological aspects of primary immunodeficiency diseases (pid) and early diagnosis options. *Meditinskaya immunologiya*. 2017;19(5):505–512 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-505-512.
4. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:122–133. DOI: 10.1016/j.coi.2017.09.002.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):666–679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1.
7. Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *The Russian journal of pediatric hematology and oncology*. 2016;3(1):52–58 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.
8. Kozhin A.A., Popova V.A., Puzikova O.Z. et al. Features of the functional state of children at environmental risk, aspects of their immune status and the possibility of rehabilitation therapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019;1(56):28–36 (in Russ.).
9. Frolova E.V., Gmoshinsky I.V., Lysikov Yu.A. et al. Diagnosis of pediatric allergic enteropathy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2001;80(2):19–22 (in Russ.).
10. Churyukina E.V., Sizyukina L.P., Vashchenko T.B. Efficacy and safety of interleukin-2 in the complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma. *Russian journal of allergy*. 2006;4:17–21 (in Russ.).

11. Churyukina E.V., Vashchenko T.B., Sizyakina L.P. Evaluation of the efficacy and safety of Roncoleukin in the complex treatment of patients with severe hormone-dependent bronchial asthma. *Terra Medica Nova*. 2004;4(36):18 (in Russ.).
12. Barycheva L.Yu. Clinical presentation and epidemiology of primary immunodeficiencies in the Stavropol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2020;19(4):97–98 (in Russ.).
13. Golousenko I.Yu. Unusual skin manifestations of ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *Farmateka*. 2016;S(2):14–16 (in Russ.).
14. Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TRECs and KREC's in whole blood and in dried blood spots. *Meditinskaya immunologiya*. 2015;17(5):467–478 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-00625-2015-5-467-478.
15. Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P. et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency and wb- cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):8–15 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.
16. Kozlov V.A., Tikhonova Ye.P., Savchenko A.A. et al. *Clinical Immunology. A practical guide for infectious disease specialists*. Krasnoyarsk: Polikor; 2021 (in Russ.).
17. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I. et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI: 10.3390/v14030646.
18. Kudlay D., Kofiadi I., Khaitov M. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):242. DOI: 10.3390/vaccines10020242.
19. Obraztsov I.V., Fedorova L.A., Prodeus A.P. et al. Reference values for the concentration of trec and krec in children aged 1–17 years. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(6):38–45 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-38-45.
20. Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Smirnova A.S. et al. Feasibility of neonatal screening of primary immunodeficiency states. *RMJ*. 2018;9:29–32 (in Russ.).
21. Korsunsky I.A., Prodeus A.P., Romyantsev A.G. et al. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring followup. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):49–54 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; руководитель Центра аллергологии, иммунологии и биологической терапии ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России; 344019, Россия, г. Ростов-на-Дону, 1-я Линия, д. 6; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24; вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ»; 123112, Россия, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10; ORCID iD 0000-0003-1878-4467.

Контактная информация: Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: Кудлай Дмитрий Анатольевич — штатный сотрудник АО «ГЕНЕРИУМ».

Статья поступила 04.02.2022.

Поступила после рецензирования 02.03.2022.

Принята в печать 29.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Ella V. Churyukina — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; Head of the Center of Allergology, Immunology and Biological Therapy, Southern District Medical Center of the Russian Federal Medical Biological Agency; 6, 1st Line, Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Dmitry A. Kudlay — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 24, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation; Vice President for the Introduction of New Medical Technologies, GENERIUM JSC; 10, Testovskaya str., Moscow, 123112, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1878-4467.

Contact information: Ella V. Churyukina, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Conflict of interests: Dmitry A. Kudlay is a full-time employee of GENERIUM JSC.

Received 04.02.2022.

Revised 02.03.2022.

Accepted 29.03.2022.