

ГЛАВА 10. ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Б.А. Черняк, И.И. Воржева

CHAPTER 10. AIRWAY CONDITIONS ASSOCIATED WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Boris A. Cherniak, Irina I. Vorzheva

В физиологии и патологии органов дыхания состояние иммунитета играет чрезвычайно важную роль. Иммунитет (лат. *immunitas* — освобождение) — это способность организма обеспечить иммунный гомеостаз или, иначе говоря, свою биологическую индивидуальность путем распознавания и элиминации живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности, обозначаемых как антигены [1]. Хорошо известна роль иммунной системы в защите организма от инфекционных агентов (бактерий, вирусов, грибов и др.). Не меньшее значение имеет иммунный ответ и на внутреннюю агрессию, ассоциируемую с эндо- и аутоантигенами собственных клеток организма, которые могут изменяться под влиянием вирусов, ксенобиотиков, в результате мутаций и т. д. В целом же иммунный ответ осуществляется в рамках совокупной функции лимфатической системы.

Традиционно выделяют *врожденный* (неспецифический, естественный, природный) и *адаптивный* (специфический, приобретенный) виды иммунитета. Основными механизмами врожденного иммунитета являются фагоцитоз и воспаление, адаптивный же базируется на способности лимфоцитов распознавать чужеродные макромолекулы и реагировать на них либо непосредственно, либо выработкой специфических антител. Для функционирования неспецифического иммунитета не требуется предварительный контакт с антигенами и формирование иммунологической памяти, поэтому происходит немедленный или очень быстрый ответ на внедрение чужеродного агента. Врожденный иммунитет распознает главным образом широко распространенные молекулярные конфигурации («образы»), а не антиген, специфичный для одного организма или клетки. Основные компоненты врожденного иммунитета — фагоцитарные клетки (моноциты, макрофаги), полиморфно-ядерные лейкоциты, врожденные лимфоидные клетки (например, естественные киллеры), система комплемента, эндогенные пептиды и интерфероны (IFN).

Специфическому иммунитету требуется предварительный контакт с антигенами, поэтому необходимо время для развития реакции после первичной

встречи с новым агентом (возбудителем заболевания, белком-аллергеном, гаптенем и пр.). Иммунная система запоминает предшествующие контакты и является антиген-специфичной. При повторном или продолжающемся воздействии антигенов после активации клеток адаптивного иммунитета следует быстрый ответ. Основные компоненты приобретенного иммунитета — В-лимфоциты (В-клетки) и Т-лимфоциты (Т-клетки). Приобретенный иммунитет включает гуморальное и клеточное звено. Конечный результат гуморального иммунитета обеспечивается В-клеточным ответом, когда В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, секретирующие растворимые антиген-специфические антитела. Клеточный иммунитет функционирует благодаря различным реакциям, которые детерминированы Т-лимфоцитами. Оба вида иммунитета (врожденный и приобретенный) постоянно и очень тесно взаимодействуют как при реализации нормального иммунного ответа, так и при иммунопатологии.

Определение и классификация эпидемиология первичных иммунодефицитов

В последние годы понятие и терминология первичных иммунодефицитов (ПИД) претерпели важные изменения. В соответствии с современным определением Комитета экспертов Международного союза иммунологических обществ под ПИД понимают группу врожденных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [2]. ПИД связаны с генетическими дефектами обоих видов иммунитета, как врожденного, так и адаптивного, одного или нескольких компонентов этой сложной системы: клеточного и гуморального звена, фагоцитоза, комплемента и др. К ПИД относят лишь случаи стойкого нарушения эффекторной функции поврежденного звена, характеризующиеся стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками.

Долгое время считалось, что иммунопатологические проявления подразделяются на иммунодефици-

ты и опухоли (неадекватная защита против инфекционных патогенов и мутировавших клеток), а также состояния, обусловленные гиперактивацией иммунной системы (аутоиммунитет, аллергия и аутовоспаление). При этом аутоиммунитет и аллергия связаны с антиген-зависимым воспалением, в первом случае в ответ на аутоантигены, во втором — при поступлении экзогенных антигенов (аллергенов). Аутовоспаление является антиген-независимым самоподдерживающимся процессом. К настоящему времени накопилось большое количество научных и клинических данных о том, что эти иммунопатологические состояния могут сочетаться в разных вариантах и комбинациях. Как следствие, появилось определение «врожденные ошибки иммунитета» (*inborn errors of immunity*) [2], которым все чаще стали заменять ПИД. Дефиниция «врожденные ошибки (нарушения) иммунитета» была предложена, чтобы отразить более широкий спектр дефектных иммунных процессов и охватить все группы заболеваний с первичной иммунной дисрегуляцией, лимфопролиферацией, опухолевой предрасположенностью, аутоиммунными и аутовоспалительными синдромами, наряду с неполноценной защитой от инфекционных агентов [3, 4]. В то же время в отечественных клинических рекомендациях [5], а также во многих научных публикациях понятие ПИД используется наряду с определением «врожденные ошибки иммунитета» [6, 7].

Успехи в открытии генетических причин наследственных иммунологических болезней позволили значительно углубить понимание молекулярных и клеточных механизмов их патогенеза и тем самым расширить знания о природе патологии, что улучшило диагностику и терапию этих заболеваний. По данным на 2022 г., подтверждены 485 вариантов генетических дефектов при ПИД, а также раскрыта моногенная природа ряда иммунопатологических заболеваний, что позволило отнести их к «врожденным ошибкам иммунитета». В настоящее время в рамках врожденных нарушений иммунитета выделяют 10 групп [8] (табл. 1). Следует отметить, что количество групп и определенных ПИД не является постоянной величиной, и классификация годы претерпевает изменения по мере описания новых генетических вариантов.

Эпидемиология первичных иммунодефицитов

Единственным методом изучения эпидемиологии ПИД во всем мире является ведение региональных, национальных и наднациональных регистров, позволяющих анализировать распространенность, выявляемость, возрастную и нозологическую структуру, а также ряд других важных показателей при врожденных иммунодефицитах [9–11]. Недавно опубликованный глобальный систематический обзор регистров ПИД, охватывающий 80 стран

Таблица 1. Классификация врожденных ошибок иммунитета

Группа	Отдельные варианты
1. Комбинированные иммунодефициты, в т. ч. с преимущественно Т-клеточными дефектами	Тяжелый комбинированный иммунодефицит; X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит; преимущественно Т-клеточный иммунодефицит
2. Комбинированные иммунодефициты с синдромными признаками	Синдром Вискотта–Олдрича; атаксия-телеангиэктазия; синдром гипер-IgE; синдром Ниймеген; синдром Ди Джорджи
3. Преимущественно дефекты антител	Селективный дефицит IgA; ОВИН; дефицит подклассов IgG; X-сцепленная агаммаглобулинемия; синдром гипер-IgM
4. Заболевания иммунной дисрегуляции	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; синдром Чедиака–Хигаси; IPEX; дефицит CTLA-4
5. Дефекты фагоцитоза	X-сцепленная ХГБ; синдром Швахмана–Даймонда; дефицит адгезии лейкоцитов; вариант легочного альвеолярного протеиноза (мутации в генах <i>CSF2RA</i> и <i>CSFR2B</i> альвеолярных макрофагов)
6. Дефекты врожденного иммунитета	Дефицит сигнальных путей TLR с повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям; кожно-слизистый кандидоз; рецидивирующий гнойный гидраденит; дефицит STAT1, проявляющийся тяжелыми вирусными инфекциями
7. Аутовоспалительные синдромы	Интерферопатия; семейная средиземноморская лихорадка; семейные холодовые аутовоспалительные синдромы
8. Дефекты комплемента	Подверженность инфекции инкапсулированными микроорганизмами; наследственный ангиоотек; атипичный гемолитико-уремический синдром
9. Недостаточность костного мозга	Анемия Фанкони, синдром атаксии-панцитопении
10. Фенокопии врожденных нарушений иммунитета – связаны с соматическими мутациями	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; гиперэозинофильный синдром, вызванный соматическими мутациями в <i>STAT5b</i> ; приобретенный ангиоотек; синдром Гуда (тимомы с гипогаммаглобулинемией)

Примечание: ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность; Ig – иммуноглобулин; IPEX – иммунодефицит, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленные; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь; TLR – *Toll*-подобные рецепторы; STAT – сигнальный белок и активатор транскрипции (*signal transducer and activator of transcription*); CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*).

и включающий 104 614 пациентов [9], продемонстрировал очень широкий диапазон показателей распространенности этой иммунопатологии в различных регионах мира от $< 0,5 : 100$ тыс. чел. до $> 15 : 100$ тыс. чел. По данным национальных регистров, в европейских странах наиболее часто отмечается распространенность ПИД от 3–5 до 5–10 : 100 тыс. чел. с преобладанием гуморальных дефектов, занимающих в структуре врожденных иммунодефицитов до 40–70%. Наиболее высокая частота ПИД зарегистрирована в Северной (Исландия) и Восточной (Польша) Европе – $18,0 : 100$ тыс. и $10,6 : 100$ тыс. чел. соответственно [9]. Высокую вариативность показателей распространенности ПИД в мире авторы исследования связывают с различными факторами, включая такие как этнические, социальные и географические особенности, уровень здравоохранения и клинико-лабораторные критерии диагностики. В качестве одного из определяющих факторов низких показателей распространенности ПИД отмечается гиподиагностика заболевания.

В Российской Федерации регистр врожденных иммунодефицитов, созданный по инициативе Национальной ассоциации экспертов в области ПИД, ведется на федеральном уровне с 2017 г. На основе анализа данных 2 472 пациентов (1 508 детей [61%] и 964 взрослых [39%]), внесенных в регистр до 01.07.2019, опубликованы эпидемиологические показатели ПИД в РФ [10, 11]. Согласно представленным результатам, *распространенность* составила в среднем $1,5 : 100$ тыс. населения, что в 5–6 раз ниже по сравнению со странами Европы [9, 11]. Вместе с тем имеют место более чем 10-кратные колебания показателя распространенности по регионам – от $0,3$ до $3,6 : 100$ тыс. чел. Изменения распространенности ПИД по федеральным округам менее значительны: от минимального значения $1,1 : 100$ тыс. в Сибирском федеральном округе до максимального – $2,5 : 100$ тыс. населения в Центральном федеральном округе. *Рождаемость* детей с ПИД в период 2000–2017 гг. незначительно увеличилась – с $4,5$ до $6,9 : 100$ 000 новорожденных (среднее значение – 6), что составляет ежегодную среднюю частоту новорожденных детей с ПИД $1 : 16–17$ тыс. рождений.

Рост *выявляемости* ПИД (отношение впервые установленных случаев к численности населения страны) отмечен в РФ с начала 2010-х гг. и максимально вырос в последние годы, когда этот показатель достиг $0,25 : 100$ тыс. чел. Так как большинство пациентов в регистре представлено детьми, выявляемость ПИД среди них значительно выше, чем в общей популяции. При статистическом анализе только детской когорты регистра частота выявления ПИД у детей составила $1 : 100$ тыс. населения [11]. Внедрение неонатального скрининга ПИД в РФ, начатого в 2023 г., по-видимому, будет способствовать росту этого показателя.

Что касается *нозологической структуры* ПИД, то, по данным регистра, в российской популяции выяв-

лено большинство описанных к настоящему времени форм врожденных иммунодефицитов. Представленные в регистре ПИД характеризуются следующей частотой выявления: гуморальные дефекты – 27%, комбинированные ПИД с синдромальными признаками – 20%, аутовоспалительные заболевания – 12%, дефекты комплемента – 10%, комбинированные ПИД – 8%, дефекты фагоцитоза – 8%, ПИД с иммунной дисрегуляцией – 7%, неуточненные ПИД – 7%, дефекты врожденного иммунитета – наиболее редкие, всего 1% [10].

Демографический состав российского регистра (пациенты в возрасте от 3,5 мес. до 87 лет) позволяет проанализировать возрастные особенности структуры ПИД. У детей 1-го года жизни преобладают комбинированные (25%) и синдромальные (28%) формы ПИД, тогда как с повышением возраста увеличивается доля ПИД с преимущественным дефектом антител, достигая у детей 5–10 лет частоты 27%. К подростковому возрасту появляется значимая доля дефектов комплемента за счет дебюта наследственного ангионевротического отека 1-го и 2-го типа. В подгруппе взрослых пациентов, которым диагноз был поставлен до 18 лет (медиана возраста – 24 года) сохраняется многообразие нозологических форм, сходное с детскими группами, однако до 15% снижается доля пациентов с синдромальными формами. В более старшей группе взрослых пациентов, которым диагноз ПИД был поставлен уже после 18 лет (медиана возраста – 39 лет), преобладали гуморальные дефекты (48%) и дефекты комплемента (47%). Соотношение пациентов женского и мужского пола составило $1,0 : 1,5$; это связано со значимой долей X-сцепленных заболеваний среди всей выборки пациентов [10].

Авторы российского эпидемиологического исследования, как и зарубежные коллеги, делают вывод о значимой гиподиагностике ПИД и длительной временной задержке от появления симптомов до установления диагноза. Так, если за рубежом X-сцепленная агаммаглобулинемия диагностируется в среднем за 1 год, то в РФ на установление того же диагноза требуется в 3 раза больше времени [10]. Полученные результаты, по мнению экспертов, свидетельствуют о важности целевых образовательных программ среди врачей различных специальностей, у которых могут наблюдаться пациенты с ПИД. Для пульмонологов, например, актуальны в первую очередь гуморальные иммунодефициты, включая агаммаглобулинемию и общую вариабельную иммунную недостаточность (ОВИН) [11].

Клинические варианты заболеваний органов дыхания при первичных иммунодефицитах

Наряду с обеспечением жизненно необходимой функции газообмена дыхательная система принимает значительное участие в сохранении иммунного гомеостаза организма, поскольку постоянно

подвергается различным внешнесредовым и эндогенным воздействиям. Легкие — один из ключевых компонентов иммунной системы как в физиологических условиях, так и при патологии. В легких обнаружены различные участники иммунных реакций, включая альвеолярные макрофаги, клетки миелоидного ряда, диффузно расположенные лимфоциты, а также бронхоассоциированную лимфоидную ткань (БАЛТ). Кроме того, резидентные эпителиальные, эндотелиальные и стромальные клетки легких необходимы для осуществления адаптивного и врожденного иммунитета [4, 12].

Респираторная иммунная система не только подвержена ингаляционному воздействию внешней среды, но и реагирует на антигены, поступающие гематогенным путем, поэтому неудивительно, что заболевания легких часто являются проявлением иммунных нарушений. Ранее патология органов дыхания при ПИД рассматривалась преимущественно с позиции рецидивирующей или персистирующей инфекции, однако в настоящее время признается существенным участие и других механизмов повреждения, обусловленных нарушениями иммунорегуляции: аллергических, аутоиммунных, аутовоспалительных, лимфопролиферативных, опухолевых [7]. Следует отметить, что та или иная патология респираторной системы характерна для всех ПИД, однако патогенетические и клинические проявления заболеваний органов дыхания могут различаться в зависимости от возраста пациента, варианта и глубины иммунных нарушений [2–4]. При этом легочные осложнения ПИД вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов.

При ПИД могут вовлекаться все отделы респираторной системы, включая дыхательные пути, интерстиций и альвеолярное пространство, легочные сосуды и плевральную полость [4].

Паттерны с вовлечением бронхиального дерева

При ПИД с высокой восприимчивостью к инфекциям часто встречаются паттерны с вовлечением бронхиального дерева. Рецидивирующее течение инфекционного воспаления в бронхах сопровождается нарушением мукоцилиарного клиренса, обструкцией мелких дыхательных путей, формированием хронического бронхита и бронхоолита, что при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) нередко проявляется феноменом «деревя в почках» (рис. 1.) Нарушение проходимости дыхательных путей может быть следствием облитерирующего бронхоолита (ОБ), наиболее частой причиной которого при ПИД являются вирусные респираторные инфекции, в первую очередь аденовирусные. ОБ описан у пациентов с различными иммунными нарушениями, чаще — при комбинированных ПИД и вариантах с преимущественным дефицитом антител [7]. Возможно также развитие трансплантационного ОБ, в т. ч. вследствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток человека для лечения некоторых

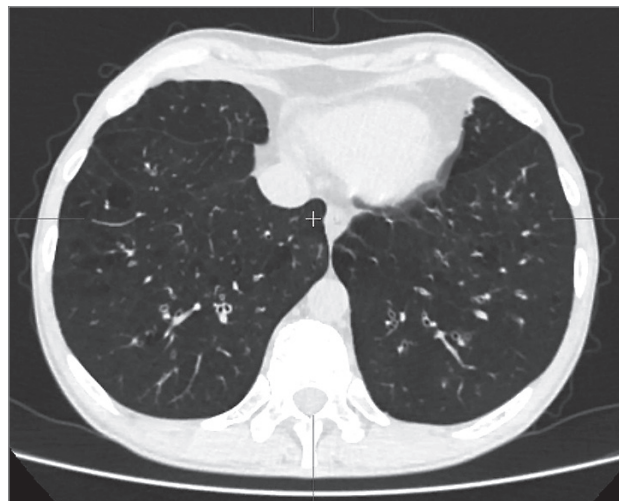


Рис. 1. Облитерирующий бронхоолит при общей вариабельной иммунной недостаточности; аксиальная проекция; 2-сторонние мелкоочаговые уплотнения по типу «деревя в почках», мозаичная картина за счет воздушных ловушек. Компьютерная томография высокого разрешения

ПИД. Клинически ОБ характеризуется необратимым ограничением воздушного потока, что помогает отличить его от бронхиальной астмы (БА). При проведении парной КТВР (на вдохе и выдохе) выявляется инспираторный мозаичный паттерн, экспираторная воздушная ловушка, утолщение бронхиальной стенки. Кроме того, воздушные ловушки, мелкоочаговые уплотнения и симптом «деревя в почках» наблюдаются у части пациентов с ПИД при фолликулярном бронхоолите (ФБ) вследствие перибронхиальной лимфоидной пролиферации.

Персистирующая инфекция дыхательных путей, особенно с выраженным нейтрофильным воспалением, приводит к формированию бронхоэктазов (рис. 2), которые являются характерным признаком



Рис. 2. Рецидивирующая пневмония с 2-сторонними цилиндрическими бронхоэктазами, хронический гнойный риносинусит при общей вариабельной иммунной недостаточности; аксиальная проекция; расширенные бронхи с уплотненными стенками; мелкоочаговые уплотнения по типу «деревя в почках» в области дистальных бронхов. Компьютерная томография высокого разрешения

респираторной патологии при многих вариантах ПИД, однако на первичный дефицит антител при бронхоэктазах приходится ~ 70% от всех форм ПИД [13].

Паттерны интерстициального поражения

При различных вариантах ПИД встречаются интерстициальные паттерны. Они характеризуются диффузными изменениями легочной паренхимы, при описании которых используются такие дефиниции, как «интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ), «интерстициальный пневмонит» и «интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких» (ИЛБЛ). Последняя форма включает ФБ, нодулярную лимфоидную гиперплазию (НЛГ) и лимфоцитарную интерстициальную пневмонию (ЛИП). Эти варианты интерстициальных поражений в наибольшей степени ассоциированы с диффузной инфильтрацией лимфоцитами межальвеолярных перегородок, перибронхиолярной и периваскулярной соединительной ткани. В последние годы дополнительно выделяют вариант гранулематозной лимфоцитарной болезни легких (ГЛИБЛ), для которой типично образование саркоидоподобных гранул не только в легких, но и в экстрапульмональных лимфатических узлах, что делает клиническую картину этого варианта ПИД сходной с саркоидозом. Перечисленные варианты ИЗЛ характерны преимущественно для ОВИН и болезней иммунной дисрегуляции (рис. 3 и 4) [4, 14–16].

При ПИД может также развиваться диффузный фиброз преимущественно в междольковых пере-

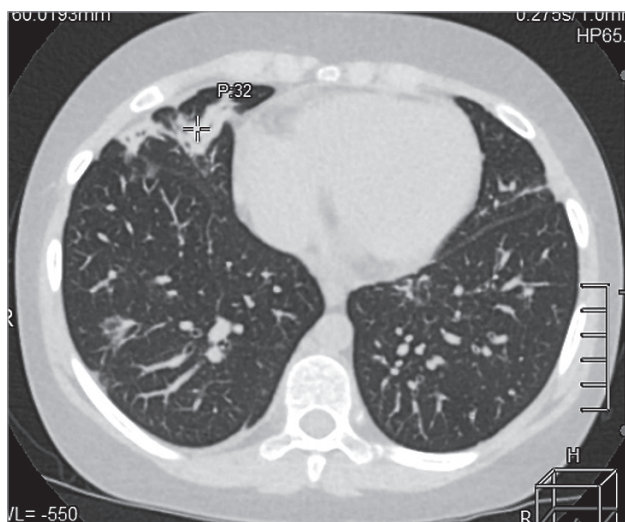


Рис. 3. Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, хронический риносинусит при комбинированном первичном иммунодефиците с иммунной дисрегуляцией (дефект гена *CTLA4*); аксиальная проекция; уплотнение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов; множественные 2-сторонние перибронхиальные очаги; участки уплотнения (консолидаты) легочной ткани. Компьютерная томография высокого разрешения (из архива Шинкаревой В.М. и к. м. н. Павловой Т.Б., ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»)

городках, который относится к распространенной патологии при некоторых комбинированных иммунодефицитах, заболеваниях иммунной дисрегуляции, дефектах фагоцитоза, аутовоспалительных синдромах, при некоторых аномалиях комплемента и синдромах недостаточности костного мозга (например, врожденном дискератозе) [4, 17].

Среди клинических признаков у пациентов с ПИД и ИЗЛ часто отмечаются одышка, тахипноэ, сухие и влажные хрипы или крепитация при аускультации, гипоксемия, а у детей, кроме того, отставание в росте и плохая прибавка в весе. В то же время в ряде случаев ИЛБЛ и ГЛИБЛ изначально могут протекать бессимптомно даже при наличии характерных изменений в легких при инструментальной визуализации.

Изменения, описываемые при КТВР у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ПИД, неспецифичны и включают диффузные нодулярные, ретикулярные или ретикулонодулярные паттерны [4]. Узелковые тени на КТВР легких при данной патологии отражают фолликулярную лимфоцитарную инфильтрацию или образование гранул. Важно отметить, что

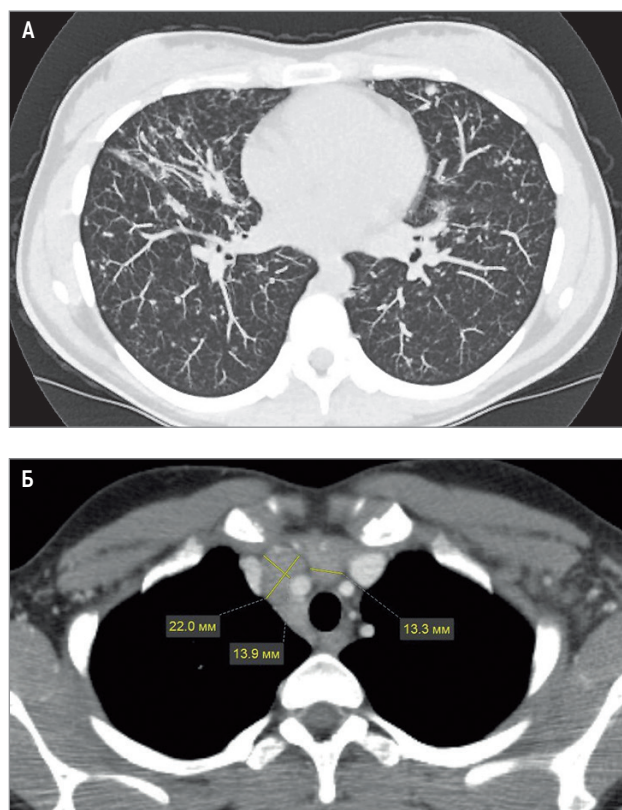


Рис. 4. Гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких при общей вариабельной иммунной недостаточности с медиастинальной лимфаденопатией, лимфаденопатией шейных, подмышечных, паховых, забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов с некротизирующими гранулемами из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, гепатоспленомегалией; аксиальная проекция: А – паренхима легких неравномерной воздушности за счет мелкоочаговых образований различной плотности округлой и неправильной формы размером 2–6 мм; линейные участки уплотнения по типу «матового стекла»; Б – увеличение медиастинальных узлов до 22 мм. Компьютерная томография

злокачественные новообразования (например, лимфомы легких) также могут проявляться узелковыми, узловыми образованиями и должны учитываться при дифференциальной диагностике, в т. ч. потому, что опухоли часто развиваются на фоне ПИД. Ретикулонодулярный паттерн КТВР характерен также для ГЛИБЛ. Ретикулярные изменения могут соответствовать начальным проявлениям фиброза легких, при прогрессировании которого и изменении структуры паренхимы появляются типичные признаки тракционных бронхоэктазов и/или «сотового легкого».

Вовлечение интерстиция и альвеолярного пространства наблюдается при различных вариантах ПИД и обычно характеризуется повышением плотности легочной ткани по типу «матового стекла» различной выраженности или фокальными уплотнениями (консолидацией). Симптом неинтенсивного «матового стекла» присутствует при альвеолярном протеинозе и диффузной альвеолярной геморрагии (ДАГ) – состояниях, связанных с некоторыми вариантами ПИД. Так, легочный альвеолярный протеиноз описан при тяжелом комбинированном иммунодефиците и дефектах фагоцитоза, а ДАГ – при аутовоспалительных синдромах [4, 8, 17]. Симптомы интенсивного «матового стекла» или консолидации в сочетании с симптомом «обратного ободка» (*reverse halo sign*), обусловленные фибробластной или миофибробластной инфильтрацией альвеол (тельца Массона), характерны для организуемой пневмонии (ОП), являющейся нередким вариантом ИЗЛ при ПИД и, в частности, ОВИН [4, 18]. Другие причины симптома «матового стекла» при ПИД включают в себя пневмонию, в т. ч. вызванную оппортунистическими инфекциями, такими как *Pneumocystis jirovecii* или цитомегаловирус.

Плевральный паттерн

Неинфекционное поражение плевры наиболее характерно для аутовоспалительных синдромов, проявляющихся полисерозитом (например, для семейной средиземноморской лихорадки и периодического синдрома, ассоциированного с нарушением экспрессии рецептора фактора некроза опухоли- α), а также для заболеваний иммунной дисрегуляции (в частности, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза). Поскольку висцеральная плевра соединяется с сетью междольковых перегородок, некоторые из этих состояний сопровождаются интерстициальным ретикулярным паттерном при КТВР. Рецидивирующий пневмоторакс, обусловленный разрывом больших кист легких, наблюдается при отдельных очень редких ПИД, например при дефиците белка FNIP1, взаимодействующего с фолликулином. Этот гуморальный ПИД характеризуется глубоким дефицитом В-клеток, агаммаглобулинемией, гипертрофической кардиомиопатией и ИЗЛ с формированием фиброза и булл [4, 8].

Васкулярный паттерн

Сосудистая патология легких при ПИД включает ДАГ и легочную гипертензию (ЛГ). ДАГ наиболее часто ассоциируется с легочным капилляритом. ЛГ обычно связана с нарушением кровообращения в легочных артериях (артериолах), хотя редко может быть обусловлена обструкцией легочных вен. ДАГ и ЛГ у больных с ПИД обычно являются признаками системного васкулита, который встречается при ряде аутовоспалительных синдромов и при некоторых заболеваниях иммунной дисрегуляции [4, 8].

Результаты торакальной визуализации, которые могут быть получены при наиболее часто встречаемых ПИД с помощью КТВР, представлены в табл. 2 [19].

Инфекционный респираторный синдром

Несмотря на фенотипическое многообразие респираторной патологии при врожденных иммунологических нарушениях, инфекционный синдром с вовлечением органов дыхания является одним из наиболее частых клинических проявлений ПИД. Так, при анализе начальных клинических манифестаций среди 16 486 пациентов Европейского регистра ПИД инфекционный синдром был выявлен в 77% случаев [20]. Рецидивирующие инфекции дыхательных путей могут служить первымстораживающим признаком иммунодефицитного состояния. У больных ПИД часто наблюдается инфекционное поражение верхних дыхательных путей и прилежащих к ним зон с развитием хронического синусита, тонзиллита, мастоидита, отита, на фоне которых могут формироваться отдаленные необратимые осложнения (полипозный риносинусит, потеря слуха и др.) с долгосрочными последствиями.

Для инфекционного синдрома при ПИД характерно вовлечение бронхов и легочной паренхимы с развитием хронического бронхита, в т. ч. гнойного, а также бронхоэктазов и пневмоний, которые часто имеют рецидивирующее течение и нередко тяжелые осложнения, такие как абсцессы легких и эмпиема плевры [4, 6, 7]. Наиболее частые респираторные патогены у больных ПИД – бактерии (в первую очередь, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) и вирусы. Кроме того, причинами инфекции могут быть атипичные возбудители (*Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Legionella*), грибы, простейшие и паразиты. Во многих случаях у больных ПИД формируется резистентность к антибактериальной терапии (АБТ), которая чаще отмечается на фоне таких необратимых структурных изменений в легких, как бронхоэктазы и кисты. Среди инфекционных патогенов, устойчивых к антибиотикам (АБ), преобладают *Pseudomonas*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus*. Тяжелые постинфекционные осложнения при ПИД, обуславливающие хроническую легочную патологию, лежат в основе дыхательной недостаточности, которая приводит к летальному исходу [4, 7].

Таблица 2. Результаты торакальной визуализации по данным компьютерной томографии высокого разрешения при некоторых вариантах первичных иммунодефицитов

Варианты ПИД	Участки консолидации	Бронхоэктазы	ГЛИБЛ	ИЗЛ	Лимфома	Тимома	Аплазия тимуса	Врожденные пороки сердца	Эмпиема плевры	Пневматоцеле	ДАГ	Полостные образования
Селективный дефицит IgA	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Агаммаглобулинемия	++	++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
ОВИН	++	++	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-
Синдром гипер-IgM	++	++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Синдром Гуда	++	++	-	+	+	+++	-	-	-	-	-	-
ТКИН	+++	+++	-	++	++	-	++	-	-	-	-	-
Синдром Ди Джорджи	++	+	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-
Синдром гипер-IgE	++	++	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	+++
Атаксия-телеангиэктазия	++	++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
Синдром Вискотта-Олдрича	++	-	-	+	++	-	-	-	-	-	+++	-
ХГБ	++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+++

Примечания: «-» – нехарактерно; «+» – мало характерно; «++» – характерно; «+++» – очень характерно; ПИД – первичные иммунодефициты; Ig – иммуноглобулин; ГЛИБЛ – гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ДАГ – диффузная альвеолярная геморрагия; ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь; ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит.

Одним из ярких примеров роли персистирующей инфекции в постепенном развитии легочной деструкции, рентгенологически проявляющейся в виде множественных пневмоцеле, является синдром гипер-IgE, рассматриваемый в настоящее время как гетерогенная группа комбинированных ПИД. В целом для комбинированных ПИД очень характерны высокая частота, полиэтиологичность инфекционной патологии и ее тяжелое течение. Для ПИД с преимущественным дефицитом антител более типично преобладание бактериальных инфекций [4, 7, 21].

Пациенты с врожденными дефектами фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов) склонны к тяжелым рецидивирующим бактериальным инфекциям и инвазивной грибковой патологии органов дыхания. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – классический пример ПИД из этой группы – может манифестировать рецидивирующими пневмониями и абсцессами. Персистенция инфекции в органах дыхания приводит к хроническим заболеваниям; в дальнейшем вследствие длительного нерегулируемого гранулематозного воспаления у некоторых пациентов развивается легочный фиброз. Основные возбудители у пациентов с ХГБ – *Aspergillus*, *S. aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*, *Serratia marsescens*, *Mycobacteriae tuberculosis* и нетуберкулезные микобактерии [4, 22].

Некоторые ПИД могут проявляться необычно тяжелым течением болезни, вызванной широко распространенными респираторными вирусами (такими как грипп, риновирус, респираторный синцитиальный вирус и др.). Так, подобные случаи описаны

при дефиците STAT1 (*signal transducer and activator of transcription* – сигнального белка и активатора транскрипции) и других дефектах врожденного иммунитета. Кроме того, у части пациентов с жизнеугрожающей пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*), выявлены генетические мутации с потерей функции Toll-подобных рецепторов 3-го типа (TLR3) и нарушением противовирусной активности IFN I типа. В то же время отдельным вариантам ПИД (в частности, ряду аутовоспалительных синдромов) не свойственны инфекции органов дыхания [4].

Диагностика первичных иммунодефицитов при заболеваниях органов дыхания

Хотя большинство проявлений ПИД неспецифичны, эту патологию следует учитывать при дифференциальной диагностике различных заболеваний легких, особенно в случаях бронхоэктазов, ИЗЛ, фиброзирующих и гранулематозных процессов, а также рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей и пневмонии. Идентификация природы этих заболеваний очень важна в плане терапевтических подходов и профилактики прогрессирования патологии органов дыхания у больных ПИД.

Оценка состояния органов дыхания у пациента с подозрением на иммунодефицит (или при уже установленном диагнозе ПИД) начинается с тщательного сбора анамнеза и физикального обследования (табл. 3). История болезни должна содержать сведения о перенесенных инфекциях на протяжении жизни, их тяжести, продолжительности и эффективности антибиотикотерапии. Важны подробные

Таблица 3. Диагностические подходы при подозрении на первичные иммунодефициты у пациентов с заболеваниями органов дыхания (по Gutierrez M.J. et al., 2022 [4]; Клинические рекомендации, 2022 [5], Soler-Palacín P. et al., 2018 [6])

Клинические признаки, позволяющие заподозрить ПИД
<p>Патология органов дыхания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возникновение в раннем возрасте; • рецидивирующие, тяжелые, атипичные или персистирующие респираторные инфекции; • одышка, кашель, необходимость вспомогательной вентиляции в анамнезе; • постоянные разнообразные хрипы, свистящее дыхание, тахипноэ, гипоксемия; • стигмы ХЗЛ (снижение веса; у детей – отставание в росте; изменение ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»); • не объяснимые другими причинами бронхоэктазы или вовлечение паренхимы легких; • раннее возникновение легочной геморрагии
<p>Патология иммунной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • признаки ПИД при неонатальном скрининге; • рецидивирующие, тяжелые, персистирующие или атипичные инфекции; • инфекции, вызванные комменсалами или низковирулентными микроорганизмами; • необъяснимое мультисистемное воспаление; • синдромные признаки, ассоциированные с ПИД; • рождение в кровнородственном браке или семейный анамнез ПИД; • снижение веса, у детей – отставание в росте
Дополнительные методы обследования
<p>Оценка респираторной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • имидж-диагностика: рентгенография органов грудной клетки, КТВР, УЗИ; • легочные функциональные тесты: спирометрия, определение DL_{CO}, бодиплетизмография; • фибробронхоскопия; • БАЛ с применением цитологических и микробиологических исследований; • хлориды пота, оксид азота в выдыхаемом назальном воздухе; • биопсия легких
<p>Оценка иммунной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подсчет числа клеток крови, фенотипирование лимфоцитов; • уровень иммуноглобулинов разных классов, специфический; • антительный ответ; • компоненты комплемента; • фагоцитарная активность лейкоцитов; • маркеры воспаления; • аутоантитела
<p>Генетическое тестирование:</p> <ul style="list-style-type: none"> • использование специфических (таргетных) генетических панелей; • полноэкзомное секвенирование; • полногеномное секвенирование; • определение вариаций числа копий генов; • определение экспрессии генов IFN

Примечание: ПИД – первичные иммунодефициты; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; УЗИ – ультразвуковое исследование; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ХЗЛ – хроническое заболевание легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; IFN – интерферон.

сведения о характере респираторных симптомов: особенностях кашля и мокроты, провоцирующих факторах, наличии свистящего дыхания или одышки. Сроки появления симптомов являются очень важными (например, в неонатальном периоде, после респираторного заболевания или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и др.). В семейном анамнезе существенной информацией являются частые инфекции у родственников, детские злокачественные новообразования, кровнородственные браки, аутоиммунные заболевания в семье и случаи ранней смерти.

При осмотре пациентов следует обращать внимание на наличие дисморфизма, системных или органоспецифических особенностей, ассоциированных

с известными ПИД. Тщательное объективное обследование включает оценку слизистых оболочек носа и рта, периферических лимфатических узлов и других лимфоидных органов. Атрофические вторичные лимфоидные органы, такие как миндалины, наводят на мысль о возможной агаммаглобулинемии. Обнаружение других физических особенностей, в т. ч. ногтевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», необычных черт лица, сыпи или иных поражений кожи (например, «холодных» абсцессов), также помогает в диагностике. В легочное физикальное исследование необходимо включить осмотр и аускультацию, обращая особое внимание на наличие удлиненной фазы выдоха и хрипов, определение сатурации.

Дополнительное обследование позволяет не только выявить определенную патологию органов дыхания при ПИД, но и оценить прогрессирование болезни или ответ на терапию. Как уже отмечалось, визуализация легких (КТВР) необходима для характеристики различных паттернов заболеваний органов дыхания при ПИД. Легочные функциональные тесты должны включать бодиплетизмографию с целью диагностики гиперинфляции, характерной для ОБ или уменьшения объема легких, типичного для ИЗЛ. Спирометрия необходима для распознавания бронхиальной обструкции, ее степени выраженности и обратимости, также требуется оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}).

Помимо визуальной оценки нижних дыхательных путей позволяет бронхоскопия выполнить бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с последующим цитологическим и микробиологическим исследованиями, имеющими важное дифференциально-диагностическое значение [4,7]. В частности, лимфоцитарный профиль БАЛ характерен для ряда ИЗЛ, включая ЛИП, саркоидоз, ОП и гиперчувствительный пневмонит. Специальные гистохимические методы, выявляющие железо, подтверждают признаки альвеолярной геморрагии, импрегнация препаратов серебром улучшает идентификацию грибковой инфекции. Культуральный анализ должен включать рутинное исследование на бактерии, в т. ч. туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии, а также грибы. Кроме того, рекомендуется дополнительный поиск в жидкости БАЛ β -D-глюкана, галактоманнана и антигена *P. jirovecii*: β -D-глюкан является основным компонентом клеточной стенки большинства грибов, а галактоманнан специфичен для *Aspergillus*. При подозрении на инвазивный аспергиллез галактоманнан определяют и в сыворотке. Поиск грибковой, микобактериальной и пневмоцистной инфекции наиболее актуален при комбинированных ПИД, а также при дефектах фагоцитоза и различных нарушениях врожденного иммунитета [4, 6].

Если визуализация проводится до бронхоскопии и обнаруживает локальный процесс, то полезно получение жидкости БАЛ прицельно из очага поражения. Если бронхоскопия и БАЛ не дали диагностического результата, или нет ожидаемого ответа на АБТ, или по данным КТВР имеется картина диффузного легочного заболевания, то можно рассмотреть необходимость биопсии с последующим гистологическим исследованием. Трансбронхиальная биопсия не рекомендуется из-за низкой информативности (недостаточный объем материала для исследования), поэтому предпочтительна видеоторакоскопическая или открытая биопсия, позволяющая получить необходимые морфологические, а при необходимости – иммуноморфологические данные, как правило, верифицирующие характер патологии легких при ПИД. В качестве альтернативы в последние годы

рассматривается метод трансбронхиальной криобиопсии, приближающийся по информативности к открытой и торакоскопической биопсии легких. Однако вопрос о необходимости и выборе метода легочной биопсии должен проводиться в рамках мультидисциплинарного обсуждения с учетом всего комплекса имеющихся клинико-функциональных радиологических и лабораторных данных с участием необходимых специалистов [4, 6, 23, 24].

При обследовании пациентов с патологией органов дыхания при подозрении на ПИД всегда следует иметь в виду и другие заболевания с ранним дебютом. При бронхоэктазах, если не проводился неонатальный скрининг на муковисцидоз (начат в 2006 г.), рекомендуется исследование хлоридов пота, а также исключение первичной цилиарной дискинезии, для чего в качестве скрининговых методов рекомендуется определение оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии [25].

Первоначальное исследование функции иммунной системы

Прежде всего, необходимо определить относительное и абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов периферической крови, провести иммунофенотипирование для оценки относительного и абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также натуральных киллеров, проверить общий уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE). Указанный спектр исследований позволяет выявить комбинированные иммунодефициты и ПИД преимущественно с дефектами антител.

У новорожденных наиболее распространенные ПИД могут быть заподозрены с помощью определения Т-клеточных эксцизионных колец (*T-cell receptor excision circles* – TREC) и каппа-эксцизионных колец (*Kappa-deleting recombination excision circle* – KREC) в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). TREC являются побочным продуктом рекомбинации гена Т-клеточного рецептора, а KREC – В-клеточного. Следовательно, низкий уровень несущих эти молекулы лимфоцитов в периферической крови указывает на Т- и/или В-клеточную лимфопению. С 1 января 2023 г. определение уровней TREC и KREC в РФ введено в национальный неонатальный скрининг (Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 № 2161, Приложение № 15 к Государственной программе РФ «Развитие здравоохранения»).

Для диагностики нарушения синтеза специфических антител применяется тест определения титров антител к двум и более инфекционным агентам до и после вакцинации. В нашей стране с этой целью рекомендуется исследование антител класса G к дифтерийному анатоксину (*Clostridium tetani*), возбудителю менингококка (*Neisseria meningitidis*),

Haemophilus influenzae для оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ [5].

Исследование уровня компонентов комплемента необходимо при диагностике ПИД 8-й группы (табл. 1). Основные оцениваемые показатели: общая гемолитическая способность комплемента (*total hemolytic complement* – СН-50), уровни С3, С4 компонентов комплемента, количество и функция С1-ингибитора. Вспомогательным методом, характеризующим состояние иммунной системы, является определение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов. Однако следует иметь в виду, что функция фагоцитов может снижаться не только при ПИД 5-й группы (табл. 1), но и при вторичных иммунодефицитах, а также при транзиторных иммунных дисфункциях, ассоциированных с различными токсическими воздействиями. Отсюда следует, что результаты этого метода иммунодиагностики необходимо интерпретировать с большой осторожностью в плане постановки диагноза ПИД.

У пациентов с возможным ПИД из группы аутовоспалительных синдромов, а также при предполагаемом развитии аутоиммунной патологии у больных с врожденными нарушениями иммунитета следует определять различные маркеры воспаления и аутоантитела, спектр которых зависит от клинической картины. В обследовании таких пациентов кроме пульмонологов должны участвовать аллергологи-иммунологи, ревматологи, гастроэнтерологи и другие специалисты [5, 8]. При подозрении на моногенный ПИД, когда вышеперечисленные тесты малоэффективны, что нередко наблюдается при дефектах фагоцитоза и врожденного иммунитета, заболеваниях иммунной дисрегуляции, аутовоспалительных синдромах и пр., в диагностике может помочь генетическое тестирование.

Методы генетического тестирования

В последние годы получила признание важная роль генетического тестирования в идентификации молекулярных дефектов, связанных с ПИД. Секвенирование нового поколения (*next generation sequencing* – NGS) включает в себя таргетные (специфические) панели, часто используемые как начальный метод в поиске генетической поломки. Применяя NGS, можно при необходимости секвенировать

весь человеческий геном в течение 1 дня. В зависимости от поставленной цели применяются таргетные панели, полногеномное или полноэкзомное секвенирование [5]. К решению подобных клинических задач привлекаются специалисты по медицинской генетике из хорошо оснащенных лабораторий. Однако, поскольку ПИД включают моногенные и полигенные заболевания (например, ОВИН), генетическое тестирование в диагностике врожденных нарушений иммунитета с поражением легких всегда следует сочетать с тщательной мультидисциплинарной клинической оценкой и стандартными иммунологическими исследованиями.

Лечение первичных иммунодефицитов с поражением органов дыхания

Принципы лечения больных ПИД с поражением органов дыхания включают 2 основных компонента: 1) иммунотропную терапию, которая направлена на ключевое патогенетическое звено заболевания, лежащее в основе его клинических проявлений; 2) минимизацию собственно респираторной патологии, являющейся следствием иммунодефицита [4, 5, 6, 23] (табл. 4).

Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с легочными осложнениями ПИД не менее важен, чем при диагностике этой патологии. Врачи, обладающие опытом лечения ПИД, должны совместно разрабатывать план терапии и ухода за такими пациентами. В идеале это должен быть коллектив разных специалистов, консультирующих пациента. Состав такого многопрофильного коллектива может меняться с учетом потребности пациента и его лечащего врача, а также ресурсов, имеющихся в лечебном учреждении. Помимо врачей – аллергологов-иммунологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенологов, генетиков и патологов, часто необходимо участие врачей-инфекционистов и других клиницистов в зависимости от органоспецифических поражений (например, гастроэнтерологов, гематологов, эндокринологов, неврологов), а в некоторых случаях – онкологов и специалистов по трансплантации костного мозга. Специалисты, курирующие пациента на амбулаторном этапе, – это физиотерапевты, реабилитологи, диетологи и социальные работники. Важна эффективная коммуникация между всеми

Таблица 4. Принципы терапии болезней органов дыхания у больных с первичными иммунодефицитами

Иммунологическое лечение	Респираторное лечение
Заместительная терапия иммуноглобулинами	Улучшение клиренса дыхательных путей (повышающие экспекторацию мукоактивные препараты, физио- и кинезитерапия, постуральный дренаж)
Иммуномодуляторы*	Снижение бактериальной нагрузки (АБТ обострений, системная и местная)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	Ингаляционная терапия (ГКС, бронходилататоры)
Профилактическая АБТ	Болезнь-специфическая терапия (например, GM-CSF при альвеолярном протеинозе)
Другое (например, генная терапия)	

Примечание: * – различные препараты таргетной терапии (например, моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназ и др.); АБТ – антибактериальная терапия; ГКС – глюкокортикостероиды; GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.

врачами, принимающими участие в ведении часто сложных пациентов, страдающих ПИД с респираторной и другой мультиморбидной патологией [6, 26].

Как уже отмечалось, среди всех врожденных нарушений иммунитета значительно преобладают варианты из группы ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. У пациентов, страдающих данными иммунодефицитами, особенно широко представлена разнообразная патология органов дыхания. В связи с этим в следующем разделе отдельно рассматриваются наиболее частые формы гуморальных ПИД.

Патология органов дыхания при первичных иммунодефицитах с преимущественной недостаточностью синтеза антител

Группа ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител включает широкий спектр заболеваний с различной клинической картиной и возрастом появления симптомов, а также с вариабельными изменениями показателей гуморального и клеточного звена: от выраженного снижения всех классов сывороточных Ig (вплоть до неопределяемого уровня и отсутствия В-лимфоцитов) до селективного дефицита антител. По данным Международного союза иммунологических обществ, в 2022 г. эта группа включала 45 вариантов ПИД, как достаточно распространенных, так и очень редких, идентифицированных только в последнее время [8]. Следует подчеркнуть, что при описании данных ПИД в качестве синонима нередко используется понятие гуморальный, или В-клеточный, иммунодефицит.

К наиболее частым ПИД этой группы относят следующие варианты [5, 7, 27]:

- X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона);
- аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия;
- синдром гипер-IgM;
- ОВИН;
- селективный дефицит IgA;
- селективный дефицит IgA с дефицитом подклассов IgG;
- дефицит подклассов IgG;
- дефицит специфических антител;
- транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия.

Ig составляют ~ 20% белков сыворотки и содержат все виды антител, необходимых человеку для защиты от большинства инфекций. Известно, что ИГ играют ключевую роль в антибактериальном иммунитете. Для В-клеточных ПИД характерны рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а также пневмония в результате дефектной иммунной защиты против инкапсулированных бактерий. Кроме того, могут отмечаться инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожи. Преимущественное снижение резистентности к бактериям при гуморальных ПИД отличает этих пациентов от больных с Т-клеточными или комбиниро-

ванными иммунодефицитами, у которых причиной инфекционной заболеваемости кроме «облигатных» патогенов часто служат оппортунистические микроорганизмы. Следует отметить еще несколько важных особенностей ПИД с недостаточностью синтеза антител. Во-первых, повторяющиеся и персистирующие бактериальные инфекции органов дыхания при гуморальных ПИД часто приводят к развитию структурных изменений, таких как бронхоэктазы и пневмофиброз. Кроме того, у этой категории больных не только повышен риск инфекций, но также увеличена частота аутоиммунных заболеваний, лимфопролиферативных процессов и новообразований [4, 6, 7, 14, 27].

В различных отделах респираторной системы преобладают те или иные изотипы ИГ. На уровне дыхательных путей доминируют IgA и IgM, тогда как IgG чаще обнаруживают в альвеолярном пространстве. IgA предотвращает бактериальную адгезию и нейтрализует токсины, а IgM активирует систему комплемента, что позволяет опсонизировать инфекционные антигены. IgG проникает в дыхательные пути и альвеолярное пространство из системного кровотока посредством пассивной диффузии и обеспечивают защиту этих областей от патогенов. У большинства пациентов с гуморальными ПИД системный IgG и локальный IgA отсутствуют или дисфункциональны, а сывороточный IgA компенсирует, по крайней мере частично, дефицит IgG в дыхательных путях [7, 28].

Гуморальные ПИД по лабораторным признакам подразделяют на следующие основные категории: 1) крайне низкие или не определяемые концентрации всех изотипов сывороточных ИГ с выраженным снижением или отсутствием В-клеток (обозначается как агаммаглобулинемия); 2) резкое снижение как минимум 2 изотипов ИГ в сыворотке (обычно IgG и IgA) с нормальным или низким количеством В-клеток (фенотип ОВИН); 3) выраженное снижение сывороточных IgG и IgA с нормальным / повышенным уровнем IgM и нормальным количеством В-клеток (синдром гипер-IgM); 4) дефицит 1 изотипа ИГ с обычно нормальным количеством В-клеток (например, селективный дефицит IgA, или IgM, или подкласса IgG); 5) дефицит специфических антител с нормальным уровнем ИГ и нормальным количеством В-клеток [27].

Развитие гуморальных ПИД опосредовано рядом патофизиологических механизмов. В основе их индукции лежит генетическая аномалия дифференцировки В-клеток на разных этапах: 1) антиген-независимом в костном мозге; 2) антиген-зависимом в В-зонах периферических лимфоидных органов (рис. 5). В результате нарушенной дифференцировки В-лимфоцитов на разных этапах формируются те или иные варианты гуморального ПИД [7, 27].

Наследственная агаммаглобулинемия

Мутации в генах, вовлеченных в развитие и дифференцировку В-клеток в костном мозге,

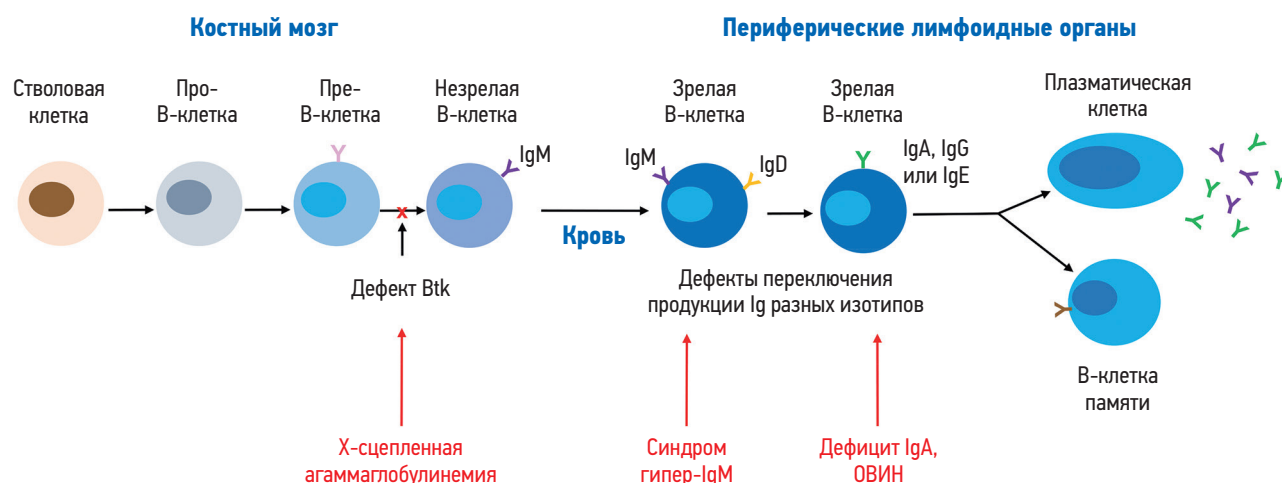


Рис. 5. Упрощенная схема развития и дифференцировки В-клеток с возможными точками формирования различных вариантов гуморальных первичных иммунодефицитов

Примечание: Ig – иммуноглобулин; Vtk – Брутоновская тирозинкиназа (Bruton tyrosine kinase); ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность. Стрелками обозначены контрольные точки развития, в которых нарушение транскрипционных факторов влияет на развитие В-клеток и синтез иммуноглобулинов.

приводят к возникновению форм ПИД с ранним дебютом, для которых характерна агаммаглобулинемия. Примерно 85–90% всех случаев этой иммунопатологии представлены болезнью Брутона (Х-сцепленной агаммаглобулинемией), остальные наследственные агаммаглобулинемии не сцеплены с полом. Х-сцепленная агаммаглобулинемия связана с нарушением синтеза Брутоновской тирозинкиназы (Vtk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствиями такого дефекта являются практически полное отсутствие В-лимфоцитов в крови и периферических лимфоидных органах и нарушение продукции всех изотипов ИГ. Ген Vtk находится в Х-хромосоме, поэтому болезнью Брутона страдают только мужчины, а женщины являются бессимптомными носителями. При агаммаглобулинемии обнаружены мутации и в других генах, наследуемых преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, в подобных ситуациях болеют и женщины [5, 27].

Симптомы наследственной агаммаглобулинемии обычно проявляются в период с 6-го до 12-го мес. жизни младенца, когда в его крови исчезают полученные трансплацентарно от матери антитела, а продукция собственных не происходит. В более редких случаях признаки заболевания могут возникать и после 1-го года жизни. Часто у ребенка наблюдается отставание в физическом развитии, характерна гипоплазия периферических лимфоидных органов (миндалин, лимфоузлов). В дебюте заболевания возможна нейтропения. Если диагноз не установлен вовремя и пациент не получает заместительную терапию ИГ, то типичны хронические бактериальные синуситы с частыми обострениями, нередко развивается нейросенсорная тугоухость вследствие перенесенных гнойных средних отитов. Нелеченой агаммаглобулинемии также присущи

хронический гнойный бронхит и рецидивирующая пневмония с последующим формированием бронхоэктазов. У многих пациентов диагностируют бактериальные заболевания кишечника. Может наблюдаться выраженная деформация суставов как результат хронических инфекционных артритов. Однако аутоиммунные заболевания и опухоли встречаются значительно реже, чем при других В-клеточных ПИД. Предполагается, что для развития таких осложнений важным механизмом является иммунная дисрегуляция, а не полное отсутствие антител. В то же время на фоне агаммаглобулинемии описано развитие ювенильного идиопатического артрита, болезни Крона, сахарного диабета (СД) 1-го типа, колоректального рака и др. В этих случаях требуется дополнительный поиск генетических мутаций, так как агаммаглобулинемия может быть симптомом и других ПИД [7, 14, 27].

Диагностические критерии Х-сцепленной агаммаглобулинемии как наиболее частой формы наследственной агаммаглобулинемии отражены в табл. 5. Представленные критерии диагностики основных форм ПИД разработаны Европейским обществом иммунодефицитов (*European Society for Immunodeficiencies – ESID*) и для некоторых вариантов дополнены российским экспертным сообществом [5, 29].

Синдром гипер-IgM

Дифференцировка В-лимфоцитов на субпопуляции, их трансформация в плазматические клетки, продуцирующие высокоаффинные антитела разных изотипов, а также образование В-клеток памяти происходят в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов под воздействием фолликулярных Т-хелперов. Одна из аномалий дифференцировки В-лимфоцитов связана с тем, что они не получают

Таблица 5. Диагностические критерии различных форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител

Форма ПИД	Критерии
X-сцепленная агаммаглобулинемия	
Диагноз окончателен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мужской пол. 2. < 2% CD19+ В-клеток. 3. Минимум 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • мутация в гене Btk; • отсутствие мРНК Btk в нейтрофилах или моноцитах; • отсутствие экспрессии Btk в моноцитах или тромбоцитах; • дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В- клетками < 2%
Диагноз вероятен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мужской пол. 2. < 2% CD19+ В-клеток. 3. Все следующие критерии: <ul style="list-style-type: none"> • начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; • снижение IgG, IgM и IgA на > 2 SD ниже возрастной нормы; • отсутствие изогемагглютининов и/или слабый ответ на вакцинацию; • исключение других причин гипогаммаглобулинемии
Диагноз возможен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мужской пол. 2. < 2% CD19+ В-клеток. 3. Исключение других причин гипогаммаглобулинемии. 4. Минимум 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; • снижение IgG, IgM и IgA на > 2 SD ниже возрастной нормы; • отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию
Синдром гипер-IgM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженное снижение уровня IgG при нормальном или повышенном уровне IgM (в 2 повторных исследованиях). 2. Исключение других причин гипогаммаглобулинемии. 3. Отсутствие данных, указывающих на атаксию-телеангиэктазию (пятна на коже цвета кофе с молоком, атаксия, телеангиэктазии, повышенный α-фетопротеин). 4. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • повышенная подверженность инфекциям; • иммунная дисрегуляция (аутоиммунные проявления, лимфопролиферация, склерозирующий холангит); • цитопения (нейтропения или аутоиммунная цитопения); • опухоли (лимфома); • ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 5. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена – не более 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • CD4+: < 1 000/мкл (для возраста 0–6 мес.); < 800/мкл (6 мес. – 1 год); < 500/мкл (1–2 года); < 300/мкл (2–6 лет); < 250/мкл (6–12 лет); < 200/мкл (> 12 лет); • наивные CD4+: < 30% (для возраста до 2 лет); < 25% (2–6 лет); < 20% (6–16 лет); < 10% (> 16 лет); • отсутствие Т-клеточной пролиферации
Селективный дефицит IgA	
Диагноз окончателен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте > 4 лет. 2. IgA в сыворотке < 7 мг/дл (0,07 г/л). 3. Нормальный уровень IgG и IgM в сыворотке. 4. Исключение других причин гипогаммаглобулинемии. 5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа
Диагноз вероятен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте > 4 лет. 2. IgA в сыворотке как минимум на 2 SD ниже возрастной нормы. 3. Нормальный уровень IgG и IgM в сыворотке. 4. Исключение других причин гипогаммаглобулинемии. 5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа
Дефицит подклассов IgG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные). 2. Уровень IgA, IgG, IgM в пределах референсных значений. 3. Снижение одного или нескольких подклассов IgG (при 2-кратном измерении). 4. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа. 5. Исключение дефекта Т-клеточного звена иммунитета
Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные). 2. Отсутствие IgA, уровень IgG и IgM в пределах референсных значений. 3. Снижение одного или нескольких подклассов IgG (при 2-кратном измерении). 4. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа. 5. Исключение дефекта Т-клеточного звена иммунитета

Таблица 5. Окончание

Нарушение синтеза специфических антител	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные). 2. Уровень IgG, IgA, IgM и подклассов IgG в пределах референсных значений. 3. Глубокое нарушение синтеза антител либо после иммунизации вакциной, содержащей пневмококковый очищенный полисахаридный антиген (или другой полисахаридной вакциной), либо после перенесенного задокументированного инфекционного заболевания. 4. Исключение дефекта Т-клеточного звена иммунитета
Транзиторная гипогаммаглобулинемия	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgG ниже возрастной нормы в первые 3 года жизни (при 2-кратном измерении). 2. Исключение других причин гипогаммаглобулинемии. 3. Спонтанное разрешение после ~ 4 лет. <p>NB! У пациентов сначала должен быть зарегистрирован неклассифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, который может быть отнесен к транзиторной гипогаммаглобулинемии только после спонтанного разрешения в возрасте 4 лет</p>
ОВИН	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • повышенная подверженность инфекциям; • аутоиммунные проявления; • образование гранулем; • необъяснимая поликлональная лимфопрлиферация; • ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. Выраженное снижение уровня IgG в 2 повторных исследованиях (на 2 SD от возрастной нормы для детей, < 4,5 г/л для взрослых) и IgA и со снижением IgM (или без него). 3. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов); • малое количество переключенных В-клеток памяти (< 70% от возрастной нормы). 4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии. 5. Возраст > 4 лет (симптомы могут дебютировать раньше). 6. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена – не более 1 из 3 критериев): <ul style="list-style-type: none"> • CD4+: < 300/мкл (для возраста 2–6 лет); < 250/мкл (6–12 лет); < 200/мкл (> 12 лет); • % наивных CD4+: < 25% (2–6 лет); < 20% (6–16 лет); < 10% (> 16 лет); • отсутствие Т-клеточной пролиферации

Примечание: ПИД – первичные иммунодефициты; Ig – иммуноглобулин; Btk – Брутоновская тирозинкиназа; ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность; SD – стандартное отклонение.

сигналы переключения продукции IgM на синтез других изотипов антител: IgG, IgA, IgE (рис. 5). Этот дефект представлен редким, в т. ч. X-сцепленным ПИД, для которого характерно снижение уровней IgA и IgG, но при этом повышение или нормальное значение IgM, а также нормальное количество В-лимфоцитов. Клинические проявления могут быть сходны с таковыми при наследственной агаммаглобулинемии и включают рецидивирующие пиогенные инфекции в течение первых лет жизни, в т. ч. синопульмональные. В некоторых случаях пневмония может быть обусловлена *P. carinii* аналогично комбинированному ПИД.

Согласно современным представлениям, синдром гипер-IgM является гетерогенной патологией. Существуют варианты с преимущественно «внутренними» аномалиями В-клеток, однако также обнаружены дефекты фолликулярных Т-хелперов, приводящие к нарушению их взаимодействия с В-лимфоцитами, а итогом является иммунная дисрегуляция с развитием аутоиммунных заболеваний, лимфопрлиферации и опухолей, нередко отмечаемых при этом ПИД [7, 27]. В иммунологической практике при установлении диагноза «синдром гипер-IgM» требуется исключение других ПИД: комбинированных и Т-клеточного. Диагностические критерии синдрома гипер-IgM в рамках гуморального ПИД приведены в табл. 5.

Селективный дефицит IgA

Селективный дефицит IgA – наиболее распространенный ПИД, который диагностируют при содержании IgA в сыворотке < 7 мг/дл (0,07 г/л) и нормальных значениях IgG и IgM у пациентов в возрасте > 4 лет при отсутствии других причин иммунодефицита. Несмотря на такое выраженное снижение уровня IgA, симптомы болезни отсутствуют у 85–90% пациентов, и этот факт до сих пор не нашел объяснения. Механизм развития и тип наследования селективного дефицита IgA неизвестен. Предполагается, что дефект связан или с нарушением переключения В-лимфоцитов на синтез IgA, или с патологией созревания плазматических клеток, продуцирующих IgA. При этом производство других классов ИГ остается в норме. При манифестации клинических проявлений для селективного дефицита IgA наиболее характерны повторные нетяжелые инфекции преимущественно респираторного тракта и ЖКТ [7, 27, 30]. Заслуживают внимания результаты Шведского когортного исследования (2 100 пациентов с селективным дефицитом IgA), показавшего рост риска респираторных инфекционных заболеваний при селективном дефиците IgA в 3,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с популяционными показателями [30].

Вторыми по частоте при данном ПИД являются симптомы аллергии [31]. Согласно современным исследованиям, частота аллергических заболеваний

у пациентов с селективным дефицитом IgA достигает 84%. При этом атопическая аллергия может быть первым проявлением этого иммунодефицита в 40% случаев, что свидетельствует о необходимости исключения селективного дефицита IgA не только у пациентов с рецидивирующими инфекциями, но и при заболеваниях атопического круга. Среди них ведущее место занимает БА, за которой следуют аллергический ринит и атопический дерматит. К причинам тесной взаимосвязи селективного дефицита IgA и аллергии относят легкое проникновение патогенов через слизистые оболочки из-за дефекта сывороточного IgA, что облегчает контакт антигенов с иммунной системой барьерных тканей органов дыхания и ЖКТ. Развитию аллергии способствуют повторяющиеся вирусные и бактериальные инфекции, повреждающие эпителиальный барьер и усугубляющие нарушения микробиома кишечника и дыхательных путей, обнаруженные при селективном дефиците IgA [31].

У пациентов с селективным дефицитом IgA и персистирующими респираторными симптомами в среднем в 20% случаев развиваются различные аутоиммунные заболевания [27, 30, 32]. Среди них наиболее часто встречаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона и язвенный колит, а также СД 1-го типа, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит и др. Например, в мультицентровом исследовании, проведенном в Швеции, установлено, что распространенность ВЗК у больных селективным дефицитом IgA в 35 раз выше, чем в популяции, а СД 1-го типа – в 10 раз [32].

У части пациентов с селективным дефицитом IgA отмечается тяжелое течение, что ассоциируется с развитием лимфопролиферативных заболеваний и опухолей, преимущественно ЖКТ [27, 33]. В сравнении с ОВИН эти патологические состояния при селективном дефиците IgA встречаются реже. В то же время есть данные, что среди членов одной семьи могут быть пациенты как с селективным дефицитом IgA, так и с ОВИН. Кроме того, известны случаи трансформации селективного дефицита IgA в ОВИН, что предполагает генетическую связь между этими ПИД.

Описаны сочетания селективного дефицита IgA с другими ПИД, в частности с дефектами продукции специфических антител к инфекционным агентам, с дефицитом субклассов IgG, дефицитом С3- и С4-компонентов комплемента. У пациентов с выраженными респираторными симптомами и наличием бронхоэктазов, в целом нехарактерных для селективного дефицита IgA, по-видимому, вероятна комбинация дефицита IgA с недостаточностью подклассов IgG (в первую очередь IgG2) [7, 27, 31]. Критерии диагноза селективного иммунодефицита IgA приведены в табл. 5.

Дефицит подклассов IgG: селективный и в сочетании с дефицитом IgA

Иммуноглобулины класса G у человека включают 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, каждый из которых кодируется отдельными генами 14-й хромосомы и составляет 65, 25, 7 и 3% общего количества IgG в сыворотке соответственно. Делеции тяжелой цепи IgG наследуются аутосомно-рецессивно, и у таких пациентов возможно отсутствие одного или нескольких подклассов IgG при нормальном общем уровне IgG [27]. От 2 до 20% популяции имеют низкий уровень разных подклассов IgG. Наиболее распространен дефицит IgG4 (40%), затем следуют недостаточность IgG2 (28%), IgG3 (17%) и IgG1 (14%).

Если дефицит подклассов IgG проявляется клинически, то наиболее характерны рецидивирующие синопульмональные инфекции, преимущественно бактериальные. Нередко симптомы респираторных заболеваний при дефиците подклассов IgG (особенно IgG2) возникают при сочетании с другими ПИД. Дефект подклассов IgG часто ассоциирован с дефицитом IgA, поэтому определение уровней подклассов IgG полезно у больных с селективным дефицитом IgA и рецидивирующими синопульмональными инфекциями и при наличии бронхоэктазов. Обнаружено, что дефицит IgG1 и IgG2 при выраженных нарушениях иммунного ответа на инкапсулированные бактерии (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*) встречается у ~ 10% пациентов с селективным дефицитом IgA. Напротив, аллергические и аутоиммунные заболевания, если они регистрируются при дефиците подклассов IgG, как правило, наблюдаются при комбинации с недостатком продукции IgA [7, 27]. Диагностические критерии изолированного дефицита подклассов IgG и в сочетании с дефицитом IgA приведены в табл. 5.

Дефицит специфических антител

Этот вариант ПИД определяется при нарушении гуморального ответа на полисахаридные антигены на фоне нормального уровня IgA, IgM, общего IgG и подклассов IgG. Дефицит специфических антител (ДСА), как правило, клинически проявляется рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, а также пневмонией. Диагноз ДСА может рассматриваться только у пациентов старше 2 лет, так как нормальный иммунный ответ на полисахаридные антигены формируется в среднем к этому возрасту, хотя у некоторых детей может и запаздывать. Истинная распространенность ДСА в популяции не известна, однако в нескольких исследованиях у детей с рецидивирующими синопульмональными инфекциями, вызванными инкапсулированными бактериями, обнаружена высокая встречаемость этого дефекта с вариациями от 5 до 23%. У взрослых больных с частыми обострениями хронического риносинусита ДСА был диагностирован в 23–24% случаев, а при рецидивирующей пневмонии – в 8% [7, 27, 34]. У части пациентов в анамнезе имеются

атопические заболевания, особенно аллергический ринит.

Молекулярные дефекты ДСА не установлены, но есть данные, что у больных уменьшено количество переключенных В-клеток памяти, которые играют важную роль в инициации гуморального иммунного ответа на полисахаридные антигены. У детей младшего возраста возможно спонтанное выздоровление, в то время как у взрослых описано прогрессирование с развитием дефицита подклассов IgG или ОВИН [27, 34]. Диагностические критерии ДСА представлены в табл. 5. Диагноз этого ПИД подтверждается нарушением синтеза специфических IgG-антител после иммунизации полисахаридными вакцинами или отсутствием антител, несмотря на перенесенное инфекционное заболевание с доказанной ролью инкапсулированных бактерий. Для диагностической вакцинации используют препараты, содержащие пневмококковый очищенный полисахаридный антиген, либо вакцины против *N. meningitidis* или *H. influenzae* — две последние в настоящее время рекомендованы российскими экспертами [5].

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

В норме у младенцев синтез собственных специфических IgG-антител начинается в возрасте 3–6 мес., но в ряде случаев этот процесс запаздывает, и на фоне истощения Ig матери может наблюдаться период гипогаммаглобулинемии. У большинства детей с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией (ТМГ) симптомы отсутствуют, однако у некоторых наблюдаются рецидивирующие инфекции, особенно верхних дыхательных путей. При обследовании обнаруживают уровень IgG на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы с возможным снижением IgA и реже IgM, которые спонтанно возвращаются к норме обычно в течение 2–3 лет. Однако время нормализации часто варьируется. Патофизиология ТМГ неизвестна, однако в проспективных исследованиях показано, что у этих детей мало В-клеток памяти [27]. Как следует из табл. 5, окончательный диагноз ТМГ ставят ретроспективно не ранее 4-летнего возраста ребенка, а до этого требуется динамическое наблюдение для исключения других ПИД.

Общая переменная иммунная недостаточность

ОВИН — наиболее распространенная клинически значимая формой ПИД, характеризующаяся разнообразной патологией органов дыхания [4, 7, 27], поэтому знания о данном иммунодефиците особенно актуальны для специалистов респираторной медицины. В связи с этим ОВИН рассматривается наиболее подробно среди других ПИД.

Термин ОВИН был предложен в 1971 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения для выделения синдрома дефицита антител, отличающегося от других описанных к тому времени и хорошо очер-

ченных вариантов гуморальных ПИД с менделевским (моногенным) наследованием. Позже комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ было дополнено определение ОВИН как гетерогенного заболевания, характеризующего группу первичных «распространенных переменных иммунодефицитных состояний» с гипогаммаглобулинемией [26]. В последние годы у ~ 10% пациентов с диагнозом ОВИН удалось обнаружить причинно-значимые мутации и выделить отдельные моногенные нозологические формы, а в некоторых случаях даже отнести их к другой категории ПИД (например, к заболеваниям иммунной дисрегуляции). Не исключено, что и в дальнейшем по мере проведения геномных исследований из этой группы будут выделяться и другие моногенные варианты. Поэтому в современных источниках для обозначения данного вида ПИД часто используется понятие «фенотип ОВИН». Генетическая природа этого гетерогенного синдрома пока не установлена. Предполагают, что возникновение патологии обусловлено сочетанием полиморфизмов генов с внешнесредовым влиянием и комбинацией других, неизвестных, факторов [7, 8, 27].

К формированию ОВИН приводят различные аномалии развития В-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах: В-клетки не полностью активируются, либо недостаточно пролиферируют, либо окончательно не дифференцируются в полноценные плазматические клетки или В-клетки памяти (рис. 5). Для ОВИН характерно снижение продукции IgG, а также IgA и/или IgM наряду с дефектом синтеза специфических антител. У большинства пациентов с ОВИН количество циркулирующих В-клеток варьируется от низкого до нормального, но определяющей иммунологической особенностью является нарушение дифференцировки В-лимфоцитов в долгоживущие плазматические клетки, секретирующие антитела и неправильный процесс переключения в В-клетки памяти. Кроме того, ОВИН часто сопровождается и другими отклонениями: снижением числа и нарушением функции и соотношения CD4+ и CD8+ Т-клеток, дефектами синтеза цитокинов, патологическим клеточным ответом на хемокины, неполноценностью дендритных клеток, повышенной воспалительной активностью врожденных лимфоидных клеток, альтерацией TLR и пр. Предполагается, что это может быть связано с обнаруженными при ОВИН дезорганизацией структуры и функции герминативных (зародышевых) центров периферических лимфоидных органов и аномалиями созревания в них различных клеток стромы [26, 27, 35].

Одним из ярких признаков ОВИН является иммунная дисрегуляция, приводящая к возникновению многообразных патологических состояний. Все гуморальные ПИД отличаются мультиморбидностью с вовлечением разных органов и систем, однако ОВИН присуща наибольшая «многоликость» (табл. 6). Манифестация симптомов ОВИН может

Таблица 6. Клинические проявления общей вариабельной иммунной недостаточности

Инфекционные заболевания			
Синусит, бронхит, бронхоэктазы, пневмония, гастроэнтерит, энтероколит, воспаление мочевыводящих путей, фарингит, отит, паротит, мастоидит, менингит, рецидивирующее и/или тяжелое течение ветряной оспы и лабиального герпеса, миокардит, остеомиелит, сепсис и др.			
Иммунная дисрегуляция			
Аутоиммунные заболевания	Лимфопролиферация, гранулематоз, ИЗЛ	Малигнизация	Аллергические и эозинофильные заболевания
АИГА, алопеция, артриты, ВЗК, витилиго, гастрит, гепатит, тиреоидит, гиперпаратиреоз, гломерулонефрит, лейкопения, миозит, панцитопения, СКВ, синдром Рейно, псориаз, увеит, тромбоцитопения, узловатая эритема, холангит, целиакия, энцефалит и др.	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, ГЛИБЛ, ЛИП, фолликулярный бронхит, гранулемы легких, лимфоузлов, селезенки, кожи и других органов, ОП	Лимфомы (В- и Т-клеточная), лейкоз, рак различной локализации	БА, аллергический ринит, полипозный риносинусит, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит
Бронхообструктивные заболевания			
ХОБЛ, ОБ			

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ГЛИБЛ – гранулоцитарная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких; СКВ – системная красная волчанка, ОП – организующаяся пневмония; БА – бронхиальная астма; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; ОБ – облитерирующий бронхит.

наблюдаться в детстве, молодом возрасте, а также после 50–60 лет. Во многих крупных базах данных отмечаются два возрастных пика дебюта ОВИН: до 10 лет и между 20 и 45 годами. У детей ОВИН чаще диагностируется среди мальчиков, после 30 лет – у женщин, но анализ статистики в целом показывает, что заболеванию в равной степени подвержены лица обоего пола [26, 27]. Несмотря на клиническую гетерогенность ОВИН, в поле зрения врачей-пульмонологов пациенты с этим вариантом ПИД попадают прежде всего благодаря частому вовлечению органов дыхания. Клинико-диагностические признаки респираторной патологии при ОВИН [7, 26, 27, 36–38] представлены в табл. 7.

Инфекционный синдром

Наиболее частыми и раннимистораживающими признаками ОВИН являются рецидивирующие инфекции, в первую очередь синопульмональные, которые отмечаются у 62–99% больных [36]. Два объемных современных метаанализа показали близкие результаты встречаемости клинических форм респираторной инфекции у больных ОВИН. Так, острые заболевания верхних дыхательных путей наблюдались в среднем в 59–84% случаев, синуситы – в 67%, отиты – в 43–46%, бронхиты – в 78%, пневмония – в 62–68% [36, 42]. Как видно из приведенных данных, пневмонии при ОВИН имеют место у большинства пациентов, однако во многих случаях их диагностическое значение при гуморальных ПИД недооценивается. По-видимому, это связано с отсутствием достаточно специфических клинико-рентгенологических признаков, хотя и отмечается частая мультифокальность пневмоний, склонность их при ОВИН к затяжному течению и более медленному разрешению по сравнению с пациентами без ПИД [6, 7, 39].

Как и в случаях других гуморальных ПИД, ведущими патогенами при ОВИН являются бактерии (42%), но нередко регистрируются такие значимые этиологические агенты, как вирусы (25%), в т. ч. герпетические. Реже фиксируются другие инфекции: паразитарные (19%) и грибковые (3%). Инфекционная патология ЖКТ, отмечаемая у 36% больных, ассоциирована дополнительно с энтеровирусами, *Giardia lamblia*, *Helicobacter pylori* и др. [26, 42]. Широкий инфекционный спектр, по-видимому, связан с тем, что, хотя нарушения В-клеточного звена при ОВИН являются ключевыми, однако страдают и другие компоненты иммунитета [23, 26, 27, 35]. Рецидивирующая и персистирующая бронхолегочная инфекция способна приводить к структурным изменениям – бронхоэктазам и постпневмоническому фиброзу [6, 7, 26, 27, 40]. Далее формируется «порочный круг», когда повторяющиеся эпизоды инфекции и воспаления в поврежденных тканях приводят к еще большей дезорганизации дыхательных путей и легочной паренхимы, что влечет за собой прогрессирующее снижение функции легких [38]. В табл. 7 представлены клинико-диагностические характеристики респираторной патологии при ОВИН [6, 7, 19, 26, 36, 39–41].

В среднем бронхоэктазы у больных ОВИН встречаются в 23–28%, однако, согласно другим убедительным данным, опирающимся на КТВР, частота выше – до 61% [36, 40, 41]. Наиболее характерна 2-сторонняя нижнедолевая локализация. С бронхоэктазами ассоциирована инфекция, обусловленная *S. aureus* или *P. aeruginosa*, из осложнений возможны кровохарканье и дыхательная недостаточность. Если бронхоэктазы приводят к функциональным нарушениям или дезорганизации легочной архитектоники, то эти факторы могут предсказывать неблагоприятный исход заболевания [23, 40].

Таблица 7. Характерные клинико-диагностические признаки респираторной патологии при общей вариательной иммунной недостаточности

Признаки	Патология				
	Риносинусит	Бронхоэктазы	Пневмония	ИЗЛ	Б03
Основные симптомы	Гнойные или слизистые выделения из носа, блокада носа, anosmia, прожилки крови в секрете, лицевая и головная боль	Хронический кашель с гнойной мокротой, часто кровохарканье, одышка. Возможно отсутствие симптомов	Лихорадка, интоксикация, боль в груди, кашель со слизистой или гнойной мокротой, одышка, возможно кровохарканье	Одышка разной степени, сухой кашель, снижение веса, иногда кровохарканье. В дебюте симптомы могут отсутствовать	Одышка, свистящее дыхание, кашель, усиление симптомов при нагрузке, ночные эпизоды, реакция на холодный воздух и другие триггеры
Объективные данные	Гнойное / слизистое отделяемое из носа, назальная обструкция, снижение обоняния / anosmia. Передняя риноскопия: гиперемия и отек слизистой	При дебюте в детстве – отставание в росте, низкий вес, иногда признаки «барабанных палочек» и «часовых стекол». Часто сухие или влажные хрипы	Возможна крепитация, чаще влажные мелкопузырчатые хрипы, реже сухие – при сопутствующих Б03. Физикальные нарушения могут отсутствовать	Крепитация, сухие или влажные хрипы. В 1/3 случаев физикальные признаки отсутствуют. Возможно увеличение периферических лимфоузлов	Часто – свистящие хрипы, с усилением на выдохе. У части пациентов при перкуссии коробочный звук и диффузно ослабленное дыхание
КТВР	Экссудат в придаточных пазухах, гипертрофия слизистой, иногда полипы носовых ходов и пазух	Расширение просвета бронха: его диаметр больше, чем у прилегающей ветви ЛА. Бронхи видны близко от поверхности плевры (< 1 см)	Чаще 2-сторонние полисегментарные очаги инфильтрации различной локализации. Характерно затяжное течение	Двусторонние признаки «матового стекла», мелкие диффузные узелки, участки консолидации, ретикулярные изменения, может быть МЛА	Признаки легочной гиперинфляции и воздушных ловушек, при бронхиолите симптом «дерева в почках»
Эндоскопия	Гнойное отделяемое в средних носовых ходах, гипертрофия слизистой, иногда полипы	Гнойный секрет, деформация бронхов, отек и гипертрофия слизистой	Признаки эндобронхита различной выраженности	Характерные признаки отсутствуют. Используется для диагностического БАЛ и/или биопсии	ФБС может проводиться для исключения опухоли, выполнения БАЛ и/или биопсии
Микробиология	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Нет ассоциации с определенными инфекциями.	Обострение Б03: различные респираторные вирусы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> и др.
Цитология (фенотип воспаления)	Риноцитогрмма: нейтрофильный фенотип. При ПРС возможно эозинофильное воспаление	В мокроте признаки нейтрофильного воспаления	В мокроте признаки нейтрофильного воспаления	БАЛ: преобладание лимфоцитарного фенотипа воспаления	Возможны лимфоцитарный, нейтрофильный, эозинофильный фенотипы воспаления
Биопсия	Редко для исключения первичной цилиарной дискинезии	Редко для исключения первичной цилиарной дискинезии	Редко для исключения опухолевого процесса на фоне ОВИН	Лимфоцитарная инфильтрация, неказеозные саркоидоподобные гранулемы	Возможна при подозрении на фолликулярный бронхолит или МАЛТ-лимфому
Функция внешнего дыхания	Признаки соответствующих коморбидных заболеваний легких	Обструкция, нарастает с возрастом, редко фиксированная. В поздних стадиях снижение SpO ₂	Рестриктивные или смешанные вентиляционные нарушения. Снижение SpO ₂ при тяжелом течении	Снижение легочной диффузии. Рестриктивные, реже смешанные вентиляционные нарушения. На поздних стадиях снижение SpO ₂	Обструктивные или смешанные нарушения разной степени выраженности

Примечание: SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; Б03 – бронхообструктивные заболевания; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ФБС – фибробронхоскопия; МЛА – медиастинальная лимфаденопатия; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус; МАЛТ – мукозассоциированная лимфоидная ткань; ПРС – полипозный риносинусит, ЛА – легочная артерия.

Аутоиммунная патология

Следующая важная черта болезни, которую относят к одному из диагностических критериев ОВИН, – это развитие разнообразных аутоиммунных заболеваний у 25–30% пациентов. При этом аутоиммунная патология чаще описывается как одно из нескольких проявлений ОВИН, но в редких слу-

чаях она может быть единственным отклонением во время постановки диагноза. Далеко не полный перечень аутоиммунных заболеваний у больных ОВИН представлен в табл. 6. Наиболее распространена цитопения: гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопеническая пурпура или их сочетание (синдром Фишера–Эванса). По неясным причинам

у некоторых из этих пациентов в анамнезе отсутствуют рецидивирующие инфекции, а тяжелая аутоиммунная цитопения может быть первым признаком ОВИН. Кроме того, в отдельных случаях аутоиммунные заболевания возникают даже до появления гипогаммаглобулинемии. Часто наблюдаются ВЗК (болезнь Крона и язвенный колит), а также целиакия с выраженным синдромом мальабсорбции [26,36].

В современных исследованиях показано, что в основе аутоагрессии лежит нарушение взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, в этой кооперации особая роль отводится Т-регуляторным лимфоцитам, которые в норме ограничивают иммунный ответ на собственные антигены. У больных ОВИН снижение количества и функции Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови коррелирует с развитием и степенью тяжести аутоиммунных осложнений. Кроме того, при ОВИН наивные В-клетки, независимо от Т-лимфоцитов, способны сформировать аутореактивный пул. Аутоиммунные заболевания у пациентов с ОВИН часто предшествуют или сочетаются с патологической лимфопрлиферацией и образованием гранулем в разных органах, поэтому предполагается тесная патогенетическая связь этих процессов [14, 26, 27, 35].

Лимфопрлиферация, гранулематоз и интерстициальные заболевания легких

Системная поликлональная лимфопрлиферация встречается у 40–60% больных ОВИН и наиболее часто проявляется лимфаденопатией, спленомегалией и гепатомегалией. При гистологическом исследовании разных групп лимфоузлов обычно обнаруживают атипичную или реактивную гиперплазию и нередко гранулематозное воспаление. Для этого варианта ОВИН характерно образование саркоидоподобных гранулем без признаков казеозного некроза. Во многих случаях в герминативных центрах лимфоузлов и других лимфоидных тканей (например, пейеровых бляшек кишечника) отсутствуют плазматические клетки [24, 26].

Экстранодальная лимфоидная инфильтрация у пациентов с ОВИН наблюдается во многих органах. В легких представлен широкий спектр лимфопрлиферативной патологии, которая включает ЛИП, ФБ, НЛГ и ГЛИБЛ [4, 24, 27, 39, 43] (рис. 6). Нередко перечисленные заболевания объединяют в групповое понятие «ИЗЛ, ассоциированные с ОВИН» (ОВИН-ИЗЛ). Этот термин можно считать синтетическим, так как разные морфологические формы нередко составляют единый патологический процесс или способны трансформироваться из одного варианта в другой или же сочетаться между собой [44]. ОВИН-ИЗЛ характеризуется лимфоцитарной легочной инфильтрацией дефектными как В-, так и Т-клетками, а во многих случаях – и гранулематозным воспалением [43–45]. ГЛИБЛ встречается у 10–25% пациентов с ОВИН и обычно сочетается с поражением лимфоузлов, селезенки, печени, нередко в грануле-

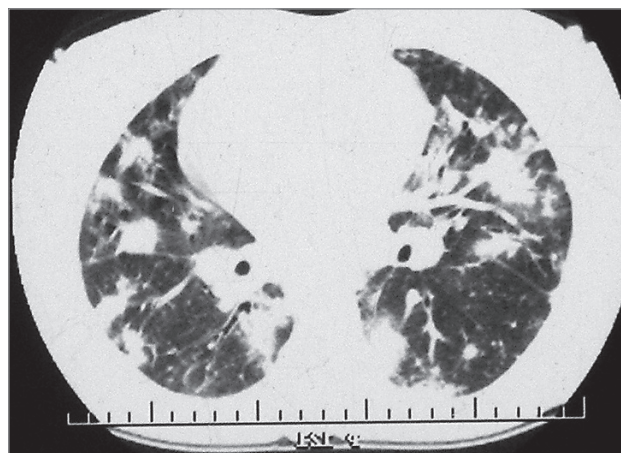


Рис. 6. Гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких при общей вариабельной иммунной недостаточности с медиастиальной лимфаденопатией, спленомегалией, аутоиммунной гемолитической анемией, аутоиммунной тромбоцитопенией; аксиальная проекция; с обеих сторон – диффузно расположенные множественные очаги разных размеров и плотности, в т. ч. по типу консолидатов; участки «матового стекла» в паренхиме, утолщенные междольковые перегородки и стенки бронхов. Компьютерная томография
Примечание: при биопсии легких – преимущественно лимфоцитарная инфильтрация в интерстиции и единичные гранулемы из эпителиоидных клеток без некроза.

матозное воспаление вовлекаются кишечник, глаза, околоушные железы, кожа, а у некоторых пациентов обнаруживают внутричерепные гранулемы. Генерализованный процесс, затрагивающий разные органы и ткани, позволил говорить о системном характере гранулематозной лимфоцитарной болезни легких при ОВИН. Такая полиорганная патология характерна как для взрослых, так и детей [7, 14, 23, 37]. ЛИП, которая часто является одним из компонентов ГЛИБЛ, может протекать и самостоятельно, так при анализе биопсийного материала легких она определяется у пациентов с ОВИН-ИЗЛ в 33–100% случаев [24, 40]. Еще одним вариантом ОВИН-ИЗЛ является ОП, в основе которой лежит не лимфоцитарная инфильтрация, а внутриальвеолярный воспалительный и фибропрлиферативный процесс [18]. Частота ОП при ОВИН колеблется в пределах 32–88%, при этом, по данным морфологических исследований, она как правило, сочетается с ЛИП [24].

Точные механизмы, лежащие в основе развития ИЗЛ при ОВИН остаются недостаточно ясными. Исследования в разных когортах ОВИН показывают, что нет тесной ассоциации ИЗЛ с частотой и тяжестью предшествующих бактериальных пневмоний и наличием бронхоэктазов, поэтому предполагают, что инфекция не является основной причиной формирования интерстициальной патологии легких. Заместительная терапия ИГ эффективна для сдерживания инфекций, однако, несмотря на это, у многих пациентов с ОВИН развиваются аутоиммунные и лимфопрлиферативные заболевания и злокачественные новообразования. Более того, неинфекционные проявления возникают при ОВИН чаще, чем при других гуморальных ПИД и нередко ИЗЛ

манифестируют раньше инфекционных осложнений. Обнаружена корреляционная связь лимфопрлиферативных ИЗЛ с предшествующим развитием аутоиммунных заболеваний, особенно цитопений, а также с лабораторными маркерами иммунного дисбаланса [7, 14, 37, 44].

Несмотря на то, что ОВИН определяется как ПИД с нарушением продукции антител, тем не менее аномальные В-клетки играют важную роль в патогенезе ИЗЛ. Наряду с уменьшением числа В-клеток памяти, у пациентов с ГЛИБЛ обнаружено значительное увеличение циркулирующих незрелых CD19+CD21low В-лимфоцитов, которые рассматриваются как аутореактивные. Одновременно при ОВИН-ИЗЛ продемонстрировано снижение количества наивных и Т-регуляторных лимфоцитов, поэтому не происходит сдерживания процесса гиперплазии незрелых неправильно функционирующих В-клеток. С другой стороны, ОВИН-ИЗЛ сопровождается увеличением в лимфоидной ткани количества фолликулярных Т-клеток, которые в норме являются стимуляторами образования зрелых В-клеток, но при ОВИН могут дополнительно способствовать гиперплазии дефектных В-лимфоцитов. Таким образом, эти данные подтверждают иммунную дисрегуляцию при ОВИН не только как элемент патогенеза аутоиммунных заболеваний, но и как важный механизм лимфопрлиферации. Еще один существенный фактор возникновения и прогрессирования ОВИН-ИЗЛ, как звена системной аутоиммунной патологии – это низкий уровень или отсутствие IgA, секреторный компонент которого осуществляет важную защиту барьерных тканей от внедрения чужеродных антигенов [26, 35, 37, 43, 45]. Наконец, роль иммунной дисрегуляции в генезе интерстициальной патологии при ОВИН косвенно подтверждается результатами исследования, в котором показано, что распространенность ИЗЛ в 240 раз выше среди больных с этим иммунодефицитом, чем в общей популяции [46].

Следует подчеркнуть, что ИЗЛ существенно усугубляют тяжесть течения заболевания, часто приводят к прогрессирующей потере функции легких, снижают продолжительность жизни и являются важной причиной инвалидности и смертности больных ОВИН [23, 26, 43].

Малигнизация

Злокачественные новообразования всех типов на фоне ОВИН встречаются чаще по сравнению с общей популяцией и отмечены у 6–9% пациентов. Большая часть публикаций свидетельствует, что лимфомы являются наиболее распространенной формой опухолей у больных ОВИН, в т. ч. детского возраста: преобладают экстранодальные В-клеточные неходжкинские лимфомы, мукозоассоциированные лимфомы (МАЛТ-лимфомы), редко регистрируют лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лей-

коз из больших гранулярных лимфоцитов и другие формы. Рак различной локализации наблюдается несколько реже, но тем не менее тоже значительно чаще, чем в популяции. Преобладают опухоли ЖКТ, особенно аденокарцинома желудка. Показано, что риск лимфомы при ОВИН в сравнении с общей популяцией составляет 12 : 1, а рака желудка – 10 : 3. Более высокая вероятность развития опухолей ассоциирована с признаками нарушенного иммунного надзора: генерализованной лимфопрлиферацией, спленомегалией, иммунными цитопениями и генетической семейной онкологической предрасположенностью. Риск возникновения лимфомы увеличивается с возрастом пациента и продолжительностью течения болезни с неконтролируемой лимфопрлиферацией [37, 47–49].

Аллергические заболевания

В разных когортах получены противоречивые данные о распространенности респираторных аллергических заболеваний среди больных ОВИН. Диагноз БА часто устанавливается у детей с ОВИН – в диапазоне 31–83%, но при этом он основывается главным образом на клинике бронхиальной обструкции и возможной анамнестической связи с атопической аллергией [37]. Результаты современного систематического обзора и метаанализа показали высокую совокупную распространенность атопических заболеваний у больных ОВИН (БА – в 31%, аллергический ринит – в 36% случаев) [36]. Однако авторы публикации справедливо отмечают, что эти данные следует интерпретировать с осторожностью из-за значительной неоднородности исследований. Кроме того, не всем пациентам были проведены кожные или *in vitro* аллергологические тесты и спирометрия для подтверждения диагноза. Возможно, что респираторные симптомы, связанные с инфекцией и хроническим воспалением у части больных ОВИН, были интерпретированы как атопическое заболевание.

Напротив, исследования, в которых использовались методы определения специфических IgE в сыворотке больных ОВИН, выявили относительно невысокую частоту респираторной аллергии: в целом у 6,5% пациентов и у 22% больных с жалобами и анамнезом, указывающими на БА. У больных с клиническими проявлениями персистирующего или эпизодического ринита или хронического риносинусита, аллергическая природа была подтверждена в 5,6% случаев. Эти факты демонстрируют среднюю частоту доказанной атопии и значительные отличия больных ОВИН от пациентов с селективным дефицитом IgA и/или с дефицитом подкласса IgG, у которых отмечается значительно более высокая распространенность аллергических заболеваний, особенно БА [7, 26, 27].

Бронхообструктивные заболевания

БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к распространенным

заболеваниям в популяции, поэтому могут с такой же частотой наблюдаться и у пациентов с ОВИН. В то же время существует точка зрения, что у больных ОВИН повышен риск развития ХОБЛ. В зависимости от изучаемой когорты, обструктивные заболевания легких или, по крайней мере, гиперреактивность бронхов были зарегистрированы у 15–50% пациентов с ОВИН. Предполагается, что рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции вызывают хроническое воспаление дыхательных путей, которое индуцирует гиперреактивность, ремоделирование и, в конечном итоге, приводит к фиксированной обструкции бронхов [18, 23].

Была выдвинута гипотеза, что у тех 20–30% пациентов с ХОБЛ, которые никогда не курили, не имели профессиональных вредностей и дефицита α_1 -антитрипсина и других ингибиторов протеаз, в ряду возможных причин болезни может быть нарушение иммунной защиты органов дыхания [18, 23]. В одном из исследований это предположение получило подтверждение: в когорте больных ХОБЛ с частыми (≥ 2 в год) среднетяжелыми / тяжелыми инфекционными обострениями на фоне регулярно проводимой фармакотерапии, в 70% случаев были обнаружены гуморальные ПИД (ОВИН или дефицит специфических антител) [50]. В настоящее время существует мнение, что у больных с фиксированной бронхиальной обструкцией без «классических» факторов риска ХОБЛ, с наличием бронхоэктазов, с частыми и тяжелыми инфекционными обострениями, в случаях рефрактерности к АБТ необходимо исключать ОВИН и другие гуморальные ПИД [5, 23, 38].

Еще один вариант бронхообструктивного заболевания, которое может развиваться у больных ОВИН – это облитерирующий (констриктивный) бронхиолит. Не исключается, что его формирование связано с рецидивирующим или персистирующим инфекционным воспалением, приводящим к сужению просвета мелких бронхов и бронхиол [7]. Кроме инфекции важную роль в развитии ОБ могут играть аутоиммунные механизмы, свойственные ОВИН [51].

Диагностика общей варибельной иммунной недостаточности

Общие принципы диагностики ОВИН соответствуют вышеизложенным для всех ПИД (табл. 3). Вместе с тем, диагностика ОВИН имеет определенные особенности, связанные прежде всего с гетерогенной клинической картиной, часто не соответствующей традиционному образу ПИД, что вызывает определенные трудности для раннего распознавания заболевания. В ряде исследований отмечается, что между появлением симптомов и установлением диагноза ОВИН наблюдается значительная задержка: в среднем от 5 до 9 лет, с вариациями в диапазоне от 0 до 61 года [26].

Диагностические критерии ОВИН представлены в табл. 5. Они складываются из клинических при-

знаков, лабораторных данных и исключения других заболеваний. Следует думать об ОВИН у любого пациента с рецидивирующими инфекциями, бронхоэктазами, тяжелыми обструктивными заболеваниями, а также с предшествующим диагнозом ИЗЛ или саркоидоза с необычными чертами генерализованной лимфопролиферации, спленомегалией и гранулематозом лимфоузлов и разных органов. Дополнительнымистораживающими проявлениями служат аутоиммунные заболевания – предшествующие вышеперечисленным или возникающие одновременно с ними. Особого внимания заслуживают иммунные цитопении и ВЗК в анамнезе [5, 26, 29, 40].

Типичные лабораторные проявления – это выраженное снижение уровня IgG (в 2 повторных исследованиях – на 2 стандартных отклонения (SD) от возрастной нормы для детей и $< 4,5$ г/л для взрослых) и IgA со сниженным или нормальным содержанием IgM в сыворотке. Дополнительно исследуются концентрация антител до и после введения бактериальных вакцин (см. выше раздел «Дефицит специфических антител») и изогемагглютинины (группа антигенов крови АВ0), при ОВИН их уровень крайне низок или неопределяем. Кроме того, характерным лабораторным параметром ОВИН служит резкое снижение т. н. переключенных В-клеток памяти CD19+CD27+IgD– ($< 70\%$ возрастной нормы) [5, 26, 29, 40].

Однако даже при наличии вышеперечисленных признаков следует помнить, что ОВИН является диагнозом исключения, так как похожая клиническая картина может быть при заболеваниях иной природы, а гипогаммаглобулинемия вызвана другими причинами. Кроме того, лабораторный фенотип ОВИН наблюдается и при других ПИД, относимых в настоящее время к редким В-клеточным вариантам, комбинированным иммунодефицитам, или к заболеваниям иммунной дисрегуляции. Рекомендуется всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией исследование количества лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ для исключения глубокого дефицита Т-клеток и, соответственно, комбинированных ПИД. Диагноз ОВИН рассматривают только у пациентов старше 4 лет, а детей младшего возраста наблюдают как имеющих «неклассифицируемый дефицит антител» [5, 29, 40]. Алгоритм диагностики и дифференциального диагноза фенотипа ОВИН и других основных гуморальных ПИД у больных с респираторными симптомами представлен на рис. 7.

На заключительном этапе диагностики ПИД, включая ОВИН, привлекаются аллергологи-иммунологи, однако при легочных манифестациях заболевания соответствующая осторожность должна возникать у пульмонологов и других специалистов и учитываться при обследовании больного и дифференциальной диагностике. Наиболее типичные респираторные проявления ОВИН и краткая характеристика основных результатов обследования

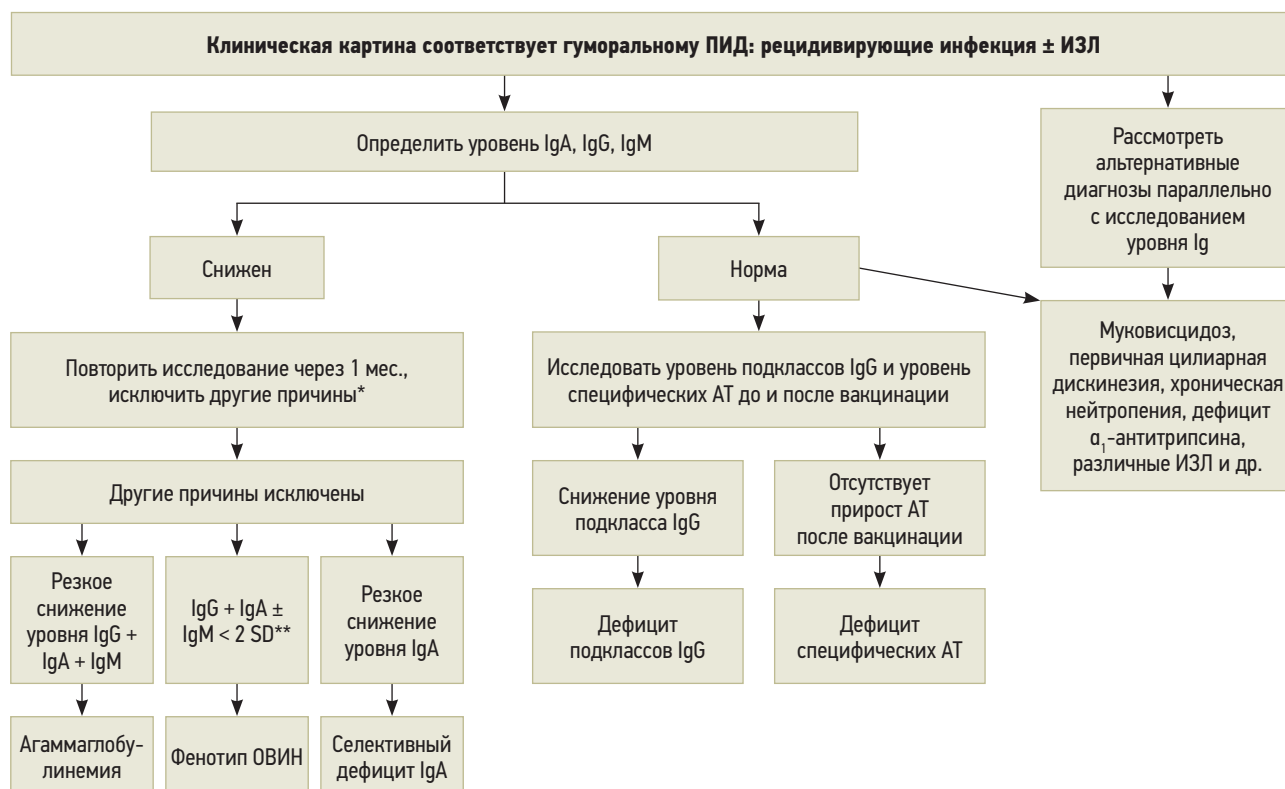


Рис. 7. Алгоритм диагностики основных гуморальных ПИД у больных с респираторными симптомами

Примечание: Ig – иммуноглобулин; АТ – антитела; SD – стандартное отклонение; ОВИН – общая варибельная иммунная недостаточность; * – другие возможные причины гипогаммаглобулинемии: иммуносупрессивные лекарственные средства, нефротический синдром, энтеропатия с потерей белка, ожоговая болезнь, ВИЧ/СПИД и другие тяжелые инфекции, синдром Гуда, парапротеинемия, гематологические опухоли; ** – $IgG < 2 SD$ от возрастной нормы для детей, для взрослых – $IgG < 4,5$ г/л.

представлены в табл. 7. Для определения вариантов поражения органов дыхания при возможном ПИД помимо клиничко-анамнестического и физикального исследования прибегают к лучевым, эндоскопическим, микробиологическим, цитологическим, функциональным, гистологическим, и прочим методам диагностики.

Компьютерная томография

Наиболее значимую информацию о характере патологии легких предоставляет КТВР. Она играет важную роль в диагностике бронхиального паттерна, в рамках которого клинически значимой находкой при ОВИН являются двусторонние бронхоэктазы в средних и нижних отделах, с преобладанием нижнедолевых поражений [4, 19, 40, 52]. Чаше описываются цилиндрические бронхоэктазы, но они также могут быть варикозными и кистозными. Обтурация мокротой дистальных бронхов и их воспаление выглядят на КТ как центрилобулярные узелки и изменения типа «дерево в почках» [19]. У $1/3$ больных выявляют слизистые пробки в бронхах и мукоидные ателектазы [52].

КТВР помогает обнаружить утолщение бронхиальной стенки и мозаичную картину, указывающую на области воздушных ловушек вследствие обструкции дыхательных путей. При проведении парной КТВР (на вдохе и выдохе) хорошо выявляется инспи-

раторная мозаичность. Наличие воздушных ловушек при сопоставлении с клинической картиной и функциональными данными помогают в диагностике такого осложнения ОВИН как бронхолит, симптомом которого также может быть «дерево в почках».

Трудно переоценить роль КТВР в исследовании интерстициального паттерна ОВИН. Как уже отмечалось, компонентами ОВИН-ИЗЛ могут быть ЛИП, ФБ, НЛГ и ГЛИБЛ, в основе которых лежит доброкачественная поликлональная лимфопролиферация в легочной интерстициальной и перибронхиальной ткани. Отличительной особенностью ГЛИБЛ по сравнению с перечисленными формами ИЗЛ является то, что кроме интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации обнаруживают еще и саркоидоподобные гранулемы. При анализе КТВР-картины для ФБ характерно перибронхиальное распространение, для ЛИП – диффузная манифестация, а для НЛГ – очаговые проявления. ФБ в типичном варианте отображается в виде множественных мягких мелких узелков диаметром 1–3 мм, окруженных полями сниженной пневматизации по типу «матового стекла». Локализация узелков перибронхиальная, центрилобулярная, двусторонняя, преимущественно нижнедолевая. Как и при поражении мелких бронхов и бронхиол другой природы, узелки при ФБ у больных ОВИН могут создавать картину «дерево в почках». С ЛИП ассоциируются диффузные проявления

по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, образование кист, а иногда дополнительно обнаруживают слабо выраженные маленькие узелки с размытыми границами. Четко очерченные достаточно крупные (обычно до 3 см, иногда больше) участки консолидации, нередко шаровидной формы, связывают с НЛГ [4, 7, 19, 40] (рис. 6).

КТВР-изображение ГЛИБЛ включает все описанные выше варианты, а также рассеянные плотные мелкие очаги / узелки (атрибут гранулем). В ряде случаев при ГЛИБЛ нет всех диффузных признаков, характерных для ЛИП, а преимущественно в нижних долях наблюдаются ретикулярные изменения (отражающие утолщение междольковых перегородок), кроме этого НЛГ и узелки, которые могут быть плотными или мягкими, по интенсивности близкими к «матовому стеклу». Важно подчеркнуть, что независимо от конкретных легочных проявлений, почти всегда при ГЛИБЛ присутствует лимфаденопатия (медиастинальная, внутрибрюшная, забрюшинная и/или периферическая) в сочетании со спленомегалией [19, 40].

Еще один вариант ОВИН-ИЗЛ — это организующая пневмония, для которой характерно участие в иммунопатологическом процессе миофибробластов и образование грануляционной ткани в альвеолах в ответ на воспалительное повреждение легких [18, 24]. На КТВР затемнения выглядят, как правило, в виде плотных консолидатов с четкими контурами, а их распределение обычно субплевральное и базальное [4, 18, 43].

Следует также иметь в виду, что у пациентов с ОВИН при проведении КТВР часто обнаруживают сочетание ИЗЛ и бронхоэктазов [14, 23, 53]. В одном из крупных многоцентровых ретроспективных исследований показаны очень большие различия в частоте выявленных бронхоэктазов в группах больных с ОВИН без ИЗЛ и с ГЛИБЛ: 28 и 72% соответственно [45].

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа

У больных ОВИН в клинической практике исследование жидкости БАЛ применяется чаще для выявления бронхолегочной инфекции, в т. ч. не типичной для гуморальных ПИД (аспергиллы, пневмоцисты, нетуберкулезные микобактерии, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и др.) [4, 6, 14, 26]. Цитологический анализ не имеет специфического значения для постановки диагноза ОВИН. Тем не менее сравнительные исследования с саркоидозом выявили определенные различия: отношение лимфоцитов CD4/CD8 > 3,5 при саркоидозе и < 3,5 при ОВИН [7, 54]. В работах, где целенаправленно и глубоко изучались особенности БАЛ, характерные для ОВИН-ИЗЛ, получены результаты, близкие к гистологическим: преобладают лимфоциты, но кроме присутствия различных субпопуляций Т-клеток наблюдается дополнительная значительная экспансия В-клеток по сравнению со здоровыми людьми

и пациентами с саркоидозом [55]. Предполагается, что на основании углубленного иммунофенотипирования лимфоцитов, БАЛ станет ценным инструментом в диагностике особенностей ИЗЛ у больных ОВИН, определении варианта и активности болезни, что позволит принимать решение о начале и выборе таргетной терапии [55].

Биопсия легких

При ОВИН биопсия легких выполняется для подтверждения диагноза ИЗЛ, исключения лимфомы и других злокачественных новообразований. Кроме того, в последние годы биопсию стали использовать с целью выбора таргетной терапии в зависимости от диагностированного иммунофенотипического варианта ОВИН-ИЗЛ [14, 23, 24, 43, 45]. У детей биопсия рекомендуется только в том случае, если диагноз неясен, несмотря на тщательное клиническое обследование, или если решение о лечении невозможно принять без гистологического исследования [28]. Такая точка зрения существует и в отношении взрослых у части иммунологов — специалистов в области диагностики и лечения больных ОВИН [55].

Некротизирующие гранулемы при патогистологическом исследовании у пациентов с ОВИН-ИЗЛ варьируются от слабо выраженных до хорошо очерченных и могут иметь сходные гистопатологические признаки не только с саркоидозом, но и с гиперчувствительным пневмонитом. В некоторых наблюдениях гранулемы при ОВИН были обнаружены по всей паренхиме легкого. С другой стороны, отмечается, что гранулемы регистрируются не во всех случаях ОВИН-ИЗЛ, с частотой от 0 до 94% в разных исследованиях. При гистологической оценке лимфоидной пролиферации при ОВИН-ИЗЛ примерно в половине случаев выявлена комбинация интерстициального и перибронхиолярного лимфоцитарного воспаления, то есть одновременно наблюдались ЛИП и ФБ. О наличии лимфоидной гиперплазии по результатам биопсии сообщалось в 29–33% случаев. Участки организующей пневмонии с тельцами Мазона обнаружены у 32–88% больных ОВИН в сочетании с зонами лимфоидной пролиферации и/или гранулемами. Интерстициальный очаговый или распространенный легочный фиброз описывается в среднем в четверти случаев ОВИН-ИЗЛ, однако выраженность его варьирует от «легкого» до «тяжелого», последний наблюдался по разным сообщениям у 6–19% пациентов. При обширном интерстициальном фиброзе выявляется значительное ремоделирование легочной ткани, характеризующееся образованием мелких сот, выстланных метапластическим бронхиолярным эпителием, а также тракционными бронхоэктазами [24, 28]. В целом же наличие интерстициального фиброза свидетельствует о худшем прогнозе при ОВИН-ИЗЛ.

Иммунофенотипирование, проводимое в легочной ткани биопатов, показало, что в инфильтратах преобладают Т-клетки: совместно CD4+ и CD8+, а у некоторых пациентов — преимущественно CD4+

Т-клетки. В узелковых образованиях обнаружены CD20+ В-клетки, окруженные CD4+ Т-клетками, которые главным образом были локализованы в интерстиции. При лимфоидной гиперплазии наблюдались отдельные В-клеточные фолликулы и участки Т-клеток. При этом в легких, как и в крови большинства больных ОВИН, отсутствуют регуляторные Т-клетки, что способствует поддержанию и прогрессированию лимфопролиферативного процесса [23, 24, 28]. На основании результатов иммунофенотипирования при ПИД, в т. ч. ОВИН, в настоящее время разрабатываются подходы к выбору таргетной терапии с избирательным воздействием на Т- или В-клетки [23, 24, 28, 56].

Обобщая морфологические исследования, следует привести экспертное мнение специалистов о том, что установить диагноз ОВИН только на основании биопсийных данных пока не представляется возможным, необходима совокупная оценка всех имеющихся клинических и иммунологических результатов обследования пациента [4, 23, 24].

Дифференциальный диагноз общей вариабельной иммунной недостаточности

Дифференциальный диагноз ОВИН с пульмонологическими проявлениями представлен широким рядом многообразной патологии легких, и в первую очередь, ЛИП иного генеза, другие ИЗЛ, включая

криптогенную ОП, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, патологию бронхов различной природы, в т. ч. бронхоэктазы, бронхоолиты (ОБ или ФБ), ХОБЛ. Кроме того, следует учитывать необходимость исключения опухолевых заболеваний (наиболее часто лимфомы), инфекционные поражения (туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы и др.) [13, 17, 51, 53]. В случаях, когда имеются клинические дифференциально-диагностические затруднения, рекомендуются дополнительные морфологические исследования [23, 28, 47, 49].

Одним из наиболее частых примеров сложности дифференциального диагноза при ОВИН является вариант ГЛИБЛ и саркоидоза, что обусловлено наличием сходных изменений в легких, лимфаденопатий и некротизирующих гранулем в обоих случаях. Отмечаемое не только клиническое сходство, но и наличие гистологически сходных саркоидо-подобных гранулем могут приводить к неверному диагнозу саркоидоза, а, соответственно, и неправильному лечению. Тем не менее комплексная оценка ряда признаков позволяет проводить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями [7, 15, 54] (табл. 8).

Дифференциальный диагноз доброкачественной лимфоидной гиперплазии, наблюдаемой в рамках ОВИН и лимфомы также может представлять существенные трудности и проводится с привлечением

Таблица 8. Дифференциальный диагноз ГЛИБЛ-ОВИН и саркоидоза

Признаки	ГЛИБЛ-ОВИН	Саркоидоз
Рекуррентные инфекции	Характерны	Редко
Спонтанная ремиссия	Не характерна	Часто
Аутоиммунная патология	Часто	Не характерна
Спленомегалия	Очень часто	Редко
БАЛ: индекс CD4/CD8 > 3,5	Иногда в сочетании с экстрапульмональными проявлениями	У большинства пациентов
БАЛ: культуральные исследования	Возможно выделение различных инфекционных агентов	Обычно отрицательные результаты
КТВР		
Преимущественное распределение легочных изменений	Нижние доли	Верхние доли
Узелки	Обычно > 1 см, хаотично расположены, часто с участками «матового стекла» вокруг	Мелкие (< 1 см) с перилимфатической локализацией
Бронхоэктазы	Часто	Редко (тракционные при фиброзе)
ЛИП	Часто	Возможна
ФБ	Часто	Возможен
Медиастинальная лимфаденопатия	Часто	Очень часто
Гранулемы в биоптатах легких, лимфоузлов, других органах	Очень часто	Очень часто
Низкий уровень IgG и IgA, IgM снижен или в норме	Всегда	Могут быть снижены при длительной терапии высокими дозами сГКС

Примечание: ГЛИБЛ – гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких; ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; ФБ – фолликулярный бронхоолит; Ig – иммуноглобулин; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

онкологов, использующих различные специальные методы обследования [26, 49]. В частности, применяется позитронно-эмиссионная компьютерная томография с фтор-2-дезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ФДГ). Показано, что ткань лимфомы более химически активная («горячая») вследствие очень высокой метаболической активности злокачественных клеток, что учитывается в дифференциальной диагностике [47]. В то же время интенсивная пролиферация CD20+ В-клеток при ГЛИБЛ может давать сходную картину, демонстрируя повышенное поглощение в легких, а также в экстраторакальных органах, поэтому не следует преувеличивать роль ПЭТ КТ с ФДГ для диагностики лимфом у больных ОВИН. В последнее время этот вариант ПЭТ КТ стали активно использовать для оценки прогрессирования ГЛИБЛ, в т. ч. с целью диагностики генерализации процесса и выбора участка лимфопрролиферации, более подходящего для биопсии и подтверждения гранулематозного воспаления, чем легкие. Кроме того, ПЭТ КТ стали также применять для определения ответа на иммуносупрессивную и таргетную терапию [14, 28, 40, 57].

Прогноз и мониторинг течения

Прогноз у пациентов с ОВИН зависит от многих факторов, включая частоту и тяжесть инфекций, структурные нарушения легких вследствие бронхоэктазов и рецидивирующих пневмоний, ИЗЛ и системные проявления ГЛИБЛ и их осложнения, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Хронические заболевания легких являются ведущей причиной смертности у больных ОВИН [26].

При развитии ИЗЛ, особенно ГЛИБЛ, прогноз болезни становится неблагоприятным, есть данные о средней выживаемости больных 13,7 vs 28,8 года у пациентов с ОВИН без ГЛИБЛ [14, 40]. Привлекают внимание результаты длительного исследования когорты из 46 больных ОВИН с гистологически подтвержденными различными формами ИЗЛ. За 40-летний период наблюдения 9 пациентов из 46 умерли (19,6%), средний возраст их смерти составил 49 лет. Семь больных (15,2%) нуждались в постоянной кислородотерапии, у 5 пациентов (10,9%) развилась ЛГ. Трансплантацию легких провели 3 больным этой группы (6,5%), из них двое были в возрасте 34 лет, один — 70 лет; в итоге все 3 пациента умерли [44].

Серьезный прогноз также у больных с бронхоэктазами, так как эта патология связана с частыми инфекциями дыхательных путей и рецидивирующими пневмониями, приводящими к нарушениям структуры легких, большей скоростью снижения функции дыхания [23, 28, 40, 58].

Наиболее благоприятное течение отмечается при т. н. только инфекционном фенотипе ОВИН, выделенном *H. Chapel et al.* [59]. У пациентов этой группы, несмотря на частые респираторные инфек-

ции, не развиваются осложнения (в т. ч. бронхоэктазы) и продолжительность жизни не отличается от средних показателей в популяции. Однако «стойкий» только инфекционный фенотип наблюдается, по данным современного метаанализа, значительно чаще у детей, чем у взрослых (76 и 38% соответственно) [36].

Сравнительный анализ увеличения смертности у пациентов с ОВИН показал, что относительный риск летального исхода по сравнению с «только инфекционным» фенотипом максимально возрастает при лимфоме — в 5,5 раза ($p < 0,002$), остается повышенным, хотя и в меньших масштабах, при энтеропатиях — в 4,0 раза ($p < 0,001$), при поликлональных лимфоцитарных инфильтратах — в 3 раза ($p < 0,001$), при аутоиммунных нарушениях — в 2,5 раза ($p < 0,03$) [59].

Известно, что при ОВИН иммунологическая и клиническая картина может меняться с течением времени, даже у пациентов, получающих заместительную терапию ИГ [26, 59]. В частности, функция В-клеток может постепенно снижаться или улучшаться со временем, однако более характерно прогрессирование иммунологических нарушений после начальных проявлений заболевания [26]. Разные фенотипы могут комбинироваться, или возможна смена одного ведущего синдрома на другой [59]. Например, > 20 лет пациента мы наблюдали, у которого ОВИН (диагноз подтвержден в отделе клинической иммунологии НИИ детской гематологии, Москва) манифестировала в 10-летнем возрасте лихорадкой, кашлем, одышкой, сопровождавшимися выраженными изменениями в легких по данным КТВР (рис. 8А) и спленомегалией. На фоне постоянной заместительной терапии ИГ достигнута клиническая стабилизация респираторного синдрома, включая значительную положительную динамику по результатам КТВР (рис. 8Б и В). Однако в 2014 г. развился язвенный колит (с лимфоидной гиперплазией подвздошной кишки) с прогрессирующим и осложненным течением. Несмотря на длительное наблюдение и лечение у специалистов-гастроэнтерологов и проктологов, консервативное лечение оказалось неэффективным, в связи с чем в 2019 г. проведена колпроктэктомия с формированием илеостомы. В настоящее время пациент получает поддерживающую заместительную терапию ИГ и наблюдается совместно колопроктологом, аллергологом-иммунологом и пульмонологом. Таким образом, отмечается трансформация в течении ОВИН, когда формирование новой аутоиммунной патологии (в данном случае язвенного колита) определяет прогноз и качество жизни пациента.

Поиск клинических и биологических прогностических признаков при различных фенотипах ОВИН является важным направлением исследований. Так, к факторам, существенно повышающим риск развития и прогрессирования бронхоэктазов, отнесены поздняя диагностика ОВИН, пневмония в анамне-

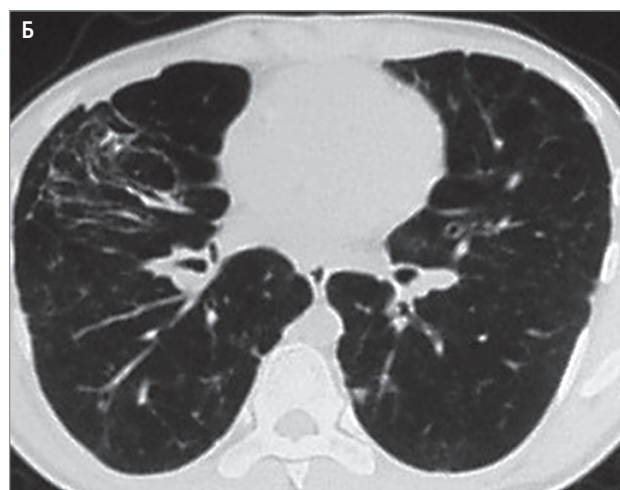
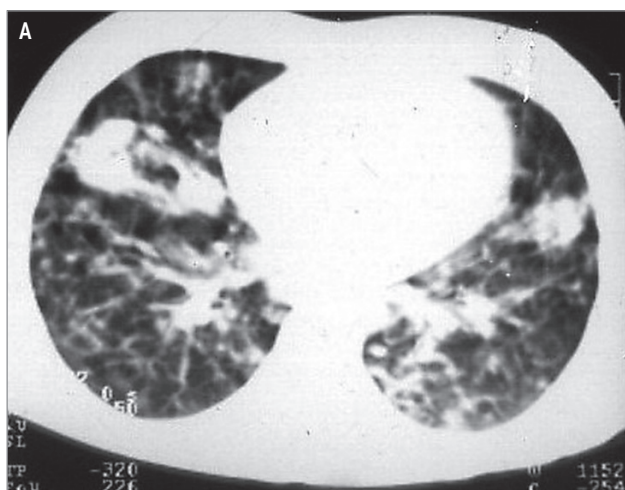


Рис. 8. Интерстициальное заболевание легких при общей вариабельной иммунной недостаточности (нодулярная лимфоидная гиперплазия, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, медиастиальная лимфаденопатия, спленомегалия, хронический бронхит, хронический риносинусит, рецидивирующие бактериальные пневмонии в анамнезе) на протяжении 17 лет наблюдения: А – диффузные изменения в легких с участками «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, крупными очагами консолидации неправильной формы, преимущественно субплеврально, увеличение медиастиальных лимфоузлов до 16 мм (возраст пациента – 10 лет); Б – значительная положительная динамика, отсутствие участков «матового стекла», очаговые уплотнения, в т. ч. консолидаты, не определяются, преобладание ретикулярного компонента, лимфатические узлы в средостении не увеличены (возраст – 22 года); В – присутствие участков безвоздушной паренхимы и мелких очагов в виде линейных тяжей с легочно-плевральными спайками в паренхиме обоих легких преимущественно в кортикальных отделах; бронхиальное дерево визуализировано до субсегментов, бронхи нормального диаметра, не деформированы (возраст – 27 лет). Компьютерная томография

зе, пожилой возраст, низкие уровни в крови CD4+ Т-клеток, В-клеток памяти, IgA или IgM [23, 40, 58]. Признаками риска развития ГЛИБЛ, на которые в первую очередь следует обращать внимание у больных ОВИН, являются: сочетание спленомегалии с аутоиммунной цитопенией в анамнезе, выраженное снижение уровня IgA и IgG в момент постановки диагноза и до начала заместительной терапии Ig, повышенное содержание CD21^{low} В-клеток (незрелые, вероятно аутореактивные В-лимфоциты) и, напротив, малое количество CD4+ регуляторных Т-клеток и переключенных В-клеток памяти [23, 45]. Наличие бронхоэктазов в дополнение к перечисленным основным маркерам увеличивает риск развития ГЛИБЛ [45].

Подтверждение диагноза и назначение лечения больным ПИД в РФ проводится аллергологом-иммунологом на основании клинических рекомендаций [5]. Пациент с установленным диагнозом должен находиться под диспансерным наблюдением врача по месту жительства и не менее 1 раза в год обращаться к аллергологу-иммунологу для контроля терапии. Кратность посещения специалиста по лечению ПИД определяется степенью тяжести течения заболевания. При проявлениях ОВИН, затрагивающих различные системы и органы к ведению боль-

ных привлекаются соответствующие специалисты (врачи – пульмонолог, ревматолог, гематолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог, онколог, фтизиатр и др.) Для улучшения прогноза у больных ОВИН с патологией органов дыхания существует ряд практических подходов к их ведению. При установлении диагноза ОВИН всем пациентам, даже при отсутствии респираторных жалоб, рекомендуется КТВР, так как ранние стадии ИЗЛ могут протекать бессимптомно, а позднее выявление болезни и неадекватная терапия ухудшают прогноз. Параллельно с КТВР исследуют DL_{CO} и проводят спирометрию, чтобы определить исходный функциональный уровень пациента для оценки будущих изменений при мониторинговании течения болезни [5, 26, 40]. Также указывают на необходимость УЗИ доступных осмотру лимфоузлов и органов брюшной полости на момент постановки диагноза и затем – не реже 1 раза в год с целью своевременного выявления осложнений (лимфопролиферации, малигнизации) и контроля эффективности лечения. При обнаружении патологически измененных лимфоузлов рекомендуется их эксцизионная биопсия с дальнейшим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата для исключения злокачественного процесса и/или выбора таргетной терапии [5].

Частота проведения КТВР определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от варианта ОВИН-ИЗЛ и ответа на терапию. В то же время многими специалистами подчеркивается, что желателен плановое использование КТВР не чаще 1 раза в 3–5 лет, так как больные ОВИН отличаются повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению, увеличивающему у них риск неоплазии [6, 14, 26, 47]. В качестве альтернативы для динамического наблюдения предлагается менее магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет снизить лучевое воздействие на пациента. МРТ не уступает КТВР в возможности выявлять структурные нарушения бронхов и паренхимы легких, явные и субклинические инфекционные поражения, а также оценивать динамику изменений на фоне заместительной терапии ИГ [14, 26, 28, 40]. Показана корреляция между установленными МРТ бронхиальными аномалиями и обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД). Однако КТВР обладает большей чувствительностью для исследования дистальных бронхов и мелких узелков в паренхиме, ассоциируемых с ГЛИБЛ. Кроме того, при всех достоинствах МРТ — технически сложный и дорогостоящий метод, требующий седации у многих детей [28, 40].

Оценка нарушений ФВД обычно не используется для первичной диагностики респираторных проявлений ОВИН, так как параметры, определяемые с помощью спирометрии и/или бодиплетизмографии могут быть в норме даже при выраженных изменениях на КТВР, как на фоне бронхоэктазов, так и при интерстициальных поражениях легких. При ОВИН-ИЗЛ самым ранним маркером функциональных нарушений является снижение DL_{CO} , однако и этот показатель может быть в норме в начале болезни. По мере прогрессирования ИЗЛ уменьшение диффузионной способности легких регистрируют у 80% больных, в финале у некоторых пациентов DL_{CO} уменьшается до 28% от нормы [14, 23, 40]. Измерение параметров ФВД при ОВИН применяется в совокупности с КТВР с целью определения исходной степени тяжести бронхолегочных поражений, а также для наблюдения за динамикой болезни и оценки эффективности терапии. Исследование ФВД (DL_{CO} , спирометрия, бодиплетизмография), рекомендуется проводить не реже 1 раза в год, у детей младшего возраста возможна импульсная осциллометрия [6, 23, 40].

Площадь распространения бронхоэктазов и тяжесть клинических проявлений у больных ОВИН увеличиваются с возрастом. При длительном стаже болезни с расширением зоны поражения сниженные показатели спирометрии отражают патологические изменения в легких. Параллельно с развитием бронхоэктазов с увеличением возраста нарастает интенсивность хронического продуктивного кашля, жалобы на который достигают 100% в группе пациентов старше 60 лет. При этом частота и интенсивность

кашля коррелирует с прогрессированием бронхоэктазов даже лучше, чем спирометрия [41].

Больным с бронхоэктазами рекомендуется посев мокроты в плановом порядке 1 раз в 6–12 мес., а также при обострении. Избыточное образование мокроты и нарушение мукоцилиарного клиренса изменяют микробный пейзаж дыхательных путей и могут приводить к колонизации нетуберкулезными микобактериями, *P. aeruginosa* или *S. aureus*, что еще больше ухудшает течение заболевания. Посев мокроты для исключения такой колонизации часто помогает при выборе антибиотиков и имеет особое значение для ограничения резистентности нетуберкулезных микобактерий к противомикробным препаратам, особенно на фоне длительной монотерапии макролидами [6, 23, 40]. Пациентам с ОВИН (и другими гуморальными ПИД) для диагностики вирусных и прочих инфекций рекомендуется использовать метод ПЦР, так как серологические тесты у них неинформативны [5].

Для диагностики ИЗЛ и последующего наблюдения за пациентами к наиболее чувствительным показателям ФВД, как у больных с риском ИЗЛ, так и с уже установленным диагнозом относят форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), общую емкость легких (ОЕЛ) и DL_{CO} . Их уровни у пациентов с ГЛИБЛ ниже, чем при других вариантах ОВИН-ИЗЛ. В случаях сочетания ИЗЛ с бронхоэктазами, оценивая динамику ФВД в процессе лечения, следует учитывать, что АБТ, бронхолитическая и мукоактивная терапия меньше влияют на прирост DL_{CO} по сравнению с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [45].

Как уже отмечалось, у пациентов с ОВИН возможна гипердиагностика БА и ХОБЛ. Если эти диагнозы были установлены до выявления ОВИН, то существует вероятность, что вызванные персистирующей инфекцией воспаление и обструкция бронхов могли имитировать БА или ХОБЛ. В процессе наблюдения за больными надо пересмотреть диагноз БА и целесообразность постоянного применения ингаляционных кортикостероидов. Диагноз БА должен быть поставлен на основании современных критериев, включающих обратимость бронхиальной обструкции. Для доказательства атопической природы БА необходимо проведение аллергологического обследования [36, 37].

При обнаружении фиксированной бронхиальной обструкции для подтверждения диагноза ХОБЛ как самостоятельной нозологической формы у больных ОВИН рекомендуется выяснять связь с типичными предрасполагающими факторами риска (курение, профессия и пр.). Снижение DL_{CO} и/или десатурация при физической нагрузке на фоне крайне выраженных обструктивных или смешанных нарушений ФВД может свидетельствовать о развитии других бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с ОВИН (облитерирующем или фолликулярном бронхолите) [7, 23, 51].

Врачам, наблюдающим пациентов с ОВИН, следует также иметь в виду, что у этой категории больных могут очень редко развиваться осложнения, описанные при других вариантах иммунопатологии. Например, IgG4-ассоциированное респираторное заболевание (повышение подкласса IgG4 \geq 135 мг/дл) в рамках системного фиброво-спалительного мультиорганного синдрома, а также амилоидоз легких [7, 40].

Лечение и профилактика общей вариабельной иммунной недостаточности

Основные направления лечения ОВИН и других ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител включают [5, 7, 23, 26]:

- заместительную терапию препаратами Ig человека;
- лечение и профилактику инфекционных проявлений;
- терапию болезней, вызванных иммунной дисрегуляцией.

Заместительная терапия Ig является первым и обязательным компонентом лечения, как только диагноз ОВИН установлен. По способу введения Ig подразделяют на препараты для внутривенного введения (IVIg) и подкожные формы (PKIg). Рекомендуемая доза IVIg составляет 0,4–0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3–4 нед. Суммарная доза PKIg для 1 мес. равна 0,4–0,8 г/кг массы тела и делится на несколько подкожных инъекций с равными промежутками в течение 1 мес. [5].

Проведение заместительной терапии Ig находится в компетенции врачей – аллергологов-иммунологов, тем не менее следует обратить внимание на ключевые особенности этого лечения. Эффективность препаратов Ig обусловлена высоким содержанием в них IgG, при этом известно, что большая частота респираторных инфекций и худшие исходы при ОВИН связаны с недостаточной дозировкой IgG или недопустимо большими интервалами между введениями. Наоборот, регулярное введение адекватных доз Ig привело к благоприятным изменениям течения болезни и ее исходов у больных с инфекционными осложнениями ОВИН, существенно уменьшив число пневмоний и других острых заболеваний, вызванных бактериями. После внедрения в широкую клиническую практику лечения Ig, значительно увеличилась продолжительность жизни и выросло ее качество у больных ОВИН с преимущественно инфекционным фенотипом [26, 28, 38, 59].

Необходимо стремиться, чтобы целевой уровень претрансфузионного IgG в сыворотке пациента был не ниже 7 г/л. В противном случае следует увеличить дозу препарата или уменьшить интервалы между введениями, а в некоторых ситуациях произвести замену коммерческого препарата Ig. Применение Ig в более высоких дозах, равных 0,6–0,8 г/кг, рекомендовано при инициации лечения (терапия насыщения), после длительных перерывов между введениями

(> 3 мес.), а также во время клинически значимых инфекционных эпизодов и/или при осложнениях ОВИН, приводящих к потере белка (например, при энтеропатии, нефротическом синдроме) [5].

В III триместре беременности гемодилюция, увеличение веса пациентки, а также поступление Ig через плаценту к плоду, приводят к снижению уровня IgG в сыворотке, поэтому дозу вводимого Ig необходимо увеличить. ОВИН не является противопоказанием к вынашиванию беременности [5, 26]. Доза Ig и интервал введения подбираются индивидуально с учетом претрансфузионной концентрации IgG, частоты рецидивов и тяжести инфекций, неинфекционных проявлений ОВИН, веса больной. Пациентки, получающие PKIg, могут продолжать вводить препарат подкожно в брюшную стенку, так как это не представляет опасности для плода, или для удобства могут быть выбраны альтернативные места инъекций [26].

Одновременно с неоспоримыми достижениями в лечении ОВИН, связанными с внедрением заместительной терапии Ig, она не решает многих проблем. Действительно, смертность от ОВИН снизилась с 29% в 1971 г. (до начала широкого применения внутривенного введения IgG) до 19,6% в 2012 г. При легочных осложнениях гуморальных ПИД вдвое уменьшилось число бактериальных пневмоний, однако это лечение существенно не повлияло на другие рецидивирующие респираторные инфекции [6, 28]. Кроме того, у больных с длительным анамнезом бронхоэктазов до начала терапии Ig стандартная доза может оказаться неэффективной для профилактики рецидивов бронхолегочной инфекции и прогрессирования болезни. В таких случаях на основании ограниченного числа исследований и эмпирического опыта эксперты рекомендуют повышение месячной дозы Ig вплоть до 1,2 г/кг с целью поддержания претрансфузионного IgG в сыворотке на уровне 8–10 г/л [6, 23, 26].

Другим разочарованием при ОВИН оказались данные, что стандартная заместительная терапия Ig не предотвращает развитие и не лечит лимфопролиферативные ИЗЛ и ГЛИБЛ, как и другие проявления иммунной дисрегуляции. То есть наиболее сложные проблемы ведения пациентов с ОВИН на фоне общепринятого лечения Ig остались до конца нерешенными [7, 14, 23, 26]. В то же время один из ведущих экспертов-иммунологов *P. Maglione* подчеркивает, опираясь на результаты ряда исследований, важность усиления заместительной терапии IgG и у больных с ОВИН-ИЗЛ [23]. Было показано, что существуют подгруппы пациентов, у которых на фоне высокодозной терапии Ig, позволяющей поддерживать претрансфузионный уровень IgG \geq 10 г/л, течение ИЗЛ стабилизируется и не наблюдается прогрессивного ухудшения функции легких. Предполагается, что достаточный постоянный уровень IgG может уменьшать воздействие инфекционных антигенов, как возможных индукторов аутоиммунной патологии,

а также обеспечивать противомикробную защиту и уменьшать высокий риск инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии, которая, как правило, проводится у этих больных [14].

АБТ при ОВИН (и других гуморальных ПИД) может проводиться в 3 режимах: 1) курсовое назначение при инфекционных обострениях; 2) интермиттирующее профилактическое применение (короткими или длительными курсами); 3) постоянное профилактическое лечение [5]. Следует учитывать, что при курсовом лечении инфекционных заболеваний стандартная продолжительность приема антибиотиков может быть недостаточной для элиминации возбудителя, поэтому длительность терапии увеличивается в среднем в 1,5–2 раза. Профилактическое назначение АБ короткими или длительными курсами рекомендуется при плохом контроле инфекций, несмотря на адекватную заместительную терапию Ig [5, 6, 23, 26]. При гуморальных формах ПИД во многих случаях достаточно проведения интермиттирующей профилактической терапии. Если обострения инфекционных заболеваний происходят в определенный сезон, назначаются сезонные курсы АБТ [5].

При недостаточном эффекте профилактических интермиттирующих курсов пероральными АБ у больных с гуморальными ПИД по аналогии с ведением больных муковисцидозом или с бронхоэктазами рекомендуют ингаляционное назначение аминогликозида тобрамицина [5, 23]. Если у пациентов наблюдаются микст-инфекции, то для достижения эффективного контроля над ними, следует рассмотреть проведение комбинированных и пролонгированных курсов АБТ, противовирусного и противогрибкового лечения [5].

Для длительной антибиотикопрофилактики при гуморальных ПИД с плохо контролируемыми респираторными инфекциями, особенно на фоне бронхоэктазов, в настоящее время рекомендуются макролиды, в основном азитромицин. Основанием для таких рекомендаций являются результаты 3-летнего двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного клинического исследования, где изучалось 24-месячное применение азитромицина в дозе 250 мг 3 дня в неделю у больных гуморальными ПИД (преимущественно ОВИН) [60]. В результате было показано достоверное снижение числа обострений, риска госпитализаций и сокращение дополнительных курсов АБ, а также улучшение качества жизни больных по сравнению с группой плацебо. Однако положительный клинический эффект не привел к значительному улучшению ОФВ₁. Азитромицин хорошо переносился, частота нежелательных явлений и их характер были такими же, как в группе плацебо. У всех пациентов периодически проводились посевы мокроты и исследовалась резистентность к азитромицину. Нетуберкулезные микобактерии не были обнаружены ни у одного пациента, наиболее частыми патогенами были *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, которые у 25% боль-

ных в обеих группах оказались не чувствительными к азитромицину. Предполагается, что риск развития резистентности этиологически значимых патогенов к макролидам может быть уравновешен преимуществами, связанными с общей бактериальной устойчивостью в результате сокращения количества курсов других АБ. Однако врачам следует учитывать факты, что резистентность к макролидам все-таки увеличивается у части пациентов. Кроме того, монотерапия азитромицином может селекционировать устойчивые нетуберкулезные микобактерии, особенно у больных с бронхоэктазами. Поэтому перед началом длительного лечения макролидами рекомендуется посев мокроты для определения микрофлоры, в т. ч. для исключения колонизации бронхов нетуберкулезными микобактериями [23, 60].

Существуют дополнительные рекомендации, основанные на эмпирическом опыте: возможно назначение азитромицина или кларитромицина также 3 дня в неделю, но в более высокой разовой дозе 500 мг. На фоне длительного лечения макролидами необходимо периодическое проведение ЭКГ для мониторинга вероятного удлинения интервала Q-T; кроме того, клиницисты должны проявлять осторожность при использовании нескольких препаратов, влияющих на развитие данного феномена, включая фторхинолоны и противогрибковые азолы из-за потенциального риска желудочковых аритмий [23, 26, 60].

К одному из самых сложных аспектов терапии больных ОВИН относится выбор наиболее эффективного и безопасного лечения проявлений иммунной дисрегуляции. К ее пульмонологическим манифестациям в первую очередь относятся лимфо-пролиферативные и интерстициальные заболевания, включая ФБ, ЛИП, НЛГ, ОП и, как наиболее тяжелый вариант, ГЛИБЛ.

Значительные трудности с диагностикой и лечением ГЛИБЛ наблюдаются в реальной клинической практике, что отмечается врачами всего мира. Например, интернет-опрос, проведенный среди иммунологов и пульмонологов 47 европейских стран показал, что практикующие специалисты остро нуждаются в создании стандартизированных протоколов ведения больных ГЛИБЛ, основанных на международном консенсусе, опирающемся на клинические исследования с высоким уровнем доказательности. Недоступность полноценных международных стандартизированных протоколов может подвергать пациентов опасности в случаях назначения им препаратов с недоказанной эффективностью при ГЛИБЛ и низкой безопасностью лечения такой уязвимой категории, как больные, страдающие ПИД [61]. В отечественных клинических рекомендациях также подчеркивается, что описываемые в научной литературе методы терапии иммунной дисрегуляции при гуморальных ПИД имеют низкую доказательную базу вследствие ограниченности клинических исследований [5]. Однако указывается, что тем не менее при необходимости такое лечение должно применяться.

У больных ОВИН лечение ГЛИБЛ, других ИЗЛ, системной доброкачественной лимфопролиферации и гранулематоза в первую очередь рекомендуют начинать с оптимизации заместительной терапии Ig. Возможно, лечение Ig при гуморальных ПИД представляет собой не только пассивный перенос антител исключительно для предотвращения рецидивирующих инфекций, но также играет активную роль в регуляции аутоиммунных и воспалительных реакций путем модулирования функций В-лимфоцитов и других эффекторных клеток [26]. Подходы к эскалации заместительной терапии Ig обсуждались выше.

Традиционно к следующему шагу лечения ИЗЛ при ОВИН относят назначение системных глюкокортикостероидов (сГКС) перорально, обычно в стартовой дозе 1 мг/кг в эквиваленте преднизолона; стандартных рекомендаций по продолжительности терапии и схемах снижения дозы стероидов нет, наиболее часто указывается общая длительность первого курса лечения не менее 12 мес. [62]. При нетяжелых проявлениях ФБ в некоторых случаях применяют ингаляционные ГКС в виде монотерапии или в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия [7, 23]. Так как ФБ при ОВИН нередко сочетается с бронхоэктазами, то дополнительно возможен длительный профилактический прием азитромицина, который у отдельных пациентов с ФБ оказался эффективным [7, 23].

При лечении сГКС периферические лимфопролиферация и гранулематоз (в лимфоузлах и селезенке) обычно регрессируют, но при снижении дозы стероидов могут рецидивировать. В качестве стероид-спаринговой терапии при гранулематозе с переменным успехом применялись азатиоприн, циклоспорин или другие иммуносупрессивные препараты. Инфликсимаб оказался эффективным при кожных гранулемах, но повышал риск развития гнойных или микобактериальных инфекций [26].

Среди форм ОВИН-ИЗЛ, чувствительной к сГКС, оказалась ОП [28]. Однако при ГЛИБЛ монотерапия ГКС, как правило, не дает стойкого эффекта, при прекращении лечения часто возникают рецидивы болезни, а при длительном применении высоких доз сГКС развиваются хорошо известные врачам побочные эффекты, в т. ч. серьезные [26, 44, 62]. При возможности ведения пациентов на невысоких поддерживающих дозах в ряде случаев удается сохранить удовлетворительный эффект достаточно продолжительное время (рис. 9).

На протяжении последних 20 лет были опубликованы данные единичных наблюдений, небольших серий случаев или когортных исследований с описанием результатов лечения тех или иных вариантов ОВИН-ИЗЛ циклоспорином, азатиоприном, меркаптопурином, гидроксихлорохином, микофенолата мофетилом, инфликсимабом, этанерцептом и другими иммунодепрессантами. Все эти препараты в разнородных наблюдениях использовались в виде монотерапии или в сочетании, в т. ч. с ГКС, но в итоге однозначно эффективные результаты не получены [62].

В последнее десятилетие начали появляться сообщения об успешном применении ритуксимаба при ГЛИБЛ у больных ОВИН [43]. Описан положительный клинический эффект при лечении ритуксимабом ГЛИБЛ у больной ОВИН, в т. ч. отечественными авторами [63]. Научным обоснованием применения ритуксимаба послужило обнаружение у больных с ФБ, ЛИП и НЛГ лимфоцитарной гиперплазии в легких с образованием третичных лимфоидных структур с формированием эктопических В-клеточных фолликулов и появлением в них герминативных центров. Кроме того, было показано, что этот «третичный лимфоидный неогенез» сопровождается пролиферацией и гиперактивацией наивных В-клеток, среди которых есть клоны, обладающие аутореактивностью [23, 43].

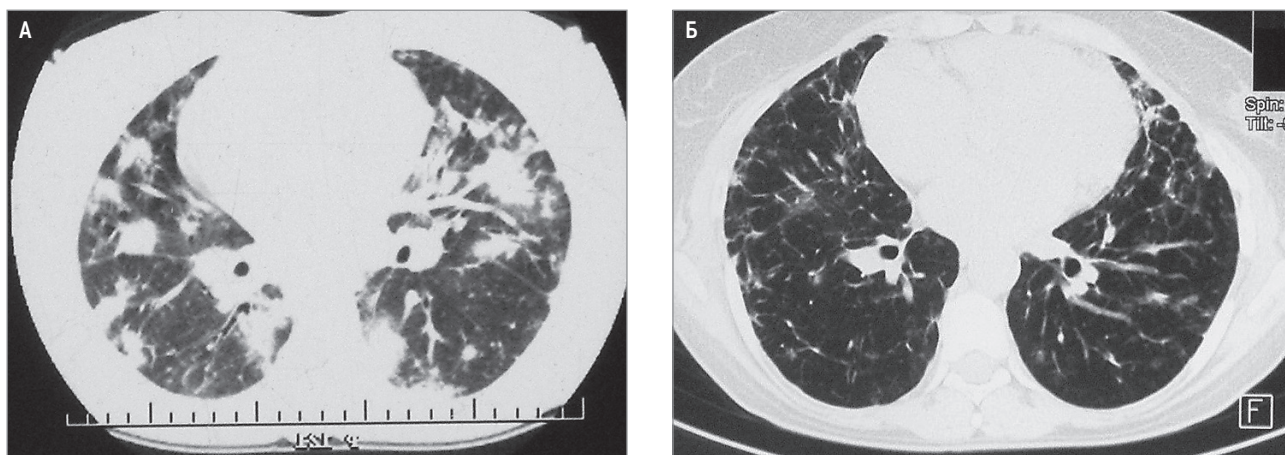


Рис. 9. Гранулематозная лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких при общей вариабельной иммунной недостаточности: А – до лечения; Б – положительная динамика через 5 лет после установления диагноза и начала лечения, значительное сокращение числа мелкоочаговых уплотнений, отсутствие очагов консолидации, сохранение небольших участков уплотнения по типу «матового стекла» и тяжистых линейных уплотнений, направленных к костальной плевре. Компьютерная томография

Примечание: лечение включало преднизолон постоянно в поддерживающих дозах 5–15 мг в сутки и с увеличением дозировки до 60 мг в сутки при клинико-функциональном и рентгенологическом ухудшении; заместительная терапия иммуноглобулинами проводилась нерегулярно.

Таргетная терапия ритуксимабом, приводящая к деплеции аномальных В-лимфоцитов, признается оправданной у больных ОВИН с ГЛИБЛ, в т. ч. в связи с нередким развитием у них в последующем В-клеточных лимфом. Направленная анти-В-клеточная иммуномодулирующая монотерапия позволяет элиминировать аутореактивные В-лимфоциты, при этом не супрессируя напрямую Т-клеточное звено. Предполагается, что резкое уменьшение числа В-лимфоцитов, обладающих свойствами антиген-презентирующих клеток, может приводить к прекращению их кооперации с Т-лимфоцитами и в результате снижать пролиферативную активность Т-клеток и их способность продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины [23, 43].

В опубликованных наблюдениях ритуксимаб применялся у больных ОВИН в дозе 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 нед. всегда на фоне адекватной заместительной терапии ИГ [62–64]. Затем, в зависимости от выраженности достигнутого эффекта терапия или завершалась, или продолжалась. В самом крупном из наблюдений (группа из 11 человек) пациенты дополнительно получали ингаляционные ГКС и азитромицин в связи с ФБ [64]. У всех больных этой группы терапия продолжалась 4 недели и привела к стабилизации прогрессирования ГЛИБЛ, улучшению клинического статуса пациентов, увеличению ФЖЕЛ и DL_{CO}. Однако спустя 18 мес. после планового окончания лечения у 4 больных из 11 возник рецидив легочных проявлений ОВИН. Авторы этой работы объясняют не одинаковую эффективность ритуксимаба гетерогенностью «фенотипа ОВИН» как такового. Кроме того, в наблюдаемой ими группе были пациенты и с моногенными иммунными дефектами, относительно недавно выделенными из «фенотипа ОВИН» и характеризующимися в т. ч. нарушениями Т-клеточного иммунитета.

На основании проведенных исследований эксперты рекомендуют инициировать монотерапию ритуксимабом только пациентам с такими проявлениями ГЛИБЛ как ФБ, ЛИП и НЛГ с преимущественно В-клеточной лимфоидной гиперплазией, подтвержденной биопсией легких с иммунофенотипированием лимфоцитов [23, 43]. При смешанной В- и Т-клеточной инфильтрации должно применяться иммуномодулирующее лечение, направленное на оба типа воспаления [24, 43]. Имеются наблюдения положительных результатов лечения сочетанием ритуксимаба с различными иммунодепрессантами: азатиоприном, микофенолата мофетиллом, меркаптопурином, а также во многих из этих случаев с добавлением сГКС [43, 62, 65]. Отмечается, что в целом комбинация ритуксимаба и азатиоприна (или микофенолата) эффективна и хорошо переносится больными и поэтому в настоящее время даже предлагается в качестве терапии первой линии при лечении ГЛИБЛ [65]. Вместе с тем, подчеркивается, что комбинированная терапия тоже не лишена не-

достатков. Иммунодепрессанты широкого спектра действия, например, азатиоприн, могут вызывать гепатотоксичность, выраженные желудочно-кишечные расстройства и повышать риск инфекций, к которым предрасположены пациенты с ОВИН, а при длительном приеме способствовать развитию злокачественных заболеваний. Множественные побочные эффекты иммунодепрессантов служат основанием для их отмены или снижения дозы, что приводит к развитию рецидива ГЛИБЛ [40, 64].

Сложность патогенеза ОВИН-ИЗЛ и гетерогенность этой патологии явилась основанием для более широкого проведения генетических исследований в клинической практике и, в первую очередь, у детей. Уже известны несколько ОВИН-подобных моногенных ПИД с мутациями в ряде генов (LRBA, CTLA4, RAG1, VIRC4 и др.) [28, 65]. Представлены наблюдения, когда полноценная генетическая диагностика приводит к пересмотру диагноза, к изменениям лечения, в т. ч. к смене таргетной терапии, а назначение других целевых препаратов дает отличные результаты [16, 53, 62, 65].

Положительный опыт лечения абатацептом — принципиально иным, в сравнении с ритуксимабом, таргетным препаратом, имеется при ОВИН-подобных ПИД, которые сейчас отнесены в группу заболеваний иммунной дисрегуляции. Данные ПИД связаны с гаплонедостаточностью CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*) или дефицитом LRBA (*lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor*). Дефекты генов CTLA4 и LRBA ассоциированы с чрезмерной активацией Т-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к выраженной пролиферации Т-клеток и приобретением ими аутоагрессивных свойств. У больных, страдающих этими моногенными ПИД, отмечается особенно высокая частота развития ИЛБЛ и ГЛИБЛ, достигающая 52% [16, 53, 62]. Абатацепт — растворимая химерная молекула CTLA-4, препарат является блокатором костимуляции Т-лимфоцитов, то есть аналогом естественного индуктора иммунологической толерантности. Лечение абатацептом приводит к достижению контроля над аутореактивностью Т-клеток, что проявляется не только в торможении лимфопрлиферации в легочной ткани, но и приводит к достижению контроля над другими проявлениями иммунной дисрегуляции у этих пациентов. В наблюдении отечественных авторов дети с ПИД, обусловленным дефицитом CTLA-4 и LRBA прекрасно переносили абатацепт, никаких побочных явлений зарегистрировано не было [16].

Современные возможности дифференцированной таргетной терапии ПИД продемонстрировали авторы еще одного отечественного исследования [56]. Группа из 29 больных ПИД, осложненным ИЛБЛ, с помощью иммуногистопатологического исследования была подразделена на 2 категории: с преобладающей В- или Т-клеточной инфильтрацией легких. В первом случае лечение проводилось ритуксимабом, во втором — абатацептом. Такая пре-

цизионная таргетная терапия достигла долгосрочного контроля клинических и рентгенологических проявлений ИЛБЛ и значительно улучшила качество жизни детей в обеих подгруппах.

Вышеприведенная краткая информация о современном спектре таргетной и иммуносупрессивной терапии отражает сложность лечения ИЛБЛ и ГЛИБЛ у больных ПИД, и связанные с этим проблемы клинической практики. Для улучшения результатов лечения и прогноза требуется ранняя и максимально точная диагностика ПИД с применением современных иммунологических, молекулярно-генетических, патоморфологических, и других исследований, а также совместная работа высокопрофессиональных специалистов, владеющих всем этим арсеналом средств [16]. Подобные ресурсы на сегодняшний день имеются только в нескольких федеральных центрах, что делает актуальной разработку маршрутизации пациентов для адекватной и современной диагностики и лечения ПИД с поражением органов дыхания, независимо от места жительства пациента.

Кроме основных рассмотренных направлений в лечении гуморальных ПИД важное значение имеют и ряд дополнительных методов терапии, в зависимости от клинических особенностей респираторных заболеваний.

При бронхоэктазах важным направлением лечения является эвакуация мокроты из дыхательных путей, которая служит резервуаром для патогенной инфекции, что способствует прогрессированию воспаления и повреждению бронхов [28, 66]. Специального изучения эффективности разных методов вспомогательного бронхопротективного лечения при ПИД не проводилось, поэтому экстраполируют рекомендации из исследований и клинической практики ведения больных с бронхоэктазами иной этиологии. Рекомендуют ингаляции гипертонических растворов, чаще всего 7% гипертонического раствора [26, 28, 66]. Следующий подход к удалению вязкого бронхиального секрета – использование муколитических средств: карбоцистеина, ацетилцистеина, бромгексина [28, 66]. В качестве дополнительного симптоматического лечения применяют ингаляционные бронхолитики [28].

Как и при бронхоэктазах другой этиологии, у больных ПИД используется физиотерапия, кинезиотерапия с разными программами тренировок, а также легочная реабилитация [23, 38]. В клинических исследованиях у пациентов с бронхоэктазами были показаны краткосрочные эффекты от комбинации нескольких методов (постуральный дренаж, перкуссионный массаж, индуцированный кашель с форсированным выдохом, физические упражнения), которые приводили к улучшению бронхиальной проходимости, повышению физической работоспособности и показателей качества жизни. Но целенаправленно у больных ПИД изучение эффективности таких программ не проводилось [38].

Риносинусит с рецидивирующим или хроническим течением – часто встречающаяся патология при гуморальных ПИД, нередко сочетающаяся с бронхоэктазами. Существуют доказательства, что у больных ПИД верхние дыхательные пути являются «входными воротами» и резервуаром инфекции, попадающей далее в нижние дыхательные пути, поэтому оптимальный подход к ведению таких пациентов предусматривает также обязательное лечение риносинусита [28]. Хронический риносинусит у пациентов с ОВИН может сопровождаться формированием полипов [26]. Лечение риносинусита у больных ОВИН начинают с обязательной заместительной терапии ИГ в соответствии с принципами, изложенными в клинических рекомендациях [5]. Если после начала адекватной заместительной терапии рецидивы бактериальных инфекций сохраняются, рекомендуется консультация оториноларинголога и проведение КТВР носовых пазух, в случае обнаружения полипов решается вопрос об их удалении, а также рассматривается необходимость хирургического восстановления дренажа носовых пазух [26]. Однако роль функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух в лечении любого гуморального ПИД, включая ОВИН, в клинических исследованиях не оценивалась [26].

С целью удаления инфицированной слизи рекомендуют глубокое промывание носовых ходов солевым раствором [26, 28], предпочтительно с помощью специальных емкостей большого объема, из которых жидкость в носовую полость поступает под небольшим давлением. Спреи для орошения носа для профилактики обострений хронического бактериального риносинусита не эффективны [28]. Доставка лекарств в задний отдел носа и придаточные пазухи достигается с помощью устройств с пульсирующей подачей аэрозоля. Компрессорный небулайзер специальной конструкции способен создавать мелкий аэрозоль, попадающий в придаточные пазухи носа и осаждающийся на слизистой. Для назальных ингаляций применяются гипертонические растворы, АБ и муколитики [28]. Антибиотикопрофилактика хронического риносинусита проводится в виде прерывистого и непрерывного лечения, в т. ч. с использованием макролидов, обладающих дополнительным противовоспалительным действием [26].

Лечение БА и ХОБЛ в случае подтверждения этих диагнозов у больных ОВИН осуществляется в соответствии с общепринятыми подходами и клиническими рекомендациями. При этом заместительная терапия Ig является обязательным компонентом их лечения [23]. В ряде исследований показана положительная роль заместительной терапии в улучшении контроля БА, уменьшении бронхиальной обструкции и снижении частоты обострений. У пациентов с ХОБЛ с ранее не диагностированным ПИД, после начала заместительной терапии Ig произошло сокращение числа курсов системных ГКС и уменьшилась их кумулятивная годовая доза, снизилась

частота применения АБ и госпитализаций в связи с обострениями ХОБЛ и улучшилось качество жизни больных. Сократились также затраты на здравоохранение, связанные с ХОБЛ [38].

Вакцинация

Важное место в ведении пациентов с респираторными проявлениями ОВИН и других гуморальных ПИД принадлежит вакцинации. У больных ПИД эффективность вакцин, применяемых для иммунизации в общей популяции, в рандомизированных клинических исследованиях не оценивалась [26,28]. Однако результаты ретроспективных исследований и накопленный значительный опыт клинической практики позволяют формировать экспертные мнения. В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями, больным ОВИН следует вводить только инактивированные или субъединичные вакцины, а использование живых вакцин противопоказано [5, 26]. Всем пациентам с гуморальными ПИД необходимо ежегодное введение инактивированной противогриппозной вакцины, антипневмококковая вакцинация и иммунизация против инфекций, вызываемых *H. influenzae* типа *b* [5]. Так как для ОВИН характерно снижение функции синтеза специфических антител, поэтому следует иметь в виду, что после вакцинации гуморальный иммунный ответ у пациентов может быть недостаточен. Однако клеточный иммунитет при ОВИН или не нарушен, или страдает в меньшей степени, благодаря чему инактивированные вакцины индуцируют защитные клеточные реакции [26].

Существует ряд особенностей иммунизации больных ОВИН против других распространенных инфекций, однако обсуждение этих вопросов не входит в задачи данного руководства. Подходы к применению различных вакцин у больных ОВИН и их близкого окружения рассматриваются в соответствующих клинических рекомендациях [5].

Первичные иммунодефициты и COVID-19

Пандемия COVID-19 породила новые многочисленные вопросы ведения пациентов с ПИД, в т. ч. касающиеся вакцинации. В первую очередь необходимо отметить, что все зарегистрированные в РФ и мире вакцины против COVID-19 не являются живыми, поэтому риска развития поствакцинальной инфекции нет [67]. Важно подчеркнуть, что в ходе многочисленных исследований сообщалось, что у значительной части пациентов с ПИД после вакцинации выявляются антитела против шиповидного белка вируса SARS-CoV-2 и регистрируются Т-клеточные ответы на вакцины против COVID-19. Однако у многих больных ПИД антительный ответ на вакцинацию против COVID-19 ниже, чем в контрольных группах здоровых людей, кроме того, в настоящее время мало данных насколько эффективно гуморальный и Т-клеточный ответ на вакцинацию предотвращает заболевание или облегчает течение

COVID-19 у пациентов с ПИД [68]. Тем не менее, пациенты с ПИД, в т. ч. с нарушением синтеза антител, должны быть вакцинированы против COVID-19 в соответствии с национальным календарем вакцинации, включая введение первичных и бустерных доз [67, 68].

Что касается течения COVID-19 у пациентов с различными ПИД, то исследования позволили сделать медицинскому сообществу следующие выводы [68]:

- Бессимптомное и легкое течение COVID-19 наблюдается у пациентов с ПИД даже при выраженных нарушениях функции Т-клеток (например, при комбинированных ПИД).
- Тяжелая форма COVID-19 при ПИД чаще наблюдается у пожилых пациентов или на фоне сопутствующих заболеваний, как и в общей популяции.
- Некоторые виды ПИД могут предрасполагать к более тяжелому течению COVID-19 (в наибольшей степени это касается группы ПИД с дефектами врожденного иммунитета, ассоциируемые с нарушением противовирусной активности IFN I типа).
- У части пациентов регистрируется длительное течение COVID-19, особенно при гуморальных ПИД.

У больных ОВИН наблюдались различные исходы, что объясняется клинической гетерогенностью этой патологии. Сопутствующие заболевания при ОВИН, особенно с поражением легких и печени, которые распространены при данном ПИД, ассоциированы с худшим прогнозом COVID-19, как и в общей популяции [68].

При лечении COVID-19 у больных ПИД используются те же препараты, что и у пациентов без явных нарушений иммунитета [68]:

- нейтрализующие моноклональные антитела (MA), которые нацелены на спайковый белок вируса и предотвращают его внедрение в клетки человека.
- реконвалесцентную плазму (полученную от выздоровевших людей, перенесших COVID-19), которая содержит поликлональные антитела против SARS-CoV2; несмотря на низкий уровень стандартизации, плазма может применяться в качестве альтернативы MA при их недоступности.
- противовирусные препараты прямого действия, которые блокируют репликацию вируса; выбор препарата зависит от арсенала лицензированных лекарственных средств.
- препараты, уменьшающие воспаление при тяжелых формах COVID-19 (например, ГКС, тоцилизумаб, ингибиторы янус-киназ и др.).

Лекарственные средства для подавления воспаления (например, дексаметазон) следует назначать при COVID-19 в соответствии с показаниями, но при этом необходимо учитывать их иммунодепрессивное действие и возможность развития вторичной инфекции у больных ПИД. В случаях тяжелого или длительного

течения COVID-19 у больных с ПИД по мнению экспертов ESID необходимо ведение этих пациентов совместно со специалистом-иммунологом [68].

Литература

1. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Трофимов Д.Ю. Иммуногеномика и генодиагностика человека. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа, 2017.
2. 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: 24–64. doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x.
3. Nigrovic P.A., Lee P.Y., Hoffman H.M. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(5): 925–937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017
4. Gutierrez M.J., Nino G., Sun D. et al. The lung in inborn errors of immunity: from clinical disease patterns to molecular pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150(6): 1314–1324. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.024.
5. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител – 2022 г. Утверждены Минздравом РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/735_1.
6. Soler-Palacín P., de Gracia J., González-Granado L.I. et al. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respiratory Research*. 2018; 19: 219. doi:10.1186/s12931-018-0923-8.
7. Casal A., Riveiro V., Suarez-Antelo J. et al. Pulmonary manifestations of primary humoral deficiencies. *Can Respir J*. 2022; 7140919. doi: 10.1155/2022/7140919.
8. 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, 24: 1–35. doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3.
9. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L. et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries, Expert Review of Clinical Immunology. 2020. 16(7): 717–732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
10. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации от рождения до старости. *Педиатрия*. 2019; 98(3): 24–31. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31.
11. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2020; 99(2): 16–32. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.
12. O'Dwyer DN, Gurczynski SJ, Moore BB. Pulmonary immunity and extracellular matrix interactions. *Matrix Biol*. 2018; 73: 122–134. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.003.
13. Flume P.A., Chalmers J.D., Olivier K.N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018; 392(10150): 880–890. doi:10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
14. Родина Ю.А., Терещенко Г.Н., Абрамов Д.С., Щербина А.Ю. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия*. 2018; 97(5): 130–140. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-130-140.
15. Perlman DM, Sudheendra MT, Racilla E. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease mimicking sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021; 38(3): e2021025. doi:10.36141/svdl.v38i3.11114.
16. Родина Ю.А., Хорева А.Л., Абрамова И.Н. и др. Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2018; 17(3): 103–110. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110.
17. Buschulte K., Cottin V., Wijsenbeek M. et al. The world of rare interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2023; 32(167): 220161. doi: 10.1183/16000617.0161-2022.
18. King T.E., Lee J.S. Cryptogenic organizing pneumonia. *N Engl J Med* 2022; 386 (11):1058-69. doi: 10.1056/NEJMra2116777.
19. Rodriguez J.A., Bang T.J., Restrepo C.S. et al. imaging features of primary immunodeficiency disorders. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021; 3(2): e200418. doi: 10.1148/ryct.2021200418.
20. Thalhammer J., Kindle J., Nieters A. et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(5): 1332–1341. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.0.
21. Bergerson J.R.E., Freeman A.F. An update on syndromes with a Hyper-IgE phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39(1): 49–61. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.007.
22. Chiriac M., Salfa I., Di Matteo G. et al. Chronic granulomatous disease: clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(3): 242–53. doi:10.1111/pai.12527.
23. Maglione P.J. Chronic lung disease in primary antibody deficiency: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020; 40(3): 437–459. doi:10.1016/j.iac.2020.03.003.
24. Dhalla F., Lochlainn D.J.M., Chapel H., Patel S.Y. Histology of interstitial lung disease in common variable immune deficiency. *Front. Immunol*. 2020; 11: 605187. doi: 10.3389/fimmu.2020.605187.
25. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32(4): 517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-53.
26. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H. et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(1): 38–59. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.025.

27. Smith T., Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol.* 2019; 80(6): 351–362. doi: 10.1016/j.humimm.2018.10.015.
28. Baumann U., Routes J.M., Soler-Palacín P., Jolles S. The lung in primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1837. doi: 10.3389/fimmu.2018.01837.
29. ESID diagnostic criteria for PID. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q7>.
30. Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L. Risk of infections among 2100 individuals with IgA deficiency: a nationwide cohort study. *J Clin Immunol* 2016; 36(2): 134–40. doi: 10.1007/s10875-015-0230-9.
31. Cinicola B.L., Pulvirenti, F., Capponi M. et al. Selective IgA deficiency and allergy: a fresh look to an old story. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(1): 129. doi: 10.3390/medicina58010129.
32. Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014; 34(4): 444–51. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4.
33. Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2015; 35(2): 182–188. doi: 10.1007/s10875-014-0124-2.
34. Perez E., Ballou M. Diagnosis and management of specific antibody deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40(3): 499–510. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.005.
35. Cousin V.N., Perez G.F., Payne K.J. et al. Lymphoid stromal cells – potential implications for the pathogenesis of CVID. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1122905. doi: 10.3389/fimmu.2023.1122905.
36. Janssen L.M.A., van der Flier M., de Vries E. Lessons learned from the clinical presentation of common variable immunodeficiency disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 620709. doi: 10.3389/fimmu.2021.620709.
37. Szczawińska-Popłonyk A., Ta Polska-Jóźwiak K., Schwartzmann E., Popłonyk N. Immune dysregulation in pediatric common variable immunodeficiency: implications for the diagnostic approach. *Front Pediatr.* 2022; 10: 855200. doi: 10.3389/fped.2022.855200.
38. Cinetto F., Scarpa R., Rattazzi M., Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev.* 2018; 27: 180019. doi: 10.1183/16000617.0019-2018.
39. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А., Аминова Г.Э. Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. *Тер. архив* 2016; 8: 127–134. doi: 10.17116/terarkh2016888127-134.
40. Uzunhan Y., Jeny F., Kambouchner M. et al. The lung in dysregulated states of humoral immunity. *Respiration.* 2017; 94: 389–404. doi: 10.1159/000480297.
41. Schütz K., Alecsandru D., Grimbacher B. et al. Imaging of bronchial pathology in antibody deficiency: data from the European Chest CT Group. *J Clin Immunol.* 2019; 39(1): 45–54. doi: 10.1007/s10875-018-0577-9.
42. Zainaldain H., Rizvi F.S., Rafiemanesh H. et al. Infectious complications reporting in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Oman Med J.* 2020; 35(4): e157. doi: 10.5001/omj.2020.64.
43. Matson E.M., Abyazi M.L., Bell K.A et al. B-cell dysregulation in common variable immunodeficiency interstitial lung disease. *Front. Immunol.* 2021; 11: 622114. doi: 10.3389/fimmu.2020.622114.
44. Lopes J.P., Ho H., Cunningham-Rundles C. Interstitial lung disease in common. Variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2021; 12: 605945. doi: 10.3389/fimmu.2021.605945.
45. Cinetto F., Scarpa R., Carrabba M. et al. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID): a multicenter retrospective study of patients from Italian PID Referral Centers. *Front. Immunol.* 2021; 12: 627423. doi: 10.3389/fimmu.2021.627423.
46. Popa V., Colby T.V., Reich S.B. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest.* 2002; 122(5): 1594–603. doi: 10.1378/chest.122.5.1594.
47. Pieniawska-Smiech K., Pasternak G., Lewandowicz-Uszynska A., Jutel M. Diagnostic challenges in patients with inborn errors of immunity with different manifestations of immune dysregulation. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 4220. doi.org/10.3390/jcm11144220.
48. Wehr C., Houet L., Unger S. et al. Altered spectrum of lymphoid neoplasms in a single-center cohort of common variable immunodeficiency with immune dysregulation. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 1250–1265. doi:10.1007/s10875-021-01016-4.
49. Sharma S., Palian R.K., Anjani G. et al. Lymphoproliferation in inborn errors of immunity: the eye does not see what the mind does not know. *Front. Immunol.* 2022; 13: 856601. doi:10.3389/fimmu.2022.856601.
50. McCullagh B.N., Comellas A.P., Ballas Z.K. et al. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172437. doi: 10.1371/journal.pone.0172437.
51. Swaminathan A.C., Carney J.M., Taylor T.D., Palmer SM. Overview and challenges of bronchiolar disorders. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(3): 253–263. doi: 10.1513/AnnalsATS.201907-569CME.
52. Schütz K., Alecsandru D., Grimbacher B. et al. Imaging of bronchial pathology in antibody deficiency: data from the European Chest CT Group. *J Clin Immunol.* 2019; 39(1): 45–54. doi: 10.1007/s10875-018-0577-9.
53. Ho H., Cunningham-Rundles C. Non-infectious complications of common variable immunodeficiency: updated clinical spectrum, sequelae, and insights to pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 149. doi:10.3389/fimmu.2020.00149.
54. Verbsky J.W., Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differ-

ences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35(3): 330–335. doi: 10.1055/s-0034-1376862.

55. Friedmann D., Unger S., Keller B. et al. Bronchoalveolar lavage fluid reflects a TH1-CD21low B-cell interaction in COVID-related interstitial lung disease. *Front. Immunol.* 2021; 11: 616832. doi: 10.3389/fimmu.2020.616832.

56. Rodina Y., Deripapa E., Shvets O. et al. Rituximab and abatacept are effective in differential treatment of interstitial lymphocytic lung disease in children with primary immunodeficiencies. *Front. Immunol.* 2021; 12: 704261. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261.

57. Fraz M.S.A., Moe N., Revheim M.E. 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. doi: 10.3389/fimmu.2020.617985.

58. Sperlich J.M., Grimbacher B., Soetedjo V. et al. Predictive factors for and complications of bronchiectasis in common variable immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol.* 2022; 42: 572–581 doi.org/10.1007/s10875-022-01206-8.

59. Chapel H., Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009; 145(6): 709–727. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x.

60. Milito C., Pulvirenti F., Cinetto F. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2): 584–593.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.051.

61. van de Ven A.A.J.M., Alfaro T.M., Robinson A. et al. Managing granulomatous – lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey. *Front. Immunol.* 2020; 11: 606333. doi: 10.3389/fimmu.2020.606333.

62. Lamers O.A.C., Smits B.M., Leavis H.L. et al. Treatment strategies for GLILD in common variable immunodeficiency: a systematic review. *Front. Immunol.* 2021; 12: 606099. doi: 10.3389/fimmu.2021.606099.

63. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. и др. Успешное лечение гранулематозной

лимфоцитарной интерстициальной болезни легких у пациента с ОВИН (описание клинического случая). *Рос. аллергол. журн.* 2015; 4–5: 72–76.

64. Maglione P.J., Gyimesi G., Cols M. et al. BAFF-driven B cell hyperplasia underlies lung disease in common variable immunodeficiency. *JCI Insight.* 2019; 4(5): e122728. doi: 10.1172/jci.insight.122728.

65. Verbsky J.W., Hintermeyer M.K., Simpson P.M. et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(2): 704–712.e17. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.021.

66. Fraser C.S., José R.J. Insights into personalised medicine in bronchiectasis. *J Pers Med.* 2023; 13(1): 133. doi: 10.3390/jpm13010133.

67. Вакцинация пациентов с первичным иммунодефицитом и наследственным ангиоотеком против COVID-19: позиционный документ Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов. URL: https://raaci.ru/education/national_guidelines/695.html.

68. ESID COVID-19 Statement, March 2022. URL: <https://esid.org/covid-19/esid-covid-19-statement-march-2022>.

Информация об авторах

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3952) 34-32-19; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1523-0864>)

Воржева Ирина Ивановна — к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (3952) 34-32-19; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com