



Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом

Корниенко Е.А.¹ • Крупина А.Н.¹ • Габрусская Т.В.¹ • Калинина Н.М.²

Корниенко Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования¹

✉ 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 778 06 61. E-mail: elenkornienk@yandex.ru

Крупина Анна Николаевна – аспирант кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования¹

Габруская Татьяна Владимировна – ассистент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования¹

Калинина Наталья Михайловна – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-исследовательского отдела клинической иммунологии, гл. науч. сотр.²

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 544 88 65. E-mail: doctkalin@mail.ru

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит – имеют тенденцию к омоложению. В раннем возрасте (до 6 лет) они протекают особенно тяжело, характеризуются высокой активностью воспаления преимущественно в толстой кишке, осложнениями и внекишечными аутоиммунными поражениями. В раннем возрасте болезнь Крона и язвенный колит требуют более агрессивной терапии, результаты которой часто бывают неудовлетворительными. Генетически для воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом характерны моногенные мутации, контролирующие иммунный ответ, поэтому данные заболевания часто сочетаются с первичными иммунодефицитными состояниями. При этом возможны различные иммунологические дефекты: нарушение эпителиального барьера, фагоцитарных функций, Т- и В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток. В зависимости от этого выделяют ряд первичных иммунодефицитных состояний, сопровождающихся моногенными мутациями более 50 генов. Имеются возрастные особенности манифестации: так, дефекты интерлейкина 10, FOXP3

дебютируют в первые месяцы жизни, а тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния, дефекты фагоцитоза – несколько позднее. Практически у всех обследованных нами 24 детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника обнаружены иммунологические дефекты, у 1 ребенка – мутация в гене XIAP. Выявив конкретный иммунологический дефект, можно понять механизм заболевания и заподозрить тот или иной генетический дефект, после чего целесообразно исследование мутаций генов-кандидатов. Установление иммунологического и генетического дефекта у детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника позволяет подобрать адекватную стратегию нетрадиционной терапии, которая может различаться в зависимости от механизма заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, иммунодефицитные состояния, моногенные дефекты иммунитета

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и язвенного колита – у детей становится все более актуальной. Примерно 20–25% ВЗК манифестируют у пациентов до 18 лет.

Особенности течения ВЗК (локализация, тяжесть, клинические проявления и эффективность терапии) зависят от многих факторов, в том числе от возраста. Раннее начало ВЗК характеризуется, как правило, большей тяжестью и упорством течения, сопровождается нарушением роста и развития ребенка. Более того, дети до 10 лет отличаются определенным фенотипом ВЗК, в частности доминирующим поражением толстой кишки, более частыми внекишечными проявлениями [1]. Изучение генетических особенностей выявило ряд генов, сопряженных с очень ранним началом заболевания (ОРН ВЗК) [2]. Благодаря этой информации изменилась международная классификация ВЗК, в которой стали выделять возраст начала заболевания. В соответствии с Парижской классификацией 2010 г., группа педиатрических ВЗК была подразделена на две подгруппы: А1а и А1b, позднее были предложены и более узкие возрастные градации (табл. 1) [3].

В результате анализа данных больших когорт пациентов с ВЗК установлено, что примерно у 15% детей заболевание начинается в возрасте до 6 лет, у 1% – до 1 года [2]. В Европе заболеваемость ОРН ВЗК составляет 4,37:100 000 детей, распространенность – 14:100 000 [4]. Наблюдение нами детей и подростков с ВЗК в Санкт-Петербурге в течение 10 лет выявило тенденцию к омоложению этой патологии и увеличению процента больных с ОРН ВЗК (рис. 1). Развитие тяжелого панколита, внекишечные проявления вследствие аутоиммунного поражения других органов, нередкие перианальные осложнения, прогрессирующее течение, несмотря на активную терапию, и высокая летальность – вот что отличает эту возрастную группу [5].

Выделяют следующие особенности язвенного колита в раннем возрасте:

- исключительно тотальный колит (встречается в 100% случаев);
- тяжелая форма (в 100% случаев);
- относительно интактная прямая кишка с нарастанием активности в проксимальном направлении;
- ретроградный илеит (уступающий по активности колиту);
- наличие антител к цитоплазме нейтрофилов иммуноглобулина А (ANCA (+), в 10% случаев).

Таблица 1. Возрастная классификация воспалительных заболеваний кишечника у детей

Группа воспалительного заболевания кишечника	Классификация	Возраст
Педиатрическое	Монреаль А1	До 17 лет
С ранним началом	Париж А1а А1b	До 10 лет С 10 до 17 лет
С очень ранним началом		До 6 лет
Младенческое		До 2 лет
Неонатальное		Первые 28 дней жизни

Для болезни Крона в раннем возрасте типичны следующие признаки:

- доминирование поражения толстой кишки;
- эндоскопическое сходство с язвенным колитом;
- высокая лабораторная активность;
- быстрая анемизация;
- потеря белка с калом и гипоальбуминемия;
- задержка роста;
- тяжелое течение;
- наличие антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA, не более чем в 10% случаев).

В связи с нередкой атипичностью клинической картины, доминирующим поражением толстой кишки при болезни Крона, отсутствием специфических иммунопатологических маркеров язвенного колита и болезни Крона (ANCA



Рис. 1. Изменение возрастной структуры воспалительных заболеваний кишечника за 10 лет (%) в Санкт-Петербурге



Рис. 2. Значение генетических и внешних факторов у больных воспалительными заболеваниями кишечника в разном возрасте

и ASCA), диагностика ОРН ВЗК довольно часто затруднена. Примерно $\frac{1}{5}$ детей с началом ВЗК до 6 лет и $\frac{1}{3}$ до 3 лет характеризуются неопределенным типом течения ВЗК – недифференцированным ВЗК [6]. Пациенты с ОРН ВЗК в большинстве плохо отвечают на традиционную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

Чем меньше возраст начала ВЗК, тем вероятнее значимость генетических факторов в его развитии. У членов семьи детей с младенческим и неонатальным ВЗК значительно чаще встречаются случаи заболевания, что еще раз подтверждает его генетическую основу. В последних международных рекомендациях по диагностике ВЗК у детей – модифицированных критериях Porto, принятых ESPGHAN в 2014 г. [7], – подчеркивается, что дети с младенческим ВЗК имеют особенно высокий риск первичных иммунодефицитных состояний. Именно поэтому у детей с ОРН ВЗК целесообразно предполагать моногенные дефекты, обуславливающие фоновый иммунодефицит, и пытаться установить его причину, поскольку от этого зависит лечебный подход.

Генетика: полигенные и моногенные формы

Исследования пар близнецов наилучшим образом подтверждают факт генетической предрасположенности к ВЗК, для пациентов с болезнью Крона она выше, чем для язвенного колита. Обычно ВЗК относят к полигенно наследуемым заболеваниям, при которых обнаруживают более сотни чувствительных локусов, повышающих риск болезни. Метаанализ исследований генома больных с началом в подростковом и взрослом

возрасте идентифицировал 163 генетических локуса, касающихся примерно 300 потенциальных генов-кандидатов. Однако эти локусы распределяются индивидуально и обуславливают лишь небольшой процент ожидаемой наследственной предрасположенности к ВЗК [8]. Это предполагает, что болезнь Крона и язвенный колит представляют собой типичные полигенно наследуемые заболевания (рис. 2). Широкое исследование генома подростков с ВЗК подтвердило правильность предположения о полигенной модели заболевания в этом возрасте [9].

У детей с ОРН ВЗК подобные широкие исследования генома не проводились, при этом надо принимать во внимание, что довольно большой спектр редких генетических заболеваний может иметь ВЗК-подобные проявления [10]. Применяющееся все шире в последние годы секвенирование генома позволило выявить более 50 моногенных генетических синдромов, которые ассоциированы с ВЗК-подобной иммунопатологией [10].

Исследования подтверждают: доля моногенных мутаций среди пациентов с ВЗК коррелирует с возрастом дебюта заболевания, хотя моногенная патология составляет лишь небольшую часть ОРН ВЗК. В исследовании 66 детей с началом ВЗК до 5 лет у 5 больных установлена мутация *IL10RA*, у 8 – *IL10RB*, у 3 – *IL10* [11]. Все эти пациенты заболели в возрасте до 3 месяцев. Только в младенческом возрасте (до 1 года) манифестировали мутации таких генов, как *TTC7A*, *PLCG2*, *ADAM17*, а также тяжелые комбинированные иммунодефициты. В недавнем исследовании, проведенном среди пациентов мужского пола (275 детей и 1047 взрослых) с началом ВЗК от младенческого до подросткового возраста, в 4 наблюдениях была обнаружена мутация *XIAP* [12].

Моногенные дефекты нарушают кишечный иммунный гомеостаз через ряд механизмов. Это снижение барьерных функций эпителия и бактериального клиренса, склонность к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и интерлейкин 10 (IL-10) (табл. 2).

Дефекты эпителиального барьера

Генетические заболевания, которые нарушают кишечный эпителиальный барьер, включают буллезный эпидермолиз, синдром Киндлера, семейную диарею, обусловленную доминантно наследуемой мутацией гуанилатциклазы *C*,

X-ассоциированную эктодермальную дисплазию с иммунодефицитом и дефицит *ADAM17*.

Синдром NEMO – X-ассоциированная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом, обусловленная мутацией гена *IKKG*, кодирующего эссенциальный модулятор ядерного фактора NFκB – белок NEMO, или IKKγ (ингибитор каппа В киназы гамма) [13]. Для этого заболевания характерны эпителиальные и иммунные дисфункции. Оно проявляется в раннем возрасте сочетанием экземоподобных изменений кожи с утолщением и сухостью, тонкими волосами, коническими зубами; чувствительностью к пиогенным инфекциям и туберкулезу. Дети дают тяжелые системные реакции на вакцинацию БЦЖ, при этом адекватного иммунного ответа после введения пневмококковой вакцины не наблюдается. В крови может быть несколько повышен уровень иммуноглобулинов (Ig) класса А или М, но никогда обоих, а уровень IgG и IgE обычно низкий. Одним из проявлений синдрома может быть кишечная симптоматика.

Недавно описан *дефект гена TTC7A* у пациента с множественной интестинальной атрезией, которая в некоторых случаях сочетается с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Мутации этого же гена могут лежать в основе и ОРН ВЗК, прежде всего вследствие нарушений передачи сигнала от эпителия иммунной системе кишечника [14].

Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов

Генетически детерминированные нарушения функций нейтрофилов предрасполагают к ВЗК-подобному кишечному воспалению. *Хроническая гранулематозная болезнь* характеризуется генетическими нарушениями фагоцитарных функций в результате различных дефектов никотинамидадениндинуклеотидфосфат(НАДФ)-оксидазы: *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*. Все они ассоциированы с иммунодефицитом и повышенной чувствительностью к инфекциям. На этом фоне возможно кишечное воспаление, как при болезни Крона, которое наблюдается примерно у 40% пациентов с хронической гранулематозной болезнью [15, 16]. Для этого заболевания характерны множественные гранулемы и присутствие пигментных макрофагов при гистологическом исследовании. Они могут быть обнаружены в разных органах: кишечнике, печени, лимфатических узлах, костях, коже. Недавно описаны гетерозиготные варианты с мутациями в многочисленных компонентах

NOX2 НАДФ-оксидазы, которые не вызывают характерных для хронической гранулематозной болезни изменений, но также нарушают продукцию активного кислорода в нейтрофилах и предрасполагают к развитию ВЗК [17]. При этом количество нейтрофилов нормальное, но функциональная активность их снижена. Улучшение состояния у этой группы пациентов может быть достигнуто после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может излечить кишечное воспаление и устранить нарушение фагоцитарных функций [18]. У пациентов с хронической гранулематозной болезнью моноциты продуцируют большое количество IL-1, поэтому антагонист рецептора IL-1 может быть успешно использован в лечении ВЗК-подобных колитов у таких больных [19].

С кишечным воспалением могут быть ассоциированы другие дефекты нейтрофилов. Дефекты глюкоза-6-фосфат-трансферазы (*SLC37A4*) и каталитической субъединицы 3 глюкоза-6-фосфатазы (*G6PC3*) связаны с врожденной нейтропенией и предрасполагают к развитию ВЗК. Дефицит адгезии лейкоцитов 1-го типа, вызванный мутацией в гене, кодирующем *CD18 (ITGB2)*, сопряжен с нарушением трансэндотелиальной миграции нейтрофилов. У больных с этим дефектом наблюдается высокий лейкоцитоз с нейтрофилием и бактериальные инфекции, некоторые из которых имеют проявления, характерные для ВЗК [20].

Сходные с ВЗК явления колита возможны при *гликогенозе Ib типа*, сопровождающемся нейтропенией и нарушением функций нейтрофилов [21]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был с успехом применен для лечения пациентов с нейтропенией и колитом [22].

Генетические дефекты (синдром Вискотта – Олдрича, *LRBA*, *BTk*, *CD40LG*, *FOXP3*) могут стать причиной аутоиммунной или обусловленной гемофагоцитарным синдромом нейтропении. Эти разные механизмы вторичной иммунной дисрегуляции указывают на функциональную комплексность, казалось бы, несвязанных генетических иммунных дефектов и на широкий спектр нарушений, который может реализоваться через врожденный иммунитет.

Гипер- и аутовоспаление

Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом сопровождаются высокой воспалительной активностью и склонны к внекишечным аутоиммунным поражениям.



Таблица 2. Моногенные синдромы, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, и их клинические проявления (Источник [3])

Группа	Синдром/болезнь	Гены	Наследование	Болезнь Крона	Гранулемы	Язвенный колит	Локализация	Пенетрация, перианальное поражение	Стеноз	Кожа	Внекишечное аутоиммунное поражение
Эпителиальный барьер	Буллезная дистрофия	COL7A1	АР		+		ЭК		+	+	
	X-ассоциированная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	IKBKG	X	+			ЭК			+	Артрит, васкулит
Фагоцитарные дефекты	Дефект TTC7A	TTC7A	АР		+		ЭК		+		
	Дефект ADAM17	ADAM17	АР		+		ЭК			Ногти, волосы	
	Семейная диарея	GUCY2C	АД	+	+		ЭК		+		
	Гранулематозная болезнь	SYBB	X	+	+		ЭК, рот	+		Экзема	
		SUYA	АР	АР	+	+	ЭК	+		Экзема	
		NCF1	АР	АР	+	+	ЭК, рот	+		Экзема	
		NCF2	АР	АР	+	+	ЭК, рот	+		Экзема	
		NCF4	АР	АР	+	+	ЭК, рот	+		Экзема	
		SLC37A4	АР	АР	+	+	ЭК, рот	+	+	Фолликулит	
		G6PC3	АР	АР	+		ЭК, рот	+	+	Фолликулит	
Гипер- и ауто-воспалительные заболевания	Дефекты адгезии лейкоцитов	ITGB2	АР	+			ЭК, рот	+	+	Фолликулит	
	Дефицит мевалонаткиназы	MVK	АР				ЭК			+	Артрит, синдром Шегрена, ГФЛГ
	Дефекты фосфолипазы С-γ2	PLCG2	АД			+	ЭК			+	Артрит, интерстициальная пневмония
	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 5-го типа	STXBP2	АР				ЭК				ГФЛГ
	XLP2	XIAP	X		+		ЭК	++	(+)	+	ГФЛГ
	XLP1	SH2D1A	X				ЭК				ГФЛГ, опухоли
Синдром Германски – Пудлака	HPS1	АР		+		ЭК	+	(+)	+		
	HPS4	АР		+		ЭК	+	(+)	+		
	HPS6	АР				ЭК				+	



Дефекты Т- и В-лимфоцитов	ОВИД 1	ОВИД 8	Дефицит IL-21	А-γ-глобулинемия	Гипер-IgM	Синдром Вискотта – Олдрича	Синдром Оменна	ТКИН	Синдром Нювегаал-Нгеидарссон	Гипер-IgE	Иммунорегуляция	ИРЕХ	ИРЕХ-подобные заболевания	Дефекты IL-10										
	ICOS	LRBA	IL-21	ВТК	PIK3R1	CD40LG	AICDA	WAS	DCLRE1C	ZAP70	RAG2	IL2RG	LIG4	ADA	CD3t	DKC1	RTEL1	DOCK8	FOXP3	IL2RA	STAT1	IL10RA	IL10RB	IL10
	AP	AP	AP	X	AP	X	AP	X	AP	AP	X	AP	X	AP	AP	AP	X	AP	X	AP	AD	AP	AP	AP
		+	+	+			+		+							+						+	+	+
	К	ЭК	ЭК	К	К	К, рот	ЭК, рот	К	ЭК, рот	К	К	ЭК	К	К, рот	ЭК	Э	Э	ЭК	ЭК	Э	Э	ЭК	ЭК	ЭК
	Псориаз	+			+				+			+						Экзема	Экзема			Фолликулит, экзема	Фолликулит	
	Артрит	АИГ																ПСК	АИГ, СД1, аутоиммунный тиреоидит			АИГ, артрит		

AP – аутосомно-рецессивный, ЭК – энтероколит, X – сцепленный с X-хромосомой, АД – аутосомно-доминантный, рот – ротовая полость, ГФЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ОВИД – общий вариабельный иммунодефицит, К – колит, АИГ – аутоиммунный гепатит, ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит, ПСК – первичный склерозирующий холангит, СД1 – сахарный диабет 1-го типа, Э – энтерит

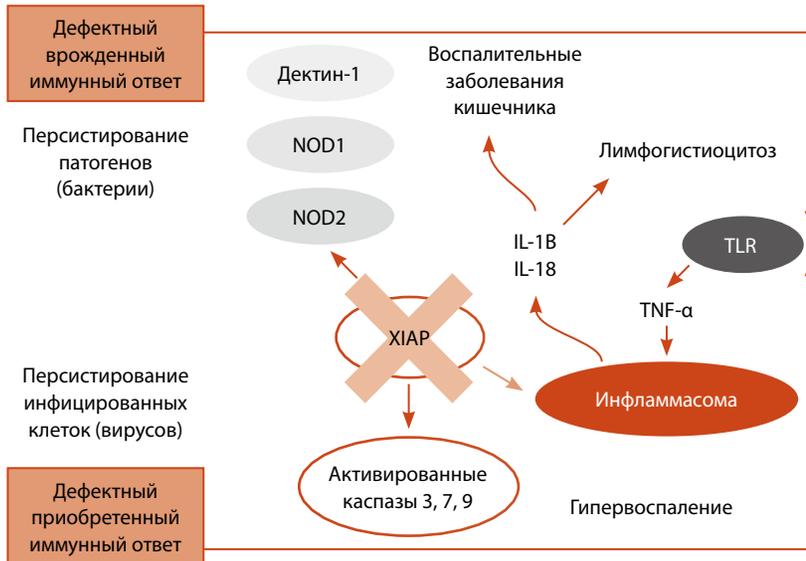


Рис. 3. Механизмы иммунных нарушений при мутациях гена XIAP

В основе этого могут лежать разные механизмы и генетические дефекты: дефицит мевалонат-киназы, фосфолипазы С-γ2, синдром Германски – Пудлака (тип 1, 4, 6), X-связанный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типа (XLP1, XLP2), семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 5-го типа. Среди них дефицит мевалонат-киназы служит примером аутовоспалительного синдрома, характеризующегося повышением активности каспазы-1 и последующей активацией IL-1β.

X-связанный лимфопролиферативный синдром (XLP) вызван мутациями гена *BIRG4*, который кодирует X-ассоциированный ингибитор апоптоза (XIAP) (рис. 3). Не менее 20% больных с дефектами XIAP развивают болезнь Крона с тяжелыми перианальными осложнениями [23]. Среди мальчиков с ОРН ВЗК, как показало генетическое исследование, примерно 4% имеют мутации XIAP. Течение болезни Крона обычно очень тяжелое, не отвечающее на традиционную и биологическую терапию, в 10% случаев с летальным исходом. У пациентов с XLP1 вирус Эпштейна – Барр (реже – цитомегаловирус или вирус герпеса 6-го типа) может приводить к жизнеугрожающему гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. Реже наблюдаются эпизоды необъяснимой лихорадки, спленомегалии и цитопении. Спленомегалия и гиперспленизм могут быть первым проявлением болезни, возможно также вовлечение печени с гиперферментемией. Синдром макрофагальной активации с высокой

воспалительной активностью и цитопенией может возникнуть при XLP2, для которого характерно развитие болезни Крона. В 7% на фоне болезни Крона наблюдаются внекишечные поражения: артриты, кожные абсцессы, узловатая эритема, увеит, нефрит. Иммунологическое обследование больных с XLP демонстрирует снижение НК-клеток, которые в норме участвуют в защите слизистых оболочек от антигенов. Неадекватный иммунный ответ и персистенция инфекционных агентов способствуют хронизации воспаления. Больные XLP, как правило, имеют неудовлетворительные результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но менее токсичные режимы индукции могут улучшить прогноз и вылечить ВЗК [24]. Ниже приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с XLP2.

Клиническое наблюдение

Больной Арсений, от 1-й беременности, 1-х срочных родов, родился с массой 3650 г, длиной 52 см, ранний анамнез без особенностей. У двоюродного деда по материнской линии была тяжелая болезнь Крона, от которой тот умер. У дяди по материнской линии – тромбоцитопения.

В возрасте 1 месяца – лихорадка, жидкий стул, геморрагическая сыпь, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения ($24 \times 10^9/\text{л}$), анемия (Hb 73 г/л); миелограмма без патологии. Получал антибактериальную терапию, преднизолон, на фоне которого была достигнута положительная динамика. В течение первого года жизни наблюдались рецидивы лихорадки неясного генеза, гепатоспленомегалия, кожные высыпания, тромбоцитопения, анемия, небольшое повышение АЛТ, АСТ. Положительная динамика достигалась на фоне назначения стероидов, но диагноз установлен не был. В период с 1 года до 4 лет эти проявления прошли, сохранялись только кожные высыпания на лице.

В 5 лет появились боли в животе, кровь в стуле, лихорадка, усилились высыпания на коже (рис. 4), развился перианальный дерматит (рис. 5). Гистологически в биоптате из области поражения кожи – явления продуктивного гранулематозного дерматита немикробактериальной этиологии. По результатам анализов крови отмечены анемия, тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка (СРБ). Проведена ректоскопия, выявлен эрозивный проктосигмоидит. На фоне терапии преднизолоном наблюдался положительный эффект, но после отмены препарата симптомы возобновились.

В 6 лет обнаружен параректальный свищ, отмечено нарастание анемии (61 г/л), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$). В Российской детской клинической больнице установлен диагноз «болезнь Крона,



Рис. 4. Кожная сыпь при мутации XIAP



Рис. 5. Периаанальный дерматит при мутации XIAP



Рис. 6. Эндоскопические изменения в сигмовидной кишке при мутации XIAP

гормонозависимая». Назначена биологическая (инфликсимаб 5 мг/кг) и иммуносупрессивная (азатиоприн 2 мг/кг) терапия, но после отмены стероидов вновь наблюдался рецидив. Доза инфликсимаба была

увеличена вдвое (10 мг/кг), азатиоприн заменен на микофенолата мофетил, но улучшения не наблюдалось. На фоне иммуносупрессии появились рецидивирующие абсцессы кожи и мягких тканей. Мальчик значительно отставал в весе, постоянно отмечались высокие значения СРБ. Фиброколоноскопия выявила эрозивно-язвенное поражение всей толстой кишки, более выраженное в дистальных отделах (рис. 6). В связи с резистентностью к терапии и ухудшением состояния после исключения инфекционных и септических процессов, лечения абсцессов и инфильтратов проведена смена инфликсимаба на адалимумаб в высокой дозе (40 мг), микофенолата мофетил заменен на метотрексат. Однако течение заболевания оставалось прежним, при снижении дозы стероидов наблюдалось усиление высыпаний, появление колитического синдрома, лихорадка, спленомегалия, увеличение концентрации СРБ в крови.

В возрасте 8 лет отмечено нарастание анемии, тромбоцитопении, лейкопении на фоне высоких значений СРБ, увеличение концентрации АЛТ, АСТ. Кальпротектин в кале – 1083 мг/г, на компьютерной томограмме – резкое утолщение стенки сигмовидной кишки. Состояние расценено как синдром макрофагальной активации у ребенка с тяжелой формой болезни Крона и неverified иммунodeficitом. Проведена пульс-терапия преднизолоном в дозе 25–30 мг/кг/сут в течение 5 дней, внутривенное введение IgG в дозе 1 г/кг, на фоне чего состояние стабилизировалось.

Учитывая очень раннее начало заболевания, торпидное течение болезни Крона с высокой активностью воспаления, осложнения, неэффективность терапии, предположен первичный иммунodeficit и проведено иммунологическое исследование. Выявлено снижение активированных NK-клеток, CD19⁺CD5⁺, CD19⁺CD27⁺, CD5⁺CD27⁺, что подтвердило наличие комбинированного иммунodeficitного состояния.

В связи с установленным иммунodeficitным состоянием ребенок был генетически обследован в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, установлена мутация в гене *BIRG4*, который кодирует XIAP. Таким образом, у ребенка с младенческим ВЗК был установлен первичный иммунodeficit и XLP2. В настоящее время мальчику 10 лет, он готовится к аллогенной трансплантации костного мозга.

Синдром Германски – Пудлака обусловлен мутациями в гене *HPS1*, кодирующем трансмембранный белок органелл. Заболевание проявляется в раннем возрасте и характеризуется сочетанием альбинизма, кровоточивостью с нарушением функций тромбоцитов, геморрагическим синдромом, в том числе гемоколитом.



Комбинированные дефекты Т- и В-лимфоцитов

ВЗК-подобные изменения нередко развиваются у больных с патологией адаптивного иммунитета. Многочисленные генетические дефекты, которые могут нарушать Т- и В-дифференцировку и активацию, в итоге приводят к развитию комплексных дисфункций адаптивного иммунитета, включающих иммунодефицит и аутоиммунное воспаление. Заболевания, проявляющиеся ВЗК-подобной симптоматикой, включают дефекты В-лимфоцитов, такие как общий переменный иммунодефицит, гипериммуноглобулинемия М, агаммаглобулинемия. Ряд тяжелых комбинированных первичных иммунодефицитов (синдром Вискотта – Олдрича, синдром Оменна) также могут сопровождаться ВЗК-подобным кишечным воспалением.

Пациенты с *общим переменным иммунодефицитом* могут иметь различные кишечные проявления, напоминающие болезнь Крона, язвенный колит или язвенный проктит. Клинически заболевание обычно манифестирует к 20–30 годам, но в 20% симптомы появляются в детстве. Хотя в большинстве случаев общий переменный иммунодефицит наследуется полигенно, небольшой процент связан со специфическими моногенными дефектами: общий переменный иммунодефицит 1-го типа обусловлен мутациями гена, кодирующего кофактор Т-клеток *ICOS*, 8-го типа – гена *LRBA*. Пациенты с этими мутациями всегда развивают ВЗК-подобную патологию. Недавно описано сочетание общего переменного иммунодефицита и ВЗК в семье с дефицитом *IL-21* [25].

У больных с *агаммаглобулинемией*, вызванной дефектами генов *BTK* или *PIK3R1*, так же как и у пациентов с *синдромом гипериммуноглобулинемии М*, обусловленным дефектами генов *CD40LG*, *AICDA* или *IKBKG*, может возникать ВЗК-подобная патология [26]. Некоторые другие иммунодефициты, не относящиеся к первичным дефектам В-клеток (вызванные мутациями *SKIV2L* или *TTC37*), тем не менее, могут сопровождаться их снижением с соответствующим снижением иммуноглобулинов.

Синдром Вискотта – Олдрича представляет собой комбинированный первичный иммунодефицит, который в младенческом возрасте может сопровождаться неинфекционным колитом, протекающим как язвенный колит [27]. Поскольку генетический дефект Х-сцеплен, болеют только мальчики. Болезнь проявляется на первом году жизни, характерно сочетание атопического

дерматита, тромбоцитопении, инфекций и гемоколита. Синдром вызван отсутствием или аномальной экспрессией цитоскелетного регулятора *WASP* и сопровождается дефектами большинства иммунных клеток, как эффекторных, так и регуляторных Т-клеток, натуральных киллеров (NK), В-клеток, дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов. В дополнение к признакам язвенного колита пациенты развивают многочисленные аутоиммунные поражения других органов. Стандартным методом лечения таких больных считается трансплантация костного мозга.

У больных с *синдромом Оменна* тяжелый комбинированный иммунодефицит сопровождается экзематозной сыпью [28]. Он проявляется в раннем возрасте симптомами экземы, хронической диареи, гепатоспленомегалии, повышенной чувствительностью к инфекциям и высоким лейкоцитозом, лимфоцитозом, эозинофилией. В отличие от синдрома Вискотта – Олдрича, для синдрома Оменна не характерна тромбоцитопения. Механизм развития сравнивают с болезнью «трансплантат против хозяина», где в качестве трансплантата выступают материнские лимфоциты.

Больные с *атипичным тяжелым комбинированным иммунодефицитом* характеризуются резидуальным развитием Т- и В-клеток и олигоклональной Т-клеточной экспансией [29]. У больных с ВЗК-подобными проявлениями при этом могут обнаруживать гипоморфные дефекты различных генов: *DCLRE1C*, *ZAP70*, *RAG2*, *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *CD3G*. Вероятно, перечень причинно-значимых генов этим не ограничивается. Большинство этих генетических дефектов, касающихся функций Т-клеток, могут сопровождаться симптомами ВЗК.

Синдром Hoyeraal – Hreidarsson – тяжелая форма врожденного дискератоза, проявляющегося дисплазией ногтевых пластинок, сетчатой пигментацией кожи и оральной лейкоплакией. Пациенты с мутациями *RTEL1* или *DKC1* могут развивать тяжелый комбинированный иммунодефицит и кишечное воспаление [30].

Регуляторные Т-клетки и IL-10

Потеря или функциональный дефект *IL-10* или его рецептора, кодируемого генами *IL10RA* или *IL10RB*, вызывают младенческое ВЗК, развивающееся в первые месяцы жизни. У всех пациентов с подобными мутациями и обусловленной ими утратой функций сигнальной оси *IL-10* возникает ВЗК-подобная иммунопатология, при этом данные генетические дефекты становятся причиной

моногенной формы ВЗК со 100% пенетрантностью [31]. Поскольку формирование иммунологической толерантности происходит в первые месяцы жизни и контролируется регуляторными Т-клетками, их основной продукт IL-10 отражает в целом этот процесс (рис. 7). Под влиянием регуляторных Т-клеток в норме осуществляется супрессия в кишечнике эффекторных Т-клеток, поэтому нарушение сигнальной оси IL-10 сопровождается ранним прогрессирующим тяжелым воспалением.

Дефекты IL-10 были выявлены у 25% детей при ОРН ВЗК и характеризовались следующими особенностями [5, 31]:

- начало в возрасте около 3 месяцев;
- тяжелое поражение толстой кишки;
- перианальные осложнения у всех детей.

В отличие от них, мутации гена рецептора IL-10 (IL-10R) манифестировали несколько позже (в 6–12 месяцев), для них было характерно следующее [5, 31]:

- тяжелое поражение толстой кишки;
- отсутствие перианальных осложнений;
- внекишечные поражения (артрит, фолликулит).

Противовоспалительный цитокин IL-10 секретируется натуральными и индуцированными регуляторными Т-клетками (кишечными CD4⁺FOXP3⁺ и Tr1), макрофагами и В-клетками. Многие интестинальные и экстраинтестинальные клеточные типы экспрессируют рецепторы к IL-10. Дефекты как IL-10, так и его рецептора нарушают дифференцировку макрофагов M1/M2, вызывая сдвиг иммунного ответа в сторону провоспалительного. Дефекты сигнальной оси IL-10 ассоциированы с внекишечным воспалением, которое может проявляться фолликулитом, артритом и предрасположенностью к развитию В-клеточной лимфомы [32]. Традиционная терапия ВЗК на фоне дефекта сигнальной оси IL-10 не эффективна, но аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может индуцировать ремиссию.

Одним из вариантов аутовоспалительного заболевания кишечника является *аутоиммунная энтеропатия*, которая клинически может быть очень сходной с младенческой болезнью Крона. Различают три типа этого заболевания. Аутоиммунная энтеропатия 1-го типа, или IPЕХ-синдром – наиболее тяжелая форма заболевания. В ее основе лежит мутация гена FOXP3, что нарушает натуральные и индуцированные регуляторные Т-клетки, вызывая аутоиммунную патологию, иммунодефицит и энтеропатию,

в большинстве случаев сопровождающуюся также симптомами колита [33]. Болеют только мальчики, болезнь манифестирует обычно в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. Интестинальные поражения, которые развиваются у больных с IPЕХ-синдромом, напоминают болезнь «трансплантат против хозяина» с вовлечением тонкой и толстой кишки. Характерна полифекалия до 100 мл/кг/сут, гипопроотеинемия, повышение фекального кальпротектина. Может быть кровь в стуле. Эндоскопически в тонкой кишке обнаруживают гиперемии и дефекты слизистой оболочки от мелких эрозий до глубоких язв. В толстой кишке обычно есть гиперемия и отек, но возможна и ульцерация. Гистологически в тонкой кишке выражена атрофия, но увеличение межэпителиальных лейкоцитов, в отличие от целиакии, не свойственно аутоиммунной энтеропатии. В сыворотке крови больных IPЕХ-синдромом обнаруживают антитела против бокаловидных клеток и против щеточной каймы энтероцитов. Аутоантигеном при аутоиммунной энтеропатии с нефропатией является гармонин (75 кДа USH1C белок), связанный с зонулином и обеспечивающий проницаемость межэпителиальных соединений в тонкой кишке, этот же белок обнаружен в почках. Для больных аутоиммунной энтеропатией 1-го типа характерна экзема с повышением уровня IgE в крови и сочетание с эндокринопатиями: сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, недостаточностью коры надпочечников, гипопаратиреозом. Возможны аутоиммунные гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения). Аутоиммунная энтеропатия 2-го типа, или IPЕХ-подобный синдром, возможен как у мальчиков, так и у девочек. Он развивается при нарушении сигнальной оси IL-2 у пациентов с дефектами в α-цепи рецептора IL-2 (IL2RA), кодируемого CD25, а также при нарушении сигнальной оси STAT1 [34]. Клинически аутоиммунная энтеропатия 2-го типа протекает несколько легче, чем IPЕХ-синдром, доминирует иммуноаллергическая манифестация: упорная диарея с атрофией ворсин и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки толстой кишки на фоне тяжелой пищевой аллергии, экземы, возможно в сочетании с внекишечными аутоиммунными заболеваниями. Аутоиммунная энтеропатия 3-го типа ограничена интестинальным поражением и протекает в более легкой форме.

Очень раннее начало энтеропатии и кишечные инфекции описаны при ряде моногенных иммунодефицитов и/или аутовоспалительных

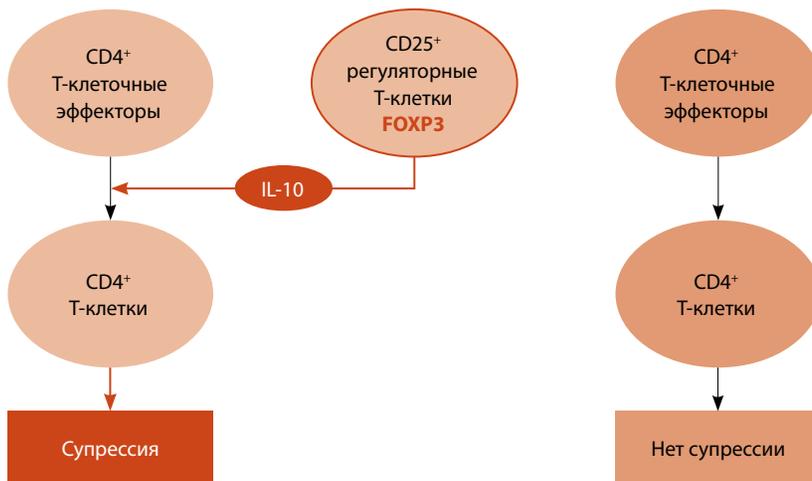


Рис. 7. Роль сигнальной оси IL-10 в иммунологическом контроле

заболеваниях. При этом непонятно, что активирует воспаление: это могут быть патогенные микробы, пищевые антигены или ВЗК-подобное кишечное воспаление, индуцированное комменсальной микробиотой.

Некоторые заболевания сопровождаются кишечным воспалением без какого-либо иммунодефицита или нарушения эпителиальных механизмов защиты. Например, некоторые пациенты с болезнью Гиршпрунга и другими тяжелыми нарушениями кишечной иннервации и псевдообструкцией развивают энтероколит, ассоциированный с мутацией гена *RET* [34]. Одним из возможных механизмов считается бактериальная транслокация, обусловленная стазом кишечного содержимого и последующим воспалением.

Диагностика и выбор терапевтической стратегии

Предположение о моногенном ВЗК возможно при соответствующем фенотипе с учетом кишечных и внекишечных проявлений, гистологических и лабораторных данных. Во всех случаях требуется исключить инфекции и аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта. При ОРН ВЗК довольно часто встречается недифференцированный тип ВЗК с тяжелым поражением толстой кишки и признаками, свойственными как болезни Крона, так и язвенному колиту. Особое внимание следует обращать на следующие признаки:

- очень раннее начало;
- отягощенный семейный анамнез;
- атипичные эндоскопические и гистологические изменения;
- резистентность к традиционной терапии;

- поражение кожи, дистрофия ногтей, аномалия волос;
- патология лимфоидных органов (абсцессы лимфатических узлов, спленомегалия);
- повторные или атипичные инфекции;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- ассоциированные аутоиммунные поражения других органов;
- очень раннее развитие опухолей (неходжкинская лимфома, опухоли кожи, гамартома, тиреоидные опухоли).

Очень раннее начало кишечных симптомов и свойственные ВЗК эндоскопические и гистологические изменения сами по себе – довольно веские аргументы в пользу моногенного ВЗК. Однако возраст начала зависит от конкретной патологии. Так, для мутаций IL-10 и его рецептора характерно младенческое ВЗК с перианальными поражениями. IPЕХ-синдром, синдром Вискотта – Олдрича, Оменна и другие тяжелые комбинированные иммунодефициты тоже начинаются на первом году жизни, однако есть случаи более позднего развития аутоиммунной энтеропатии и синдрома Вискотта – Олдрича. В случае патологии нейтрофилов, дефектов В-клеток, XLP возможны возрастные вариации дебюта, но и для них более характерно раннее начало.

Фенотип многих моногенных форм ВЗК меняется со временем, гастроинтестинальные симптомы могут быть как первым проявлением, так и развиваться позднее. Некоторые заболевания диагностируются по характерному сочетанию симптомов. В частности, сочетание с эндокринопатиями свойственно IPЕХ, развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза – XLP.

В соответствии с рекомендациями ESPGHAN [35], всем детям с ОРН ВЗК должны быть проведены полное лабораторное, эндоскопическое и гистологическое исследования, а при необходимости использованы современные методы визуализации. Гистологическое исследование очень важно с точки зрения не только установления ВЗК, но и исключения других заболеваний со сходной симптоматикой (например, аллергических и эозинофильных поражений, хронических инфекций, целиакии).

Для установления конкретного иммунного дефекта всем детям с ОРН ВЗК показано проведение иммунологического исследования. Оно должно включать оценку уровня иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов и функций нейтрофилов. На основании результатов этого исследования можно предполагать с высокой долей вероятности конкретные заболевания,

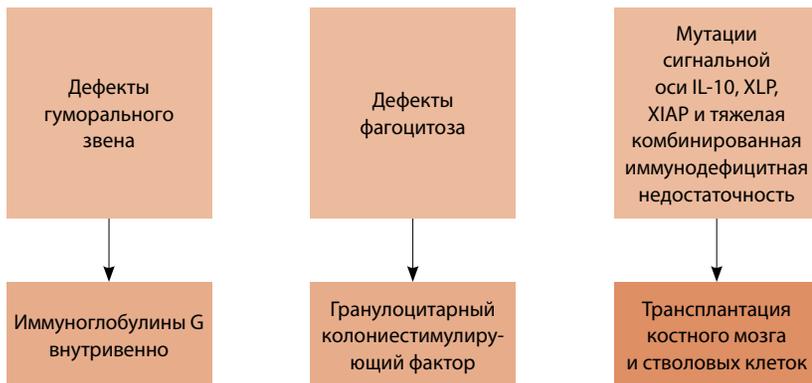


Рис. 8. Дифференцированная иммунотерапия моногенных воспалительных заболеваний кишечника на фоне иммунодефицитного состояния

Таблица 3. Иммунологические нарушения при воспалительных заболеваниях у детей разного возраста

Признак	Частота, %	
	до 5 лет (n=8)	старше 6 лет (n=16)
Снижение количества натуральных киллеров Т-клеток	50	17
Снижение уровня индуцированной продукции IL-10	25	25
Нарушение фагоцитарных функций	90	50

проявляющиеся нарушением тех или иных иммунных функций (см. табл. 2). В ряде случаев, к примеру, при подозрении на мутации IL-10, показана оценка его уровня в крови. Важно исследовать также уровень аутоантител, специфичных для определенных генетических синдромов.

Исследование иммунологического статуса 24 детей с ВЗК (8 детей в возрасте от 7 месяцев до 5 лет, 16 – от 6 до 17 лет; 20 пациентов с болезнью Крона, 4 – с язвенным колитом), проведенное нами, показало, что признаки иммунодефицитного состояния имеют место у абсолютного большинства больных ОРН ВЗК (табл. 3)*.

На основании фенотипа заболевания можно предполагать мутации определенных генов-кандидатов, то есть следующим этапом может быть обнаружение мутаций конкретных генов на основании секвенирования экзона. Практика такого подхода подтвердила его целесообразность при ОРН ВЗК, чаще всего при таком подходе обнаруживают дефекты в следующих генах: *XIAP*, *IL10R*, *G6PC3*, *MEFV*, *LRBA*, *FOXP3*, *TTC7A*. Исследование генов-кандидатов у детей с ОРН ВЗК не следует откладывать надолго, целесообразно проводить

его параллельно лабораторному и эндоскопическому исследованию, чтобы сократить время установления точного диагноза и избежать дорогостоящего и неэффективного лечения, а также возможных осложнений заболевания и терапии. При установленном неverified иммунодефиците следует также оценить возможные мутации следующих генов-кандидатов: *ZAP70*, *RAG2*, *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *DCLRE1C*, *CD3G*, *TTC7A*.

Однако исследование генов-кандидатов не всегда способно установить мутации предполагаемых генов, в этих случаях ответ может дать только полное секвенирование генома. Оно позволяет выявить новые и редкие гены, ответственные за развитие ОРН ВЗК. Альтернативой полному секвенированию может быть прицельное секвенирование 170 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитных состояний [36].

Перспективной представляется оценка функционального состояния определенных генов, поскольку усиление и ослабление функций одних и тех же генов могут проявляться по-разному. Например, мутации, усиливающие функции гуанилатциклазы, вызывают диарею и повышенную чувствительность к ВЗК, а потеря ее функций приводит к кишечной обструкции и мекониевому илеусу [37]. Усиление функций *STAT1* вызывает IPeX-подобный синдром аутоиммунной энтеропатии, а потеря функций обнаружена у больных с хроническим кандидозом кожи и слизистых. Потеря активности *TTC7A* регистрируется в множественной интестинальной атрезии и тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, а гипоморфные мутации вызывают ОРН ВЗК. Следовательно, одни и те же гены могут предрасполагать к развитию тяжелого первичного иммунодефицита и ВЗК. Это объясняется тем, что при полной утрате функций гена развиваются классические тяжелые комбинированные иммунодефициты, в то время как гипоморфные варианты этих же генов сохраняют резидуальную олигоклональную активность Т-клеток и ассоциированы с иммунопатологическими заболеваниями, в том числе с развитием ВЗК. Объяснить более легкое течение или позднее развитие ВЗК у некоторых пациентов с моногенными дефектами, предположительно, позволит выявление гипоморфных вариантов с помощью последних технологий секвенирования ДНК.

Почему мы должны думать о том, что при ВЗК могут присутствовать моногенные дефекты? Прежде всего потому, что дети с моногенными дефектами, как правило, имеют более тяжелое течение ВЗК и плохо поддаются традиционной

* Данные были представлены авторами в виде доклада на XXIII Международном конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ и опубликованы в сборнике материалов конгресса: Корниенко ЕА, Крупина АН, Калинина НМ, Бычкова НВ. Особенности иммунологического статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника. В: Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Москва, 22–24 марта 2016 г. М.; 2016. с. 167–8.



терапии. Как следствие, возможны тяжелые осложнения и летальный исход. Все это побуждает к поиску особых лечебных подходов в данной группе больных. Выбор препаратов при этом должен быть обусловлен механизмом иммунных нарушений, сопряженных с выявленным генетическим дефектом.

Следующий повод для установления генетического дефекта у больных с ОРН ВЗК – профилактика тяжелых осложнений. Например, установление дефектов *XIAP* требует обязательного скрининга в отношении инфекции Эпштейна – Барр, обнаружение дефицита IL-10 рецептора – настороженности в отношении В-клеточной лимфомы, выявление синдрома Hooyraal – Hreidarsson – злокачественных гематологических и кожных заболеваний. Генетическая информация позволит также проводить скрининг и своевременную диагностику внекишечных поражений, свойственных тому или иному дефекту, таких как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения или аутоиммунный гепатит (см. табл. 2). Знания о характере генетической предрасположенности могут сократить время выявления этих тяжелых осложнений.

Внедрение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как предпочтительной терапевтической стратегии способно изменить течение болезни и сохранить жизнь этим пациентам. Однако существуют доказательства, полученные на животных моделях и в клинических исследованиях, что пациенты

с нарушениями кишечного барьера не отвечают на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, возможно, вследствие того, что стволовые клетки не в состоянии корректировать некоторые дефекты (например, *NEMO* или *TTC7A*) [10]. Учитывая высокий риск самой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности, развитие болезни «трансплантат против хозяина» и тяжелых инфекций, важно точно установить генетическую основу ВЗК у каждого ребенка с ОРН ВЗК прежде чем направлять его на трансплантацию.

Понимание патофизиологии заболевания, вызванного генетическим дефектом, может послужить обоснованием выбора нетрадиционной терапии, обусловленного специфическим патогенетическим воздействием (рис. 8). Например, пациентам с дефицитом мевалонат-киназы или хронической гранулематозной болезнью, сопровождающимися повышением уровня IL-1 β , может быть показана терапия антагонистом рецептора IL-1 β . При нарушениях фагоцитоза и/или нейтропении может оказаться эффективным введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Это не стандартная терапия ВЗК, но оправданная с точки зрения патофизиологии и в перспективе, возможно, весьма результативная применительно к этой группе больных. Достижение генотипически оправданной специфической терапии особенно важно, поскольку только это может уменьшить вероятность хирургического вмешательства, в частности, колэктомии, а также побочных эффектов традиционной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. ©

Литература / References

- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35–40. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.043.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.
- Uhlig HH, Schwert T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muisa AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–39. doi: 10.1002/ibd.21349.
- Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Mauraige C, Mougnot JF, Schmitz J, Goulet O. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):603–9.
- Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD – a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4):277–81. doi: 10.1016/j.crohns.2009.07.001.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleyne I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Geary R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M,

- Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verpagnet HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24. doi: 10.1038/nature11582.
9. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, Russell RK, Annesse V, Dubinsky M, Kugathasan S, Bradfield JP, Walters TD, Sleiman P, Kim CE, Muise A, Wang K, Glessner JT, Saeed S, Zhang H, Frackelton EC, Hou C, Flory JH, Otieno G, Chiavacci RM, Grundmeier R, Castro M, Latiano A, Dallapiccola B, Stempak J, Abrams DJ, Taylor K, McGovern D; Western Regional Alliance for Pediatric IBD, Silber G, Wrobel I, Quiros A; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmuda MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhart AH, Targan SR, Xavier RJ; NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossom A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E; Belgian-French IBD Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghorji J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Delukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ, Heyman MB, Ferry GD, Kirschner B, Lee J, Essers J, Grand R, Stephens M, Levine A, Piccoli D, Van Limbergen J, Cucchiara S, Monos DS, Guthery SL, Denson L, Wilson DC, Grant SF, Daly M, Silverberg MS, Satsangi J, Hakonarson H. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1335–40. doi: 10.1038/ng.489.
10. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795–805. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956.
11. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Gungör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2012;143(2):347–55. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.045.
12. Zeissig Y, Petersen BS, Milutinovic S, Bosse E, Mayr G, Peucker K, Hartwig J, Keller A, Kohl M, Laass MW, Billmann-Born S, Brandau H, Feller AC, Röcken C, Schrappe M, Rosenstiel P, Reed JC, Schreiber S, Franke A, Zeissig S. XIAP variants in male Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(1):66–76. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306520.
13. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol*. 2009;132(1):124–31. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.514.
14. Chen R, Giliani S, Lanzi G, Mias GI, Lonardi S, Dobbs K, Manis J, Im H, Gallagher JE, Phanstiel DH, Euskirchen G, Lacroute P, Bettinger K, Moratto D, Weinacht K, Montin D, Gallo E, Mangili G, Porta F, Notarangelo LD, Pedretti S, Al-Herz W, Alfahdi W, Comeau AM, Traister RS, Pai SY, Carella G, Facchetti F, Nadeau KC, Snyder M, Notarangelo LD. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):656–664. e17. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.013.
15. Schäppi MG, Smith VV, Goldblatt D, Lindley KJ, Milla PJ. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 2001;84(2):147–51. doi: 10.1136/adc.84.2.147.
16. Muise AM, Xu W, Guo CH, Walters TD, Wolters VM, Fattouh R, Lam GY, Hu P, Murchie R, Sherlock M, Gana JC, NEOPICS, Russell RK, Glogauer M, Duerr RH, Cho JH, Lees CW, Satsangi J, Wilson DC, Paterson AD, Griffiths AM, Silverberg MS, Brumell JH. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut*. 2012;61(7):1028–35. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300078.
17. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3):680–689.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.005.
18. Kato K, Kojima Y, Kobayashi C, Mitsui K, Nakajima-Yamaguchi R, Kudo K, Yanai T, Yoshimi A, Nakao T, Morio T, Kasahara M, Koike K, Tsuchida M. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection. *Int J Hematol*. 2011;94(5):479–82. doi: 10.1007/s12185-011-0932-6.
19. Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood*. 2010;116(9):1570–3. doi: 10.1182/blood-2010-01-264218.
20. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):958–64. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.28022.
21. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):128–32.
22. Däbritz J, Bonkowski E, Chalk C, Trapnell BC, Langhorst J, Denson LA, Foell D. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and disease relapse in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1901–10. doi: 10.1038/ajg.2013.360.
23. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint Basile G, Latour S. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110–4. doi: 10.1038/nature05257.
24. Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, Miyawaki T. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):411–20. doi: 10.1007/s10875-011-9638-z.
25. Salzer E, Kansu A, Sic H, Májek P, Ikinçioğullari A, Dogu FE, Prengemann NK, Santos-Valente E, Pickl WF, Bilic I, Ban SA, Kuloğlu Z, Demir AM, Ensari A, Colinge J, Rizzi M, Eibel H, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1651–9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.034.
26. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):658–64. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.018.
27. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syn-



- drome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. doi: 10.3389/fimmu.2012.00209.
28. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73–82. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.007.
29. Notarangelo LD. Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu Rev Immunol.* 2013;31:195–225. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095927.
30. Borggraefe I, Koletzko S, Arenz T, Fuehrer M, Hoffmann F, Dokal I, Vulliamy T, Weiler V, Griese M, Belohradsky BH, Lang T. Severe variant of x-linked dyskeratosis congenita (Hoyer-aal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):359–63. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15b94.
31. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033–45. doi: 10.1056/NEJMoa0907206.
32. Glocker EO, Frede N, Perro M, Sebire N, Elawad M, Shah N, Grimbacher B. Infant colitis – it's in the genes. *Lancet.* 2010;376(9748):1272. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61008-2.
33. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol.* 2012;3:211. doi: 10.3389/fimmu.2012.00211.
34. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(4):319–27. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006.
35. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50 Suppl 1:S1–13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
36. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraal M, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, van Zon P, van Lieshout S, Elferink MG, van der Burg M, Vermont CL, van der Zwaag B, Janson E, Cuppen E, Ploos van Amstel JK, van Gijn ME. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):529–34. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.032.
37. Romi H, Cohen I, Landau D, Alkhrinawi S, Yerushalmi B, Hershkovitz R, Newman-Heiman N, Cutting GR, Ofir R, Sivan S, Birk OS. Meconium ileus caused by mutations in GUCY2C, encoding the CFTR-activating guanylate cyclase 2C. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):893–9. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.022.

Inflammatory bowel disease with a very early onset

Kornienko E.A.¹ • Krupina A.N.¹ • Gabrusskaya T.V.¹ • Kalinina N.M.²

Inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis) has a tendency to manifest at earlier age. In childhood (< 6 years of age) it has an especially severe course and is characterized by high grade inflammation, predominantly in the colon, by complication and extra-intestinal autoimmune injury. At younger age, Crohn's disease and ulcerative colitis require more aggressive treatment with frequently poor results. From genetic point of view, monogenic mutations controlling the immune response are characteristic for these diseases with an early onset; therefore, they are frequently associated with primary immunodeficiency. This implies various immunologic deficits, such as breakdown of the epithelial barrier, phagocytic dysfunction and dysfunction of T and B lymphocytes and regulatory T cells. Depending on this, a number of primary immunodeficiencies are identified associated with monogenic mutations of more than 50 genes. There are some age-related specific features at manifestation. Thus, defects in interleukin 10 and

FOXP3 manifest in the first months of life, whereas severe combined immunodeficiencies and phagocytosis defects become evident somewhat later. Virtually all 24 children with very early onset of inflammatory bowel disease, whom we examined, had immunologic defects and one child had a XIAP gene mutation. After identification of a specific immunologic defect, one can understand the mechanism of the disease and suspect one or another genetic defect with subsequent reasonable assessment of mutations in candidate genes. Detection of immunologic and genetic defects in children with a very early onset of inflammatory bowel disease allows for choosing an adequate strategy of non-conventional treatment that may differ depending on the mechanism of the disease.

Key words: inflammatory bowel disease with a very early onset, immunodeficiency state, monogenic immune defect

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733

Kornienko Elena A. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education¹
✉ 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 778 06 61.
E-mail: elenkornienko@yandex.ru

Krupina Anna N. – Postgraduate Student, Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education¹

Gabrusskaya Tat'yana V. – Assistant Professor, Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education¹

Kalinina Nataliya M. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Research and Development, Division of Clinical Immunology, Chief Research Fellow²
✉ 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 544 88 65.
E-mail: doctkalin@mail.ru

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiphorov; 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation