



Обзор

# Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики

Щербакова О.В.<sup>1</sup>

Щербакова Ольга Вячеславовна – д-р мед. наук, заведующая хирургическим отделением<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-3080>  
✉ 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, 117–1, Российская Федерация.  
E-mail: [olga-03@yandex.ru](mailto:olga-03@yandex.ru)

С начала 2000-х гг. отмечен значительный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) у взрослых и детей во многих странах мира. Цель обзора – обобщить современные представления о многообразии клинических вариантов ПИДС с гастроинтестинальными проявлениями и об этапах дифференциальной диагностики.

Атипичные варианты ПИДС со стертой клинической картиной довольно сложны для своевременной диагностики. Некоторые формы ПИДС с поражением кишечного тракта также бывает непросто дифференцировать с классическими ВЗК. Проведение молекулярно-генетических исследований позволяет выделить особую группу моногенных ВЗК-подобных заболеваний, представленную ПИДС. В статье приведена современная классификация ПИДС и основные клинические варианты, имитирующие ВЗК, с важными клинико-лабораторными аспектами. Информированность и настороженность практикующих специалистов, наблюдающих пациентов

с ВЗК, помогут определить когорту больных с вероятным ПИДС и провести расширенную лабораторную диагностику или направить на генетическое тестирование. Своевременная диагностика ПИДС обеспечивает быстрое назначение таргетной терапии или проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что в большинстве наблюдений позволяет достичь ремиссии заболевания, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, первичные иммунодефицитные состояния

**Для цитирования:** Щербакова ОВ. Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):456–468. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-049.

Поступила 03.10.2023; доработана 15.12.2023; принята к публикации 22.12.2023

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, 117–1, Российская Федерация



**П**ервичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой заболевания, обусловленные генетическими дефектами, приводящими к нарушению иммунного ответа с развитием рецидивирующих инфекций, повышенному риску злокачественных новообразований и возникновению аутоиммунных болезней [1]. В настоящее время в мире около 10 млн человек наблюдаются с различными вариантами ПИДС; с начала XXI в. число некоторых идентифицированных форм ПИДС увеличилось в 10 раз [2]. С начала 2000-х гг. повсеместно регистрируется значительный рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и у взрослых, и у детей [3]. В патогенезе ВЗК важную роль, помимо нарушений кишечной микрофлоры, влияния окружающей среды, играют генетически обусловленные дефекты врожденного иммунитета. У пациентов с ВЗК обнаружено 206 специфических генов, четверть из которых свойственны как болезни Крона [4], так и язвенному колиту [5]. Использование в практике молекулярно-генетического секвенирования позволило выделить в группе воспалительных заболеваний кишечника так называемые моногенные ВЗК или ВЗК-подобные заболевания, которые представлены первичными иммунодефицитными состояниями [6]. Сегодня известно около 70 генов, дефекты которых обуславливают развитие моногенного ВЗК [7], фенотипически проявляющегося «классическим» заболеванием, что затрудняет верификацию ПИДС [8].

В настоящем обзоре отражены современные представления о многообразии вариантов ПИДС с гастроинтестинальными проявлениями и этапы диагностики при подозрении на ПИДС у пациентов с ВЗК. Для раскрытия темы был осуществлен поиск, отбор и анализ систематических обзоров и оригинальных статей в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием следующих ключевых слов: Crohn's disease; ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; primary immunodeficiency diseases / болезнь Крона; язвенный колит; воспалительные заболевания кишечника; первичные иммунодефицитные состояния. Заданная глубина поиска библиографических источников – период с 2000 по 2023 г.

### **Эпидемиология и классификация первичных иммунодефицитных состояний**

Частота встречаемости вариантов ПИДС различна. Наиболее часто – до 1:500 случаев в год – регистрируется врожденный селективный дефицит иммуноглобулина А (англ. immunoglobulin A, IgA).

В разных странах мира заболеваемость ПИДС варьирует: от 1:10 000 в Швеции, 1:25 000 в Нидерландах до 1 на 38 000 в Великобритании [9]. В Российской Федерации распространенность и заболеваемость ПИДС достоверно не известны.

При большинстве вариантов ПИДС дебютирует сразу после рождения, однако все чаще выявляют больных с иммунодефицитными состояниями, которые манифестировали во взрослом возрасте [10]. Так, в исследовании M. Carneiro-Sampaio и соавт. показано, что около 30% пациентов с вновь диагностированными ПИДС были старше 20 лет [11]. Проявлением врожденных дефектов иммунитета могут быть аутоиммунные заболевания либо их комбинации, например, с поражением клеток крови, почек, кишечника или других органов, возможно также атипичное течение заболевания или слишком раннее его начало. Иногда в детском возрасте могут работать компенсаторные механизмы, которые со временем истощаются, и тогда развиваются тяжелые иммунодефицитные состояния [12].

После внедрения в практику молекулярно-генетического секвенирования появились данные о многих заболеваниях, дебютирующих в подростковом возрасте и имеющих в основе врожденные дефекты иммунитета. Так, например, активирующая мутация гена *PIK3CD* (фосфоинозитид-3-киназа дельта) обуславливает дисиммуноглобулинемию с возникновением симптоматики только во взрослом возрасте [13].

Изучены и описаны около 300 генетических вариантов, определяющих развитие ПИДС [14]. Международный союз иммунологических обществ (англ. International Union of Immunological Societies, IUIS) предлагает использовать классификацию ПИДС [15], учитывающую молекулярно-генетические дефекты иммунитета. Современная классификация IUIS показывает: с одной стороны, при мутации одного гена могут наблюдаться разные фенотипы заболевания, а с другой – при дефектах в разных генетических локусах может быть сходная клиническая картина [16, 17]. В связи с тем что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является самым мощным иммунным органом, где местная иммунная система постоянно взаимодействует с огромным множеством пищевых и микробных антигенов, ПИДС нередко сопровождаются рецидивирующими кишечными симптомами: диареей, признаками мальабсорбции, эпизодами гематохезии. Краткая характеристика основных групп и вариантов ПИДС [15] с верифицированными генетическими мутациями [16], ВЗК-подобным фенотипом и соответствующими клиническими проявлениями [7, 18] представлена в таблице.



Классификация основных вариантов первичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с ВЗК-подобными проявлениями, с верифицированными генетическими вариантами [7, 15, 16, 18]

Варианты ПИДС	Известные гены	ВЗК-фенотип / локализация, клиника
<b>Дефекты клеточного и гуморального звена</b>		
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН Т-B+)	<i>IL-2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, ZAP70, RAG2</i>	К, ЭК / гастроинтестинальные инфекции, АГА, нефротический синдром, аутоиммунные болезни
Атипичные формы ТКИН (Т-B+)	<i>LIG4, AK2, RAG 1/2, (ARTEMIS), IL2RG, IL7R, JAK3, ADA</i>	ЭК / АГА, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кандидоз
Синдром Оменна	Гипоморфные мутации <i>RAG1, RAG2, IL-2RG</i>	К, ЭК / рецидивирующие инфекции, рецидивирующий кандидоз
ОВИН – дефицит LRBA, дефицит CTLA4, ОВИН-подобный синдром	<i>LRBA, CTLA4, IL21, TAC1, BAFF-R, ICOS</i>	ЭК, БК / узловатая эритема, АГА, панкреатит, увеит, СД1, гепатит, ПСХ, рот (афты)
Редкие иммунодефициты: синдром дефицита RIPK1 синдром дефицита Caspase-8	<i>RIPK1 CASP8</i>	К, БК / стриктуры, свищи, рот (язвы), перианальные поражения
<b>Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями</b>		
Врожденная тромбоцитопения (синдром Вискотта – Олдрича)	<i>WAS, WIPF1</i>	ЯК, К / артрит, АГА, дерматит, синдром мальабсорбции
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями (Синдром Ди Джорджи)	Делеция <i>22q11.2, TBX1</i>	ВЗК / ювенильный ревматоидный артрит
Врожденный дискератоз, синдром Хойераала–Хрейдассона	<i>RTEL1, DKC1</i>	ЭК, БК (с язвами и стриктурами) / рот, кожа (пигментация), ногти (дистрофия), анемия, микроцефалия
Ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром NEMO)	<i>NEMO (IKBK)</i>	ЭК / кожа, пневмонии, псоас-абсцессы
<b>Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета</b>		
Выраженное снижение всех изотипов Ig со снижением или полным отсутствием В-клеток (агаммаглобулинемия; PI3KD)	<i>BTK, PIK3R1, PIK3CD</i>	БК, К / респираторные инфекции, синдром мальабсорбции, узловатая эритема, АГА
Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток (селективный дефицит IgA)	<i>TNFRSF13B</i>	ЭК / синдром мальабсорбции, непереносимость лактозы, рот (афты)
Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток (гипер-IgM)	<i>CD40LG, AICDA</i>	БК, ЭК / рот (афты), ПСХ, АГА, перианальные поражения (язвы, свищи), энтеропатия
<b>ПИДС с иммунной дисрегуляцией</b>		
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации (XLP1 и XLP2)	<i>XIAP/BIRC4, SH2D1A</i>	БК / кожа (абсцессы), артрит, холангит, перианальные поражения (свищи)
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией (синдром Германски – Пудлака)	<i>HPS1, HPS4, HPS6, AP3B1, PLDN</i>	БК, ЭК / кожа (альбинизм), нистагм, перианальные поражения (свищи, абсцессы), кишечные кровотечения и перфорации, рецидивирующие инфекции
Дефекты Т-регуляторных клеток (аутоиммунная энтеропатия: I типа / IPEX-синдром, II типа / IPEX-подобный синдром и др.)	<i>FOXP3, IL-2RA/CD25, STAT1 GOF, MALT1, STAT3 GOF, JAK1 GOF</i>	ЭК / кожа (атопический дерматит, экзема), артрит, АГА, СД1, гепатит, нефропатия, эндокринопатия, бактериальные/грибковые инфекции
Иммунная дисрегуляция с колитом (дефекты IL-10 и IL-10R)	<i>IL10, IL10RA, IL10RB</i>	БК / кожа (фолликулит, экзема, пиодермия), перианальные поражения (свищи), артрит, АГА
<b>Количественные и качественные дефекты фагоцитов</b>		
Дефекты респираторного взрыва (хроническая гранулематозная болезнь)	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, GATA2</i>	БК / рот (афты, язвы), кожа (экзема), перианальные поражения (свищи), кишечные стриктуры



Врожденные нейтропении Другие дефекты (гликогеноз типа 1b)	<i>G6PC3, G6PT1 SLC37A4</i>	БК / кожа (фолликулит, сосудистые мальформации), рот (язвы), стриктуры, перианальные и урогенитальные поражения (афты, язвы)
Дефекты молекул адгезии лейкоцитов CD11/CD18	<i>ITGB2, SLC35C1</i>	ЭК, БК со стриктурами / рот (язвы, гингивит, периодонтит), кожа (длительно незаживающие раны, язвы), стенозы/ стриктуры кишки
<b>Дефекты врожденного иммунитета</b>		
Дефекты звена ИФН-γ/ИЛ-12 (менделеевская чувствительность к микобактериям, вирусным инфекциям, инвазивным микозам; эпидермоплазия)	<i>IL12RB1, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, STAT2, IRF7, CYBB, IRF8, TYK2, ISG15, RORC</i>	Пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит, аспления, бактериемия
<b>Аутовоспалительные заболевания</b>		
Дефекты инфламмосомы (дефицит мевалонат-киназы, гипер-IgD-синдром)	<i>MVK</i>	ЯК, ЭК / стриктуры, перфорации кишечника, спаечная болезнь, полиартрит, кожа (отеки), рецидивирующая лихорадка
Не связанные с инфламмосомой дефекты (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i>	ЯК, ЭК / рот (афтозный стоматит), боли в животе, диарейный синдром
<b>Дефекты системы комплемента</b>		
Дефекты компонентов системы комплемента	<i>C1QA, C1QB, C1QC, C1R</i>	Менингит, пневмонии
Дефекты регуляции системы комплемента	<i>SERPING1, CFB, CFP, CFD, CFH, CFI, CFHR1-5, CHBD, CD21, ITGAM, CD46</i>	Гломерулонефриты, васкулиты, гемолитическая анемия
<b>Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями</b>		
Связанные с антителами	Герминальные мутации в AIRE- аутоантителах к IL-17 и/или IL-22, аутоантитела к ИФН-γ, IL-6, GM-ГКСФ, C1-ингибитору	«Взрослые» ПИДС, рецидивирующие кожные инфекции, ангионевротический отек
Связанные с соматическими мутациями	<i>TNFRSF6, NRAS, KRAS, NLRP3</i>	Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунная цитопения, артропатия

АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительное заболевание кишечника, ГКСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ – интерлейкин, ИФН-γ – интерферон гамма, К – колит, рот – ротовая полость, ОБИН – общая вариабельная иммунная недостаточность, ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, СД1 – сахарный диабет I типа, ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит, ЭК – энтероколит, ЯК – язвенный колит

В последние годы в рамках педиатрических ВЗК была выделена отдельная группа заболеваний, развитие которых обусловлено патогенным вариантом в одном конкретном гене [18–20]. В Парижской классификации ВЗК [21] предусмотрено подразделение на две возрастные группы в зависимости от дебюта заболевания: А1а – до 10 лет и А1б – от 10 до 17 лет. Позднее было выдвинуто предложение выделить группу больных с очень ранним началом ВЗК – до 6 лет (ОРН ВЗК), а также особую «младенческую, или инфантильную» форму ВЗК – у детей первых 2 лет жизни и даже неонатальную ВЗК – до 28 дней жизни [22, 23]. В консенсусе Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) отмечено, что у детей с ОРН ВЗК, особенно с дебютом в возрасте младше 2 лет, необходимо исключать ПИДС [24].

Для лечения пациентов с ПИДС помимо симптоматической, антибактериальной и противогрибковой терапии используют заместительную терапию иммуноглобулинами, лечение генно-инженерно-биологическими препаратами и таргетными иммуносупрессивными средствами; кроме этого, важной терапевтической опцией является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [25, 26]. При некоторых вариантах ПИДС проведение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность, в большинстве случаев приводит к достижению стойкой ремиссии заболевания и даже выздоровлению [27]. Отдельной важной опцией лечения ПИДС с перианальными поражениями выступают малоинвазивные оперативные вмешательства, такие как формирование отводящей кишечной



стомы и лигатурное дренирование свищей, что обеспечивает безопасность проводимой терапии, снижая риск септических осложнений [28].

Ниже представлены основные варианты ПИДС, имитирующих ВЗК, с кратким патогенезом и существенными клинико-лабораторными проявлениями.

## Дефекты клеточного и гуморального звена

**Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность** (ТКИН; англ. severe combined immunodeficiency, SCID) – X-сцепленная или аутосомно-рецессивная патология с нарушением формирования зрелых Т-лимфоцитов, проводящая к тяжелым рецидивирующим инфекциям различной этиологии [29]. Известны более 20 форм ТКИН, но до настоящего времени не все генетические дефекты верифицированы. ТКИН регистрируют с частотой 1 на 58 тыс. новорожденных (разброс от 1:46 000 до 1:80 000), преобладают мальчики [30]. Клинически ТКИН проявляется в первые месяцы жизни в виде инфекционного поражения дыхательного тракта, кожи и слизистых (чаще грибковой этиологии), а также диарейного синдрома.

**Атипичная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность** (атипичный ТКИН; англ. “atypical” SCID) характеризуется дефектами различных генов: *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *CD3G*, *JAK3* и др. [31]. Врожденные нарушения функции Т-лимфоцитов фенотипически могут проявляться гастроинтестинальными симптомами, большинство атипичных форм ТКИН протекают со слабо выраженной клинической картиной.

**Синдром Оменна** (англ. Omenn syndrome) наследуется аутосомно-рецессивно, в основе лежат варианты генов, кодирующих *RAG1* и *RAG2* [32]. Патогенез заболевания сравнивают с реакцией «трансплантат против хозяина», когда материнские лимфоциты выступают в роли трансплантата. Клинически синдром Оменна проявляется эритродермией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и диарейным синдромом. Морфологически можно выявить инфильтрацию Т-лимфоцитами как слизистой кишечника, так и клеток кожи, селезенки и печени. В анализах часто снижен уровень иммуноглобулинов А, М и G, повышен уровень Ig E.

**Общая переменная иммунная недостаточность** (ОВИН; англ. common variable immunodeficiency, CVID) – наиболее частый вариант ПИДС, клинически проявляется к 20–30 годам, у каждого пятого манифестирует в детстве

[33]. Распространенность ОВИН составляет около 1–5:10 000 [34]. Отмечены этнические различия в частоте распространенности, особенно низкий уровень наблюдается в Северо-Восточной Азии [35, 36]. В основе данного заболевания лежат множественные генетические дефекты (дефицит *CTLA4*, *LRBA*), большинство из которых до сих пор неизвестны, иммунологически проявляется выраженной гипогаммаглобулинемией [37, 38]. ОВИН чаще дебютирует рецидивирующими инфекциями дыхательной системы, однако поражения ЖКТ (такие как хроническая диарея, болезнь Крона или язвенный колит, целиакия и аденокарцинома желудка) также могут быть первыми проявлениями ОВИН [39]. Некоторые варианты ОВИН имеют в основе моногенные дефекты: ОВИН 1-го типа вызван мутациями гена *ICOS*, ОВИН 8-го типа – дефектом гена *LRBA* (известно, что данные типы ОВИН всегда имеют гастроинтестинальные ВЗК-подобные проявления) [40].

## Комбинированные первичные иммунодефицитные состояния, ассоциированные с синдромальными проявлениями

**Синдром Вискотта – Олдрича** (англ. Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) – комбинированный X-сцепленный первичный иммунодефицит, который может сопровождаться ВЗК-подобным неинфекционным колитом в младенческом возрасте [41]. Характерно поражение кожи в виде атопического дерматита, нередко сочетающееся с рецидивирующими инфекциями разной локализации, кишечными кровотечениями и тромбоцитопенией.

При наличии **синдрома Ди Джорджи** (синдром делеции 22-й хромосомы, синдром Ди Георга; англ. DiGeorge syndrome) ребенок рождается с множественными аномалиями развития (расщелина твердого неба, врожденный порок сердца, гипоплазия/аплазия тимуса) [42]. Делеция хромосомы 22q11.2 вызывает мутацию гена *TBX1* (ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг) и фенотипически проявляется максимально вариabельным количеством симптомов (включая ВЗК-подобные), приводит к развитию аутоиммунных заболеваний (ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунный увеит и гемолитическая анемия).

**Синдром Хойераала – Хрейдассона** (англ. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) – X-сцепленный рецессивно наследуемый тип первичного иммунодефицита с мутациями *RTEL1* или *DKC1*,



проявляющийся тяжелыми энтероколитами [43]. Кроме поражения ЖКТ возможно наличие тяжелой формы дискератоза, проявляющейся с раннего возраста сетчатой пигментацией кожи и дисплазией ногтевых пластинок.

**Синдром NEMO** (англ. NEMO deficiency syndrome) – X-сцепленное иммунодефицитное состояние, обусловленное мутацией гена *IKBKG* (ингибитор каппа В киназы гамма), кодирующего белок NEMO [44]. Клинически проявляется на первом году жизни (экземоподобные изменения кожных покровов, конические зубы, тонкие волосы), характеризуется повышенной склонностью к бактериальным инфекциям (включая туберкулез) [22]. Имунные нарушения включают дефекты В-клеток в сочетании с гипогаммаглобулинемией, нарушением продукции специфических антител (в особенности к полисахаридным антигенам) и развитием аутовоспаления в кишечнике.

### Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета

Наследственные **агаммаглобулинемии** представлены преимущественно болезнью Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия; англ. X-linked agammaglobulinemia, XLA), в 10% случаев регистрируется агаммаглобулинемия, не сцепленная с полом [45]. Частота варьирует от 1:100 000 до 1:200 000. Болезнь Брутона обусловлена мутацией гена *Btk* в X-хромосоме (Xq21.3) с нарушением синтеза тирозинкиназы Btk. Вследствие этого дефекта отсутствует созревание В-лимфоцитов в костном мозге и, соответственно, в периферической крови и лимфоидных органах, что нарушает антителопродукцию иммуноглобулинов [46]. X-сцепленная агаммаглобулинемия может проявляться аутоиммунными заболеваниями (крупноподобный колит, ювенильный ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа), а также повышенным риском колоректального рака.

**Селективный дефицит IgA** (англ. selective IgA deficiency) наиболее широко встречается в популяции, не связан с полом, в большинстве случаев протекает бессимптомно [47]. Патогенез этой формы ПИДС до конца не выяснен, в настоящее время считается, что к развитию дефекта приводит нарушение созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов или переключения лимфоцитов на синтез Ig A. В некоторых публикациях отмечено, что у пациентов с селективным дефицитом IgA данный вариант ПИДС в течение жизни может трансформироваться в ОВИН, кроме того, в одной семье могут быть родственники и с ОВИН, и с селективным дефицитом IgA [46,

48]. Селективный дефицит IgA часто проявляется вариабельной гастроинтестинальной симптоматикой (гастроэнтерит, синдром мальабсорбции, непереносимость лактозы, синдром избыточного бактериального роста, афтозный стоматит). Нарушенные барьерные функции кишечного эпителия обуславливают возникновение рецидивирующих кишечных инфекций, вызванных простейшими (лямблиоз и др.).

**Гипериммуноглобулинемия М** (гипер-IgM-синдром; англ. hyper-IgM immunodeficiency) в большинстве случаев представляет собой X-сцепленное заболевание и обусловлена мутациями гена X-хромосомы, кодирующего белки – лиганды CD154 и CD40 [49]. Симптомы обычно развиваются в младенчестве либо в раннем детском возрасте, включают рецидивирующие бактериальные и оппортунистические инфекции. Кроме того, пациенты с гипер-IgM склонны к желудочно-кишечным поражениям, аутоиммунным нарушениям, гематологическим и лимфопролиферативным заболеваниям, злокачественным новообразованиям. При аутосомно-рецессивном гипер-IgM-синдроме с мутацией гена *CD40LG* проявления сходны с X-сцепленной формой и связаны с дефектами В-лимфоцитов.

### Первичные иммунодефицитные состояния с иммунной дисрегуляцией

**X-связанный лимфопролиферативный синдром** (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром; англ. X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) – первичное иммунодефицитное состояние с мутациями в генах *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1*, при котором возникает атипичная реакция на вирусную инфекцию Эпштейна – Барр [50]. В настоящее время более распространенными (1–3 на 1 млн новорожденных мальчиков) и изученными являются первый (XLP1) и второй (XLP2) типы [51]. Ген *XIAP* (англ. X-linked inhibitor of apoptosis protein), или *BIRC4*, отвечает за ограничение инфекционного процесса. В отсутствие белка XIAP может усиливаться апоптоз регуляторных Т-лимфоцитов – NKT-клеток и CD4+ Treg, сдерживающих выраженный иммунный патоген-индуцированный ответ. У каждого пятого пациента с дефектами гена *XIAP* формируются свищевые перианальные поражения [52]. Течение данного крупноподобного заболевания очень тяжелое, в большинстве случаев с рефрактерностью к консервативному лечению, включая генно-инженерную биологическую терапию, с повышенным риском летального исхода. При XLP 2-го типа в 19–20% случаев развивается



геморрагический ВЗК-подобный колит, гистологически напоминающий ЯК [53].

**Синдром Германски – Пудлака** (англ. Hermansky-Pudlak syndrome, HPS) обусловлен мутациями в генах *HPS1*, *HPS3*, *HPS4* и др., кодирующими трансмембранный белок органелл. Различают 10 подтипов синдрома Германски – Пудлака, наиболее выраженными клиническими признаками сопровождается HPS 1-го типа и приближающийся к нему по тяжести проявлений синдром HPS 4-го типа. С раннего возраста выявляют альбинизм, который может сочетаться с геморрагическим диатезом и пигментированными ретикулоэндотелиальными клетками [54]. Цвет волос варьирует от белого до рыжеватого, цвет радужки глаз – от светло-серого до зеленоватого; альбинизм сопровождается выраженным нистагмом, нарушением остроты зрения и светобоязнью. В течение жизни происходит формирование фиброзов в разных органах (в первую очередь в легких), отмечается нарушение агрегации тромбоцитов, развивается ВЗК-подобный колит, почечная недостаточность и кардиомиопатия.

**Аутоиммунная энтеропатия I типа, или IPЕХ-синдром** (англ. immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, IPEX syndrome), обусловлена мутацией гена *FOXP3*, что приводит к нарушению функции T-регуляторных клеток [55]. Заболевание дебютирует в первые два года жизни поражениями тонкой и толстой кишки, напоминающими реакцию «трансплантат против хозяина». Клинически IPЕХ-синдром проявляется полифекалией, гематохезией, нередко наблюдается экзема, сахарный диабет 1-го типа, возможна недостаточность коры надпочечников, аутоиммунное поражение щитовидной и паращитовидных желез; в анализах выявляют гипопропротеинемию, повышение уровня фекального кальпротектина и уровня Ig E.

**Аутоиммунная энтеропатия II типа (IPЕХ-подобный синдром)** не зависит от пола и развивается при нарушении сигнальной оси IL-2 и STAT1. Фенотипически IPЕХ-подобный синдром выражен меньше, чем IPЕХ-синдром, преобладает иммуноаллергическая симптоматика в виде тяжелой пищевой аллергии с экземой и диарейным синдромом (гистологически проявляется атрофией ворсин и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кишечника), возможно развитие аутоиммунных заболеваний другой локализации.

**Дефект IL-10 или его рецептора** (англ. IL-10, IL-10 receptor) обусловлен дефектами генов *IL10RA* или *IL10RB*, клинически проявляется с первых

месяцев жизни и в большинстве случаев служит причиной моногенных форм ВЗК [56, 57]. Дефекты IL-10 и его рецептора формируют провоспалительный иммунный ответ с гиперактивацией иммунной системы и развитием неконтролируемого поражения слизистой оболочки кишечника. У четверти пациентов с ОРН ВЗК выявляется генетический дефект IL-10, заболевание дебютирует в первые 3 месяца жизни, характеризуется колитом с перианальными поражениями во всех случаях. У пациентов с мутацией рецептора IL-10 (IL-10R) болезнь манифестирует позже – в возрасте 6–12 месяцев, чаще имеются внекишечные поражения суставов и кожи (при этом часто отсутствуют перианальные проявления), характерно наличие тяжелого колита.

### Количественные и качественные дефекты фагоцитов

**Хроническая гранулематозная болезнь** (англ. chronic granulomatous disease, CGD) представляет собой первичный иммунодефицит с дефектом никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксигеназы), при этом из-за дефицита НАДФ нарушается выработка активных форм кислорода, что приводит к срыву фагоцитоза микроорганизмов фагоцитирующими клетками. Множественные гранулематозные поражения возникают в легких, печени, лимфоузлах, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, вызывая рецидивирующие бактериальные и грибковые поражения со склонностью к обструкции и пенетрации кишечника, у 40% пациентов с хронической гранулематозной болезнью развивается кроноподобное заболевание [58, 59].

**Гликогеноз Ib типа** (англ. glycogen storage disease type Ib) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, вызывается дефицитом глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к избыточному накоплению гликогена в слизистой оболочке кишечника, а также в печени и почках [60]. Клинически гликогеноз Ib проявляется кроноподобным колитом с диарейным синдромом, фебрилитетом, перианальными поражениями и стоматитом [61].

**Дефицит адгезии лейкоцитов I типа** (англ. leukocyte adhesion deficiency, type I; LAD) – иммунодефицит, обусловленный мутацией в гене *ITGB2*, при которой нарушается трансэндотелиальная миграция нейтрофилов. Клиническая симптоматика проявляется рецидивирующими бактериальными инфекциями, в анализах отмечается высокий лейкоцитоз с нейтрофилезом, у некоторых пациентов возникают ВЗК-подобные поражения [62]. Поражения слизистой оболочки ротовой полости



(стоматит, гингивит, пародонтит) и параректальной области (ишиоректальные абсцессы) могут возникать при дефиците молекул адгезии лейкоцитов CD11/CD18 [63].

### Аутовоспалительные заболевания

Аутовоспалительные синдромы выделены в отдельную группу иммунодефицитных состояний и характеризуются многообразными клиническими проявлениями в виде системного воспаления, симптоматикой, подобной ревматической, отсутствием инфекционных и аутоиммунных причин [64].

Примером аутовоспалительных синдромов выступает **дефицит мевалонат-киназы** (англ. mevalonate kinase deficiency, MKD) и одна из ее форм **гипер-IgD-синдром** (англ. hyper-IgD syndrome, HIDS), аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене MVK [65]. Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонат-киназы проявляется с раннего возраста клинической симптоматикой в виде рецидивирующих приступов абдоминальных болей с лихорадкой, эпизодами рвоты, диарейным синдромом; течение преимущественно неосложненное [66].

**Синдром, ассоциированный с мутацией TNFRSF1A – гена рецептора I типа фактора некроза опухоли** (англ. tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS), проявляется периодическими эпизодами фебрилитета, болезненными высыпаниями на коже, поражением глаз, интенсивными абдоминальными болями (у 70% пациентов), также могут чередоваться диарея и запоры, у ряда больных возникает желудочно-кишечное кровотечение [67]. Гепатоспленомегалия развивается во время обострения TRAPS, а также при развитии амилоидоза ЖКТ.

### Дифференциальная диагностика

Своевременная диагностика ПИДС, несмотря на внедрение в широкую практику генетических методов исследования, удается лишь у 2/3 пациентов [9]. По нашему мнению, долгий путь к правильному диагнозу и, соответственно, задержка инициации таргетной терапии, основаны на нескольких факторах: увеличении распространенности и заболеваемости как ВЗК, так и ПИДС; появлении первых симптомов и дебюта заболевания в разном возрасте; вариативности клинической картины и наличии легких форм ПИДС; отсутствии настороженности педиатров и других специалистов (эндокринологов, гастроэнтерологов, дерматологов и др.), которые длительное

время могут назначать посиндромную или симптоматическую терапию.

Наиболее ранним этапом диагностики, а также мерой профилактики рождения детей с ПИДС должно быть пренатальное генетическое консультирование в семьях, где ранее выявлены мутации в генах [68].

Следующим ценным шагом к своевременной диагностике ПИДС, на наш взгляд, является тщательный сбор анамнеза при обращении к любым специалистам (не только к педиатрам), учитывая, что клиническая симптоматика может быть вариативна и возникать в разном возрасте. В настоящее время международные общества по изучению иммунодефицитов предлагают использовать критерии вероятности развития ПИДС, когда при наличии хотя бы одного фактора риска пациент должен быть консультирован иммунологом и обследован [10]. Достаточно известны так называемые десять признаков ПИДС, имеющие в своей основе критерии инфекционных проявлений: 1) > 4 отитов в год; 2) > 2 синуситов в год; 3) > 2 пневмоний ежегодно; 4) рецидивирующие абсцессы кожи и других органов; 5) необходимость в антибактериальной терапии, включая внутривенные формы, курсом до 2 месяцев, с минимальным эффектом; 6) рецидивирующие грибковые инфекции; 7) более 2 тяжелых инфекций в год (сепсис, пневмония, менингит и др.); 8) оппортунистические инфекции; 9) снижение массы тела на фоне диарейного синдрома; 10) семейный анамнез младенческих смертей на фоне инфекционных заболеваний, а также диагностированных ПИДС [69].

В то же время необходимо отметить неодинаковую чувствительность вышеприведенных критериев в разном возрасте. В недавней публикации J. A. Bjelas и соавт. представили ретроспективный анализ с оценкой предупреждающих признаков у детей и взрослых с ПИДС и показали, что менее чем у 45% взрослых с ПИДС было выявлено  $\geq 2$  признаков, в то время как диагностическая эффективность была лучше в педиатрической популяции, где обнаружено, что предупреждающие признаки чувствительны на 64% [70].

При проведении дифференциальной диагностики ВЗК и ПИДС важно также оценить следующие факторы: наличие случаев ОРН ВЗК в семье (родители либо более двух кровных родственников), дебют ВЗК в возрасте менее 2 лет; рефрактерная к терапии форма ВЗК, особенно с перианальными проявлениями; поражения кожи (врожденная экзема) и ее придатков (дистрофия



ногтей и заболевания волос), альбинизм, а также нетипичные лабораторные изменения – снижение уровня нейтрофилов, тромбоцитов и иммуноглобулинов в отсутствие лечения иммуносупрессивными препаратами [71].

Первичная лабораторная диагностика ПИДС включает оценку клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, определение уровня иммуноглобулинов А, G и М, оценку уровня поствакцинальных антител. Стоит помнить о том, что рутинные лабораторные методы могут помочь выявить некоторые формы ПИДС. Так, например, стойкая лимфопения (менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) указывает на поражение клеточного звена иммунитета (ТКИН, атипичный ТКИН), эозинофилия может наблюдаться при ПИДС с иммунной дисрегуляцией (ИРЕХ-синдром), тромбоцитопения – при комбинированных ПИДС, ассоциированных с синдромальными проявлениями (синдром Вискотта – Олдрича), аутоиммунная гемолитическая анемия может сопутствовать различным вариантам ПИДС (ИРЕХ-подобный синдром, включая дефицит LRBA и CTLA4, XIAP, ОВИН, синдром Вискотта – Олдрича). При анализе результатов базовых иммунологических исследований важно обращать внимание как на снижение уровня иммуноглобулинов А, G, М (ОВИН, ТКИН, дефицит LRBA и CTLA4, NEMO), так и на повышение уровня иммуноглобулинов М (гипер-IgM, NEMO, активирующая мутация P13KD), иммуноглобулинов D (дефицит мевалонат-киназы) и иммуноглобулинов E (ИРЕХ, синдром Вискотта – Олдрича, синдром Оменна).

Данная первичная лабораторная панель может помочь заподозрить или выявить распространенные формы ПИДС и/или назначить скрининговую иммунограмму, но следует иметь в виду, что отсутствие изменений при скрининге полностью не исключает наличие ПИДС [10].

Дальнейшая расширенная лабораторная диагностика используется для дифференцирования некоторых форм ПИДС. На наш взгляд, наиболее удобен для практических врачей предложенный D. Tegtmeier и соавт. алгоритм дифференциальной диагностики ПИДС у пациентов с ВЗК [8]. В этом алгоритме к специфическим тестам отнесены оценка экспрессии активационных маркеров, определение субпопуляций

T- и B-лимфоцитов, оценка способности нейтрофилов к продукции активных радикалов кислорода, определение количества кольцевых структур TREC (англ. T-cell receptor excision circles) и KREC (англ. kappa-deleting recombination excision circles). Важным этапом диагностики ПИДС считается определение функциональной активности белков (WAS, SAP, XIAP, FOXP3, BTK и др.) и окислительной способности нейтрофилов (хемилюминесценция нейтрофилов, бурст-тест, спонтанный тест с нитросиним тетразолием).

Окончательная диагностика ПИДС проводится путем молекулярно-генетических исследований (метод прямого секвенирования по Сэнгеру, таргетное секвенирование (англ. targeted next-generation sequencing, tNGS), исследование генетических панелей и полноэкзомное секвенирование генома [72]), которые выявляют определенную мутацию одного или нескольких генов.

## Заключение

До настоящего времени при быстром темпе роста заболеваемости и распространенности ВЗК остается проблемой своевременное выявление моногенных форм заболеваний кишечника. Атипичные варианты ПИДС со стертой клинической картиной относятся к группе наиболее сложных для ранней диагностики заболеваний, что, в свою очередь, отодвигает сроки назначения таргетного лечения.

Информированность и настороженность практикующих специалистов, наблюдающих пациентов с ВЗК, помогут выделить больных с вероятным ПИДС и вовремя провести расширенную лабораторную диагностику или молекулярно-генетическое тестирование.

В данном обзоре представлены актуальные сведения об основных клинических вариантах ПИДС, схожих с ВЗК, и этапах дифференциальной диагностики, которые могут быть использованы в клинической практике для индивидуализации диагностического поиска. Необходимы дальнейшие исследования с поиском достоверныхстораживающих признаков у пациентов с ВЗК, что будет способствовать выявлению атипичных вариантов ПИДС и моногенных форм ВЗК, а также подбору эффективной лечебной стратегии. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



## Список литературы / References

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54. doi: 10.3389/fimmu.2011.00054.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res*. 2014;60(1):132–144. doi: 10.1007/s12026-014-8498-z.
- Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741–2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
- Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JJ, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Geary R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanders J, Sans M, Seibold F, Steinhart AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118–1125. doi: 10.1038/ng.717.
- Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhart AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlens TH, Kupcinskas L, Svortoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JJ, Mathew CG, Griffiths AM, Geary R, Ahmad T, Brant SR, Chamailard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annese V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43(3):246–252. doi: 10.1038/ng.764.
- Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory Bowel Disease in Primary Immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):57. doi: 10.1007/s11882-017-0724-z.
- Uhlir HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise 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.
- Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies – Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):412–429. doi: 10.1111/pai.12734.
- Puck JM; SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043.
- Щербина АЮ. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2016;3(1):52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58. [Shcherbina AYU. [Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(1):52–58. Russian. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.]
- Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, Watanabe LA, Marinho AK, Castro AP, Pastorino AC, Silva CA, Ferreira MD, Rizzo LV, Kalil JE, Duarte AJ. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013;33(4):716–724. doi: 10.1007/s10875-013-9865-6.
- Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия*. 2018;(7–8):119–124. doi: 10.18565/therapy.2018.7-8.119-124. [Latsheva EA. [Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis]. *Therapy*. 2018;(7–8):119–124. Russian. doi: 10.18565/therapy.2018.7-8.119-124.]
- Lucas CL, Zhang Y, Venida A, Wang Y, Hughes J, McElwee J, Butrick M, Matthews H, Price S, Bincalana M, Wang X, Richards M, Pozos T, Barlan I, Ozen A, Rao VK, Su HC, Lenardo MJ. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014;211(13):2537–2547. doi: 10.1084/jem.20141759.
- Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol*. 2017;37(5):452–460. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
- Кузьменко НБ, Щербина АЮ. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2017;4(3):51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57. [Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. [Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(3):51–57. Russian. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57.]
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.



18. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, Field M, Grushkin-Lerner L, Pai SY, Bousvaros A, Cho J, Argmann C, Schadt E, McGovern DPB, Mokry M, Nieuwenhuis E, Clevers H, Powrie F, Uhlig H, Klein C, Muise A, Dubinsky M, Snapper SB. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):820–842. doi: 10.1093/ibd/izz259.
19. Шиголева АЕ, Шумилов ПВ, Шумилов АП. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018;97(6):141–146. [Shchigoleva AE, Shumilov PV, Shumilov AP. [Inflammatory bowel diseases with very early onset]. *Pediatrics* n.a. G.N. Speransky. 2018;97(6):141–146. Russian. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146.]
20. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(12):1795–1805. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956.
21. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–1321. doi: 10.1002/ibd.21493.
22. Корниенко ЕА, Крупина АН, Габрусская ТВ, Калинина НМ. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):719–733. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733. [Kornienko EA, Krupina AN, Gabrusskaya TV, Kalinina NM. [Inflammatory bowel disease with a very early onset]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):719–733. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733.]
23. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):63–79. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008.
24. 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.
25. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389–403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
26. Levine AE, Mark D, Smith L, Zheng HB, Suskind DL. Pharmacologic Management of Monogenic and Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):969. doi: 10.3390/pharmaceutics15030969.
27. Chellapandian D, Krueger J, Schechter T, Gassas A, Weitzman S, Naqvi A, Ali M. Successful Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in XIAP Deficiency Using Reduced-Intensity Conditioning. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):355–357. doi: 10.1002/pbc.25756.
28. ЩербакOVA ОВ, Разумовский АЮ, Шумилов ПВ, Ионов АЛ. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(1):7–16. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-7-16. [Shcherbakova OV, Razumovskiy AYU, Shumilov PV, Ionov AL. [The choice of the optimal strategy for treatment of children with Crohn's disease and Crohn-like immunodeficiencies with perianal lesions]. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(1):7–16. Russian. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-7-16.]
29. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3.
30. Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(1):14–19. doi: 10.1111/jpc.13659.
31. 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.
32. Santagata S, Villa A, Sobacchi C, Cortes P, Vezzoni P. The genetic and biochemical basis of Omenn syndrome. *Immunol Rev.* 2000;178:64–74. doi: 10.1034/j.1600-065x.2000.17818.x.
33. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38–59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
34. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637–658. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.009.
35. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011;31(6):968–976. doi: 10.1007/s10875-011-9594-7.
36. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, Kim HM, Park HJ, Pai KS, Son BK, Shin KS, Oh MY, Woo YJ, Yoo Y, Lee KS, Lee KY, Lee CG, Lee JS, Chung EH, Choi EH, Hahn YS, Park HY, Kim JG. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(7):788–793. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.788.
37. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, Nowicki F, Wiczuk-Wiczewska M. The pediatric common variable immunodeficiency – from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1371–1383. doi: 10.1007/s00431-021-04287-6.
38. Усенова ОП, Габдуллина ДМ, Моренко МА, Ковзель ЕФ. Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность. *Клиническая медицина Казахстана.* 2016;1(39):16–19. doi: 10.23950/1812-2892-2016-1-16-19. [Usenova O, Gabdullina D, Morenko M, Kovzel Y. [Primary immunodeficiency: common variable immunodeficiency]. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2016;1(39):16–19. Russian. doi: 10.23950/1812-2892-2016-1-16-19.]
39. Pecoraro A, Nappi L, Crescenzi L, D'Armiento FP, Genovese A, Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):67–76. doi: 10.1007/s10875-017-0461-z.
40. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Сетдикова НХ, Есаулова ДР. Дефицит LRBA: современное представление. *Российский Аллергологический Журнал.* 2020;17(3):50–56. doi: 10.36691/RJA1372. [Latysheva TV, Latysheva EA, Setdikova NK, Esaulova DR. [Modern view on LRBA deficiency]. *Russian Journal of Allergy.* 2020;17(3):50–56. Russian. doi: 10.36691/RJA1372.]
41. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. doi: 10.3389/fimmu.2012.00209.
42. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):589–594. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.003.
43. 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 (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):359–363. doi: 10.1097/MPG.0b013e-3181a15b94.
44. 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):124–131. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.514.
45. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):331–337. doi: 10.1007/s12098-015-2024-8.
46. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: Клинические рекомендации [Интернет]. 60 с. Доступно на: <https://raaci.ru/dat/pdf/KR/PID.pdf>. [Primary immune deficiencies with preferential deficiency of antibody synthesis: clinical guidelines [Internet]. 60 p. Russian. Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/KR/PID.pdf>]
47. Москалец ОВ. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(5):809–813. doi: 10.17750/KMJ2017-809. [Moskalets OV. [Immunoglobulin A and its selective deficiency]. *Kazan Medical Journal.* 2017;98(5):809–813. doi: 10.17750/KMJ2017-809.]
48. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100025. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
49. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, Aghamohammadi A. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 2019;198:19–30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007.
50. Роппельт АА, Юхачева ДВ, Мякова НВ, Смирнова НВ, Скворцова ЮВ, Варламова ТВ, Райкина ЕВ, Абрамов ДС, Уланова НБ, Габруская ТВ, Щербина АЮ. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016;15(1):17–26. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-17-26. [Roppelt AA, Yukhacheva DV, Myakova NV, Smirnova NV, Skvortsova YuV, Varlamova TV, Raikina EV, Abramov DS, Ulanova NB, Gabrusskaya TV, Shcherbina AYU. [X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2 (Review of literature and clinical case reports)]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):17–26. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-17-26.]
51. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol.* 2015;35(4):331–338. doi: 10.1007/s10875-015-0141-9.
52. 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):110–114. doi: 10.1038/nature05257.
53. Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I, Galicier L, Galambrun C, Barlogis V, Bordigoni P, Fourmaintraux A, Hamidou M, Dabadie A, Le Deist F, Haerynck F, Ouachée-Charadin M, Rohrlsch P, Stephan JL, Lenoir C, Rigaud S, Lambert N, Milili M, Schiff C, Chapel H, Picard C, de Saint Basile G, Blanche S, Fischer A, Latour S. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood.* 2011;117(5):1522–1529. doi: 10.1182/blood-2010-07-298372.
54. Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi KI, Joo M, Takahashi Y, Yoshioka S, Kusano H, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):9. doi: 10.1186/s12876-019-0929-9.
55. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel).* 2021;12(3):323. doi: 10.3390/genes12030323.
56. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Res.* 2017;10(2):65–69. doi: 10.14740/gr740w.
57. 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, Grimmacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033–2045. doi: 10.1056/NEJMoa0907206.
58. 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):1028–1035. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300078.
59. 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.
60. 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):128–132. doi: 10.1097/00054725-200105000-00008.
61. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JL, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1. doi: 10.1038/gim.2014.128.
62. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology.* 2001;121(4):958–964. doi: 10.1053/j.gast.2001.28022.
63. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(1):41–49. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.41.
64. Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. *Современная ревматология.* 2015;9(1):48–54. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54. [Shcherbina AYU. [Autoinflammatory diseases: An immunologist's view]. *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):48–54. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.]
65. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, Ravet N. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1597–1600. doi: 10.1093/rheumatology/kem200.
66. Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016;15(1):46–53. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-46-53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, Novichkova GA, Shcherbina AYU. [Experience gained in the treatment of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency)]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):46–53. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-46-53.]
67. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
68. Новичкова ГА, Щербина АЮ, Райкина ЕВ, Мухина АА, Кузьменко НБ, Варламова ТВ, Бриллиантова ВВ. Опыт пренатальной диагностики



- первичных иммунодефицитных состояний. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(3):44–48. [Novichkova GA, Scherbina AY, Raykina EV, Mukhina AA, Kuzmenko NB, Varlamova TV, Brilliantanova V.V. [Experience of prenatal diagnosis of primary immunodeficiency states]. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(3):44–48.]
69. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190–197. doi: 10.1006/clim.1999.4799.
70. Bjelac JA, Yonkof JR, Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. *J Clin Immunol*. 2019;39(1):90–98. doi: 10.1007/s10875-018-0582-z.
71. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerdt T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, Ruemmele FM, Wilson DC, Travis SPL, Griffiths AM, Turner D, Klein C, Muise AM, Russell RK; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):456–473. doi: 10.1097/MPG.0000000000003017.
72. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, Pauly-Hubbard H, Martinez A, Maurer K, Soong J, Rappaport E, Franke A, Keller A, Winter HS, Mamula P, Piccoli D, Artis D, Sonnenberg GF, Daly M, Sullivan KE, Baldassano RN, Devoto M. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1415–1424. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.006.

## Primary immunodeficiency disorders imitating inflammatory bowel diseases: clinical aspects and problems of the differential diagnosis

O.V. Shcherbakova<sup>1</sup>

From the beginning of 2000s, there has been a significant increase in the incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) and primary immunodeficiency disorders (PIDs) in adults and children in many countries around the world. The aim of the review is to summarize the state-of-the-art on diverse clinical types of PIDs with gastrointestinal manifestations and their differential diagnostic algorithms.

Atypical PIDs with “blunted” clinical manifestations are challenging for the timely diagnosis. Some types of PIDs with gastrointestinal involvement are also difficult to differentiate with classical IBDs. Molecular genetic studies have allowed for selection of a specific group of monogenic IBD-like diseases, represented mainly by PIDs. The authors discuss current classification of PIDs and their main clinical types imitating IBD, with important clinical and laboratory aspects. High level of information and awareness of practicing specialists working with IBD patients would be helpful in the selection

of a patient cohort with possible PIDs and in the performance of extended laboratory assessment or referring for genetic tests. Timely diagnosis of PIDs would ensure quick administration of target therapy or hematopoietic stem cell transplantation, which in most cases would allow for the achievement of the disease remission, improvement of quality and duration of life.

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, primary immunodeficiency disorders

**For citation:** Shcherbakova OV. Primary immunodeficiency disorders imitating inflammatory bowel diseases: clinical aspects and problems of the differential diagnosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(8):456–468. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-049.

Received 3 October 2023; revised 15 December 2023; accepted 22 December 2023

**Olga V. Shcherbakova** – MD, PhD, Head of Department of Surgery<sup>1</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-3080>  
✉ Leninskiy prospekt 117–1, Moscow, 119571, Russian Federation. E-mail: [olga-03@yandex.ru](mailto:olga-03@yandex.ru)

### Conflict of interests

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interests related to the publication of this article.

<sup>1</sup> Branch of The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov – Russian Children's Clinical Hospital; Leninskiy prospekt 117–1, Moscow, 119571, Russian Federation