

Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики

О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, М.Л. Каракина², В.В. Наумова^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Р.К. Калматов³, Р. Ажимаматова³, И.Д. Исмаилов³

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

³ Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331

Резюме

Введение. Проблема заболеваний легких у пациентов с первичными дефектами антителообразования недостаточно исследована, особенно в зависимости от климатогеографических и демографических условий реальной клинической практики.

Цель. Исследовать структуру заболеваний легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования на Среднем Урале в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В 2013 г. в Свердловской области создан регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), в котором в настоящее время состоят 209 человек. Основную группу регистра составляют пациенты с дефектами антителообразования (ДА) (n = 143, 68,4%): пациенты с агаммаглобулинемией (АГГ, n = 11), общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН, n = 37), дефицитом PIK3-киназы (n = 3), с селективным дефицитом IgA (СД IgA, n = 92). Диагноз ПИД был установлен на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и European Societies of Immunodeficiencies, в ряде случаев имеет генетическое подтверждение. Для диагностики поражений легких использовали данные анамнеза пациентов, рентгенологические, функциональные, иммунологические исследования.

Результаты. Неоднократные пневмонии наблюдались у всех пациентов с АГГ и ОВИН, особенно в дебюте заболевания. Также регистрировались бронхоэктазы (37,6% пациентов), хроническая обструктивная болезнь легких (70,3%), бронхиальная астма (только у пациентов СД IgA), интерстициальное поражение легких (только у пациентов с ОВИН).

Выводы. На Среднем Урале заболевания легких, особенно пневмонии и бронхоэктазы, являются наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ДА. Исследование уровня IgG, IgM, IgA необходимо у пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью, интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой, при раннем дебюте хронической обструктивной болезни легких без статуса курения.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, первичные дефекты антителообразования, неоднократные пневмонии, бронхоэктазы, уровень иммуноглобулинов

Для цитирования: Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Каракина МЛ, Наумова ВВ, Калматов РК, Ажимаматова Р, Исмаилов ИД. Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики. *Медицинский совет.* 2024;18(20):202–209. <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice

Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Marina L. Karakina², Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Roman K. Kalmatov³, Rakhima Azhimamatova³, Imetkul D. Ismailov³

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

³ Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan

Abstract

Introduction. The problem of lung diseases in patients with primary defects in antibody production has not been sufficiently studied, especially depending on the climatic, geographical and demographic conditions of real clinical practice.

Aim. To study the structure of lung disorders in adult patients with primary antibodies defects in the Middle Urals in real clinical practice.

Materials and methods. Register of adult patients with primary immunodeficiencies (PID) were created in 2013 in the Sverdlovsk region. Now it contains 209 people. The main group of the register is patients with primary antibodies defects (PAD, n = 143, 68.4%: agammaglobulinemia (AGG, n = 11, common variable immune deficiency (CVID, n = 37), PIK3-Kinase deficiency (n = 3),

Selective IgA deficiency (SD IgA, n = 92). The diagnosis of PID was established on the criteria for the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and European Societies of Immunodeficiencies, in some cases it has a genetic confirmation. We used medical history of patients, radiological, functional studies to establish lung lesions. We occurred immunological examination for all PID patients.

Results. Repeated pneumonia were observed in all patients with AGG and CVID, especially in the onset of PID. Patients also had diseases such as bronchiectasis (up to 37.6% of patients), chronic obstructive lung disease (up to 70.3% of patients), bronchial asthma (only SD IgA), interstitial lung disease (only CVID).

Conclusion. According to our data, in the Middle Urals, lung diseases, especially pneumonia and bronchiectasis, are the most common clinical manifestations in patients with DA. Analysis of immunoglobulins' level is necessary in patients with repeated pneumonia, bronchiectasis and interstitial lung disease, bronchial asthma and early onset of chronic obstructive lung disease without smoking status.

Keywords: primary immunodeficiencies, primary antibodies defects, repeated pneumonias, bronchiectasis, immunoglobulin level

For citation: Kovtun OP, Beltyukov EK, Karakina ML, Naumova VV, Kalmatov RK, Azhimamatova R, Ismailov ID. Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice.

Meditsinskiy Sovet. 2024;18(20):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа генетически обусловленных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [1–4]. Врожденные нарушения иммунитета проявляются повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, аутоиммунитету, аутовоспалительным заболеваниям, аллергии и/или злокачественным новообразованиям. Количество известных генетических дефектов, идентифицированных как вызывающие ПИД, в настоящее время составляет около 500 [4]. Заболеваемость ПИД в международных регистрах составляет 11,2 на 100 000 рождений [5], из которых 71% диагностируется в возрасте до 18 лет. Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета достигают около 60% от всех ПИД. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов с дефектами антителообразования варьирует в зависимости от выявленного дефекта: селективный дефицит IgA – 1:300–1:700; общая вариабельная иммунная недостаточность – 1:7 000–1:200 000; X-сцепленная агаммаглобулинемия – 1:50 000–1 000 000. В 80% случаев возраст пациентов к моменту постановки диагноза не превышает 20 лет [6].

В реальной клинической практике первичные иммунодефициты могут встречаться на приеме у любого врача, но чаще у врача-педиатра, терапевта, пульмонолога и аллерголога-иммунолога. Это связано с тем, что клинические проявления бронхолегочной патологии, прежде всего инфекций, – самая частая манифестация ПИД [7, 8]. В отечественной и зарубежной литературе немало указаний на поражения легких у пациентов с ПИД [9–13]. Однако недостаточно данных о климатогеографических и демографических особенностях распространенности ПИД и связанных с врожденной иммунной недостаточностью заболеваний легких. Например, сведения о пациентах с ПИД в Средней Азии единичные, имеются указания о 9 пациентах в Кыргызстане и 6 пациентах в Узбекистане [14, 15]. Большие территории, достаточно

высокая плотность населения, массовые перемещения людей во все исторические периоды в этой географической местности (например, караванная дорога «Великий шелковый путь») делают востребованными исследования проблемы врожденных ошибок иммунитета в этом регионе. Несомненный научный интерес вызывает сопоставление заболеваемости, распространенности поражений легких у пациентов с первичными дефектами антителообразования в контрастных климатогеографических регионах, например Среднего Урала и Средней Азии. В связи с этим **цель** работы – исследование структуры заболеваний легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования на Среднем Урале в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2013 г. в Свердловской области (Средний Урал) создан регистр взрослых пациентов с ПИД, в котором в настоящее время состоят 209 человек (*табл. 1*).

Регистр включает сведения о пациенте, нозологической форме ПИД, дебюте заболевания, семейном анамнезе, об основных клинических и лабораторных симптомах болезни, о проводимой терапии и ее эффективности [7]. Основную группу регистра составляют пациенты с преимущественными дефектами антителообразования (ДА) – 143 человека (68,4%). Группа ДА является самой большой и в регистрах ПИД других регионов Российской Федерации и других стран [9, 16–20].

При ДА часть пациентов нуждается в заместительной терапии иммуноглобулинами. В нашем регистре это больные с агаммаглобулинемией (АГГ, n = 11), и общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН, n = 37), дефицитом PIK3-киназы (n = 3). Другая часть пациентов не нуждается в вышеуказанной терапии, это больные с селективным дефицитом IgA (СД IgA, n = 92).

Диагноз ПИД у наших пациентов был установлен на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и European

- **Таблица 1.** Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами, данные на июнь 2024 г.
- **Table 1.** The Register of adult patients with PID, data for June 2024

Группы ПИД	Нозологии ПИД	Количество пациентов, п		
		всего	мужчины	женщины
I. Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом	ГиперIgE-синдром	5	3	2
	Атаксия-телеангиэктазия	1	1	-
	Синдром Ди Джорджи	2	-	2
	Синдром Вискотта – Олдрича	1	1	-
	Синдром Кабуки	1	1	-
	Синдром Ниймиген	1	-	1
II. Преимущественные дефекты антителообразования	Агаммаглобулинемия	11	10	1
	Общая переменная иммунная недостаточность	37	6	31
	Селективный дефицит IgA	92	48	44
	Дефицит PIK3-киназы	3	1	2
III. Болезни иммунной дисрегуляции	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	1	1	-
	ВАСН2-синдром	1	1	-
IV. Врожденные дефекты фагоцитов и/или их функций	Хроническая гранулематозная болезнь	2	1	1
	Врожденная нейтропения	1	1	-
V. Аутовоспалительные болезни	Средиземноморская лихорадка	5	4	1
	Синдром Маджида	1	-	1
VI. Дефекты комплемента	Наследственный ангионевротический отек	30	8	22
VII. Фенокопии	Синдром Гуда	1	-	1
VIII. Неверифицированный ПИД		13	9	4
Итого		209	96	113

ПИД – первичные иммунодефициты.

Societies of Immunodeficiencies (ESID) [21]. Диагноз у больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией был подтвержден генетически (дефект в гене *ВТК*). Также в регистре состоят пациенты с ОВИН и дефицитом PIK3-киназы, имеющие генетическое подтверждение заболевания.

Для установления поражений легких использовали данные анамнеза больных, прежде всего наличие неоднократных пневмоний в дебюте и в течение заболевания, а также бронхоэктазов, резекций легких. Рентгенография грудной клетки проведена на Axion Luminos (Siemens), спиральная компьютерная томография – на Siemens Somatom 64. Функция внешнего дыхания выполнена на спирографе Erich Jaeger GmbH; определялись: ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ; при этом функциональным подтверждением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) было снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 в результате бронхолитической пробы с 400 мкг сальбутамола.

Во всех группах пациентов проводили иммунологическое обследование с оценкой следующих показателей:

- число основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (количественное и процентное содержание в периферической крови): CD3+, CD4+, CD8+, CD 19+, CD16+, CD56+, HLA-DR;
- уровни иммуноглобулинов G, A, M, E крови;

- показатели фагоцитоза: определение поглотительной и метаболической активности фагоцитов периферической крови, идентификация образования активных форм кислорода лейкоцитами.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA). Уровни сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом турбодиметрии (Cobas Integra 400). Показатели фагоцитоза оценивали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Sigma-Aldrich). Стимулированный НСТ-тест проводился в цельной крови с нейтрофилами, активированными 0,1 мл суспензии латекса с размером частиц 1,5 мкм.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), т.к. распределение отличалось от нормального.

Статистические показатели рассчитаны с помощью программы Statistica для Windows, версия 13.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время средний возраст пациентов с ОВИН составляет 37,4 года (Q1-Q3: 19,2–50,1), пациентов с АГГ – 22,1 года (Q1-Q3: 19,6–29,1), с СД IgA – 24,2 года (Q1-Q3: 18,9–27,4). При этом средний возраст на момент дебюта заболевания у пациентов с ОВИН был 22,1 года (Q1-Q3: 19,4–34,2), у пациентов с АГГ – 3,7 года (Q1-Q3: 1,7–5,1), с дефицитом РІКЗ-киназы – 8,0 года (Q1-Q3: 3,5–11,6), с СД IgA – 10,7 года (Q1-Q3: 7,6–13,4). Таким образом, большинство пациентов с ОВИН выявлены во взрослом возрасте, остальные – в детском и переданы во взрослую практику в 18 лет. Средний период установления диагноза при ОВИН – 12,6 года, при этом наиболее продолжительным был период постановки диагноза в 28 лет, при остальных ДА – до 4 лет.

Проявлениями инфекционного синдрома с поражением легких у наших больных были неоднократные пневмонии, а также бронхоэктазы с формированием бронхоэктатической болезни.

Неоднократные пневмонии в анамнезе встречались у пациентов нашего регистра при всех четырех нозологических формах ДА (табл. 2).

Таким образом, неоднократные пневмонии являются наиболее характерным признаком дебюта и течения АГГ, ОВИН; встречаются в ряде случаев и при других ДА; обязательно требуют консультации иммунолога и проведения иммунологического обследования. При этом пневмонии были разной локализации, отмечались двусторонние поражения. В одном случае пациентка с ОВИН получала лечение по поводу эпизодов пневмонии 8 раз в течение одного года. Антимикробная терапия пневмоний у пациентов с ПИД проводилась согласно клиническим рекомендациям [22]. Средний возраст пациентов с АГГ, имеющих в дебюте клинические проявления в виде неоднократных пневмоний, был 3,2 года (Q1-Q3: 1,9–4,8), больных с ОВИН – 18,8 года (Q1-Q3: 11,7–27,8), с СД IgA – 5,6 года (Q1-Q3: 3,8–19,1). У пациентов с АГГ и ОВИН отмечалось уменьшение частоты пневмоний после установления диагноза ПИД и назначения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

Еще одним частым клиническим проявлением поражений легких у больных с ДА в рамках инфекционного синдрома является бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) и ее обострения (табл. 3).

Наиболее часто наличие бронхоэктазов и БЭБ регистрировалось у больных с АГГ и ОВИН, что может быть связано не только с инфекционным синдромом, но и с сочетанными генетическими дефектами, приводящими к нарушениям строения бронхов [23]. Средний возраст пациентов, у которых впервые были выявлены бронхоэктазы, составил 21,5 года (Q1-Q3: 13,4–28,2) при ОВИН, при АГГ – 8,0 года (Q1-Q3: 5,3–9,6). При СД IgA бронхоэктазы были выявлены в дебюте ДА у больных, имеющих также сопутствующие заболевания: муковисцидоз, сахарный диабет 1-го типа, склеродермию. Средний возраст пациентов составил 6,1 года (Q1-Q3: 3,7–8,5). При дефиците РІКЗ-киназы бронхоэктазы не выявлялись.

● **Таблица 2.** Неоднократные пневмонии в дебюте и в течение заболевания у больных с дефектами антителообразования

● **Table 2.** The repeated pneumonias before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

Нозологическая форма ДА	Дебют заболевания		Течение заболевания	
	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	11	100	9	81,8
ОВИН	37	100	26	70,3
Дефицит РІКЗ-киназы	0	0	1	33,3
СД IgA	23	25	16	17,4

ДА – дефект антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность, СД IgA – селективный дефицит IgA

● **Таблица 3.** Обострения бронхоэктатической болезни в дебюте (до установления диагноза первичного иммунодефицита) и в течение заболевания у пациентов с дефектами антителообразования

● **Table 3.** Exacerbations of bronchiectasis before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

Нозологическая форма ДА	Дебют заболевания		Течение заболевания	
	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	2	18,8	4	36,4
ОВИН	6	16,2	14	37,8
Дефицит РІКЗ-киназы	0	0	0	0
СД IgA	3	3,3	8	8,7

ДА – дефекты антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, СД IgA – селективный дефицит IgA

Локализация бронхоэктазов: одностороннее поражение наблюдалось у 19 пациентов (13,3% от всех больных с ДА), двустороннее – 5 пациентов (3,5%). В основном наблюдалось поражение средней доли правого легкого (n = 17, 11,9% больных с ДА), что отмечено и другими исследователями [24, 25]. У пациентов с АГГ и ОВИН отмечалось увеличение частоты обострений БЭБ после установления диагноза ПИД, что, на наш взгляд, обусловлено улучшением диагностики БЭБ в процессе динамического наблюдения больных ПИД. Наилучшим методом диагностики бронхоэктазов является спиральная компьютерная томография легких (СКТ легких) [13, 24]. Описанные характерные признаки бронхоэктазов при СКТ легких (бронхиальная дилатация, утолщение бронхиальной стенки, отсутствие

сужения и бронхи, видимые ближе 2 см к поверхности плевры) встречались и у наших пациентов [13, 25]. Кроме того, СКТ легких можно использовать для контроля прогрессирования бронхоэктазов. Лобэктомия по поводу бронхоэктазов проведена у 2 больных с ОВИН. Обструктивные нарушения при проведении спирографии были выявлены у всех пациентов, имеющих бронхоэктазы. Таким пациентам назначалась бронхолитическая терапия и постуральный дренаж.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) не укладывается в рамки стандартного инфекционного синдрома, однако проявления данного заболевания имеются у наших пациентов, в т.ч. как следствие (или, возможно, как причина) вышеуказанных неоднократных пневмоний и бронхоэктазов. Развитие ХОБЛ было характерным для больных с АГГ и ОВИН (табл. 4).

Клинико-функциональные проявления ХОБЛ наблюдались у пациентов только с АГГ и ОВИН (n = 33). Все пациенты с ХОБЛ и ДА имели выраженные клинические симптомы: CAT \geq 10, mMRC \geq 2, частые обострения, требовавшие назначения антибактериальной терапии, бронхолитиков, короткого курса системных глюкокортикоидов, респираторной поддержки, кислородотерапии и неоднократных госпитализаций. Назначение стандартной базисной терапии ХОБЛ, в соответствии с клиническими рекомендациями [26], у больных с ДА сопровождалось незначительным улучшением клинико-функциональных показателей, качества жизни и течения заболевания, что отличает пациентов с ХОБЛ в сочетании с ДА от пациентов с ХОБЛ без ДА. Также отличительной чертой у больных с ХОБЛ в сочетании с ДА был ранний дебют заболевания: средний возраст дебюта 27,6 года (Q1-Q3: 15,8–37,9) и отсутствие курения в анамнезе (средней индекс пачка-лет 0,9 года (Q1-Q3: 0,3–1,2)). Необходимо отметить, что тяжелое течение ХОБЛ у больных с ДА ассоциировано с летальными исходами [27].

Согласно современным представлениям, гранулематозно-лимфатическая интерстициальная болезнь легких (ГЛИБЛ) – это отдельная интерстициальная легочная болезнь у пациентов с ОВИН, ассоциированная с лимфатической инфильтрацией и/или образованием гранулем в легких при исключении других причин [28–30]. Важно также заметить, что гранулематозно-лимфатическое воспаление у данных пациентов мультисистемное и может включать

- **Таблица 4.** Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов с дефектами антителообразования
- **Table 4.** Chronic obstructive pulmonary disease in patients with defects in antibody production

Нозологическая форма ДА	Количество пациентов, n	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	7	63,6
ОВИН	26	70,3
Дефицит PIK3-киназы	0	0
СД IgA	0	0

ДА – дефекты антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность, СД IgA – селективный дефицит IgA

поражение других органов. Клиническая картина в большинстве случаев – прогрессирующая дыхательная недостаточность. Основными методами диагностики являются проведение КТ легких, спирография, показатели газового транспорта, бронхоскопия и биопсия легкого, а также подтверждение генетического дефекта ОВИН [28–30]. Мы будем рассматривать интерстициальные поражения легких в рамках пролиферативного синдрома.

В нашем регистре у пяти больных с ОВИН зарегистрированы интерстициальные поражения легких (3,5% от всех пациентов с ДА), которые выявлены не в дебюте заболевания. У всех пяти пациентов поражения интерстициальной легочной ткани сопровождались лимфоаденопатией внутригрудных лимфатических узлов. Пациентам не проводились инвазивные исследования с гистологическим подтверждением вследствие высокого риска инфекций на фоне глубокого дефекта антителообразования. Данные пациенты принимали системные глюкокортикоиды (начальная доза по преднизолону до 40 мг/сут, поддерживающие дозы до 15 мг/сут). Наши сведения аналогичны данным других центров [17, 18, 20].

Проявлением аллергического синдрома с поражением легких была бронхиальная астма (БА) у пациентов с ДА. Симптомы БА отмечали 22 больных с СД IgA (15,4% от всех пациентов с ДА). У данных больных астма протекала легко, с редкой потребностью в короткодействующих бронхолитиках и не требовала базисной терапии. Средний возраст дебюта составил 9,7 года (Q1-Q3: 6,3–13,3). У 14 (63,6%) больных возраст дебюта БА и ДА (в случае СД IgA) совпадал. Данный факт указывает на важность определения уровня иммуноглобулинов при первичной постановке диагноза БА.

Отсутствие поражений легких отмечалось только в дебюте заболевания у 1 пациента с АГГ и у 6 – с ОВИН (0,01 и 0,06% соответственно от всех больных с ДА). Почти четверть пациентов с СД IgA (n = 18, 19,1% от всех больных с ДА) не имели поражений легких ни в дебюте, ни в течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение легких характерно для пациентов с ДА. Такие больные нередко наблюдаются у пульмонолога, однако не обследуются на предмет ПИД и не получают заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами. Описанные пациенты демонстрировали неоднократные пневмонии, наличие бронхоэктазов и БЭБ, интерстициальные болезни легких, ХОБЛ и БА. У некоторых из них время постановки диагноза ДА заняло несколько десятилетий. Вместе с тем исследование уровня иммуноглобулинов А, G, M, E крови – это простой, быстрый и недорогой метод [6]. Необходимо включение определения уровня иммуноглобулинов в план обследования пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью и интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, установленной до 40 лет и без статуса курения, так же как и направление данных пациентов к иммунологу.

Клинический пример

Мужчина 30 лет. В детстве наблюдался по поводу гипоплазии правой почки, в настоящее время снят с учета нефролога. Перенес 30 эпизодов пневмоний разной локализации (до трех раз в год). Обращает на себя внимание семейный анамнез: отец умер в 36 лет; у него были частые бронхолегочные инфекции, бронхоэктазы, цирроз печени. У бабушки и дедушки (со стороны отца) – онкологические заболевания.

Пациенту было проведено иммунологическое обследование: выявлено снижение CD19 клеток до $0,01 \times 10^9$ в литре и снижение уровня иммуноглобулинов всех классов (IgA 0,01 г/л, IgM 0,14 г/л, IgG 3,03 г/л). Анализ крови на ПЦР ВИЧ, гепатиты В и С – отрицательные. КТ легких – без патологии. КТ ППН – катаральные изменения околоносовых пазух (на момент исследования был острый синусит).

Первоначально у больного была заподозрена агаммаглобулинемия, в связи с чем проводилось исследование в гене *ВТК*. Патогенных вариантов не выявлено. Затем пациенту был проведен генетический анализ на определение мутаций генов ОВИН. Выявлена гетерозиготная мутация (с.487С > Т) в гене *IKZF1*. Гетерозиготные мутации в данном гене ассоциированы с ОВИН, тип 13, с аутосомно-доминантным типом наследования (возможна передача от отца). Ген кодирует транскрипционный фактор Ikaros, который является ключевым регулятором лимфоидных клеток на самых ранних этапах лимфопоэза, способствует их дифференцировке и созреванию,

участвует в организации структуры хроматина. Нарушение функции Ikaros, возникающее в результате внутригенных делеций и точечных мутаций, приводит к блоку дифференцировки лимфоидных клеток [31–33].

Данный клинический пример является типичным для больных ОВИН и подчеркивает роль заболеваний легких как маркера первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител.

Выводы

Заболевания легких являются частыми клиническими проявлениями у пациентов с дефектами антителообразования, которые могут быть долго не распознаны из-за отсутствия настороженности врачей в отношении данной патологии. Исследование уровня иммуноглобулинов и направление к иммунологу необходимы у пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью и интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой и при раннем дебюте хронической обструктивной болезни легких без статуса курения. Учитывая недостаточное количество данных о частоте заболеваний легких у больных первичными иммунодефицитами в других районах мира, в частности в Средней Азии, необходим скрининг иммуноглобулинов крови с целью выявления первичных иммунодефицитов и последующей диагностики легочных поражений.

Поступила / Received 30.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 19.09.2024



Список литературы / References

- Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):873–874. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03031-1>.
- Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):145–165. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8689-9>.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186–205.e1–78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni 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(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1028–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>.
- Абрамова ИН, Вахлярская СС, Ильина НИ, Кондратенко ИВ, Кузьменко НБ, Латышева ЕА и др. *Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации.* М.; 2022. 69 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schemata/735_1.
- Каракина МЛ. Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами Свердловской области. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2016;(1):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vsagpx>.
- Karakina ML. The adult patients with primary immunodeficient diseases register of Sverdlovsk region. *Public health and Health Care.* 2016;(1):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vsagpx>.
- Karakina ML, Ponomareva ND. The medical tactics at repeated pneumonias. *Eur Res J.* 2018;52:PA2662. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.pa2662>.
- Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия.* 2018;(7-8):119–124. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
- Latyшева EA. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. *Therapy.* 2018;(7-8):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
- Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА, Аминова ГЭ. Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. *Терапевтический архив.* 2016;(8):127–134. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888127-134>.
- Latyшева TV, Latysheva EA, Martynova IA, Aminova GE. Pulmonary manifestations in adult patients with a defect in humoral immunity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;(8):127–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888127-134>.
- Kasuga K, Nakamoto K, Doi K, Kurokawa N, Saraya T, Ishii H. Chronic pulmonary aspergillosis in a patient with hyper-IgE syndrome. *Respirol Case Rep.* 2021;10(1):e0887. <https://doi.org/10.1002/rcr2.887>.
- Fraz MSA, Moe N, Revheim ME, Stavrinou ML, Durheim MT, Nordøy I et al. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency-Features of CT and ¹⁸F-FDG Positron Emission Tomography/CT in Clinically Progressive Disease. *Front Immunol.* 2021;11:617985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617985>.
- Godoy MC, Vos PM, Cooperberg PL, Lydell CP, Phillips P, Müller NL. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1570–1575. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3482>.
- Maródi L; J Project Study Group. A Rose Amongst the Thorns: the Mission of the J Project in a Conflictual World. *J Clin Immunol.* 2022;42(6):1151–1155. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01285-7>.
- Maródi L. The 10th anniversary of the world primary immunodeficiency week: AJ Project celebration. *Eur J Immunol.* 2021;51:2364–2366. Available at: <https://www.thejpnetwork.com/wp-content/uploads/2020/12/PROOF-2021.pdf>.

16. Belevtsev M, Sharapova S, Guryanova I, Zharankova Y, Aleshkevich S, Polyakova E et al. *Immunodeficiency registry: a report from Belarus (2007-2021) working party 06: PID care in development*. 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/364394662_ABSTRACT_BOOK_WP015_IMMUNODEFICIENCY_REGISTRY_A_REPORT_FROM_BELARUS_2007-2021_WORKING_PARTY_06_PID_CARE_IN_DEVELOPMENT.
17. Сибгатуллина ФИ, Фатхуллина РС. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан. *Практическая медицина*. 2009;(3):46–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>.
Sibgatullina FI, Fatkhullina RS. Primary immunodeficiencies at children in Republic Tatarstan. *Practical Medicine*. 2009;(3):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>.
18. Пищальников АО, Теплова СН, Гиниатуллин РУ. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона. *Аллергология*. 2000;(1): 25–28. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>.
Pischalnikov AYU, Teplova SN, Giniatullin RU. Registry of Primary Immunodeficiencies of the South Ural Region. *Allergologia*. 2000;(1):25–28. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>.
19. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1731–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.020>.
20. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenhaler A, Wuillemin WA et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(1):45–50. <https://doi.org/10.1111/cei.12661>.
21. Scheible R, Rusch S, Guzman D, Mahlaoui N, Ehl S, Kindle G. The NEW ESID online database network. *Bioinformatics*. 2019;35(24):5367–5369. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz525>.
22. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 133 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
23. Karakina M., Tsaur G, Tuzankina I, Beltukov E. Are non-cystic fibrosis bronchiectasis a result of primary antibody deficiency? *Eur Respir J*. 2015;46(Suppl. 59):PA1099. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.pa1099>.
24. Cereser L, Girometti R, d'Angelo P, De Carli M, De Pellegrin A, Zuiani C. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin Radiol*. 2017;72(7):534–542. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.018>.
25. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):669–675. <https://doi.org/10.1002/ppul.21036>.
26. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации*. М.; 2021. 91 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
27. Tangye SG; COVID Human Genetic Effort consortium. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818–831. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.010>.
28. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>.
29. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):503–509. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642c47>.
30. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, Aghamohammadi A. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):213–224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>.
31. Ameratunga R, Edwards ESJ, Lehnert K, Leung E, Woon ST, Lea E et al. The Rapidly Expanding Genetic Spectrum of Common Variable Immunodeficiency-Like Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1646–1664. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.048>.
32. Kuehn HS, Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. IKAROS-Associated Diseases in 2020: Genotypes, Phenotypes, and Outcomes in Primary Immune Deficiency/Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00936-x>.
33. Eskandarian Z, Fliegau M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, Smulski CR et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00568>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Концепция и дизайн исследования – М.Л. Каракина, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун
 Написание текста – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
 Сбор и обработка материала – М.Л. Каракина, В.В. Наумова
 Обзор литературы – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
 Анализ материала – В.В. Наумова, Р. Ажимаматова
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Р.К. Калматов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, Р.К. Калматов

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Study concept and design – Marina L. Karakina, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun
 Text development – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
 Collection and processing of material – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova
 Literature review – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
 Material analysis – Veronika V. Naumova, Rakhima Azhimamatova, Marina L. Karakina
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Roman K. Kalmatov
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Roman K. Kalmatov

Информация об авторах:

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Уральского государственного медицинского университета; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru
Каракина Марина Леонидовна, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Свердловская областная больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <http://orcid.org/0009-0009-7085-2085>; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Калматов Роман Калматович, д.м.н., профессор, декан международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Рахима Ажимаматова, преподаватель международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Исмаилов Иметкуль Джаныбаевич, к.м.н., заместитель декана международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg

Information about the authors:

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of the Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; 3, Repin St., Ekaterinburg, Russia, 620028; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Evgeny K. Belyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Marina L. Karakina, Dr. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; <http://orcid.org/0009-0009-7085-2085>; mkarakina@gmail.com

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Roman K. Kalmatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Rakhima Azhimamatova, Teacher of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Imetkul D. Ismailov, Cand. Sci. (Med.), Vice Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg