

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ СИНДРОМ

Толстых А.В.¹, Попова Л.Ю.², Альбакасова А.А.¹,
Усенкова Н.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

² ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург, Россия

Резюме. Выявление первичных иммунодефицитов (ПИД), идентификация нозологических форм и своевременно назначенная терапия при данной патологии являются актуальными проблемами современной иммунологии. По данным регистра ПИД Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) по состоянию на 2021 год в Российской Федерации (РФ) выявлено 3617 случаев данного заболевания. Распространенность ПИД в РФ 2,48 на 100 тыс. населения. В настоящее время аутовоспалительные синдромы (АВС) являются редкой генетически детерминированной патологией. Согласно данным регистра ПИД НАЭПИД в РФ 2021 году зарегистрировано 541 случай аутовоспалительного синдрома. Своевременная диагностика АВС особенно важна у детей раннего возраста, которые имеют схожие фенотипические признаки, для снижения количества летальных исходов и предупреждения инвалидизации. По данным регистра ПИД медиана отсрочки диагноза в России составляет 27 месяцев. Цель данной работы – актуализировать сведения об аутовоспалительном синдроме, с которым могут столкнуться практикующие врачи: педиатр, ревматолог, гематолог и другие специалисты. Данный синдром имеет сложный дифференциально-диагностический путь для клиницистов и нередко требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов разных профилей. В настоящей статье описан клинический случай ребенка С., 3 лет, с диагнозом «первичный иммунодефицит: аутовоспалительный синдром, недифференцированный». Пациент болен с 5 месяцев, когда начали отмечаться периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр 1 раз в месяц. Затем кратность лихорадок увеличилась до 2 раз в месяц. По месту жительства выставлен диагноз «вторичное иммунодефицитное состояние вирусассоциированное – ЦМВ-инфекция». На фоне проводимого лечения ЦМВ-виремия купирована, однако воспалительные атаки сохранились. По результатам молекулярно-генетических обследований дефектов не выявлено. В связи с плохим ответом на терапию НПВС был назначен преднизолон в дозе 1-1,5 мг/кг/сутки. В связи с низкой эффективностью проведенной гормонотерапией был госпитализирован в отделение иммунологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Ребенку был выставлен окончательный диагноз «ПИД» и инициирована терапия селективным конкурентным ингибитором TNF α – этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/сутки 1 раз в неделю. Таким образом, аутовоспалительный синдром у детей сложен для диагностики и подбора терапии и может быть прогностически неблагоприятным.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, аутовоспалительный синдром, этанерцепт, ЦМВ-инфекция

Адрес для переписки:

Толстых Александра Вячеславовна
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6.
Тел.: 8 (922) 882-44-26.
E-mail: tolstykh.asya@bk.ru

Address for correspondence:

Aleksandra V. Tolstykh
Orenburg State Medical University
460000, Russian Federation, Orenburg, Sovetskaya str., 6.
Phone: +7 (922) 882-44-26.
E-mail: tolstykh.asya@bk.ru

Образец цитирования:

А.В. Толстых, Л.Ю. Попова, А.А. Альбакасова, Н.Н. Усенкова «Аутовоспалительный недифференцированный синдром» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 87-94.
doi: 10.46235/1028-7221-1100-AUS

© Толстых А.В. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Tolstykh, L.Yu. Popova, A.A. Albakasova, N.N. Usenkova
“Autoinflammatory undifferentiated syndrome”, Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 87-94.
doi: 10.46235/1028-7221-1100-AUS

© Tolstykh A.V. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1100-AUS

AUTOINFLAMMATORY UNDIFFERENTIATED SYNDROME

Tolstykh A.V.^a, Popova L.Yu.^a, Albakasova A.A.^a, Usenkova N.N.^b

^a Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

^b Orenburg Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Identification of primary immunodeficiencies (PID), distinction of their nosological forms and timely administered therapy for this disorders represent topical problems of modern immunology. According to the PID registry of the National Association of Experts in the Field of Primary Immunodeficiencies (NAEPID), as of 2021, 3617 cases of this disease were diagnosed in Russian Federation (RF). The prevalence of PID in Russian Federation is 2.48 per 100,000 population. Currently, autoinflammatory syndromes (AIS) comprise rare, genetically determined disorders. According to the NAEPID registry data, of the PID register, 541 cases of autoinflammatory syndrome (AIS) were registered in the Russian Federation (2021). Timely diagnosis of AIS is especially important in young children who have similar phenotypic signs, in order to reduce the number of deaths and prevent disability. According to the PID registry, the median diagnostic delay in Russia is 27 months. The purpose of this work is to update information about the autoinflammatory syndrome that clinicians may encounter, e.g., pediatricians, rheumatologists, hematologists and other specialists. This syndrome requires a complex differential diagnostic algorithm for clinicians and is often subject to multidisciplinary approach, involving specialists of different profile. This article describes a clinical case of a 3-year-old child S. with a diagnosis of Primary immunodeficiency: autoinflammatory syndrome, undifferentiated. The patient was diagnosed since the age of 5 months, when periodic rises in body temperature to febrile values were registered once a month. Later on, the fever episodes were observed 2 times a month. The diagnosis was made at the place of residence as secondary immunodeficiency virus-associated state (CMV infection). CMV viremia was canceled against the background of ongoing treatment, but the inflammatory attacks persisted. Molecular genetic studies did not reveal any defects. In view of poor response to NSAID therapy and prednisone prescribed at a dose of 1-1.5 mg/kg/day, he was admitted to the Dmitry Rogachev Research Medical Center. The child was finally diagnosed with PID, and therapy was initiated with a selective competitive inhibitor of TNF α – etanercept at a dose of 0.8 mg/kg/day once a week. Hence, the autoinflammatory syndrome in children is difficult to diagnose and select therapy, and it may be unfavorable prognostically.

Keywords: primary immunodeficiency, autoinflammatory syndrome, etanercept, CMV infection

Введение

Выявление первичных иммунодефицитов (ПИД), идентификация нозологических форм и своевременно назначенная терапия при данной патологии являются актуальными проблемами современной иммунологии.

По данным регистра ПИД Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов по состоянию на 2021 год в Российской Федерации (РФ) выявлено 3617 случаев данного заболевания, распространенность по стране 2,48 на 100 тыс. населения [4]. Региональные эпидемиологические данные имеют

различия. Согласно данным о распространенности ПИД по округам РФ, в Центральном ФО 1424 случая ПИД, распространенность – 3,63 на 100 тыс. населения. В г. Москва 615 пациентов, распространенность – 3,01 на 100 тыс. населения. Тогда как в Приволжском федеральном округе (ФО) выявлено 624 пациента, распространенность ПИД составляет 2,15 на 100 тыс. населения. В Оренбургской области ПИД выявлен у 28 человек, распространенность составила 1,44 на 100 тыс. населения. Подобная ситуация складывается и в других регионах РФ: Сибирский ФО (1,49 на 100 тыс. населения), Крымский ФО (1,74

на 100 тыс. населения), Дальневосточный ФО (1,85 на 100 тыс. населения), Южный ФО (1,95 на 100 тыс. населения), Северо-Кавказский ФО (1,97 на 100 тыс. населения) [4].

Проблема гиподиагностики ПИД отмечается в разных странах. По данным регистра Европейского общества по иммунодефицитам (ESID) частота встречаемости ПИД во Франции составила 6,058 на 100 тыс. населения, в то время как в Швейцарии и Германии 4,157 на 100 тыс. и 2,105 на 100 тыс. населения соответственно [9, 10, 11].

В седьмую группу ПИД объединены аутовоспалительные синдромы (АВС), которые являются редкой генетически детерминированной патологией. Число зарегистрированных случаев аутовоспалительного синдрома в РФ – 541 человек, согласно данным регистра ПИД НАЭПИД за 2021 год [4].

Качество жизни и прогноз ребенка с ПИД во многом зависит от ранней диагностики и своевременно начатой терапии. По данным российского регистра ПИД медиана отсрочки диагноза в России составляет 27 месяцев [3]. В связи с низкой настороженностью врачей в отношении врожденных иммунодефицитов отмечается высокая инвалидизация и смертность больных, вследствие поздней диагностики.

Согласно определению международного союза иммунологического общества (2011) ПИД – это генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярные или органические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями и повышенной склонностью к развитию злокачественных новообразований [7].

Аутовоспалительный синдром – группа редких состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся полиморфной клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [8]. Согласно классификации первичных иммунодефицитов, представленной комитетом по врожденным ошибкам иммунитета международного союза иммунологических обществ (IUIS) 2020 года, выделяют десять групп ПИД. Аутовоспалительные синдромы объединены в седьмую группу. Важное место в их патогенезе занимают нарушения молекулярных механизмов регуляции воспаления. В зависимости от механизмов среди АВС

выделяют интерферопатии 1-го типа, дефекты инфламмосомы и состояния с ней не связанные. В этой группе представлено 44 нозологических синдрома и 40 верифицированных генов [1, 2]. Характерными симптомами АВС являются эпизоды лихорадки, лабораторные признаки воспаления, лимфопролиферативный синдром, полиморфная сыпь [8]. Для подтверждения диагноза «ПИД» и «АВС» значимая роль отводится генетическим методам исследования [12].

Цель данной работы – актуализировать сведения о первичных иммунодефицитах, описать клинический случай такой редкой патологии, как аутовоспалительный синдром (АВС).

Материалы и методы

На базе ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбург, РДКБ г. Казань и ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева пациенту были проведены следующие лабораторные методы исследования: ОАК, ОАМ, определение группы крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма, копроцитограмма, миелограмма, ПЦР крови на ЦМВ-инфекцию, прямая проба Кумбса. Инструментальные методы: ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ сердца, УЗИ тимуса, УЗИ внутренних органов, МСКТ грудной клетки, МРТ головного мозга с контрастом.

Для исследования иммунного статуса пациента в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были проведены молекулярно-генетические методы исследования: иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, иммунофенотипирование лимфоцитов Т-клеточная панель, иммунофенотипирование лимфоцитов В-клеточная панель, а также иммунологическая панель и полноэкзомное секвенирование.

Проведен анализ распространенности ПИД и АВС у детей РФ по данным регистра ПИД Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов за 2021 год.

Результаты

Описание клинического случая ребенка С., дата рождения – 18.08.2018. Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился у матери 34 лет, от III беременности (Б1 – выкидыш в 6 недель, БП – замершая беременность на 8-й неделе), I родов на сроке гестации 39 недель путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3051 г, рост 51 см. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета, тромбофилии и угрозы пре-

рывания 1-й половины беременности. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. До 4 месяцев ребенок находился на смешанном вскармливании. Генеалогический анамнез: индекс отягощенности 0,5 – отягощенность умеренная, по гипертонической болезни, сахарному диабету, тромбофилии, системной красной волчанке.

Пациент болен с 5 месяцев, когда впервые температура поднялась до 38,5 °С и держалась на протяжении 3 суток, несмотря на лечение антипиретическими препаратами, при осмотре наблюдалось «красное» горло. На фоне антибактериальной терапии снижение температуры до субфебрильных цифр. С интервалом в 1 месяц вновь беспричинное повышение температуры тела до фебрильных цифр длительностью 3 суток, а также катаральные явления. Проводился вновь курс антибактериальной терапии. В последующие 2 месяца у ребенка отмечался разжиженный стул на фоне антибактериальной терапии и снижение аппетита.

В мае 2019 г. на фоне полного здоровья эпизод гипертермии до 38,6 °С в течение 5 суток в связи с чем был обследован в консультативно-диагностическом центре ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга, где проведены следующие лабораторные методы исследования: ПЦР крови на ЦМВ – результат положительный, в ОАК наблюдался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, определение иммуноглобулинов сыворотки (IgG) – IgG – 586 мг/дл (норма 110-650), IgA – 27,7 (0-30), IgM – 62,3 (30-90), фагоцитоз – 95 (норма 82-90). Инструментальные методы исследования: УЗИ тимуса – V общ. = 28,4 (норма до 20,7). Получал терапию ионозин пронабексом по поводу ЦМВИ, интерферон альфа 2-а, НПВС. Проводимая терапия без эффекта. В течение следующего месяца перенес острый фарингит и тонзилит, отмечались гиперемия зева и гипертермия.

Госпитализация в ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга в июле 2019 года была связана с ухудшением состояния ребенка в виде увеличения кратности лихорадок до 2 раз в месяц. Проведенные лабораторные исследования: ОАК – гемоглобин – 112 г/л, эритроциты – $4,46 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 15 мм/ч, тромбоциты – 420×10^9 /л, лейкоциты – $12,6 \times 10^9$ /л. Лейкоцитарная формула: эозинофилы – 2%, лимфоциты – 54%, моноциты – 12%, сегментоядерные нейтрофилы – 32%. Общеклинический анализ мочи: св. желтая, прозрачная, уд. вес 1025, белок – отрицательно, лейкоциты – отрицательно. Биохимический анализ крови:

общий белок – 66,8 г/л, альбумин – 43,05 г/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, креатинин – 19,5 мкмоль/л, алат – 14,1 Е/л, асат – 30,2 Е/л, щелочная фосфатаза – 583,1 Е/л, кальций – 2,33 ммоль/л, фосфор – 2,6 ммоль/л, сывороточное железо – 10,5 мкмоль/л, ЛДГ – 402,8 Е/л, ферритин – 29,5 мкмоль/л. ПЦР крови на ЦМВ – положительный. Иммунограмма нейтрофильного типа с нейтрофилезом, с увеличением уровня СД 20 лимфоцитов до 30%. Копроцитограмма: кашицеобразной формы, трипсин кала 1:80, детрит – значительное количество, нейтральный жир – незначительное количество, жирные кислоты – небольшое количество, растительная клетчатка единичная, крахмал единичный, нейтрофилы 2-3 в п/зр. Инструментальные методы исследования: ЭКГ – ЭОС нормальная, синусовый ритм 142-115 уд./мин., нагрузка на левый желудочек, нарушены процессы реполяризации, больше по передней стенке. По данным Эхо-КГ и УЗИ внутренних органов патологии не выявлено. После проведенного обследования выставлен диагноз «вторичное иммунодефицитное состояние вирусассоциированное – ЦМВИ-инфекция». Проводилась терапия антицитомегаловирусным иммуноглобулином, IFN α -2a. На фоне проводимого лечения ЦМВ-виремия купирована, однако воспалительные атаки сохранились. По данному вопросу неоднократно проводилась телемедицинская консультация с НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, в результате которой пациенту с целью купирования приступа рекомендовано использование преднизолона 1-1,5 мг/кг/сут. В ходе очередной консультации у ребенка был предположен синдром Маршала. Пациенту проводилось молекулярно-генетическое обследование (иммунологическая панель НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева и полноэкзомное секвенирование) по результатам которого, генетических дефектов не выявлено. При использовании преднизолона с эффектом в виде быстрого купирования эпизодов лихорадки, интервалы между приступами сократились сначала до 10 суток, а впоследствии до 5 суток. В связи с этим ребенку была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и лечения пациента.

В октябре 2020 г. по собственной инициативе матери ребенка проводилось обследование на базе «РДКБ» г. Казань. По результатам проведенных лабораторных обследований в момент воспалительной атаки – лейкоцитоз до 23 тыс/мкл,

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ОТ 18.06.2021. РЕБЕНОК С., ДАТА РОЖДЕНИЯ – 18.08.2018

TABLE 1. IMMUNOPHENOTYPING OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES FROM 06/18/2021. CHILD S., DATE OF BIRTH – 18.08.2018

Показатель Indicator	Результат Result	Ед. измер. Units of measurement	Норма Standard
Лейкоциты (WBC) White blood cells (WBC)	8,55	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(6,10-11,4)
Гранулоциты, % от WBS Granulocytes, % of WBS	34	%	(37-61)
Гранулоциты Granulocytes	2,91	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(1,52-6,06)
Моноциты (MON), % от WBC Monocytes (MON), % of WBC	6	%	(2-7)
Моноциты (MON) Monocytes (MON)	0,51	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(0,00-0,80)
Лимфоциты (LYM), % от WBC Lymphocytes (LYM), % of WBC	60	%	(36-64)
Лимфоциты (LYM) Lymphocytes (LYM)	5,13	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(2,40-5,81)
CD3⁺CD4⁺Lym, % от LYM CD3 ⁺ CD4 ⁺ Lym, % of LYM	40	%	(35-51)
CD3⁺CD4⁺Lym	2,06	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(0,90-2,86)
CD3⁺Lym (Т-клетки), % от LYM CD3 ⁺ Lym (T cells), % of LYM	59,6	%	(62-80)
CD3⁺Lym (Т-клетки) CD3 ⁺ Lym (T cells)	3,06	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(1,61-4,23)
CD3⁺CD8⁺Lym, % от LYM CD3 ⁺ CD8 ⁺ Lym, % of LYM	16	%	(22-38)
CD3⁺CD8⁺Lym	0,84	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(0,63-1,91)
CD19⁺Lym (В-клетки), % от LYM CD19 ⁺ Lym (B cells), % of LYM	20,9	%	(21-28)
CD19⁺Lym (В-клетки) CD19 ⁺ Lym (B cells)	1,07	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(0,70-1,30)
CD16⁺CD56⁺ (NK-клетки), % от LYM CD16 ⁺ CD56 ⁺ (NK cells), % of LYM	17,9	%	(4-23)
CD3⁺CD16⁺CD56⁺Lym (NK-клетки) CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ Lym (NK cells)	0,92	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	(0,096-1,330)
CD56^{high}NK, % от NK-клеток CD56 ^{high} NK, % of NK cells	1,7	%	
CD56^{high}NK	0,02	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	
CD3/CD16⁺CD56 (NKT), % от LYM CD3/CD16 ⁺ CD56 (NKT), % of LYM	2	%	(0-10)
CD3⁺CD16⁺CD56⁺Lym (Т-NK-клетки) CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ Lym (T-NK cells)	0,1	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	
CD14^{high}CD16⁺Mon, % от MON CD14 ^{high} CD16 ⁺ Mon, % of MON	84,2	%	
CD14^{high}CD16⁺Mon	0,43	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	
CD14^{high}CD16^{high}Mon, % от MON CD14 ^{high} CD16 ^{high} Mon, % of MON	7,4	%	
CD14^{high}CD16^{high}Mon	0,04	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	
CD14-CD16^{high}Mon, % от MON CD14-CD16 ^{high} Mon, % of MON	7,3	%	
CD14-CD16^{high}Mon	0,04	10⁶/мл 10 ⁶ /mL	

повышение СОЭ до 38 мм/ч, С-реактивного белка 12 мг/л. По данным миелограммы: пунктат костного мозга средноклеточный, полиморфный, мегакариоциты в достаточном количестве. Иммуноглобулины сыворотки: IgA — 1,18 г/л (0,36-1,65), IgG — 12,8 г/л (3,5-1,8), IgM — 1,03 г/л (0,72-1,6). С3-комплемент — 12,20 мг/дл (90-180), С4-комплемент — 28,0 мг/дл (10-40). АТ к фосфолипидам не обнаружены. ПЦР крови: ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1,2 не обнаружена, ВПГ 6-го типа обнаружены, ЦМВИ не обнаружена, ВЭБ не обнаружена. Была рекомендована: консультация аллерголога-иммунолога в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

17.06.21 г. ребенок госпитализирован в отделение иммунологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева планово с целью дополнительного обследования, верификации диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения. При поступлении, масса тела — 13,5 кг, рост — 94 см, Т — 36,7 °С, АД — 90/50 мм рт. ст., ЧСС — 99 уд./мин., сатурация O₂ 99%, ЧД 26 в мин. В соматическом статусе без отклонений. По результатам лабораторных методов исследования: биохимический анализ крови — общий белок 70,5 г/л, мочевины 3,5 ммоль/л, АЛТ 10 ед/л, АСТ 25,1 ед/л, ЛДГ 227 ед/л, креатинин 41,4 мкмоль/л, глюкоза 5,12 ммоль/л, С-реактивный белок — 0,7 мг/л, концентрация ИЛ-6 менее 1,5 пг/мл (ниже детектируемого уровня). В гемограмме патологии не выявлено. Коагулограмма: фибриноген — 2,53 г/л, АЧТВ — 30,2 с, МНО 1.1, ПВ 12,5 с, протромбин по Квику — 84%. По результатам контрольного иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови от 18.06.2021 (табл. 1), иммунофенотипирования лимфоцитов Т-клеточная панель от 18.06.2021, иммунофенотипирования лимфоцитов В-клеточная панель от 18.06.2021 — значимых отклонений не обнаружено. Иммуноглобулины сыворотки в пределах возрастных норм. Нормальные значения лабораторных тестов объясняются течением межприступного периода у пациента.

По результату обследования, проведенного в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, был выставлен диагноз «первичное иммунодефицитное состояние — аутовоспалительный синдром, недифференцированный».

В рамках достижения и поддержания ремиссии основного заболевания, пациенту в стационаре инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом, селективным кон-

курентным ингибитором TNF α — этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг/сут (что в настоящий момент составляет 10 мг) 1 раз в неделю. 23.06.2021 пациенту было произведено первое введение препарата. Введение пациент перенес удовлетворительно, развития нежелательных побочных эффектов не отмечалось. На фоне проводимого лечения — у ребенка не наблюдалось развития воспалительного приступа в предполагаемые сроки (ожидаемый срок начала приступа 24.06.2021). Таким образом, констатирована эффективность проводимой терапии.

Ребенок в стабильном состоянии был выписан из отделения иммунологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дальнейшего наблюдения по месту жительства. При выписке были даны следующие рекомендации: наблюдение педиатра, иммунолога, невролога по месту жительства. Этанерцепт 0,8 мг/кг 1 раз в неделю (что в настоящий момент составляет 10 мг 1 раз в неделю; далее — коррекция в соответствии с изменяющимися массо-ростовыми показателями) длительно до следующей госпитализации, которая назначена на 22.02.2022 г. Контроль общего анализа крови (формула и СОЭ), биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, прямой, креатинин, мочевины, ЛДГ, СРБ) — в момент развития воспалительной атаки. Проведение вакцинаций не противопоказано. Проба Манту показана ежегодно.

Обсуждение

В данном клиническом случае диагноз «первичное иммунодефицитное состояние — аутовоспалительный синдром, недифференцированный» был выставлен на основе данных анамнеза (периодические лихорадки с раннего возраста, не связанные с инфекционными эпизодами, плохо купируемые применением НПВС), результатов ранее проведенного обследования (лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ в момент воспалительного приступа и нормальные лабораторные данные между атаками) и лечения (ответ на терапию ГКС со смещением интервалов между приступами), а также отсутствия дефектов при проведении молекулярно-генетических исследований.

Вероятно, данный клинический случай недифференцированного аутовоспалительного синдрома связан с обследованием ребенка на стадии формирования патологического процесса, когда у него еще нет полного набора признаков, харак-

терных для того или иного синдрома, что не позволяет его правильно распознать. В связи с этим большой интерес представляет дальнейшая эволюция заболевания, появление новых симптомов и вероятность верификация диагноза [6].

Учитывая отсутствие у пациента анамнестических данных в пользу развития фолликулярной ангины, афтозного стоматита на фоне эпизодов фебрилитета, наличие у пациента синдрома Маршала представляется сомнительным.

Список литературы / References

1. Болков М.А., Тузанкина И.А., Шинвари Х., Черемохин Д.А. Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета международного иммунологического общества в 2019 году // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 1. С. 7-68. [Bolkov M.A., Tuzankina I.A., Shinvari Kh., Cheremokhin D.A. Translation into Russian of the Classification of inborn errors of immunity in humans updated by experts from a Committee on Congenital Immunity Errors of International Union of Immunological Societies (Russian version 2019). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 7-68. (In Russ.)]
2. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // Российский журнал детской онкологии и гематологии, 2017. Т. 4, № 3. С. 51-57. [Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiency as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiyskiy zhurnal detskoy onkologii i gematologii = Russian Journal of Pediatric Oncology and Hematology*, 2017, Vol. 4, no. 3, pp. 51-57. (In Russ.)]
3. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В., Продус А.П., Пампура А.Н., Ильина Н.И., Латышева Е.А., Балашов Д.Н., Костинова А.М., Пашченко О.Е., Зиновьева Н.В., Зимин С.Б., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Кутлянцева А.Ю., Филоненко Д.А., Барычева Л.Ю., Аллагулиева С.М., Хачирова Л.С., Сибгатулина Ф.И., Тузанкина И.А., Болков М.А., Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Хайруллина Р.М., Пролыгина Д.Д., Кальметьева Л.Р., Давлетбаева Г.А., Мирсаяпова И.А., Сулима Е.И., Гусева М.Н., Тотолян А.А., Миличкина А.М., Кузнецова Р.Н., Рычкова О.А., Кузьмичева К.П., Грахова М.А., Селезнева О.С., Юдина Н.Б., Орлова Е.А., Самофалова Т.В., Букина Т.В., Печкурова А.Д., Бармина Е.В., Парфенова Н.А., Исакова С.Н., Аверина Е.В., Сазонова И.В., Старикова С.Ю., Шилова Т.В., Асекретова Т.В., Супрун Р.Н., Клещенко Е.И., Лебедев В.В., Демихова Е.В., Демихов В.Г., Калинин В.А., Тимофеева Е.В., Павлова Т.Б., Шинкарева В.М., Гуркина М.В., Щербина А.Ю., Новичкова Г.А., Румянцев А.Г. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости // Педиатрия, 2019. Т. 98, № 3. С. 24-31. [Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V., Prodeus A.P., Pampura A.N., Ilyina N.I., Latysheva E.A., Balashov D.N., Kostinova A.M., Pashchenko O.E., Zinovyeva N.V., Zimin S.B., Khoreva A.L., Moiseyeva A.A., Kutlyantseva A.Yu., Filonenko D.A., Barycheva L.Yu., Allagulyeva S.M., Khachirova L.S., Sibgatulina F.I., Tuzankina I.A., Bolkov M.A., Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Khayrullina R.M., Prolygina D.D., Kalmetyeva L.R., Davletbayeva G.A., Mirsayapova I.A., Sulima E.I., Guseva M.N., Totolyan A.A., Milichkina A.M., Kuznetsova R.N., Rychkova O.A., Kuzmicheva K.P., Grakhova M.A., Selezneva O.S., Yudina N.B., Orlova E.A., Samofalova T.V., Bukina T.V., Pechkurova A.D., Barmina E.V., Parfenova N.A., Isakova S.N., Averina E.V., Sazonova I.V., Starikova S.Yu., Shilova T.V., Asekretova T.V., Suprun R.N., Kleshchenko E.I., Lebedev V.V., Demikhova E.V., Demikhov V.G., Kalinkina V.A., Timofeyeva E.V., Pavlova T.B., Shinkareva V.M., Gurkina M.V., Shcherbina A.Yu., Novichkova G.A., Rumyantsev A.G. Characteristics of patients with primary immunodeficiency conditions in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2019, Vol. 98, no. 3, pp. 24-31. (In Russ.)]
4. Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://noepid.ru/>. [National Association of Experts in the field of Primary Immunodeficiency [Electronic resource]. Access mode: <http://noepid.ru/>.]
5. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах // Педиатрия, 1996. № 2. С. 3-14. [Reznik I.B. The current state of the issue of primary immunodeficiency. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 1996, no. 2, pp. 3-14. (In Russ.)]

6. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «Новая» Мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2012, Т. 91, № 5. С. 120-132. [Salugina S.O., Kuzmina N.N., Fedorov E.S. "New" Multidisciplinary Problem of Pediatrics and Rheumatology. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2012, Vol. 91, no. 5, pp. 120-132. (In Russ.)]
7. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 367-374. [Tuzankina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Analysis of clinical manifestations of the debut of primary immunodeficiency in adults. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 367-374. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-367-374.
8. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога // Современная ревматология, 2015. № 1. С. 48-54. [Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases – the view of an immunologist. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2015, no. 1, pp. 48-54. (In Russ.)]
9. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Benhsaien I., Mahlaoui N., Casanova J.-L., Abel L. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J. Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 1-7.
10. Grimbacher B., ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014: The ESID registry 2014. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, Vol. 178, Suppl. 1, pp. 18-20.
11. Gathmann B., Grimbacher B., Beauté J., Dudoit Y., Mahlaoui N., Fischer A., Knerr V., Kindle G., ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, 157, Suppl. 1, pp. 3-11.
12. Heimall J.R., Hagin D., Hajjar J., Henrickson S.E., Hernandez-Trujillo H.S., Tan Y., Kobrynski L., Paris K., Torgerson T.R., Verbsky J.W., Wasserman R.L., Hsieh E.W.Y., Blessing J.J., Chou J.S., Lawrence M.G., Marsh R.A., Rosenzweig S.D., Orange J.S., Abraham R.S. Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients. *J. Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 38, no. 3, pp. 320-329.

Авторы:

Толстых А.В. — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Попова Л.Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Альбакасова А.А. — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Усенкова Н.Н. — врач высшей квалификационной категории, заведующая педиатрическим отделением ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург, Россия

Authors:

Tolstykh A.V., 6th year Student, Department of Medicine, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Popova L. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Childhood Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Albakasova A.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Childhood Diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Usenkova N.N., Head, Pediatric Department, Orenburg Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Поступила 29.03.2022
Принята к печати 15.05.2022

Received 29.03.2022
Accepted 15.05.2022