



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.1.010>



Шитикова М.Г.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Врожденные нарушения иммунитета с преимущественной недостаточностью антител: эпидемиология, диагностика, терапия

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.02.2023

Принята: 20.02.2023

Контакты: mshytikova@gmail.com

Резюме

Данная статья посвящена наиболее распространенной группе врожденных нарушений иммунитета. Представлена актуальная общая информация о группе нарушений с преимущественной недостаточностью антител, ее классификация. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Республике Беларусь имеет свои особенности, но не имеет критических отличий от общемировой. Безусловно, уровень выявления пациентов с врожденной недостаточностью антител ниже предполагаемого в связи с низкой настороженностью клиницистов, возможной манифестацией в различном возрасте, вариабельностью клинических проявлений, дорогостоящей молекулярной диагностикой. При этом существует заместительная терапия, которая может сделать инфекционный синдром контролируемым, уменьшить риск осложнений, которые могут приводить впоследствии к нарушению функции органов и систем и инвалидизации пациента, снизить активность аутоиммунной патологии и при этом смягчить иммуносупрессию, снизить вероятность ранней манифестации новообразований и в целом улучшить качество жизни пациента. По возможности предпочтение отдается подкожному иммуноглобулину и индивидуальному подходу к пациенту с получением заместительной терапии на дому. В связи с этим крайне важно привлечь внимание медицинской общественности к данной группе патологий для ранней диагностики и своевременной персонифицированной терапии.

Ключевые слова: врожденные нарушения иммунитета, первичные иммунодефициты, преимущественная недостаточность антител, диагностика, общая вариабельная иммунная недостаточность, селективный дефицит иммуноглобулина А, заместительная терапия иммуноглобулином

Maria G. Shytikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Inborn Errors of Immunity with Predominant Antibody Deficiencies: Epidemiology, Diagnosis, and Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 20.02.2023

Contacts: mshytikova@gmail.com

Abstract

This article is devoted to the most common group of inborn errors of immunity. Current general information about the group of disorders with predominant antibody deficiencies and its classification are presented. The epidemiology of primary immunodeficiency in the Republic of Belarus has its own characteristics, but has no critical differences from the global one. Certainly, screening rates for patients with congenital antibody deficiency are lower than expected, due to clinicians' low alertness, variable age of manifestation, variability of clinical manifestations, and costly molecular diagnostics. Meanwhile, a substitution therapy exists allowing this infectious syndrome to be controllable, reducing risks of complications further leading to organ and system dysfunction and patient disability, decreasing autoimmune pathology activity while mitigating immunosuppression, reducing the possibility of early neoplasm manifestation, and in general improving patient's quality of life. Whenever possible, subcutaneous immunoglobulin and an individualized approach to each patient receiving substitution therapy at home are preferable. Therefore, it is extremely important to draw attention of the medical community to this group of pathologies for early diagnosis and timely personalized therapy.

Keywords: inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, predominant antibody deficiency, diagnosis, Common variable immunodeficiency disorders, selective IgA deficiency, immunoglobulin replacement therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденные нарушения иммунитета (ВНИ) (Inborn errors of immunity (IEI)) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленная генетически детерминированными нарушениями системы иммунитета. Представлены нозологиями с вариабельными иммунопатогенезами и широким спектром нарушений, которые проявляются клинической симптоматикой иммунодефицита в виде повышенной восприимчивости к инфекционным агентам и/или зачастую имеют и другие признаки нарушения иммунной системы в виде аутовоспалительных, аутоиммунных и аллергических реакций, лимфопролиферативных процессов.

Для определения данной разнообразной группы патологий также широко использовался термин «первичные иммунодефициты» (ПИД) (Primary immunodeficiency (PID)).

В МКБ-10 представлены нозологические варианты в различных рубриках, наиболее часто встречающиеся представлены в классе «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (D50-D89). Во время 72-й ассамблеи ВОЗ в 2019 г. была принята МКБ-11, в которой из данного класса выделили группу «Заболевания иммунной системы». Внедрение МКБ-11 – долгосрочная задача, связанная со сложным процессом перехода и адаптации системы здравоохранения на цифровую основу, и может занять достаточно длительный период времени. Рубрики МКБ-10 (принята в 1990 г.), касающиеся заболеваний иммунной системы, на сегодняшний момент не отражают действительного уровня развития иммунологии как науки и практических аспектов в частности, большинство из установленных новых генетических нарушений будут попадать в категорию «Другие иммунодефициты» (D84) или «Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках» (D89).

Ранее предполагалось, что ВНИ являются редкой патологией детского возраста с частотой 1:10 000–1:50 000, а отдельные – еще более редкими, которые проявляются тяжелой инфекционной патологией и имеют крайне высокую летальность. Безусловно, и на сегодняшний момент имеется ряд заболеваний с перечисленными характеристиками, но в связи с ростом информированности медицинского сообщества, усовершенствованием диагностических методов, развитием иммунологии и генетики (как фундаментальных наук, так и практической части) меняется взгляд на ВНИ. Выявляются «мягкие» варианты тяжелых форм, регистрируются нозологические формы с аутоиммунным и аутовоспалительным патогенезом, возрастает регистрация ВНИ, манифестирующих во взрослом возрасте. В результате развития генетического анализа, в частности с развитием технологии секвенирования ДНК следующего поколения (NGS), неуклонно растет количество выявляемых мутаций, отвечающих за развитие ВНИ, при этом, предположительно, частота встречаемости этих состояний будет определяться как 1:1000–1:5000 [1].

В связи с высокой динамикой развития иммунологии и генетики появилась необходимость классификации заболеваний иммунной системы, обусловленных генетическими нарушениями. На сегодняшний момент этими вопросами активно занимается медицинское сообщество. Под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) еще в 1973 г. для описания и классификации типов первичных иммунных дефектов у людей был создан Комитет по первичным иммунодефицитам (Primary Immunodeficiencies Committee). Классификация этих заболеваний, признанных в то время, была опубликована в отчете [2]. Однако в 1990-х гг. ВОЗ приняла решение сосредоточиться на более распространенных заболеваниях, поэтому Международный союз иммунологических обществ IUIS (International Union of Immunological Societies) согласился взять на себя функции этого комитета, что было официально оформлено на 54-м заседании совета IUIS в Тарей в 2008 г. В феврале 2017 г. этот комитет проголосовал за переименование себя в Комитет по врожденным ошибкам иммунитета (Inborn Errors of Immunity Committee). На сегодняшний момент он является частью IUIS и состоит из экспертов по всем аспектам врожденных нарушений иммунитета и отвечает за разработку Международной классификации ВНИ, основанную на выявляемом генетическом дефекте, которая перерабатывается и дополняется новыми мутациями и нозологиями примерно каждые два года. Классификация в редакции 2019 г. была действующей до октября 2022 г. [3]. В связи с пандемией COVID-19 и из-за

временного смещения вектора нацеленности мировой медицинской и исследовательской работы редакция классификации от 2021 г. представлена не была, однако результаты работы комитета были опубликованы с представлением 26 новых генов с доказанной патогенностью [4]. Классификация представлена в виде таблиц, в которых отображается информация о нозологии, гене, отвечающем за развитие патологии, вариантах наследования, номере OMIM (онлайн-каталог генов человека и генетических нарушений), основных лабораторных изменениях и клинических проявлениях нарушения. На сегодняшний момент версия редакции 2022 г. классификации включает 10 основных групп ВНИ (см. таблицу), где добавлены 55 новых мутаций, 15 из которых были идентифицированы с тщательной проверкой патогенности у единичных пациентов [5].

Как известно, геном человека содержит 1800–2000 генов, которые участвуют в иммунных реакциях [6]. На сегодняшний момент определено 485 генетических дефектов, приводящих к развитию патологий, связанных с нарушением иммунной системы. Гены-кандидаты проходят жесткую систему проверки и должны иметь доказательную базу своей патогенности. Критерии включения могут быть выполнены несколькими способами, например, рецензируемая публикация нескольких случаев от неродственных пациентов, включая подробные иммунологические данные, или небольшого количества случаев, или даже одного случая, для которых также предоставляются убедительные лабораторные/патогенные данные, как правило, из параллельных исследований на животных или модели клеточной культуры.

Существует значительная фенотипическая и клиническая гетерогенность внутри групп пациентов с мутациями в одном и том же гене. Такая гетерогенность обусловлена разнообразием механизмов заболевания (GOF, LOF, доминантно-негативный, гаплоинсуффици), а также различными способами наследования (аутосомно-рецессивный (AR), аутосомно-доминантный (AD), X-сцепленный (XL)). Они могут быть представлены моногенными мутациями зародышевой линии, которые приводят к потере экспрессии или потере функции (LOF (loss-of-function); аморфный/гипоморфный

Классификация врожденных нарушений иммунитета IUIS (2022 г.) Classification of inborn errors of immunity IUIS (2022)

Группа	Название группы
I	Комбинированные иммунодефициты с дефектом клеточного и гуморального звена (Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity)
II	Иммунодефициты, ассоциированные с синдромальной патологией (Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features)
III	Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител (Predominantly antibody deficiencies)
IV	Иммунодефициты с дисрегуляцией (Diseases of immune dysregulation)
V	Количественные и качественные дефекты фагоцитов (Congenital defects of phagocyte number or function)
VI	Дефекты врожденного иммунитета (Defects in intrinsic and innate immunity)
VII	Аутовоспалительные заболевания (Autoinflammatory disorders)
VIII	Дефекты системы комплемента (Complement deficiencies)
IX	Нарушения костного мозга (Bone marrow failure)
X	Фенокопии ПИД (Phenocopies of inborn errors of immunity)

вариант) либо нарушению функции (GOF (gain-of-function); гиперморфный вариант) кодируемого белка [7, 8]. Гетерозиготные поражения могут лежать в основе аутосомно-доминантных признаков по GOF, гаплоидности или отрицательного доминирования. Биаллельные поражения LOF кодируемого белка обычно вызывают аутосомно-рецессивные признаки (редко GOF). X-сцепленные рецессивные признаки чаще возникают из LOF генов на X-хромосоме, в гемизиготном состоянии у мальчиков либо в гомозиготном состоянии у девочек. Редкие X-сцепленные доминантные признаки также могут возникать из вариантов LOF или GOF. Практически все вариации представлены в группе иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью антител.

В группе иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью антител выделяют четыре подгруппы с нозологиями, сходными по иммунопатогенезу:

1. Выраженное снижение всех изотипов сывороточных иммуноглобулинов с глубоким снижением или отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия (13 нозологий, 14 генетических дефектов (2 из них включены в 2022 г.) с различным типом наследования (преобладающее количество – аутосомно-рецессивные, но и X-сцепленные (например, агаммаглобулинемия при мутации в гене BTK) и аутосомно-доминантные; в гене TCF3 нарушения могут наследоваться как в аутосомно-рецессивном, так и аутосомно-доминантном варианте)).
2. Сильное снижение по крайней мере 2 изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или низким количеством В-клеток, фенотипом общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН, CVID).

Группа представлена 23 нозологиями и включает генетически не верифицированный ОВИН и 23 точно установленных генетических дефекта (дефект PI3-киназы дельта (APDS) представлен двумя вариантами, наследуемыми AD: APDS1 (дефект PIK3CD (GOF)) и APDS2 (дефект PIK3R1)). Необходимо отметить, что гетерозиготные варианты изменений в TNFRSF13B были обнаружены у здоровых людей (при других вариантах при наличии клинической симптоматики расценивается как дефицит TACI). Таким образом, такие варианты, вероятно, модифицируют заболевание, а не являются этиологическим фактором.

Данная группа является самой характерной для взрослого населения.

3. Сильное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном IgM и нормальном количестве В-клеток, гипер-IgM-синдромы.

Ранее было охарактеризовано пять типов гипер-IgM-синдромов (HIGM). При этом HIGM 1-го и 3-го типов относятся к комбинированным иммунодефицитам. Остальные к группе ВНИ с преимущественной недостаточностью антител. В настоящее время выделяют 6 генетических вариантов и 6 нозологий гипер-IgM-синдромов (дефицит AID, возникающий в результате дефекта в AICDA, может наследоваться по варианту и AR, и AD). Было опубликовано несколько случаев регистрации нозологий, относящихся к данной подгруппе, у взрослых.

4. Изотипическая или функциональная недостаточность, или дефект легкой цепи с обычно нормальным количеством В-клеток.

Данная подгруппа представлена на текущий момент 9 нозологиями с относительно благоприятным прогнозом клинического течения, в отдельных случаях протекающими бессимптомно. При этом за исключением трех из них (CARD11 GOF (в гене CARD11), дефицит каппа цепей (в гене IGKC), дефект тяжелых цепей Ig (мутации или

делеция 14q32)) точные варианты генетических нарушений пока не установлены [5]. Наиболее часто регистрируемой нозологией данной группы является селективный дефицит IgA (СДА, SIgAD).

Эпидемиология врожденных нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител

Благодаря тесному сотрудничеству, в том числе и международному, в Республике Беларусь для повышения качества комплексной лечебно-диагностической помощи пациентам с нарушениями в иммунной системе создан и активно используется Национальный регистр пациентов с ВНИ (далее – Регистр) [9]. Согласно данным Регистра Республики Беларусь, на начало 2022 г. зарегистрирован 621 пациент. Динамика выявления пациентов с ВНИ в Республике Беларусь и распределение по нозологическим группам представлены на рис. 1 и рис. 2 соответственно.

Ежегодно прирост первичной диагностики ВНИ за последние 5 лет является относительно стабильным и составляет порядка 50–55 пациентов в год. При этом группа ВНИ преимущественно с дефектами антител является наиболее распространенной и составляет 32,5% (n=202) от всех пациентов Регистра. После анализа данных регистров удельный вес выявленных ВНИ преимущественно с дефектами антител составил в странах Азии 41,9%, Океании 77,4%, Африки 22,0%, Европы 53,9%, Америки 56,0%, глобально 51,9% [10]. В связи с этим можно констатировать факт недостаточно активной диагностики данной патологии в Республике Беларусь, в первую очередь среди взрослого населения. Что касается генетической диагностики, абсолютно необходимого этапа для верификации нозологии ВНИ, Республика Беларусь находилась в 2020 г. на первом месте в Европе по количеству генетически подтвержденных диагнозов в Национальном регистре (57,3% от всех зарегистрированных случаев ВНИ в Республике Беларусь) [10]. Несмотря на это, на сегодняшний день только 18,3% пациентов группы ВНИ преимущественно с дефектами антител имеют генетическую верификацию диагноза. Безусловно, нозологии, возникающие вследствие определенной мутации в гене, которую можно определить секвенированием по Сэнгеру, имеют высокие показатели генетической верификации в Регистре. Например, 94,4% пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией (1 пациент умер без генетического подтверждения диагноза), все пациенты с APDS, с дефицитом NFKB1 и NFKB2 имеют генетическое подтверждение. При этом пациенты с ОВИН только в 8,8% случаев, пациенты с СДА не проходили генетическое обследование. Это обусловлено в первую очередь не техническими проблемами, а сложностью в выявлении генетических нарушений при данных заболеваниях, необходимостью проведения в отдельных случаях полногеномного секвенирования.

Самой выявляемой нозологией группы ВНИ преимущественно с дефектами антител в Регистре является СДА (48,0% от группы). По распространенности данной нозологии наша страна схожа с Испанией (36,9% от группы), при этом в японском национальном регистре всего 4%. В регистрах отдельных стран пациенты с СДА не учитываются, в связи со сложностью генетической верификации и достаточно благоприятным прогнозом. В Европе и Южной Америке частота встречаемости колеблется от 1:165 до 1:1500, в среднем 1:500–600 у европейцев, в странах Азии регистрируется реже (в Китае от 1:2295 до 1:5300, в Японии 1:18 500) [9]. Регистрируется СДА у лиц обоего пола примерно с равной частотой в различном возрасте. Семейный

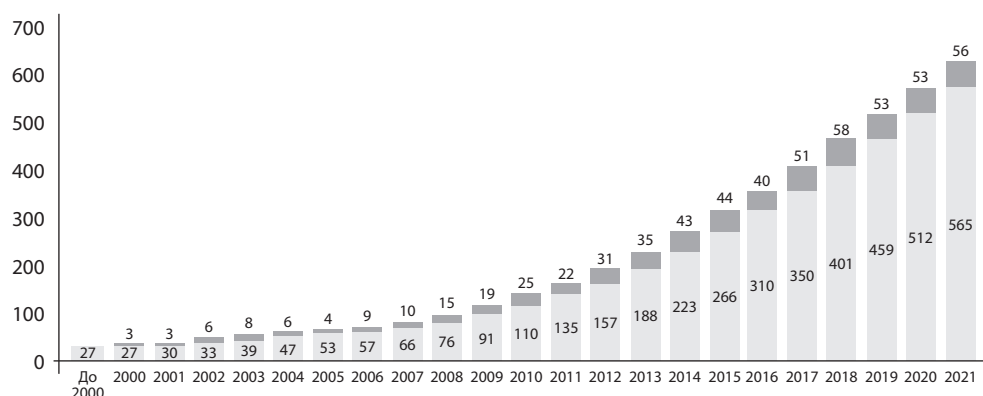


Рис. 1. Динамика выявления пациентов с ВНИ в Республике Беларусь
Fig. 1. Dynamics of detection of patients with IEL in the Republic of Belarus



Рис. 2. Распределение по нозологическим группам пациентов с ВНИ в Регистре Республики Беларусь
Fig. 2. Distribution of patients with IUI by nosological groups in the Register of the Republic of Belarus

анамнез может быть не отягощен, чаще выявляются спорадические случаи. При наследственном генезе регистрируются различные варианты наследования: AR, AD, мультифакториальный, полигенный с неполной экспрессией. В семейном анамнезе могут регистрироваться случаи дефектов антителообразования, в частности ОВИН. У пациентов возможна трансформация СДА в ОВИН, что, безусловно, рассматривается как ухудшение прогноза течения болезни.

Четко ассоциированные мутации с СДА на нынешний момент не установлены, но регистрируются дефекты в генах, ассоциированных с другими ВНИ (в генах, влияющих на клеточный и гуморальный иммунитет (JAK3, RAG1, DCLRE1C, CD27 и LRBA); в генах комбинированных иммунодефицитов с синдромальными признаками (ATM,

NBS1, RAD50, MLH1, DNMT3B, ZBTB24, MEC2, PMS2, RNF168, CHD7, RMRP, DKC1, TINF2, PNP, TTC7 и WAS); в генах, преимущественно ассоциируемых с дефицитом антител (BTK, TACI, TWEAK, MSH6, MSH2, PIK3R1 и CARD11); в генах, связанных с дефектами системы фагоцитоза (RAC2, CYBB, NCF1 и SBDS); в генах, связанных с дисрегуляцией иммунной системы (IFIH1 и XIAP); в генах других врожденных дефектов иммунитета (CXCR4, STAT1 и IL12RB); в гене, связанном с дефицитом комплемента (C3)) [11].

Наиболее часто диагностируется во взрослом возрасте общая варибельная иммунная недостаточность, которая стоит на втором месте по количеству пациентов в группе ПИД преимущественно с дефектами антител в Регистре и составляет 33,7 группы. Гендерное распределение практически равное 1:1,1 (33 женский пол: 35 мужской), по возрастному фактору медиана составила 35,5 года (5; 64). Данное распределение по гендерному и возрастному критериям соответствует данным литературы. Необходимо отметить, что это крайне гетерогенная группа по клинической симптоматике и генетическим вариантам, при этом без необходимой заместительной терапии, приводящая к инвалидизации пациентов, снижению качества и укорочению времени их жизни.

Также негативный прогноз без адекватной терапии могут иметь пациенты с агаммаглобулинемией с X-сцепленным типом наследования (X-Linked Agammaglobulinemia, XLA, болезнь Брутона), и особенно с аутосомным (Autosome Recessive Agammaglobulinemia, ARA). Данная подгруппа ВНИ составляет 10,9% от группы врожденных нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител из Регистра Республики Беларусь. На долю XLA приходится 8,9% (18 пациентов) и 2,0% на долю ARA (4 пациента). У всех пациентов данной подгруппы диагноз был установлен в детском возрасте, что совпадает с мировой практикой. Хотя имеются публикации о единичных случаях выявления агаммаглобулинемии у взрослых, при этом клинические проявления были сходны с ОВИН [12, 13].

Большую долю в регистрах пациенты с XLA составляют в Японии, Китае и Ирландии (18,5%, 29,0% и 21,1% соответственно), что может объясняться, наряду с другими причинами, высокой нацеленностью выявления данной патологии в этих странах и достаточно простой техникой выполнения генетического исследования моногенных форм.

Диагностика врожденных нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся во взрослом возрасте нозологии группы ВНИ с преимущественной недостаточностью антител – СДА и ОВИН.

Время манифестации СДА четко не фиксировано, может наступить как в детском, так и во взрослом возрасте. Клиника манифестации варибельна, не только инфекционным синдромом, но зачастую аутоиммунными и/или аллергическими проявлениями.

Клиническая манифестация ОВИН возможна в любом возрасте – как в младшем детском, в подростковом, так и во взрослом. Наиболее часто ОВИН диагностируется в возрасте 20–40 лет [14].

Спектр клинических проявлений у СДА и ОВИН схож и является крайне варибельным. Наиболее часто регистрируемым синдромом является инфекционный, тяжесть и распространенность которого зависят от степени выраженности иммунной

дисфункции. Инфекционные поражения представлены преимущественно бактериальными инфекциями лор-органов, респираторного и желудочно-кишечного трактов, слизистых глаз, но может выявляться инфекционный процесс и других локализаций. Основным возбудителем, провоцирующим развитие гнойных отитов, конъюнктивитов, синуситов, бронхитов, пневмонии, является *Haemophilus influenza*. Характерными возбудителями респираторных инфекций также могут выступать *S. aureus*, *St. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Одной из особенностей поражения респираторного тракта является формирование бронхоэктазов и пневмофиброза, которые сами способствуют хронизации инфекционного процесса, а также могут впоследствии привести к дыхательной недостаточности и инвалидизации пациента. Поражение желудочно-кишечного тракта чаще проявляется в виде рецидивирующей и хронической диареи, хронического гастрита, возбудителями которых чаще всего выступают *Salmonella*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium enteritis*, *Giardia Lamblia*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus*. Возможно развитие инфекционного поражения опорно-двигательного аппарата, чаще в виде моноартрита. В редких случаях регистрируются бактериальные инфекции мозговых оболочек и сепсис.

Помимо бактериальных инфекций, могут быть вирусные поражения, обусловленные энтеровирусами, вирусами гепатита В и С, герпесвирусами. При этом могут развиваться тяжело протекающие энтеровирусные энцефаломиелиты. Также могут выявляться гематологические нарушения, обусловленные парвовирусом В19, такие как нейтропенический синдром и эритроидная аплазия. В случаях с выраженным иммунодефицитом могут развиваться оппортунистические инфекции, вызванные *Pneumocystis jirovecii*.

Характерным неинфекционным признаком при ОВИН является реактивная периферическая фолликулярная лимфоидная гиперплазия (PHL), которая не встречается при агаммаглобулинемиях. Для PHL характерна лимфаденопатия, развитие спленомегалии, вовлечение в процесс мукозассоциированных тканей (MALT) различных локализаций (GALT в желудочно-кишечном тракте, назофарингеальная локализация – NALT, BALT в бронхолегочной проекции) и обычно сочетается с аутоиммунными цитопениями. При поражении легких используется термин «гранулематозно-лимфоцитарное заболевание легких» (GLILD), выявляющееся у 25–30% пациентов с ОВИН и обладающее прямой корреляцией с плохим прогнозом и летальностью. При этом образуются неказеозные гранулемы, которые нередко носят системный характер с поражением костного мозга, печени, почек, кишечника, кожи. Клиническая картина схожа с саркоидозом, но отсутствует спонтанная регрессия гранул и зачастую отсутствует эффект от глюкокортикоидной терапии. Поражение легочной ткани при PHL может развиваться постепенно, длительное время пациент не будет предъявлять конкретных жалоб, и нарушения могут выявиться как диагностическая находка при проведении компьютерной томографии легких. Характерными признаками будут асимметричные интерстициальные инфильтраты, затемнения по типу «матового стекла», очаги уплотнения паренхимы легкого, бронхоэктазы, могут наблюдаться увеличение внутригрудных лимфатических узлов, уплотнения плевры, ателектазы. Нарушение функции внешнего дыхания постепенно развивается в зависимости от глубины поражения легочной ткани. При поражении кишечника (у 6–10% пациентов) наблюдается нодулярная лимфоидная гиперплазия, схожая при болезни Крона, может выявляться гранулематозное поражение печени и селезенки, в редких случаях

кожи. Для диагностики PHL обязательным является гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала пораженной ткани.

Аутоиммунные заболевания выявляются с высокой частотой у пациентов с ОВИН, могут быть манифестным признаком или единственным клиническим проявлением. Наиболее часто встречаются аутоиммунные цитопении (встречаются у порядка 20% пациентов с ОВИН) – тромбоцитопения и/или гемолитическая анемия. В связи с этим во всех случаях диагноза синдрома Эванса – Фишера необходимо проведение иммунологического обследования для исключения ОВИН. Реже встречается поражение суставов (1–10% пациентов) по типу ревматоидного артрита, чаще в виде симметричного поражения с исходом в костную деструкцию. При этом в связи с нарушением антителообразования уровни ревматоидного и антинуклеарного факторов могут быть в пределах референтных величин. Могут регистрироваться и другие аутоиммунные заболевания и их сочетание.

У пациентов с ОВИН регистрируется повышенная частота обнаружения злокачественных новообразований. Наиболее часто регистрируются неходжкинские лимфомы, аденокарциномы желудка, встречаются лимфомы Ходжкина, рак кишечника, ротовой полости, молочных желез, простаты, яичников, гениталий.

Для диагностики ВНИ данной группы и оценки тяжести клинических проявлений применяются методы рентгенологической, эндоскопической, функциональной и лабораторной диагностики. Рентгенологические и эндоскопические методы помогают визуализировать очаги поражений, в отдельных случаях со специфической картиной поражения, что дает основу для подозрения диагноза и выбора спектра лабораторного обследования для идентификации нарушений функций иммунной системы. Функциональная диагностика важна для оценки степени поражения отдельных органов и систем, что вносит коррекцию в терапевтические мероприятия. Лабораторная диагностика является фундаментом для выяснения причин нарушений. Можно выделить неспецифические лабораторные исследования (для оценки общего состояния, выявления воспалительного процесса, уровня вовлеченности отдельных органов и систем в процесс), к которым можно отнести общий анализ крови, определение биохимических показателей, оценку системы гемостаза, бактериологические или вирусологические исследования и другие. Специфические иммунологические исследования, которые могут установить нарушения в иммунной системе, также можно разделить по информативности для диагностики разных групп ВНИ. Для группы нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител крайне важны следующие: определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов A, M, G, титра изогемагглютининов, определение ответа на вакцинацию по титру поствакцинальных антител, определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии, а также по показаниям определение аутоиммунных антител, онкомаркеров, проведение аллергологического обследования. Обязательным условием для окончательного диагноза ВНИ является молекулярно-генетическое обследование. Для нозологий с точно определенным генетическим дефектом возможно выполнение исследования по Сенгеру, но в большинстве вариантов предпочтительнее использовать NGS.

Отдельно надо отметить, что для данной группы ВНИ при стандартном варианте иммунограммы, выполненной методом проточной цитометрии, могут отсутствовать ярко выраженные изменения. Но при углубленном изучении у пациентов с самым

распространенным вариантом ВНИ у взрослых – ОВИН, часто определяются нарушение формирования В-клеточной памяти со снижением В-переключенных клеток памяти, повышением количества В1-лимфоцитов, функционально незрелых В-клеток, В-лимфоцитов с «аутоиммунным» иммунофенотипом, могут наблюдаться изменения и со стороны Т-лимфоцитов.

Выбор перечня исследований для подтверждения диагноза, безусловно, зависит от клинической симптоматики, возможности лечебного учреждения и квалификации врача-клинициста. На официальном сайте Европейского общества по иммунодефицитам (ESID) опубликованы диагностические критерии ряда нозологий группы нарушений с преимущественной недостаточностью антител (<https://esid.org>).

Лечение врожденных нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител

Тактика терапии в группе нарушений иммунитета с преимущественной недостаточностью антител включает заместительную терапию, адекватную антибактериальную терапию с ротацией препаратов и иммуносупрессивную терапию при показаниях.

Крайне важной является заместительная терапия. На сегодняшний момент существует два возможных варианта – внутривенное введение препарата и подкожное. При этом указывается отдельными исследователями, что эффективность обеих форм сопоставима или подкожная терапия обычно дает более высокие средние уровни IgG в сыворотке, чем те же дозы, вводимые внутривенно, также повышает чувствительность к вакцинопрофилактике [15–19]. Подкожное введение является предпочтительным и в связи с другим рядом преимуществ. В отличие от внутривенного, при подкожном введении минимизируется риск побочных реакций и осложнений, характерных для внутривенного введения, имеется возможность получать терапию на дому без участия медицинского персонала, при этом имеется экономический эффект для системы здравоохранения. Безусловно, необходимо предварительное обучение квалифицированным медицинским персоналом методике подкожного введения иммуноглобулина и предварительное согласие пациента на такой вариант лечения. При этом пациент становится менее зависим от лечебного учреждения, более мобилен и при правильном контроле и своевременном получении препарата в целом при анкетировании пациенты констатируют улучшение качества жизни [20–25]. Существуют исследования, которые доказывают, что ранняя диагностика и затем качественная заместительная терапия, которая начата максимально рано, способствуют снижению эпизодов инфекционных осложнений, более мягкому их течению, снижают нагрузку на учреждения здравоохранения, а также возможно снижение активности аутоиммунных проявлений с коррекцией иммуносупрессивной терапии и предположительным сдвигом вероятности манифестации новообразований по временной шкале в более отдаленные сроки [26–28].

В Республике Беларусь препараты для заместительной терапии являются доступными, но обращает на себя тот факт, что в различных странах имеется разный подход в выборе варианта заместительной терапии, стартовых доз и рекомендуемого целевого уровня IgG. У нас в стране уровень использования внутривенного иммуноглобулина остается достаточно высоким, в то время как в странах с высоким экономическим уровнем (например, Норвегия, Швеция, Бельгия) преобладает назначение

подкожного варианта [29]. Отдельного внимания заслуживает при этом согласование с пациентом варианта предпочтительного способа введения иммуноглобулина с четко прописанной программой обучения и контроля со стороны системы здравоохранения, в случае если пациент выбирает подкожный вариант [26]. Если рассматривать стартовые и поддерживающие дозы у нас и британских коллег, то они сопоставимы, а целевой уровень IgG 7 г/л в Республике Беларусь против 8 г/л для большинства пациентов с ВНИ и в отдельных случаях не менее 10 г/л в Великобритании.

Перечень исследований, тактика терапии для различных уровней специализированной медицинской помощи изложены в клинических протоколах диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, и первичными (врожденными) иммунодефицитами, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 38 от 13 января 2012 г. Для взрослого населения Республики Беларусь разработан и утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 102 от 11 октября 2022 г. Данный протокол вступил в силу с момента его опубликования в декабре 2022 г. С этими документами можно ознакомиться на сайте Министерства здравоохранения (minzdrav.gov.by) или других официальных правовых каналах. Центрами по диагностике и лечению врожденных нарушений иммунитета в Республике Беларусь являются ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (официальные сайты: <https://www.oncology.by> и <https://immunodeficiency.by>) для детского населения и ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (<https://www.rcrm.by>) для взрослых.

Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на большие успехи в диагностике и лечении врожденных нарушений иммунитета в Республике Беларусь, уровень выявления пациентов с преимущественной недостаточностью антител остается недостаточным. К данной проблеме необходимо привлечь внимание как можно большего количества представителей медицинской общественности. Необходимо нацелить врачей на возможность диагностики данной патологии в любой возрастной группе – как среди детей, так и среди взрослых. При подозрении на данную патологию направить в центры, где производят диагностику и лечение ВНИ. И даже в отсутствие генетически верифицированного диагноза при показателях имеется возможность назначения заместительной терапии. Из двух вариантов ее проведения – внутривенная и подкожная форма препарата иммуноглобулина человеческого – предпочтительной является подкожная. При этом выбор в тех случаях, когда это возможно, желательно делать с учетом предпочтений пациента и/или его законных представителей. Необходимо помнить, что качественная своевременная заместительная терапия может сделать инфекционный синдром контролируемым, уменьшить риск осложнений, которые могут привести впоследствии к нарушению функции органов и систем и инвалидизации пациента, снизить активность аутоиммунной патологии и при этом смягчить иммуносупрессию, снизить вероятность ранней манифестации новообразований и в целом улучшить качество жизни пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang Q, Frange P, Blanche S, et al. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:122–133. DOI:10.1016/j.coi.2017.09.002.
2. Cooper M.D., Faulk W. P., Fudenberg H. H, et al. Classification of Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med*. 1973;288:966–967. DOI:10.1056/NEJM197305032881814.
3. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:66–81. DOI:10.1007/s10875-019-00737-x.
4. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol*. 2021;41:666–679. DOI:10.1007/s10875-021-00980-1.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. 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.
6. Fischer A, Rausell A. Primary immunodeficiencies suggest redundancy with in the human immune system. *Sci Immunol*. 2016;1(6). DOI:10.1126/sciimmunol.aah5861.
7. Picard C, Bobby G.H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. DOI:10.1007/s10875-017-0464-9.
8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143. DOI:10.1007/s10875-017-0465-8.
9. Sediva A, Bataneant M, Belevtsev M, et al. Primary immunodeficiencies in Central and Eastern Europe-the power of networking report on the activity of the Jeffrey Modell Foundation Centers Network in Central and Eastern Europe. *Immunol Res*. 2019; 67(4–5):358–367. DOI:10.1007/s12026-019-09093-9.
10. Abolhassani H, Azizic G, Sharifia L, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. 2020;16(7):717–732. DOI:10.1080/1744666X.2020.1801422
11. Prodeus A.P. Selective deficiency of immunoglobulin A in the practice of a pediatrician. *Pediatrician's practice*. 2020;4:13–20.
12. West J.B., Govender P. Diagnosis of X-Linked Agammaglobulinemia (XLA) in an Adult with a Novel Mutation of the BTK Gene and the Cost-Benefit of IVIG in Preventing Deterioration of Pulmonary Function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):AB92. DOI:10.1016/j.jaci.2014.12.1233.
13. Bulley, Sean R et al. Newly diagnosed X-linked agammaglobulinemia (XLA), bruton's tyrosine kinase (Btk) mutation, in a 39 year-old male. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(1): S188.
14. Kondratenko I.V., Bologov A.A. *Primary immunodeficiency*. Moscow: IndexMed Media; 2020. (In Russian)
15. Bezrodnik L., Raccio A.G., Belardinelli G., et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol*. 2013;33:1216–1238. DOI:10.1007/s10875-013-9916-z.
16. Pac M., Bernatowska E. Clinical immunology Polish experience with immunoglobulin replacement treatment by subcutaneous infusion. *Central European Journal of Immunology*. 2005;30(3):3–4.
17. Shapiro R.S. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24: 49–53. DOI:10.1111/pai.12026
18. Knutsen A.P., Leiva L.E., Caruthers C., et al. Streptococcus pneumoniae antibody titres in patients with primary antibody deficiency receiving intravenous immunoglobulin (IVIG) compared to subcutaneous immunoglobulin (SCIG). *Clin Exp Immunol*. 2015;182:51–57. DOI:10.1111/cei.12665
19. Abghari P.F., Poowuttikul P., Secord E. Pneumococcal antibody titers: a comparison of patients receiving intravenous immunoglobulin versus subcutaneous immunoglobulin. *Glob Pediatr Health*. 2017;4. DOI:10.1177/2333794X16689639
20. Anderson C.R., Olson J.A. Correlation of weight-based i.v. immune globulin doses with changes in serum immunoglobulin G levels. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:285–294. DOI:10.2146/ajhp140171
21. Hoffmann F., Grimbacher B., Thiel J., et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur J Med Res*. 2010;15:238–245. DOI: 10.1186/2047-783x-15-6-238.
22. Gardulf A., Nicolay U., Math D., et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:936–942. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.06.053.
23. Reid B., Pires L. Home gammaglobulin therapy: a patient survey of intravenous and subcutaneous options in Canada. *LymphoSign Journal*. 2014;1:27–37. DOI:10.14785/lpsn-2014-000
24. Zuizewind C.A., van Kessel P, Kramer C.M., et al. Home-Based Treatment with immunoglobulins: an evaluation from the perspective of patients and healthcare professionals. *J Clin Immunol*. 2018;38: 876–885. DOI: 10.1007/s10875-018-0566-z
25. Uglova T.A. Effectiveness of substitution therapy with immunoglobulin preparations for subcutaneous administration in children with primary immunodeficiency. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2016;2(1):128–135.
26. Grigoriadou S., Clubbe R., Garcez T., et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and Experimental Immunology*. 2022;210:1–13. DOI:10.1093/cei/uxac070.
27. Alsina L., Montoro B., Moral Moral P, et al. Cost-minimization analysis of immunoglobulin treatment of primary immunodeficiency diseases in Spain. *The European Journal of Health Economics*. 2022;23(3):551–558. DOI: 10.1007/s10198-021-01378-x.
28. Perraudin C., Bourdin A., Berger J, et al. Switching Patients With Primary Antibody Deficiencies to Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin: Economic Evaluation of An Interprofessional Drug Therapy Management Program. *Value Health*. 2014;17(7):A424. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.1055.
29. Šedivá A., Chapel H., Gardulf A. Europe Immunoglobulin Map. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;178(S1):141–143. DOI:10.1111/cei.12546.