



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.004>



Жаранкова Ю.С., Алешкевич С.Н., Шитикова М.Г., Шарапова С.О., Сакович И.С.,
Гурьянова И.Е., Полякова Е.А., Белевцев М.В., Углова Т.А.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Особенности клинической манифестации у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 02.10.2022

Принята: 08.11.2022

Контакты: belevtsev_m@mail.ru

Резюме

Проанализировать первоначальные клинические проявления ПИД, возраст манифестации и постановки диагноза у пациентов в Республике Беларусь.

В статье представлены результаты анализа первоначальных клинических проявлений первичных иммунодефицитов (ПИД) у белорусских пациентов, которые были зарегистрированы в республиканском регистре, а также проанализированы возраст манифестации и постановки диагноза, половые различия манифестации ПИД в разных возрастных группах. Инфекционная манифестация ПИД имела место у 42,1% пациентов, 35,1% имели синдромальные признаки, ассоциированные с ПИД, до развития других клинических проявлений. Признаки иммунной дисрегуляции в дебюте ПИД отмечались у 17,2% пациентов. Онкологическое заболевание в дебюте ПИД отмечалось у 1,2% пациентов. До 4-летнего возраста манифестировали 362 пациента (85,2%). Несмотря на ранний дебют ПИД у большинства пациентов, возраст постановки диагноза варьировал. До 4-летнего возраста диагноз выставлялся у 189 пациентов (44,5%). У 2,8% пациентов диагноз верифицирован посмертно.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, врожденные дефекты иммунной системы, клиническая манифестация первичных иммунодефицитов,стораживающие признаки первичного иммунодефицита

Zharankova Yu., Aleshkevich S., Shitikova M., Sharapova S., Sakovich I., Guryanova I.,
Polyakova E., Belevtsev M., Uglova T.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

Features of Clinical Manifestation in Patients with Primary Immunodeficiency in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 02.10.2022

Accepted: 08.11.2022

Contacts: belevtsev_m@mail.ru

Abstract

To analyze the initial clinical manifestations of PID, the age of manifestation and diagnosis in patients in the Republic of Belarus.

The article presents the results of the analysis of the initial clinical manifestations of primary immunodeficiency (PID) in Belarusian patients who were recorded in the republican register, as well as the age of manifestation and diagnosis, sex differences of the manifestation of PID in different age groups. Infectious manifestation of PID occurred in 42.1% of patients, 35.1% had syndromic signs associated with PID before the development of other clinical manifestations. Signs of immune dysregulation of PID were observed in 17.2% of patients. Oncological disease in the debut of PID was noted in 1.2% of patients. Up to 4 years of age, 362 patients (85.2%) were manifested. Despite the early onset of PID in most patients, the age of diagnosis varied. Up to the age of 4, the diagnosis was made in 189 patients (44.5%). In 2.8% of patients, the diagnosis was verified posthumously.

Keywords: primary immunodeficiency, birth defects of immune system, clinical manifestation of primary immunodeficiency, alert terms of primary immunodeficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

Спустя почти 70 лет после создания концепции первичных иммунодефицитных расстройств было выявлено более 450 моногенных врожденных нарушений иммунитета. За последнее десятилетие была идентифицирована и описана основная масса генетических дефектов, лежащих в основе первичных иммунодефицитов, а также существенно расширились представления о вариантах клинической манифестации и течения данной группы заболеваний. В первую очередь этому способствовало внедрение метода секвенирования следующего поколения (NGS – next-generation sequencing) [1, 2, 6]. Несмотря на то что количество пациентов с установленным диагнозом первичного иммунодефицита (ПИД) ежегодно растет как во всем мире, так и в Республике Беларусь, задержка диагностики у этой группы пациентов остается актуальной проблемой [6, 11, 12].

Общепринятое мнение о редкой встречаемости ПИД, а также широкий спектр инфекционных и неинфекционных клинических проявлений являются главными



причинами трудностей постановки диагноза. Первичные клинические проявления не распознаются как ассоциированные с ПИД, что существенно затягивает диагностический период и сроки назначения адекватной терапии.

В исследованиях на больших группах пациентов показано, что около 68% пациентов с первичными иммунодефицитами имеют только инфекционные проявления в дебюте заболевания [3, 5, 8, 10, 12]. Около трети пациентов с ПИД в дебюте заболевания имеют признаки иммунной дисрегуляции. Наиболее частыми из них являются аутоиммунная цитопения, воспалительные заболевания кишечника и незлокачественная лимфопролиферация [3, 4, 7, 9].

В раннем распознавании первоначальных признаков ПИД играют ключевую роль врачи-педиатры и врачи, оказывающие первую медицинскую помощь. Их осведомленность о данной группе заболеваний позволит своевременно инициировать иммунологическое обследование и сократить диагностический период [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать первоначальные клинические проявления ПИД, возраст манифестации и постановки диагноза у пациентов в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По данным Национального регистра Республики Беларусь (регистрационное свидетельство № 0761918200 от 04.05.2019), по состоянию на первый квартал 2022 года диагноз ПИД установлен у 639 пациентов: 346 пациентов мужского пола, 293 – женского. Генетически диагноз верифицирован у 395 (61,8%) пациентов. Известно, что 551 пациент жив, умерло 88 пациентов (13,8%).

Оценка первоначальных клинических признаков, ассоциированных с ПИД, зарегистрированных лечащим врачом в медицинской документации, независимо от даты окончательного клинического или генетического диагноза, была проведена у 425 пациентов из 8 групп (табл. 1). Из анализа были исключены пациенты с наследственным ангионевротическим отеком (92 пациента), селективным дефицитом иммуноглобулина А (97 пациентов), недостаточностью костного мозга (25 пациентов).

Начальные клинические проявления были проанализированы с помощью описательной статистики для всех ПИД.

Возраст начала заболевания анализировался в соответствии с периодом появления первых клинических признаков ПИД. Национальный регистр позволяет документировать возрастной период первоначальных проявлений в виде диапазона лет: до 6 месяцев, с 6 месяцев до 2 лет, с 2 до 4 лет, с 5 до 8 лет, с 9 до 12 лет, с 13 до 15 лет, с 16 до 18 лет, с 19 до 30 лет, старше 30 лет.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первое полугодие манифестировали 17,4% пациентов. Более чем у половины пациентов (57,9%) дебют заболевания состоялся в возрасте с 0,5 года до 2 лет. В целом до 4-летнего возраста манифестировали 362 пациента (85,2%) (рис. 1).

До двухлетнего возраста манифестировали 100% пациентов с врожденными дефектами числа и функций фагоцитов, 93,3% пациентов с поражением клеточного и гуморального звена иммунитета (ТКИН + КИД), 92,5% пациентов с комбинированными

Таблица 1
Проанализированные группы пациентов
Table 1
Analyzed groups of patients

	Группа ПИД согласно IUIS	n	Наиболее значимые заболевания (n)
Группа 1, включая гипер- IgM-синдром- CD40L	Иммунодефициты с поражением кле- точного и гуморального иммунитета	45	SCID (21), CID (24)
Группа 2	Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами	176	DGS (94), NBS (23), AT (16), WAS (13), X-сцепл. тр-пения (1), HIES (10), FOXN1 (4), KS (4), BLM (4), MYSM1 (1), PNP (2), ICF (2), SMARCAL1 (1), NEMO (1)
Группа 3, исключая APDS	Дефекты выработки антител	93	CVID (62), XLA (18), AR-A (4), HIMS (3), NfκB1 (2), NfκB2 (4)
Группа 4, включая APDS	Дефекты иммунной дисрегуляции	61	ALPS-FAS (12), FHL (12), APECED (10), ALPS-like (9), APDS (6), XLP I/II (4), STAT3 GOF (3), IPEX (2), LRBA (2), CTLA4 (1)
Группа 5	Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов	32	X-CGD (18), ELANE (5), CN (1), AR- CGD (4), LAD (2), XLN (2)
Группа 6	Дефекты врожденного иммунитета	5	STAT1 GOF (3), WHIM (1), NK def (1)
Группа 7	Аутовоспалительные синдромы	11	MVK (2), NLRP12 (2), TMEM173 (2), IFIH1 (1), TREX1 (1), NLRP3 (1), TNFRSF1A (1), ADA2 (1)
Группа 8	Дефекты системы комплемента	2	C2def (2)
Всего проанализировано	425		

Примечания: IUIS – International Union of Immunological Societies 2019 classification of IEL [1]; ALPS – Autoimmune lymphoproliferative disease; APDS – Activated PI3K delta syndrome; APECED – Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; AT – Ataxia teleangiectasia; ADA2 – дефицит аденозиндезаминазы 2; BLM – Bloom syndrome; CID – Combined immunodeficiency; CVID – Common variable immunodeficiency; CGD – Chronic granulomatous disease; DGS – Di-George-Syndrome; FHL – Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes; HIMS – Hyper IgM syndrome; HIES – Hyper IgE syndrome; ICF – immunodeficiency centromeric instability facial anomalies syndrome; IPEX – X-linked Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy; KS – Kabuki syndrome; MVK – Mevalonate kinase deficiency; LAD – leucocyte adhesion deficiency; NBS – Nijmegen breakage syndrome; SCID – Severe combined immunodeficiency; WAS – Wiskott-Aldrich syndrome; WHIM – Warts hypogammaglobulinemia infections and myelokathexis; XLP – X-linked lymphoproliferative syndrome; XAG – X-linked agammaglobulinemia; AR-AG – AR-agammaglobulinemia; PNP – Purine nucleoside phosphorylase deficiency; CN – cyclic neutropenias; XLN – X-linked neutropenias; Cohen – Cohen syndrome; NK – maturation defect of natural killer cells.

иммунодефицитами, ассоциированными с точно установленными синдромами. В группе пациентов с врожденными дефектами антителообразования возраст манифестации варьировал: в первое полугодие манифестировали 3,2% пациентов, с 0,5 года до 2 лет – 29% пациентов, 9,7% пациентов манифестировали после 18 лет.

Более половины пациентов, манифестировавших на первом полугодии и в возрасте с 0,5 года до 2 лет, были мальчики – 55,4% и 61,8% соответственно, что объясняется X-сцепленным наследованием многих тяжелых вариантов ПИД: болезни Брутона, синдрома Вискотта – Олдрича, X-сцепленных вариантов ТКИН, X-сцепленной ХГБ (табл. 2).

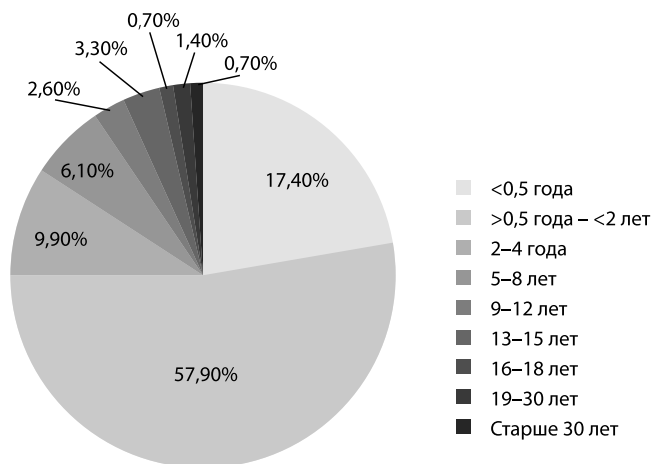


Рис. 1. Возраст первичных клинических проявлений ПИД
Fig. 1. Age of primary clinical manifestations of PID

Таблица 2
Распределение по полу в зависимости от возраста манифестации ПИД
Table 2
Gender distribution depending on the age of the manifestation of PID

	<0,5 года	>0,5 года – <2 лет	2–4 года	5–8 лет	9–12 лет	13–15 лет	16– 18 лет	19–30 лет	Старше 30 лет	Всего
	n=74 (17,4%)	n=246 (57,9%)	n=42 (9,9%)	n=26 (6,1%)	n=11 (2,6%)	n=14 (3,3%)	n=3 (0,7%)	n=6 (1,4%)	n=3 (0,7%)	n=425 (100%)
М	41 (55,4%)	152 (61,8%)	29 (69%)	11 (42,3%)	6 (54,5%)	3 (21,4%)	2 (33,3%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	248 (58,4%)
Ж	33 (44,6%)	94 (38,2%)	13 (31%)	15 (57,7%)	5 (45,5%)	11 (78,6%)	1 (66,7%)	3 (66,7%)	2 (66,7%)	177 (41,6%)

Возраст постановки диагноза варьировал и зависел от клинической презентации. У пациентов с синдромальным клиническим фенотипом диагноз выставлялся раньше. На первом полугодии диагноз был установлен у 5,9% пациентов, в возрасте с 0,5 года до 2 лет – у 28,9% пациентов. У 10,5% пациентов диагноз был выставлен в возрасте с 2 до 4 лет, в возрасте с 5 до 8 лет – у 12,5% пациентов, с 9 до 12 лет – у 12,5%. После 18-летнего возраста диагноз устанавливался у 19,6% пациентов. У 8,3% пациентов диагноз был верифицирован после 30 лет. Посмертно диагноз был подтвержден у 2,8% пациентов (рис. 2).

Первоначальные клинические проявления были сгруппированы в следующие клинические фенотипы: (1) инфекционный; (2) иммунной дисрегуляции; (3) онкологический; (4) синдромальные проявления; (5) отсутствие клинических симптомов. Пациенты без клинических симптомов были разделены на две группы: 1) диагноз, основанный на семейном анамнезе; 2) имеющие только лабораторные отклонения

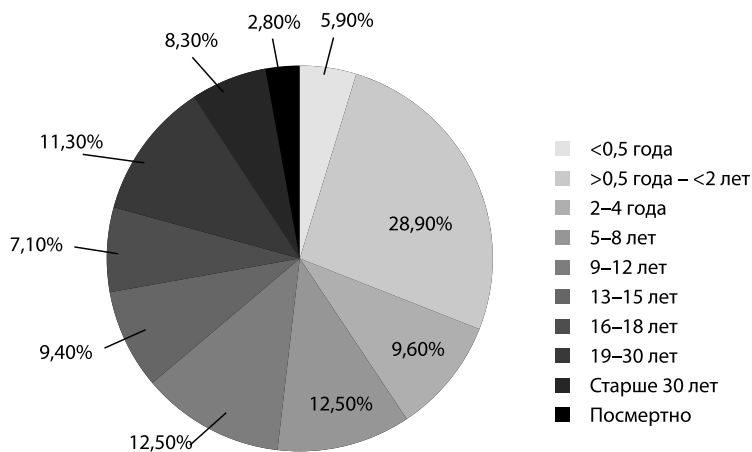


Рис. 2. Возраст постановки диагноза ПИД
Fig. 2. Age of diagnosis of PID

(табл. 3). В том случае, если пациент имел сочетание клинических признаков в дебюте заболевания, оценка клинического фенотипа осуществлялась по ведущему клиническому симптому, который наиболее влиял на тяжесть течения заболевания.

Начальные симптомы при специфических иммунодефицитных состояниях представлены в табл. 4. У 6 пациентов (1,4%) иммунодиагностика была проведена

Таблица 3
Характеристика клинических фенотипов
Table 3
Characteristics of clinical phenotypes

Клинический фенотип	Характеристика
Инфекционный	Пневмония Бронхит Отит, синусит, стоматит Инфекции кожи, мягких тканей, лимфоузлов Абсцессы внутренних органов Генерализованные вирусные инфекции Инфекции ЦНС Септицемия Осложнения вакцинации Остеомиелит Грибковые инфекции
Синдромальный	Лицевой дисморфизм Микроцефалия Врожденные пороки развития Множественные стигмы дизэмбриогенеза Низкорослость Неврологические аномалии Аномалии развития придатков кожи



Окончание таблицы 3

Клинический фенотип	Характеристика
Иммунная дисрегуляция	Незлокачественная лимфопролиферация (спленомегалия, гепатомегалия, лимфаденопатия) Гранулема Аутоиммунная цитопения Аутоиммунная эндокринопатия Аутоиммунный артрит Аутоиммунный гепатит Сахарный диабет 1-го типа Воспалительное заболевание кишечника Целиакия Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Аутовоспалительные проявления – лихорадка с системным проявлением
Онкологический	Острый лейкоз Лимфома Ходжкина Неходжкинские лимфомы Аденокарцинома желудка
Только лабораторные отклонения	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия Нейтропения Лимфоцитопения
Отягощенная наследственность по ПИД	Наличие у члена семьи предикторов ПИД / установленного диагноза ПИД

Таблица 4
Начальные симптомы при специфических иммунодефицитных состояниях
Table 4
Initial symptoms in specific immunodeficiency conditions

	Инфекционный клинический фенотип	Иммунная дисрегуляция	Онкологический клинический фенотип	Синдромальный клинический фенотип	Лабораторные изменения только	Семейная история только
	1	2	3	4	5	6
Группа 1 (включая гипер-IgM-синдром-CD40L). Иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета, n=45						
ТКИН, n=21	21 (100%)	0	0	0	0	0
КИД, n=24	18 (75%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	0	0
Группа 2. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами, n=176						
ПИД с врожденной тромбоцитопенией – синдром Вискотта – Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения, WAS-мутация, n=14	0	0	0	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0
Дефекты репарации ДНК (NBS, AT, Блума, ICF), n=45	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	40 (88,9%)	0	0
Дефекты тимуса с дополнительными врожденными аномалиями (полный и неполный синдром Ди Джорджи, FOXP1-дефицит), n=98	11 (11,2%)	0	0	83 (84,7%)	1 (1%)	3 (3,1%)
ПИД с иммунокостными дисплазиями, n=2	0	0	0	1 (50%)	1 (50%)	0

Окончание таблицы 4

	Инфекционный клинический фенотип	Иммунная дисрегуляция	Онкологический клинический фенотип	Синдромальный клинический фенотип	Лабораторные изменения только	Семейная история только
	1	2	3	4	5	6
Группа 2. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами, n=176						
Гипер-IgE-синдромы, n=10	2 (20%)	0	0	7 (70%)	1 (10%)	0
Другие синдромы (синдром Кабуки, недостаточность PNP, NEMO), n=7	4 (57,1%)	1 (14,3%)	0	2 (28,6%)	0	0
Группа 3 (исключая APDS). Дефекты выработки антител, n=93						
Врожденная агаммаглобулинемия (XLA, AR-A), n=22	21 (95,5%)	0	0	0	1 (4,5%)	0
ОВИН (включая генетически верифицированный NfκB1, NfκB2), n=68	53 (77,9%)	10 (14,7%)	2 (2,9%)	0	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Гипер-IgM, n=3	3 (100%)	0	0	0	0	0
Группа 4 (включая APDS). Дефекты иммунной дисрегуляции, n=61						
FHL, n=12	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0	0	0	0
ALPS и ALPS-like, n=21	1 (4,8%)	15 (71,4%)	0	0	3 (14,3%)	2 (9,5%)
Дефекты Treg (STAT3 GOF, FOXP3, LRBA, CTLA4), n=8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0	0	0	0
APDS, n=6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0	0	0	0
XLP I/II, n=4	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0	0	0
APECED, n=10	0	10 (100%)	0	0	0	0
Группа 5. Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов, n=32						
Врожденные нейтропении, n=8	8 (100%)	0	0	0	0	0
Дефекты адгезии лейкоцитов, n=2	2 (100%)	0	0	0	0	0
ХГБ (X-сцепленный, AP), n=22	21 (95,5%)	1 (4,5%)	0	0	0	0
Группа 6. Дефекты врожденного иммунитета, n=5						
STAT1 GOF, n=3	0	3 (100%)	0	0	0	0
Дефекты созревания натуральных киллеров, n=1	1 (100%)	0	0	0	0	0
WHIM, n=1	0	0	0	0	1 (100%)	0
Группа 7. Аутовоспалительные синдромы, n=11						
STING-ассоциированная васкулопатия, TMEM173, n=2	1 (50%)	0	0	1 (50%)	0	0
Гипер-IgD-синдром, n=2	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	0
Айкарди – Гутьереса синдром, n=2	0	0	0	2 (100%)	0	0
ADA2-дефицит, n=2	2 (100%)	0	0	0	0	0
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром, n=3	0	3 (100%)	0	0	0	0
Группа 8. Дефекты системы комплемента, n=2						
C2-дефицит	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	0
Всего	179 (42,1%)	73 (17,2%)	5 (1,2%)	149 (35,1%)	13 (3%)	6 (1,4%)



на основанииотягощенного семейного анамнеза, диагноз был верифицирован на доклиническом этапе. У 13 пациентов (3%) первыми клиническими проявлениями ПИД были только лабораторные изменения, выявленные при плановом обследовании.

Инфекционный клинический фенотип

Инфекционная манифестация отмечалась у 179 пациентов (42,1%) в анализируемых группах ПИД, в отдельных группах достигала 100%. Так, 100% пациентов с ТКИН и с врожденной нейтропенией имели инфекционную манифестацию. В группе дефектов антителообразования инфекционная манифестация достигала 95,5% у пациентов с врожденной агаммаглобулинемией и у 77,9% пациентов с ОВИН (рис. 3). Инфекционный клинический фенотип имели 21,6% пациентов, манифестировавших на первом полугодии, 45,9% пациентов, манифестировавших с 0,5 года до 2 лет, 47,6% – с 2 до 4 лет, 57,7% – с 5 до 8 лет (табл. 5).

Неэффективная антибактериальная терапия в течение 2 и более месяцев являлась одним из важных предикторов ПИД и отмечалась у 90,6% пациентов с дефектами числа и функции гранулоцитов, у 86,4% пациентов с врожденными агаммаглобулинемиями (болезнью Брутона и АР-агаммаглобулинемией), а также у 67,6% пациентов с ОВИН.

Рецидивирующие инфекции среднего уха (4 и более в год) задокументированы в дебюте ПИД у 63,6% пациентов с врожденными агаммаглобулинемиями и у 35,3% пациентов с ОВИН.

Повторяющиеся пневмонии (2 и более в год), которые были подтверждены рентгенологически, отмечались у 87,5% пациентов с дефектами числа и функции гранулоцитов, у 72,7% пациентов с врожденными агаммаглобулинемиями и 66,2% пациентов с ОВИН.

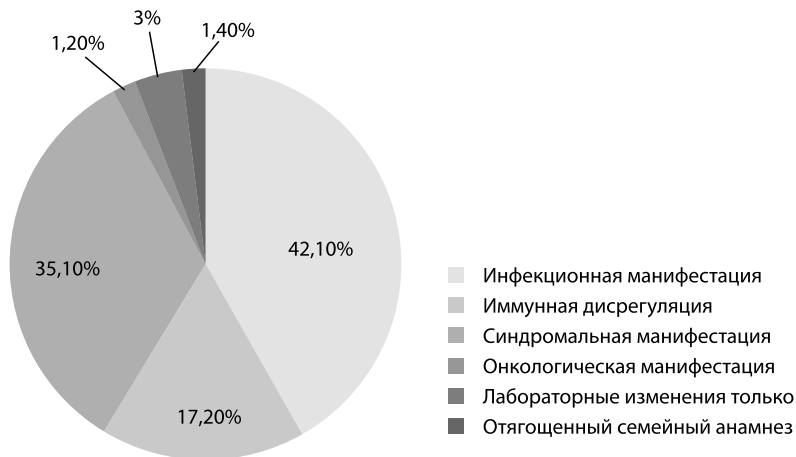


Рис. 3. Клиническая манифестация ПИД
Fig. 3. Clinical manifestation of PID

Таблица 5
Начальные симптомы ПИД по возрастным группам
Table 5
Initial symptoms of PID by age groups

	<0,5 года	>0,5 года и <2 лет	2–4 года	5–8 лет	9–12 лет	13–15 лет	16–18 лет	19–30 лет	Старше 30 лет	Всего
	n=74	n=246	n=42	n=26	n=11	n=14	n=3	n=6	n=3	n=425
Инфекционный клиниче- ский фенотип	16 (21,6%)	113 (45,9%)	20 (47,6%)	15 (57,7%)	5 (45,4%)	6 (42,9%)	1 (33,3%)	3 (50%)	0	179 (42,1%)
Иммунная дисрегуляция	4 (5,4%)	35 (14,2%)	16 (38,1%)	5 (19,2%)	4 (36,4%)	5 (35,7%)	2 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)	73 (17,2%)
Онкологический клиниче- ский фенотип	0	2 (0,8%)	0	2 (7,7%)	0	0	0	0	1 (33,3%)	5 (1,2%)
Синдромальный клиниче- ский фенотип	47 (63,5%)	90 (36,6%)	5 (11,9%)	3 (11,5%)	1 (9,1%)	2 (14,3%)	0	1 (16,7%)	0	149 (35,1%)
Лабораторные изменения только	6 (8,1%)	4 (1,6%)	1 (2,4%)	1 (3,8%)	1 (9,1%)	0	0	0	0	13 (3%)
Семейная история только	1 (1,4%)	2 (0,8%)	0	0	0	1 (7,1%)	0	1 (16,7%)	1 (33,3%)	6 (1,4%)



Тяжелые инфекции (включая инфекции ЦНС и септицемию) были наиболее характерны для пациентов с ТКИН и КИД – 62,2% случаев.

Осложнения вакцинации БЦЖ достоверно чаще регистрировались у пациентов с ХГБ и имели место у 43,7% пациентов. Осложнения вакцинации были задокументированы у 4 пациентов (18,2%) с врожденными агаммаглобулинемиями, у 3 пациентов из этого числа – вакциноассоциированный полиомиелит, у одного пациента – БЦЖит.

Грибковые инфекции, требующие длительной противогрибковой терапии и профилактики, достоверно чаще отмечались у пациентов с дефектами числа и функции гранулоцитов (43,8%).

Синдромальный клинический фенотип

У 35,1% пациентов первичные синдромальные признаки регистрировались еще до развития других клинических проявлений ПИД. Первичные синдромальные признаки ПИД определяются на первом полугодии жизни у 63,5% пациентов, с 6 месяцев до 2 лет – у 36,6% пациентов (табл. 5).

75% пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича в дебюте заболевания имели сочетание признаков, характерных для синдрома (ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID), – снижение уровня тромбоцитов менее $100 \times 10^6/\text{л}$, уменьшение объема тромбоцитов $< 7,5$ фл и экзему.

Синдромальные признаки отмечались у 89,6% пациентов с дефектами репарации ДНК (включая синдром Ниймеген, атаксии-телеангиэктазии, синдром Блума, ICF-синдром) ранее других клинических проявлений. Мозжечковая атаксия являлась первоначальным клиническим признаком у 100% пациентов с атаксией-телеангиэктазией. Микроцефалия и характерный лицевой дисморфизм отмечались при рождении у 100% пациентов с синдромом Ниймеген. Врожденный порок сердца в сочетании с аномалиями развития тимуса (аплазией, гипоплазией) были первоначальными клиническими признаками синдрома Ди Джорджи в 90% случаев.

Иммунная дисрегуляция

Признаки иммунной дисрегуляции как первичного проявления ПИД отмечались у 17,2% (73) пациентов. 5,4% пациентов из этого числа имели проявления иммунной дисрегуляции на первом полугодии жизни, 14,2% пациентов – с 6 месяцев до 2 лет, 38,1% пациентов – с 2 до 4 лет.

Наиболее часто иммунная дисрегуляция была представлена незлокачественной лимфопролиферацией (лимфаденопатия и/или спленомегалия), аутоиммунными цитопениями, аутоиммунной эндокринопатией и воспалительными заболеваниями кишечника. Воспалительное заболевание кишечника было установлено на основании гистологических данных и/или повышенного значения фекального кальпротектина.

Проявления иммунной дисрегуляции достоверно чаще встречаются в дебюте у пациентов с ПИД одноименной группы: у 100% пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом, у 71,4% пациентов с дефектами апоптоза (АЛПС и АЛПС-подобные синдромы), у 62,5% пациентов с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов (STAT3 GOF, FOXP3, LRBA CTLA4).

В то же время иммунная дисрегуляция имела место в дебюте ПИД и при других нозологиях, классифицированных в других группах. У 14,7% пациентов с ОВИН в дебюте заболевания имели место проявления иммунной дисрегуляции, преимущественно

представленной аутоиммунной цитопенией и незлокачественной лимфопролиферацией, а также у 12,5% пациентов с комбинированными иммунодефицитами. У всех пациентов с мутацией STAT1 GOF (дефекты врожденного иммунитета – мутация STAT1 с усилением функции гена, которая приводит к нарушению развития Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-17) сахарный диабет 1-го типа был диагностирован раньше других клинических проявлений ПИД.

Хроническая незлокачественная лимфопролиферация присутствовала в дебюте ПИД у 95% пациентов с АЛПС и АЛПС-подобными синдромами, у 55,6% пациентов с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов, у 83,3% пациентов с APDS, у 5,9% пациентов с ОВИН.

Аутоиммунные цитопении часто сочетались с лимфаденопатией и спленомегалией в дебюте заболевания. Аутоиммунная тромбоцитопения была диагностирована у 66,7% пациентов с АЛПС и АЛПС-подобными синдромами, у 50% пациентов с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов, у 33,3% пациентов с APDS.

Онкологический клинический фенотип

У 5 пациентов (1,2%) онкологическое заболевание было задокументировано как первичное проявление ПИД. У 2 пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и 1 пациента с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом I типа была диагностирована неходжкинская лимфома. У одной пациентки с ОВИН в возрасте 48 лет диагностирована аденокарцинома *in situ* в аденоматозном полипе желудка. У одной пациентки при первичном обследовании был диагностирован острый лимфобластный лейкоз на фоне имеющейся мозжечковой атаксии. Впоследствии был диагностирован синдром атаксии-телеангиэктазии.

Важной целью этого исследования было предоставить клиницистам информацию о первоначальных проявлениях ПИД для того, чтобы способствовать более раннему распознаванию ПИД-ассоциированных клинических проявлений и своевременно направить пациента на иммунологическое обследование.

Регистр клинических и лабораторных данных пациентов с первичными иммунодефицитами Республики Беларусь является уникальным ресурсом для выполнения клинического анализа, однако стоит иметь в виду ряд ограничений. К примеру, не все пациенты с первичными иммунодефицитами республики могут быть внесены в регистр или пациенты имеют неполные данные.

Несмотря на то что большинство вариантов первичных иммунодефицитов в Республике Беларусь манифестировали до 4-летнего возраста (85,2% пациентов), диагноз выставлялся до 4 лет только у 44,5% пациентов.

Результаты анализа подчеркивают важность распознавания не только инфекционных первичных клинических признаков, ассоциированных с ПИД, но и также иммунной дисрегуляции, которая имела место у 17,2% пациентов в дебюте заболевания. Из этого числа 75,3% пациентов манифестировали до 4 лет, однако до 4 лет диагноз выставлялся менее чем у половины. Это также приводит к мысли о том, что значительная часть проявлений иммунной дисрегуляции могла быть недооценена и не распознана как ассоциированная с ПИД, особенно у взрослых, у которых иммунная дисрегуляция может иметь «мягкий» фенотип.

Также стоит отметить, что оценка клинического признака как первоначального симптома ПИД могла быть субъективной, например, суждение о том, какая инфекция



являлась обычной (доброкачественной), а какая – аномальной восприимчивостью к инфекционному агенту, или, например, интерпретация того, была ли хроническая диарея вызвана инфекционными причинами или имела другую этиологию. Более того, инфекция или признаки иммунной дисрегуляции могут быть более очевидными в качестве начального признака ПИД, а не синдромальные признаки, которые могут быть слабовыраженными или развиваться с течением времени (например, отставание в развитии). Первичные синдромальные признаки регистрировались у 35,1% пациентов. Хотя результаты данного исследования не отражают частоту и тяжесть иммунных нарушений у пациентов с различными синдромами ПИД, тем не менее они подтверждают необходимость иммунологического обследования при наличии синдромальных признаков ПИД, особенно если они сочетаются с инфекционными проявлениями, иммунной дисрегуляцией или онкологией.

Онкологическое заболевание развивалось в дебюте ПИД у 1,2% пациентов. Результаты многочисленных исследований, проведенных на больших группах пациентов, демонстрируют, что риск развития злокачественного онкологического заболевания у пациентов с ПИД повышен от 2 до 10 раз в сравнении с общей популяцией. Учитывая этот факт, можно сделать вывод о том, что часть пациентов с онкологической манифестацией ПИД не была диагностирована.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты дают основания для обновления перечня настораживающих признаков первичных иммунодефицитов, в который помимо инфекционных маркеров ПИД должны быть включены такие проявления иммунной дисрегуляции, как лимфаденопатия и спленомегалия, аутоиммунные цитопении, воспалительные заболевания кишечника, органоспецифические аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):24–64.
2. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;7(6):1763–1770.
3. Thalhammer J., Kindle G., Nieters A., Rusch S., Seppänen M.R.J., Fischer A., Mahlaoui N. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021.
4. Yazdani R. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2017;27(4):213–224.
5. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):61.
6. Rezaei N., Aghamohammadi A. *Primary Immunodeficiency Diseases Definition, Diagnosis, and Management*. 2017.
7. Shanmuganathan C., Sharat C., Davila Saldana B.J. Primary immune regulatory disorders for the pediatric hematologist and oncologist: A case-based review. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27619.
8. Rajee N., Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):599–623.
9. Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L.I. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;26(10):586.
10. Gathmann B., Mahlaoui N., CEREDIH; Gérard L. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116–26.
11. Chinn I.K., Chan A.Y., Chen K. Diagnostic Interpretation of Genetic Studies in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Working Group Report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;145(1):46–69.
12. El-Helou S.M., Biegner A.-K., Bode S. *The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017)*. 2019;10:Article 1272.