

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

Характеристика неинфекционных проявлений хронической гранулематозной болезни в группе педиатрических пациентов

Д.В. Юхачева, Ю.А. Родина, А.Л. Лаберко, А.А. Роппельт, В.И. Бурлаков,
Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов,
С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Е.А. Кулаковская, Д.Е. Першин, Т.В. Варламова,
Е.В. Райкина, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Юхачева Дарья Валерьевна,
врач аллерголог-иммунолог отделения
иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yukhachevad@gmail.com

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это первичный иммунодефицит (ПИД), который относится к дефектам фагоцитарного звена и характеризуется нарушением продукции фагоцитами активных радикалов кислорода. Инфекционные заболевания являются классическим проявлением данной формы ПИД, тем не менее у многих пациентов наблюдаются различные воспалительные и иммунные неинфекционные осложнения. Нами проведен анализ неинфекционных проявлений у 60 пациентов с диагнозом ХГБ, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по май 2020 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У 53/60 пациентов в исследуемой группе зарегистрированы неинфекционные проявления, наиболее частыми из которых были гранулематозные осложнения (81,7% (49/60) случаев) с поражением следующих органов: желудочно-кишечный тракт, легкие, печень и лимфатические узлы. Медиана возраста появления первых гранулематозных очагов составила 3 года, при этом у 45,8% пациентов отмечалось сочетанное гранулематозное поражение нескольких органов. Другими неинфекционными проявлениями были гепатомегалия (45%), спленомегалия (36,7%), дерматиты (21,7%) и хориоретиниты (11,3%). Гематологические изменения, не связанные с инфекционными эпизодами, включали моноцитоз (26,7%), эозинофилию (20%), нейтрофилию (13,3%). Анемия наблюдалась у 96,7% пациентов: у 65% – со снижением уровня сывороточного железа, а у 31,7% – с признаками гемолиза. Аутоиммунные проявления включали единичные случаи артрита, тиреоидита, иммунной тромбоцитопении или иммунной нейтропении. Неинфекционные осложнения составляют значительную часть проявлений ХГБ, в том числе в манифестации заболевания, что требует осведомленности детских врачей разных специальностей. Отсроченная постановка диагноза с невозможностью своевременного назначения пожизненной профилактической противомикробной терапии совместно с иммуносупрессивной терапией может быть опасной для жизни пациентов.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь, неинфекционные осложнения, гранулематозные осложнения

Юхачева Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 50–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

Non-infectious complications in the group of pediatric patients with chronic granulomatous disease

D.V. Yuhacheva, Yu.A. Rodina, A.L. Laberko, A.A. Roppelt, V.I. Burlakov, E.V. Deripapa, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, D.S. Abramov, D.M. Kononov, S.G. Podlipaeva, I.V. Zakharov, E.A. Kulakovskaya, D.E. Pershin, T.V. Varlamova, E.V. Raykina, G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Chronic granulomatous disease (CGD) is a primary immunodeficiency (PID), characterized by a defective production of reactive oxygen species by phagocytes. Infectious diseases are a classic manifestation of this form of PID; however, many patients present with a variety of inflammatory and immune non-infectious complications. We analyzed non-infectious complications in a group of 60 patients with CGD, who were treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) since 2012 to February 2020. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Non-infectious manifestations were recorded in 53/60 patients, the most frequent of which were granulomatous complications (81.7% (49/60) of cases) in the following organs – the gastrointestinal tract, lungs, liver and lymph nodes. The median age of granulomas presentation was 3 years, and 45.8% of patients had a combined granulomatous lesion of several organs. Hepatomegaly (40%), splenomegaly (31.7%), dermatitis (21.7%) and chorioretinal lesions (11.3%) were other non-infectious complications. Hematological features outside acute infectious episodes included monocytosis (26.7%), eosinophilia (20%), neutrophilia (13.3%). 96.7% of patients had anemia with a decrease level of serum iron (65%), 31.7% – with signs of hemolysis. Autoimmune manifestations included arthritis, thyroiditis, immune thrombocytopenia or immune neutropenia. Non-infectious complications comprise a significant part of the CGD manifestations and often are the first symptoms of the disease. Awareness of this fact is very important for multidisciplinary approach in treatment of CGD. Delayed diagnosis and immunosuppressive therapy of non-infectious complications without prophylactic antimicrobial therapy can be life-threatening for patients with CGD.

Key words: primary immunodeficiency, chronic granulomatous disease, non-infectious complications, granulomatous complications

Yukhacheva D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 50–61.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-50-61

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:
Daria V. Yuhacheva,
an allergist-immunologist at the
Department of Immunology, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare of
the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yukhachevad@gmail.com

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это первичный иммунодефицит (ПИД), который относится к дефектам фагоцитарного звена и характеризуется нарушением продукции фагоцитами активных радикалов кислорода [1]. На сегодняшний день описано 6 генов, дефекты которых, наследуемые как X-сцеплено, так и аутосомно-рецессивно, приводят к развитию ХГБ [2]. Инфекционные заболевания являются классическим проявлением данной формы ПИД. Инфекции, как правило, бывают вызваны каталаза-продуцирующими бактериями, микобактериями, а также грибковыми возбудителями и поражают абсолютно любые органы [3].

Активные формы кислорода играют двойную роль в противомикробной защите: во-первых, имеют прямой бактериотоксический эффект, во-вторых, активируют сигнальный путь активации аутофагии и созревания фагосом [4]. У пациентов с дефицитом активных радикалов кислорода наблюдается недостаточный контроль над инфекционным процессом, результатом которого может быть усиленная воспалительная реакция и образование гранул [5].

Однако нередко гранулематозные очаги оказываются стерильны, в связи с чем незавершенность микробицидной функции в фагосоме не может быть единственным объяснением процесса их формирования. Как известно, нейтрофилы активно участвуют в эффероцитозе (фагоцитозе апоптотических клеток, имеющих на своей поверхности фосфатидилсерин) [6]. Этот процесс имеет важное значение в подавлении воспаления и некроза тканей за счет предотвращения цитотоксического повреждения клеток и выработки макрофагами противовоспалительного цитокина TGF- β , который способствует разрешению острого воспаления. Дефект функции нейтрофилов при ХГБ приводит к нарушению эффероцитоза, несбалансированному некрозу нейтрофилов с высвобождением внутриклеточных протеаз и оксидантов и, как следствие, – к поддержанию хронического воспаления [7]. С другой стороны, F.L. van de Veerdonk и соавт. предоставили доказательства того, что радикалы кислорода оказывают ингибирующее действие на активацию каспазы-1 и высвобождение IL-1 β [8]. Таким образом, отсутствие активных форм кислорода в моноцитах объясняет формирование «фенотипа хронического воспаления», наблюдаемого у пациентов с ХГБ.

Аутоиммунные осложнения описаны как при X-сцепленной, так и при аутосомно-рецессивной формах ХГБ, однако их распространенность и патогенез развития существенно менее изучены. Наиболее часто встречается дискоидная красная волчанка (4% – в европейской когорте, 2% (совместно с системной красной волчанкой) – по данным американского реестра USIDNET), при этом

IgA-нефропатия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и др. наблюдаются менее чем в 1% случаев [9].

В данной работе мы охарактеризовали неинфекционные «маски» ХГБ, которые крайне разнообразны, затрудняют раннюю постановку истинного диагноза и в связи с этим представляют интерес для широкой медицинской аудитории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Нами проведен анализ историй болезни 60 пациентов с диагнозом: хроническая гранулематозная болезнь, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с февраля 2012 г. по май 2020 г. Диагноз установлен на основании клинической картины и сниженной/нулевой продукции радикалов кислорода в соответствии с критериями European Society for Immunodeficiencies (ESID) [10] и в 58 случаях подтвержден молекулярно-генетическим методом. В исследование включены 55 мальчиков и 5 девочек, 80% (48/58) пациентов имели мутации в гене *CYBB* (X-сцепленный вариант), также выявлены мутации в генах *CYBA* ($n = 8$) и *NCF1* ($n = 2$) (таблица).

Проанализированы пол, возраст манифестации клинических проявлений, возраст постановки диагноза, спектр и частота гранулематозных и других неинфекционных осложнений, лабораторные показатели (клинический анализ крови, тест с родамином), результаты мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, а также фиброэзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии.

Определение уровня окислительной активности нейтрофилов проводилось коммерческим набором FagoFlowEx Kit (Exbio, Чехия) согласно прилагаемому протоколу производителя с некоторыми модификациями. На основании полученных цитометрических данных был рассчитан индекс стимуляции (SI), представляющий отношение значений интенсивности флуоресценции родамина 123 в стимулированном образце к отрицательной контрольной пробе ($SI = MFI^+/MFI^-$). Согласно рекомендациям производителя, в качестве нижней диагностической границы было установлено пороговое значение $SI = 30$.

Молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в гене *CYBB* проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. Мутации в генах *CYBA* и *NCF1* определялись методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с помощью

Таблица

Клиническая характеристика неинфекционных осложнений пациентов с ХГБ (НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, 2012–2020 гг.)

Table

The clinical characteristics of non-infectious complications in patients with CGD (D. Rogachev NMRCPOI, 2012–2020)

№	Пол Gender	Генетический дефект Genetic defect	Возраст манифестации неинфекционных осложнений The age of onset of non-infectious complications	Гранулематозное поражение Granulomas	Неинфекционная лихорадка Fever without infection	Гепатомегалия Hepatomegaly	Спленомегалия Splenomegaly	Хориоретинит Chorioretinitis	Дерматит Dermatitis	Период наблюдения Follow-up period
1	Мужской Male	CYBB c.46-15T>G	1 месяц 1 month	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver		+			Эритема Erythema	2 года 9 месяцев 2 years 9 months
2	Мужской Male	CYBB c.110delC (p.Pro37LeufsTer24)	2 месяца 2 months	ЖКТ, лимфатические узлы GIT, lymph nodes			+		Атопия Atopy	2,5 года 2.5 years
3	Мужской Male	CYBB c.142-2A>G	–							6,5 года 6.5 years
4	Мужской Male	CYBB c.194T>G (p.Met65Arg)	4 месяца 4 months	Легкие Lungs		+	+			1,5 года 1.5 years
5	Мужской Male	CYBB c.217C>T (p.Arg73Ter)	10 месяцев 10 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT	+					1,5 года 1.5 years
6	Мужской Male	CYBB Exon 2-5del	3 года 3 years	Легкие Lungs		+	+			4 года 4 years
7	Мужской Male	CYBB c.252G>A (Exon 3del)	10 месяцев 10 months	Легкие, печень, лимфатические узлы Lungs, liver, lymph nodes	+	+	+			2 года 2 years
8	Мужской Male	CYBB c.337G>C (Exon 4del)	15,5 года 15.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT	+	+	+	+		17,5 года 17.5 years
9	Мужской Male	CYBB c.388C>T (p.Arg130Ter)	9 месяцев 9 months	Легкие Lungs		+		+		2 года 2 years
10	Мужской Male	CYBB c.388C>A (p.Arg130Ter)	3 месяца 3 months	ЖКТ GIT				+		1,5 года 1.5 years
11	Мужской Male	CYBB c.469C>T (p.Arg157Ter)	–							3,5 года 3.5 years
12	Мужской Male	CYBB c.483+1G>C	3 года 3 years	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver	+					3,5 года 3.5 years
13	Мужской Male	CYBB c.483+1G>A	2 месяца 2 months	ЖКТ GIT	+					2 года 2 years
14	Мужской Male	CYBB c.483+2T>C	6 месяцев 6 months	ЖКТ GIT		+				3 года 3 years
15	Мужской Male	CYBB c.602_605delACTT (p.Tyr201LeufsTer12)	7,5 года 7.5 years	ЖКТ GIT		+	+		Себорея Seborrhea	8,5 года 8.5 years
16	Мужской Male	CYBB c.625C>T (p.His209Tyr)	1 год 1 year	Легкие, печень Lungs, liver			+			4 года 4 years
17	Мужской Male	CYBB c.625C>T (p.His209Tyr)	1 год 1 year	Легкие Lungs						2,5 года 2.5 years
18	Мужской Male	CYBB c.646_648delTTC (p.Phe216del)	2,5 года 2.5 years	ЖКТ GIT						2 года 9 месяцев 2 years 9 months
19	Мужской Male	CYBB c.665A>G (p.His222Arg)	–							8 лет 8 years
20	Мужской Male	CYBB c.674+4A>G	1 год 1 year	Легкие Lungs		+				1,5 года 1.5 years
21	Мужской Male	CYBB c.674+6delT	4 года 4 years	ЖКТ, печень, лимфатические узлы GIT, liver, lymph nodes		+		+		8 лет 8 years
22	Мужской Male	CYBB c.675-1G>A	2 года 2 years	ЖКТ, печень, лимфатические узлы GIT, liver, lymph nodes	+	+	+	+		15 лет 15 years
23	Мужской Male	CYBB c.675-2A>G	2 года 2 years	ЖКТ, печень GIT, liver	+		+		Атопия Atopy	3,5 года 3.5 years
24	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	4,5 года 4.5 years							5,5 года 5.5 years
25	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	3,5 года 3.5 years	ЖКТ, печень GIT, liver		+	+		Атопия Atopy	6 лет 6 years

26	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	4 месяца 4 months	Лимфатические узлы Lymph nodes		+	+		Атопия Atopy	3 года 3 years
27	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	3 месяца 3 months	Лимфатические узлы Lymph nodes						1 год 1 year
28	Мужской Male	CYBB c.676C>T (p.Arg226Ter)	1 месяц 1 month	ЖКТ GIT	+					10 месяцев 10 months
29	Мужской Male	CYBB c.731G>A (p.Cys244Tyr)	7,5 года 7.5 years	ЖКТ GIT						7,5 года 7.5 years
30	Женский Female	CYBB c.731G>A (p.Cys244Tyr)	8 лет 8 years	ЖКТ GIT		+				17,5 года 17.5 years
31	Мужской Male	CYBB c.742dupA (p.Ile248AsnfsTer36)	2 месяца 2 months	Легкие Lungs		+	+			1 год 2 месяца 1 year 2 months
32	Мужской Male	CYBB c.746C>G (p.Ser249Ter)	–							3,5 года 3.5 years
33	Мужской Male	CYBB Exon 7del	13 лет 13 years	Легкие Lungs						14 лет 14 years
34	Мужской Male	CYBB c.1016C>T (p.Pro339Leu)	1 месяц 1 month	ЖКТ GIT		+				18 лет 18 years
35	Мужской Male	CYBB c.1019_1020ins11	–							3 года 3 years
36	Мужской Male	CYBB c.1106del (p.Cys369LeufsTer17)	4,5 года 4.5 years	Легкие, лимфатические узлы Lungs, lymph nodes	+	+	+		Атопия Atopy	8 лет 8 years
37	Мужской Male	CYBB c.1152-1G>T	9 месяцев 9 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						5 лет 5 years
38	Мужской Male	CYBB c.1165G>C (p.Gly389Arg)	2 месяца 2 months	ЖКТ, лимфатические узлы GIT, lymph nodes		+	+			4 года 4 years
39	Мужской Male	CYBB c.1205delA (p.Glu402GlyfsTer3)	3,5 года 3.5 years					+	Атопия Atopy	3,5 года 3.5 years
40	Мужской Male	CYBB c.1222G>A (p.Gly408Arg)	1 год 1 year	Легкие Lungs						6,5 года 6.5 years
41	Мужской Male	CYBB c.1275delC (p.Tyr425Ter)	6 месяцев 6 months	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT			+	+		1 год 1 year
42	Мужской Male	CYBB c.1278delA (p.Lys426AsnfsTer9)	3,5 месяца 3.5 months	Легкие, печень, лимфатические узлы Lungs, liver, lymph nodes	+					6 лет 6 years
43	Мужской Male	CYBB c.1462-1G>A	1 год 1 year	Легкие, лимфатические узлы Lungs, lymph nodes	+				Себорея Seborrhea	17 лет 17 years
44	Мужской Male	CYBB c.1662dupT (p.Glu555Ter)	2,5 года 2.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						3 года 3 years
45	Мужской Male	CYBB Exon 12-13del	1 год 1 year	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						4,5 года 4.5 years
46	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие Lungs	+	+	+			4 года 4 years
47	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие, ЖКТ, печень Lungs, GIT, liver	+	+	+			2,5 года 2.5 years
48	Мужской Male	CYBBdel	2 года 2 years	Легкие, печень Lungs, liver	+	+				4 года 4 years
49	Мужской Male	Нет данных Data not available	–							1,5 года 1.5 years
50	Мужской Male	Нет данных Data not available	–							7 лет 7 years
51	Мужской Male	CYBA c.70G>A (p.Gly24Arg) - homo	1 год 1 year	ЖКТ GIT						5 лет 9 месяцев 5 years 9 months
52	Женский Female	CYBA c.70G>A (p.Gly24Arg) - homo	2 года 2 years	Легкие Lungs		+				7 лет 7 years
53	Мужской Male	CYBA c.204-2A>G - homo	11,5 года 11.5 years	Легкие, ЖКТ Lungs, GIT						14 лет 14 years
54	Мужской Male	CYBA c.204-2A>G, c.77delT (p.Ile26ThrfsTer48)	2 месяца 2 months	Легкие Lungs						1 год 3 месяца 1 year 3 months

55	Мужской Male	CYBA c.222delC (p.Ala75ProfsTer3) c.136G>A (p.Gly46Ser)	12 лет 12 years	Печень Liver		+		Алопеция Alopecia	14 лет 14 years
56	Мужской Male	CYBA c.268C>T (p.Arg90Trp), c.246delC (p.Phe83LeufsTer108)	11 лет 11 years	ЖКТ GIT				Дерматит Dermatitis	15,5 лет 15.5 years
57	Женский Female	CYBA c.288-15C>G, c.246delC (p.Phe83LeufsTer108)	5 месяцев 5 months	Легкие Lungs		+			1 год 2 месяца 1 year 2 months
58	Женский Female	CYBA c.58+4_58+7del-homo	3 месяца 3 months						5 лет 5 years
59	Женский Female	NCF1 c.574G>A (p.Gly192Ser), c.75_76delGT (p.Tyr26HisfsTer26)	1 год 1 year					Эритема Erythema	6 лет 6 years
60	Мужской Male	NCF1 c.581G>A, p.W194Ter - homo	8 месяцев 8 months	ЖКТ GIT				Атопия Atopy	18 лет 18 years

панели «Иммунологическая», включающей в себя 458 генов. Для пробоподготовки использовали методику таргетного гибридизационного обогащения с помощью кастомной панели зондов (Roche, Швейцария) согласно протоколу производителя. Полученную библиотеку секвенировали на платформе NextSeq (Illumina, США). Клиническую значимость найденных вариантов определяли согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и Российского общества медицинских генетиков. Номенклатуру выявляемых генетических вариантов регламентировали согласно Human Genome Variation Society (HGVS). При интерпретации учитывали данные профессиональной базы Human Gene Mutation Database (HGMD), профильные базы данных, научную литературу.

Патоморфологическое исследование биоптатов желудочно-кишечного тракта, легких, печени и лимфатических узлов проводилось на универсальном прямом исследовательском микроскопе с использованием стандартных гистохимических окрасок гематоксилином и эозином и методом иммуногистохимического исследования с маркерами моноцитарного звена гистогенеза с использованием антител к CD68, Macrophage, S-100.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой когорте пациентов с ХГБ в 53/60 случаях были зарегистрированы неинфекционные проявления. Хотя наиболее часто (80%) манифестация ХГБ была сопряжена с инфекцией, у 12 пациентов неинфекционные проявления являлись первым симптомом заболевания и представляли: ВЗК (воспалительные заболевания кишечника)-подобный колит (3/12), гранулематозное поражение легких, лимфатических узлов и печени (2/12) и такие гематологические изменения, как анемия (4/12), лейкоцитоз с эозинофилией (2/12), трехростковая иммунная

цитопения (1/12). Медиана возраста манифестации неинфекционных проявлений – 1 год (1 месяц – 15,5 года) и лишь немного отставала от медианы возраста дебюта инфекционных симптомов, которая составила 5 месяцев (0 месяцев – 16 лет).

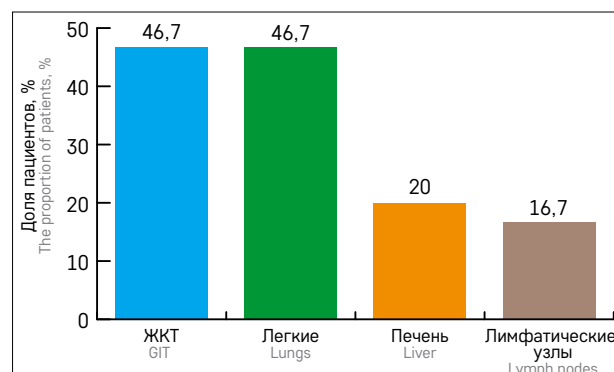
Гранулематозные проявления

Наиболее частыми неинфекционными проявлениями ХГБ в 81,7% (49/60) случаев были гранулематозные осложнения с поражением следующих органов: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (28/60 пациентов), легкие (28/60), печень (12/60) и лимфатические узлы (10/60) (рисунк 1). При этом у 22/48 (45,8%) пациентов отмечалось сочетанное гранулематозное поражение нескольких органов: 2 – у 15 детей и 3 – у 7 больных.

Достоверно дифференцировать гранулематозное поражение от инфекционного позволяет гистологическое исследование биопсийного материала вовлеченных органов. В нашей когорте данное исследование было проведено 31 пациенту (5 – легкие, 3 – печень, 2 – лимфатические узлы, 21 – ЖКТ). Во всех случаях были выявлены гранулемы, которые при ХГБ, как правило, слабо или четко отграничены, могут содержать центрально расположенные мелкие

Рисунок 1
Структура гранулематозных осложнений при ХГБ (n = 60)

Figure 1
The distribution of granulomatous complications in patients with chronic granulomatous disease (CGD) (n = 60).
GIT – gastrointestinal tract



очаги некрозов с сегментоядерной инфильтрацией, но ключевым критерием является наличие клеток, экспрессирующих CD68 при иммуногистохимическом исследовании, – макрофагов, насыщенных бурым пигментом (рисунки 2). При гистологическом исследовании ЖКТ в исследуемой группе определялся еще один наиболее характерный признак – тканевая эозинофилия – 42,8% (9/21 пациентов).

В других случаях из-за невозможности проведения гистологического исследования исключалось течение инфекционных осложнений на основании

отрицательных результатов комплексного бактериологического обследования и неэффективности комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии в течение не менее 4 нед.

В нашей группе гранулемы легких выявлены у 28 пациентов, печени – у 12, лимфатических узлов – у 10, медиана возраста манифестации которых составила 3 года 3 месяца (2,5 месяца – 16,5 года) (рисунки 3).

Предшествующее инфекционное поражение было выявлено у 26/28 пациентов с гранулемами легких и у

Рисунок 2

Морфологическая картина гранулематозного поражения печени при ХГБ: А – среди фиброзной ткани определяется лимфоидный инфильтрат с центрально расположенными эпителиоидными элементами и гигантской многоядерной клеткой, так называемая лимфоцитарная гранулема (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); Б – эпителиоидные клетки и гистиоциты, декорированные экспрессией CD68 (иммуногистохимическое исследование с анти-CD68, $\times 200$)

Figure 2

The morphology of hepatic granulomas in CGD: A – in fibrous tissue, there is a lymphoid infiltrate with centrally located epithelioid elements and a multinucleated giant cell – the so-called lymphocytic granuloma (hematoxylin & eosin staining, $\times 200$); B – epithelioid cells and histiocytes expressing CD68 (immunohistochemistry with anti-CD68 antibodies, $\times 200$)

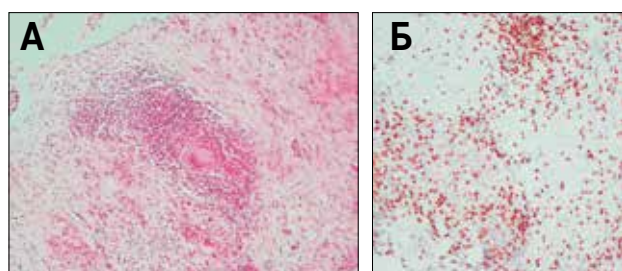


Рисунок 3

Возраст манифестации гранулематозных осложнений легких (А), печени (Б), лимфатических узлов (В) и ЖКТ (Г). Среднее значение обозначено крестом, медиана – линией внутри прямоугольника. ЛУ – лимфатические узлы

Figure 3

The age of onset of granulomatous complications in the lungs (A), liver (B), lymph nodes (B) and gastrointestinal tract (Г). The mean age is indicated by a cross, the median age – by a line in the rectangle. LN – lymph nodes

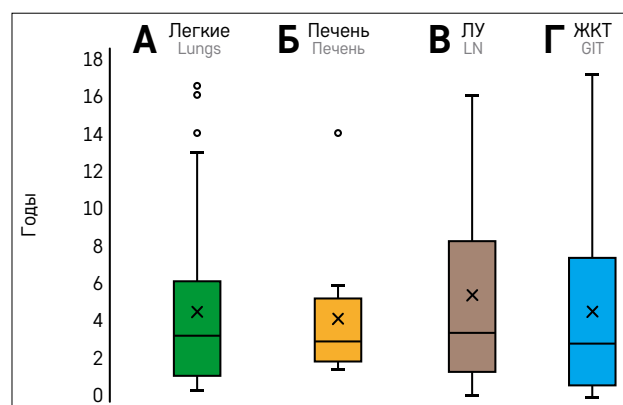
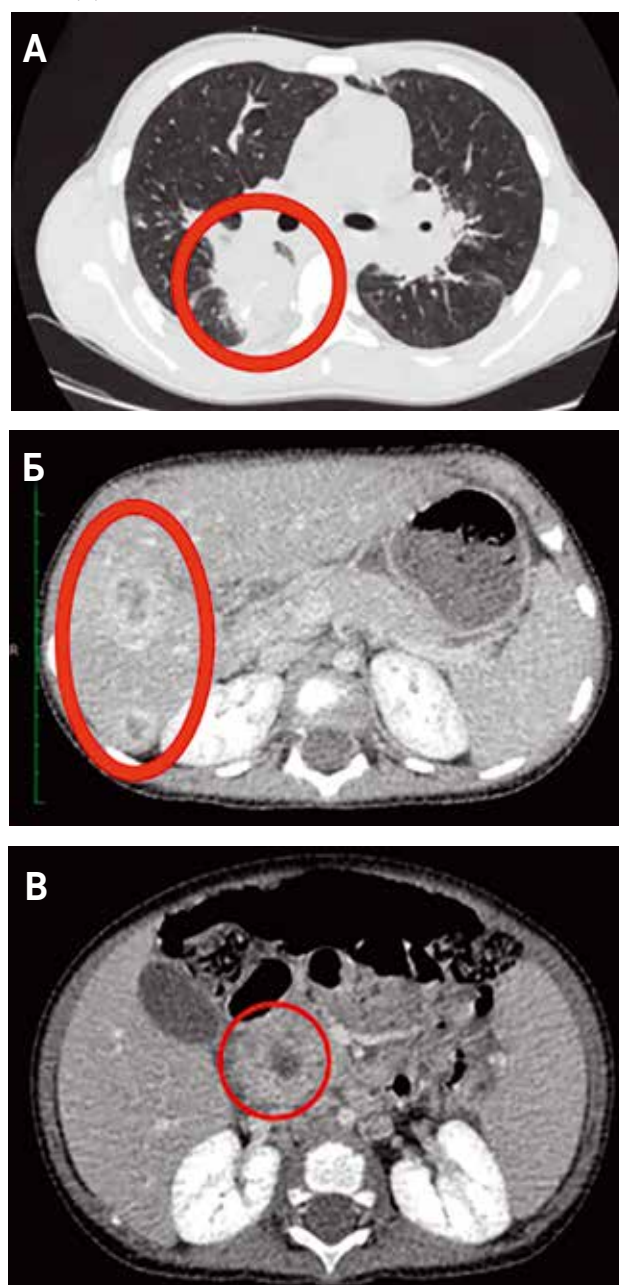


Рисунок 4

КТ-картина гранулематозных изменений в легких (инфильтрат) (А), печени (очаги) (Б) и внутрибрюшных лимфатических узлах (В)

Figure 4

CT images showing granulomatous changes in the lungs (an infiltrate) (A), liver (lesions) (Б) and intra-abdominal lymph nodes (B)



7/12 больных с гранулемами печени, при этом вовлеченность в инфекционный процесс лимфатических узлов до развития их гранулематозного поражения не наблюдалась ни у одного пациента. Верифицированными возбудителями пневмонии до развития гранул легких были грибы рода *Aspergillus*

Рисунок 5

КТ-картина гранулемы десны

Figure 5

A CT image showing a granuloma in the gum



(7 случаев и 1 случай в сочетании с *Actinomyces* spp.), *Mycobacterium bovis* (8 случаев) и *Pneumocystis carinii* (1 случай). Возбудитель абсцессов печени до развития гранул верифицирован лишь в 1/7 случаев и представлен *Staphylococcus aureus*.

Рентгенологические изменения при гранулемах легких и печени неспецифичны – не имеют типичной локализации, чаще всего в легких представлены инфильтратами и фокусами или их сочетанием, а в печени – очагами. Гранулемы лимфатических узлов на КТ первоначально интерпретируются как объемные образования в грудной или брюшной полости (7/11 пациентов) или периферическая лимфаденопатия (4/11 пациента) (рисунок 4).

Гранулемы ЖКТ диагностированы у 28 пациентов, средний возраст манифестации составил 3 года (1 месяц – 17 лет) (рисунок 3). Клиническими симптомами при данном осложнении являлись диарея (35,7%, 10/28 пациентов), боли в животе (25%, 7/28 пациентов), запоры (14,3%, 4/28 пациентов) и рвота (10,7%, 3/28 пациентов). В 32% случаев (9/28 пациентов) наблюдался один из наиболее настораживающих кишечных симптомов – гемоколит. В то же время у 7/28 пациентов грану-

Рисунок 6

Эндоскопическая картина гранулематозного поражения: А – на губе илеоцекального клапана поверхностный язвенный дефект, занимающий 1/2 окружности, покрытый налетом фибрина; Б – слизистая оболочка сигмовидной кишки с множественными микроабсцессами, окруженными венчиком гиперемии; В – слизистая оболочка подвздошной кишки отечная, бледная, с крупнобугристой поверхностью за счет лимфофолликулярной гиперплазии; Г – слизистая оболочка сигмовидной кишки бледная, отечная с множественными точечными подслизистыми кровоизлияниями, гиперплазированными лимфоидными фолликулами; Д – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки с множественными лимфангиозктазиями по типу «манной крупы»

Figure 6

Endoscopic findings in patients with granulomas: А – a superficial ulcer on the lip of the ileocecal valve occupying 1/2 of the circumference, covered with a layer of fibrin; Б – the mucosa of the sigmoid colon with multiple microabscesses surrounded by hyperemic rims; В – the mucosa of the ileum is edematous, pale, with large bumps on its surface due to lymphoid follicular hyperplasia; Г – the mucosa of the sigmoid colon is pale, edematous, with multiple punctate submucosal hemorrhages and hyperplastic lymphoid follicles; Д – the mucosa of the duodenum with lymphangiectasia appearing as numerous white spots ("snowflake appearance")

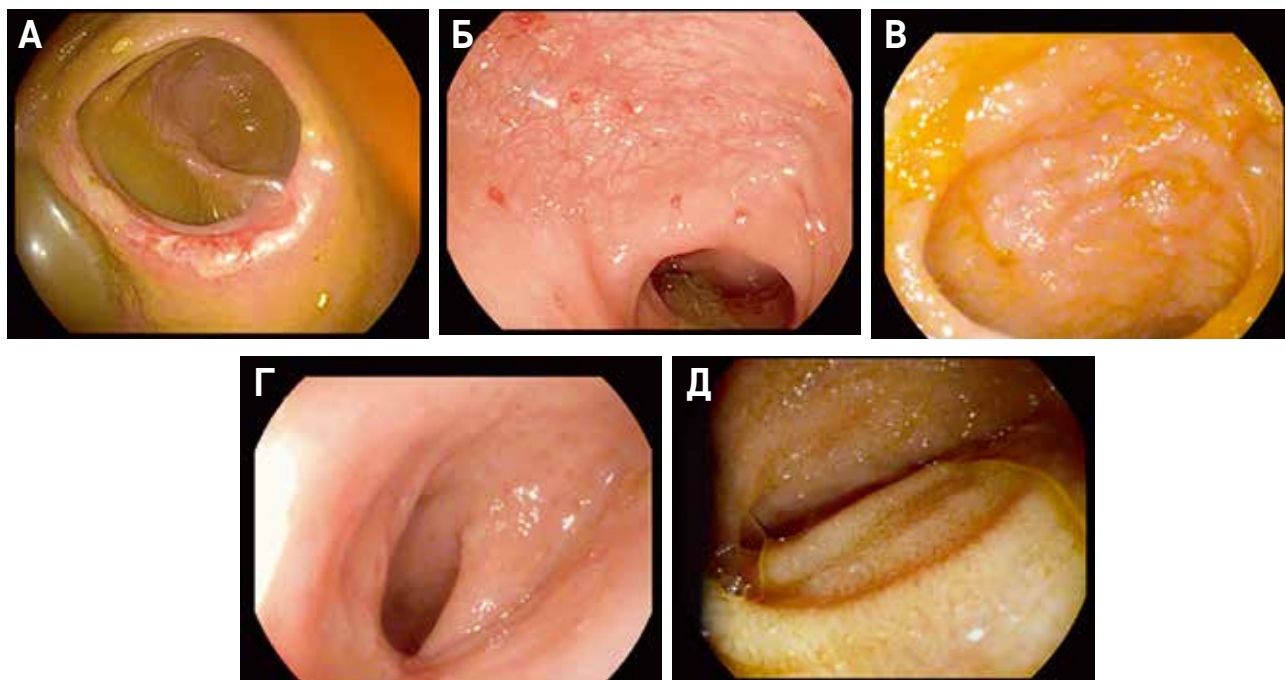


Рисунок 7

Дерматологические изменения при ХГБ: А – фолликулярная пустула на коже спины; Б – очаги подостровоспалительной эритемы в стадии разрешения в области ягодиц; В – фурункул в околоносовой области – гранулематозный дерматит

Figure 7

Dermatological manifestations of CGD: A – a follicular pustule on the skin of the back; Б – foci of resolving subacute inflammatory erythema on the buttocks; CB – a furuncle near the nose: granulomatous dermatitis



лемы ЖКТ не вызвали специфических кишечных симптомов, но сопровождалась лабораторными признаками воспаления и оказались случайной находкой при проведении диагностической эндоскопии в целях поиска очага инфекции. Наиболее часто зона гранулематозного поражения локализовалась в нижних отделах толстой кишки (65%, 18/28 пациентов). В единичных случаях отмечалась вовлеченность десен – гранулематозный гингивит ($n = 1$), и поражение десны с образованием мягкотканного компонента и участком деструкции костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти слева ($n = 1$) (рисунок 5).

Результаты эндоскопических исследований свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей, характерных для пациентов с ХГБ. В нашей группе выявлены следующие изменения со стороны кишечника – гиперемия слизистой (15/28 пациентов), лимфоидная гиперплазия (7/28), подслизистые фолликулы (5/28), подслизистые геморрагии (2/28) и эрозивно-язвенные очаги (11/28) (рисунок 6).

Однако стоит отметить, что нельзя исключить более частое поражение ЖКТ в нашей группе пациентов, так как эндоскопическое исследование в 50% случаев не проводилось ввиду отсутствия клинической симптоматики на момент госпитализации.

В 7 (11,3%) случаях у пациентов с ХГБ были выявлены хориоретиниты, которые в мировой литературе расцениваются как гранулематозное поражение глаз, однако биопсия им не проводилась.

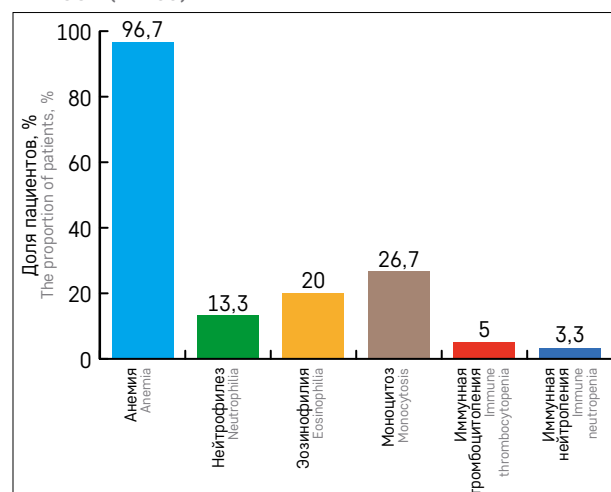
Учитывая аутовоспалительную природу гранулем, у 15/49 (30%) пациентов отмечалась фебрильная лихорадка, первоначально расцениваемая как лихорадка неясного генеза, не купируемая противомикробной терапией. Еще одним клиническим признаком при гранулематозном поражении органов являлась органомегалия (в 45% (22/49) случаев – гепатомегалия, в 36,7% (18/49) – спленомегалия).

Рисунок 8

Частота гематологических изменений при ХГБ ($n = 60$)

Figure 8

The incidence of hematological complications in patients with CGD ($n = 60$)



Другие неинфекционные проявления

Среди других неинфекционных симптомов ХГБ можно выделить дерматиты, которые отмечены у 21,7% пациентов и описывались как разные формы атопии, себореи и алопеции (рисунок 7) или как кольцевидная эритема.

В 1 случае выполнена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, что позволило установить гранулематозный дерматит. Однако отсутствие гистологической верификации у остальных пациентов не позволяет достоверно интерпретировать основную природу поражения кожи.

Особое место среди неинфекционных проявлений ХГБ занимают гематологические осложнения (рисунок 8), которые являются результатом длительно существующего воспаления или проявлением аутоиммунных процессов.

В гемограмме у 96,7% (58/60) пациентов выявлена анемия, которая в 65% случаев имела генез хронического воспаления. Однако в 31,7% случаев

определялась положительная прямая проба Кумбса в сочетании с ретикулоцитозом, повышением уровня билирубина и другими признаками гемолиза, что свидетельствует об иммунной природе данных изменений. Несмотря на преобладание анемии легкой и средней степени тяжести, у 40% пациентов отмечался анемический синдром, требующий проведения заместительной терапии эритроцитарной взвесью.

Из других характерных гематологических особенностей можно выделить моноцитоз (26,7%), нейтрофильный лейкоцитоз (13,3%) и эозинофилию (20%).

Аутоиммунные проявления являются редким осложнением ХГБ, в нашей группе у 2 пациентов (с мутациями в генах *CYBB* и *CYBA*) наблюдался артрит голеностопных суставов, а у девочки с X-сцепленной формой – аутоиммунный тиреоидит. Ряд гематологических показателей также имел иммунную природу (тромбоцитопения – 5% и нейтропения – 3,3%), которая подтверждалась клинико-лабораторным ответом на иммуносупрессивную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности и структура инфекционных осложнений ХГБ тщательно изучены в течение последних десятилетий, но вопрос неинфекционных проявлений данного заболевания до сих пор остается нерешенным. В нашем исследовании представлена характеристика воспалительных и аутоиммунных проблем когорты российских педиатрических пациентов с диагнозом ХГБ одного Центра. К сожалению, несмотря на отмечающееся в нашей группе разнообразие генетических вариантов, небольшое число пациентов с аутосомно-рецессивной формой ХГБ не позволяет сравнить особенности неинфекционных осложнений у них в сравнении с X-сцепленной формой ХГБ.

Нетипичная, в некоторых случаях поздняя, манифестация неинфекционных осложнений при отсутствии инфекционного анамнеза нередко маскирует основное заболевание – ХГБ и приводит к постановке ошибочного диагноза (например, болезнь Крона при гранулематозном поражении ЖКТ, хроническое миелопролиферативное заболевание при гиперлейкоцитозе с эозинофилией и др.), что может значительно отсрочить постановку истинного диагноза. Как показано в работе M.G. Schappi и соавт., среднее время между появлением симптомов неинфекционного поражения ЖКТ и постановкой диагноза составило 21 мес [11], в нашей группе между появлением гранулематозных осложнений и постановкой диагноза – 27 мес, что может быть опасным для жизни пациентов ввиду риска развития серьезных инфекционных осложнений на фоне использования иммуносупрессивной терапии.

Гранулематозные осложнения являются наиболее частыми неинфекционными проявлениями ХГБ. Мы обнаружили более высокую распространенность гранулем (81,7%) по сравнению с работами других авторов [12, 13] и их сочетанного поражения 2 органов и более (45,8%). Гранулемы ЖКТ – одно из наиболее частых проявлений как среди наших пациентов (46,7%), так и по данным мировой литературы [12, 14, 15]. Средний возраст их манифестации в нашей группе составил 3 года, что является более ранним в сравнении с возрастом манифестации 5 лет во французской группе пациентов [16]. Несмотря на вовлеченность всех отделов ЖКТ, наиболее часто поражение затрагивало дистальные отделы толстой кишки (65% пациентов), что соответствует данным других авторов [17, 18]. В клинической картине встречались все типичные кишечные симптомы (рисунк 9) с разной частотой их проявления в зависимости от степени и зоны поражения ЖКТ в исследуемых когортах [11, 16, 19]. При этом в мировой практике описаны случаи обнаружения гистологических признаков воспаления даже на фоне нормальной эндоскопической картины [12]. Таким образом, вероятно, для большинства пациентов с ХГБ характерно течение субклинического колита, что требует дополнительного изучения.

Одним из дополнительных параметров оценки воспалительного поражения ЖКТ может служить повышение уровня фекального кальпротектина. При помощи данного исследования D.M. Lowe и соавт. в 9 случаях выявили течение острого колита, что определило 100% чувствительность и специфичность в небольшой когорте [20].

Определяемые при гистологическом исследовании макрофаги, насыщенные бурым пигментом и находящиеся внутри собственной пластинки, тканевая эозинофилия и гистиоциты в гранулемах ассоциированы с ХГБ [17, 21]. В нашей группе при гистологическом исследовании ЖКТ в 42,8% случаев определялась тканевая эозинофилия, что объясняется чрезмерной экспрессией главного щелочного белка эозинофильных гранул в ответ на дефицитную систему НАДФН-оксидазы [22]. С другой стороны, активированные эндотелиальные клетки экспрессируют CD62E (E-селектин), необходимый для прикрепления к ним эозинофилов [23], и молекулу адгезии VCAM-1 [24], которая, по данным M.G. Schappi и соавт., облегчает трансэндотелиальную миграцию эозинофилов во время воспалительных процессов [25].

Гранулемы легких в нашей когорте встречались с такой же частотой, как и поражение ЖКТ (46,7%) и были сопряжены с предшествующей инфекцией у 26/28 пациентов. Однако в мировой литературе неинфекционные легочные проявления описаны лишь в 28%, хотя их развитие также ассоциировано с пред-

шествующей респираторной инфекцией (7/11 пациентов, у 6 – после аспергиллеза) [26]. Вероятно, более низкая частота выявления неинфекционных изменений в легких связана с отсутствием специфических клинических и рентгенологических признаков гранулем легких [26] и одновременным использованием антибактериальных средств и глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении пневмонии [27].

Интересно, что в литературе встречается мало информации о гранулематозном поражении печени и лимфатических узлов при ХГБ, хотя в нашей группе частота поражения данных органов составила 20% и 16,7% соответственно. Выявляемые изменения в печени чаще всего рассматриваются как инфекционные абсцессы и только проведение гистологического исследования биоптатов печени позволяет обнаружить неспецифическое воспаление, пигментированные макрофаги или гранулемы при условии отсутствия инфекционных патогенов [28]. При этом гранулематозные изменения лимфатических узлов чаще всего описывают как дополнительный критерий при неинфекционных воспалительных изменениях легких [28, 29].

Хориоретиниты у пациентов с X-сцепленной формой ХГБ были описаны в 1999 г. как хорошо очерченные односторонние или двусторонние атрофические хориоретинальные рубцы со скоплением пигмента [30]. В настоящее время, по данным американских и европейских регистров, ХГБ-ассоциированные хориоретиниты встречаются в 2% случаев [31, 32]. В нашей когорте хориоретиниты были выяв-

лены у 11,3% пациентов. Однако Y. Wang и соавт. при исследовании офтальмологической гистопатологии отмечают, что 47% пациентов с ХГБ в возрасте от 4 до 18 лет, подвергнутых аутопсии или биопсии, имели хориоретинальные рубцы или активное воспаление хотя бы в 1 глазу [33]. Это свидетельствует о высокой распространенности хориоретинитов среди пациентов с ХГБ и необходимости динамического наблюдения данной группы у врача-офтальмолога.

По данным литературы, еще одной характерной локализацией гранулематозного воспаления при ХГБ является мочеполовая система. Однако среди наших пациентов данное осложнение не было выявлено, что, вероятно, связано с низкой частотой его встречаемости (6%) [32], а также сложностью дифференциального диагноза с инфекционными эпизодами и отсутствием полноценной клинической картины на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу других неинфекционных осложнений.

Риск развития онкологических заболеваний у детей с первичными иммунодефицитными состояниями в 100–200 раз выше, чем у здоровых детей [34]. Однако ХГБ относится к группе иммунодефицитов с низким (менее 5%) риском развития злокачественных заболеваний [35]. В группе наших пациентов злокачественных опухолей не наблюдалось.

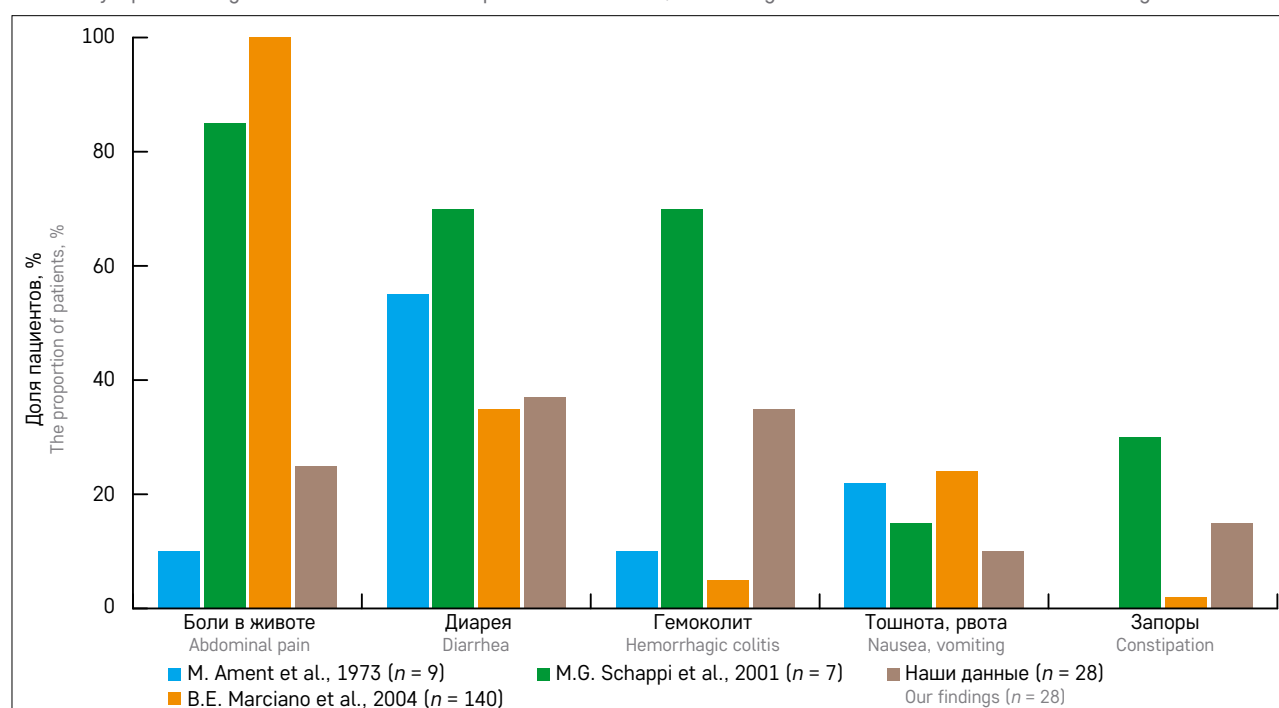
В настоящее время важной темой для дискуссий остается вопрос лечения гранулем как основных неинфекционных осложнений. Первой линией терапии на протяжении многих лет остается применение ГКС с начальной дозой 1 мг/кг/сут [36]. При

Рисунок 9

Клинические симптомы гранулематозного поражения ЖКТ при ХГБ, по данным литературы и нашего исследования

Figure 9

Clinical symptoms of granulomas of the GIT in patients with CGD, according to the literature data and our findings



этом возобновление клинических симптомов при резком снижении дозы требует длительного использования ГКС с постепенной дезэскалацией дозы в течение нескольких месяцев до 0,1–0,25 мг/кг/сут, что приводит к развитию большого числа побочных эффектов, а также предрасполагает к развитию инвазивной суперинфекции [37, 38]. Использование ингибиторов фактора некроза опухоли, являющихся эффективными противовоспалительными средствами, значительно увеличивает риск серьезных, в некоторых случаях смертельных инфекционных осложнений [39].

Последние мировые исследования показывают, что блокирование IL-1 при гранулематозных осложнениях уменьшает секрецию IL-1b, за счет чего происходит восстановление нормальной аутофагии, приводящее к постепенному улучшению клинической симптоматики в течение нескольких месяцев [40].

Таким образом, ведение пациентов с ХГБ является сложной задачей, требующей своевременного выявления гранулематозных осложнений основного заболевания. При этом особое значение имеет выбор соответствующей тактики лечения, заключающийся в поиске препарата, имеющего максимальную эффективность на фоне минимального количества побочных эффектов и рисков развития серьезных инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ХГБ ассоциируется с инфекционными процессами, важно помнить о высокой частоте неинфекционных осложнений, в том числе

как одного из первых проявлений заболевания, а также трудности дифференцировки аутовоспалительных и атипичных инфекционных эпизодов, что требует настороженности детских врачей в отношении длительно текущих колитов, объемных образований, лихорадки неясного генеза, анемии и эозинофилии. Отсроченная постановка диагноза с невозможностью своевременного назначения пожизненной профилактической противомикробной терапии совместно с иммуносупрессивной терапией может быть опасной для жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yukhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Laberko A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Kan N.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Khoreva A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Konovalev D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Podlipaeva S.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-7293>
Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>
Kulakovskaya E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9639-2779>
Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Varlamova T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Юхачева Д.В., Першин Д.Е., Ускова Н.Г., Терещенко Г.В., Кузьменко Н.Б. Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (4): 99–104.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020; 40 (1): 66–81.
3. Bennett N., Maglione P.J., Wright B.L., Zerby C. Infectious Complications in Patients with Chronic Granulomatous Disease. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7 (Suppl 1): S12–7.
4. de Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S., et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: 3526–31.
5. Kuijpers T., Lutter R. Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. Cell Mol Life Sci 2012; 69 (1): 7–15.
6. Hoffmann P.R., de Cathelineau A.M., Ogden C.A., Leverrier Y., Bratton D.L., Daleke D.L., et al. Phosphatidylserine (PS) induces PS receptor-mediated macrophage apoptosis and promotes clearance of apoptotic cells. J Cell Biol 2001; 155 (4): 649–59.
7. Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D., Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 252460.
8. van de Veerdonk F.L., Smeekens S.P., Joosten L.A., Kullberg B.J., Dinarello C.A., van der Meer J.W.M., et al. Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107 (7): 3030–3.
9. Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. J Pediatric Infect Dis Soc 2018; 7 (suppl 1): S18–24.
10. [Электронный ресурс] URL: <http://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Chronic-Granulomatous-Disease>. (Дата обращения 17.12.2020).
11. Schäppi M.G., Smith V.V., Goldblatt D., Lindley K.J., Milla P.J. Colitis in chronic granulomatous disease. Arch Dis Child 2001; 84: 147–51.

12. Magnani A., Brosselin P., Beauté J., de Vergnes N., Mouy R., Debré M., et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
13. Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79 (3): 155–69.
14. Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious manifestations and complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7 (suppl 1): S18–24.
15. Marks D.J.B., Miyagi K., Rahman F.Z., Novelli M., Bloom S.L., Segal A.W. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 117–24.
16. Marciano B.E., Rosenzweig S.D., Kleiner D.E., Anderson V.L., Darnell D.N., Anaya-O'Brien S., et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2004; 114: 462–8.
17. Alimchandani M., Lai J.P., Aung P.P., Khangura S., Kamal N., Gallin J.I., et al. Gastrointestinal histopathology in chronic granulomatous disease: a study of 87 patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1365–72.
18. Khangura S.K., Kamal N., Ho N., Quezada M., Zhao X., Marciano B., et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 395–402.e5.
19. Ament M., Ochs H. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1973; 288: 382–7.
20. Lowe D.M., Smith P.J., Moreira F., Workman S., Braggins H., Koukias N., et al. Chronic Granulomatous Disorder-associated colitis can be accurately evaluated with MRI scans and fecal calprotectin level. *J Clin Immunol* 2019; 39 (5): 494–504.
21. Liu S., Russo P.A., Baldassano R.N., Sullivan K.E. CD68 expression is markedly different in Crohn's disease and the colitis associated with chronic granulomatous disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1213–7.
22. Jaggi P., Freeman A., Katz B. Chronic Granulomatous Disease presenting with eosinophilic inflammation. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11): 1020–1.
23. Ulfman L.H., Kuijper P.H.M., van der Linden J.A.M., Lammers J.W., Zwaginga J.J., Koenderman L., et al. Characterization of eosinophil adhesion to TNF- α -activated endothelium under flow conditions: α integrins mediate initial attachment, and E-selectin mediates rolling. *J Immunol* 1999; 163: 343–50.
24. Binion D.G., West G.A., Ina K., Ziats N.P., Emancipator S.N., Fiocchi C., et al. Enhanced leukocyte binding by intestinal microvascular endothelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1895–907.
25. Schäppi M.G., Klein N.J., Lindley K.J., Rampling D., Smith V.V., Goldblatt D., Milla P.J. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36 (5): 623–31.
26. Salvator H., Mahlaoui N., Catherinot E., Rivaud E., Pilimis B., Borie R., et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J* 2015; 45: 1613–23.
27. Freeman A.F., Marciano B.E., Anderson V.L., Uzel G., Costas C., Holland S.M. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 806–8.
28. Levine S., Smith V.V., Malone M., Sebiere N.J. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology* 2005; 47: 508–16.
29. Khanna G., Kao S.C., Kirby P., Sato Y. Imaging of chronic granulomatous disease in children. *Radiographics* 2005; 25: 1183–95.
30. Goldblatt D., Butcher J., Thrasher A.J., Russell-Eggitt I. Chorioretinal lesions in patients and carriers of chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1999; 134: 780–3.
31. Kang E.M., Malech H.L. Advances in treatment for chronic granulomatous disease. *Immunol Res* 2009; 43: 77–84.
32. van den Berg J.M., van Koppen E., Ahlin A., Belohradsky B.H., Bernatowska E., Corbeel L., et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009; 4: e5234.
33. Wang Y., Marciano B.E., Shen D., Bishop R.J., Park S., Holland S.M., et al. Molecular identification of bacterial DNA in the chorioretinal scars of chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol* 2013; 33 (5): 917–24.
34. Tran H., Nourse J., Hall S., Green M., Griffiths L., Gandhi M.K. Immunodeficiency associated lymphomas. *Blood Rev* 2008; 22 (5): 261–81.
35. Дерипапа Е.В., Швец О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 61–5.
36. Holland S.M. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 3–10.
37. Vinh D.C., Freeman A.F., Shea Y.R., Malech H.L., Abinun M., Weinberg G.A., et al. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1411–3.
38. Kobayashi S., Murayama S., Takanaishi S., Takanaishi K., Miyatsuka S., Fujita T., et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (12): 1389–94.
39. Uzel G., Orange J.S., Poliak N., Marciano B.E., Heller T., Holland S.M. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1429–34.
40. Hahn K.J., Ho N., Yockey L., Kreuzberg S., Daub J., Rump A., et al. Treatment with Anakinra, a Recombinant IL-1 Receptor Antagonist, Unlikely to Induce Lasting Remission in Patients with CGD Colitis. *Gastroenterology* 2015; 110 (6): 938–9.