© Коллектив авторов, 2020

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И.

Факторы, ассоциированные с вариативностью течения X-сцепленной агаммаглобулинемии

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Резюме

Введение. Исторически с исследования X-сцепленной агаммаглобулинемии (X-АГГ) берет начало развитие раздела клинической иммунологии, посвященного проблеме первичных иммунодефицитов (ПИД). Несмотря на многочисленные исследования и достижения в области диагностики и лечения X-АГГ, далеко не все проблемы, связанные с ведением пациентов с этим вариантом ПИД, решены. Доказательство влияния белка Btk на функции не только В-лимфоцитов, но и других компонентов иммунной системы определяет интерес к комплексной характеристике клеточных факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования – определение изменений клеточных параметров иммунного ответа и их динамики в зависимости от длительности и тяжести течения X-сцепленной агаммаглобулинемии.

Материал и методы. Под динамическим наблюдением находились 12 пациентов с X-АГГ. Дефект гена *BTK* подтвержден с использованием технологии секвенирования нового поколения. При иммунологическом мониторинге был использован комплекс методов, оценивающих количественные и функциональные параметры факторов врожденного и адаптивного иммунитета.

Результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов с X-АГГ усилены процессы созревания и цитотоксичности Т-эффекторов при угнетении иммунорегуляторной супрессии, микробицидной активности нейтрофилов, функций натуральных киллеров. Показано, что более тяжелое течение X-АГГ ассоциировано с более значимым угнетением метаболизма нейтрофилов; увеличение стажа заболевания сопряжено с ростом количества Т-эффекторов и снижением цитолитического потенциала натуральных киллеров.

Заключение. Полученные результаты, без сомнения, требуют дальнейшего изучения с участием расширенной когорты пациентов. Тем не менее, данные о качестве и степени вовлеченности клеточных компонентов иммунного ответа следует учитывать при ведении пациентов с X-АГГ в ежедневной практике.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит; первичный иммунодефицит гуморального звена; X-сцепленная агаммаглобулинемия

Получена 17.09.2020. Принята к печати 16.10.2020.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И. Факторы, ассоциированные с вариативностью течения X-сцепленной агаммаглобулинемии. Иммунология. 2020; 41 (6): 550–556. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-550-556

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания, № госрегистрации АААА-А18-118013090213-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Сизякина Людмила Петровна –
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической
иммунологии и аллергологии,
директор НИИ клинической
иммунологии ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация
E-mail: msiziakina@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I.

Factors associated with variability of the course of X-linked agammaglobulinemia

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Introduction. Historically the development of a section of clinical immunology dedicated to the problem of primary immunodeficiencies (PID) has begun with X-linked agammaglobulinemia (XLA). Despite numerous studies and achievements in the diagnosis and treatment of XLA, not all the problems associated with the management of patients with this variant of PID have been resolved. Evidence of Btk effect on the functions of not only B lymphocytes, but also other components of the immune system determines interest for the complex characterization of cellular factors of the innate and adaptive immune response.

The aim of the study was to determine the changes in the cellular parameters of the immune response and their dynamics depending on the duration and severity of the course of X-linked agammaglobulinemia.

Material and methods. 12 patients with XLA were under dynamic observation. *BTK* genetic defect confirmed using next generation sequencing technology. In immunological monitoring, methods were used to assess the quantitative and functional parameters of the factors of innate and adaptive immunity.

Results. The results indicate that in patients with XLA, the processes of maturation and cytotoxicity of T-effectors are enhanced with inhibition of immunoregulatory suppression, neutrophil microbicidal activity, and natural killer cytotoxicity. It was shown that a more severe course is associated with a more significant inhibition of neutrophil metabolism; an increase in the experience of the disease is associated with an increase in the number of T-effectors, a decrease in the cytolytic potentials of natural killers.

Conclusion. The obtained results undoubtedly require further study in a larger cohort of patients. Nevertheless, data on the quality and degree of involvement of the cellular components of the immune response should be considered when managing patients with XLA in daily practice.

Keywords: primary immunodeficiency; humoral PID; X-linked agammaglobulinemia

Received 17.09.2020. Accepted 16.10.2020.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I. Factors associated with variability of the course of X-linked agammaglobulinemia. *Immunologiya*. 2020; 41 (6): 550–6. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-550-556 (in Russian)

Funding. The work was performed under state task, state registration number AAAA-A18-118013090213-5.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Lyudmila P. Sizyakina –
MD, Professor,
Head of Clinical Immunology
and Allergology Chair,
Director of the Institute
of Clinical Immunology,
Rostov State Medical University
of MOH of Russia,
Rostov-on-Don, Russian Federation
E-mail: msizyakina@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Введение

С начала изучения первичной X-сцепленной агаммаглобулинемии (X-АГГ) прошло почти 70 лет и среди многочисленных вариантов генетических дефектов иммунной системы эта нозология достаточно хорошо охарактеризована с позиции клиники, детекции генетической поломки, проведения патогенетической терапии [1–5]. Успехи длительного ведения пациентов в условиях замещения генетического дефекта, повышение выявляемости X-АГГ способствовали увеличению продолжительности и качества жизни носителей дефекта гена *BTK*, формированию и росту когорты взрослых пациентов с X-АГГ [6, 7]. Вместе с тем появляются и новые проблемы, требующие своего решения: расширение спектра клинической манифестации за счет неинфекционных проявлений, не у всех больных заместительная терапия приводит к полному нивелированию обострений очагов хронических инфекций [8–11]. Раскрытие патогенетических механизмов участия клеточного звена адаптивного иммунного ответа, факторов врожденной резистентности в течении заболевания, степень

их изменений и патогенетического участия в зависимости от длительности болезни, эффективности заместительной терапии и качества ее проведения представляет безусловный интерес. Данный анализ имеет не только прикладное значение, связанное с повышением качества жизни пациентов с первичным иммунодефицитом, но и существенный теоретический аспект расширения представлений о механизмах развития компенсаторных ресурсов иммунной системы в целом.

Цель исследования – выявить изменения клеточных параметров иммунного ответа и их динамику в зависимости от длительности и тяжести течения X-сцепленной агаммаглобулинемии.

Материал и методы

Пациенты. В группу наблюдения включены 12 мужчин, средний возраст $19,8 \pm 5,9$ года, возраст возникновения первых клинических проявлений $1,0 \pm 0,5$ года, возраст верификации X-АГГ $8,6 \pm 3,4$ года, средняя задержка в постановке диагноза $7,0 \pm 3,2$ года. Диагноз X-АГГ подтвержден обнаружением генетического дефекта *BTK*

и характерным семейным анамнезом. Группу сравнения составили практически здоровые доноры крови (средний возраст $24,3 \pm 5,1$ года).

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 17/16 от 20.10.2016).

Лабораторные методы. Анализ ДНК для выявления дефекта гена *ВТК* проводили по технологии секвенирования нового поколения (NGS) методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки использовали методику селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов с известным клиническим значением (клинический экзом), или генов, ассоциированных с группой заболеваний (панели генов) и описанных в курируемой базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – медицинская база данных об известных заболеваниях с генетическим компонентом и о генах, ответственных за их развитие) или специализированных курируемых базах [12, 13]. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов при дальнейшем анализе использовали базу данных OMIM и литературные данные. Исследование проведено в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед» (Москва, Россия).

При иммунологическом обследовании пациентов был использован комплекс методов, оценивающих количественные и функциональные параметры факторов врожденного и адаптивного иммунитета [14]. Методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США) определяли количество и активационный потенциал Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, использовали моноклональные антитела с различным набором цветных меток: CD45-FITC/CD4-PE/CD3-PC; CD45-FITC/CD8-PE/CD3-PC; CD45-FITC/CD25-PE/CD3-PC; CD45-FITC/HLADR-PE/CD3-PC; CD45-FITC/HLADR-PE/CD8-PC; CD45-FITC/CD16-PE (Beckman Coulter, США). Для исследования внутриклеточных белков Foxp3 и гранзима В лимфоциты, предварительно окрашенные соответственно анти CD4-FITC, анти CD8-PE, анти CD16-PE к мембранным антигенам, пермеабелизовали с применением Intra Prep Permeabilization Reagent (Immunotech, США), после этого добавляли моноклональные антитела к Foxp3-PC5 (eBioscience, США) либо к гранзиму В (Serotec, США). Для характеристики функционального потенциала моноцитов периферической крови оценивали экспрессию на них HLA DR и Toll-подобных рецепторов (TLR2

и TLR4), используя CD14-FITC/HLADR-PE-, CD14-FITC/CD282-PE-, CD14-FITC/CD284-PE-антитела. Уровень иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчине в геле с использованием наборов производства ФГУП НПО «Микроген» (Россия). Фагоцитарное звено врожденного иммунитета оценивали по кислород-зависимой метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте в модификации, основанной на спектрофотометрическом варианте учета и определении НСТсп., НСТст. и Кст.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (*Me*) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлено как *Me* [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью теста Манна–Уитни. Сравнение средних уровней в группах проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

12 пациентов с Х-АГГ в течение периода от 2 до 8 лет состоят под динамическим наблюдением в НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. При секвенировании гена *ВТК* у 9 пациентов выявлены патогенетически значимые мутации, ассоциированные с Х-сцепленной агаммаглобулинемией: p.Arg520Gln, p.594Gly>Arg, p.Arg562Pro, p.Gln497*, p.Gln497*, p.Trp124* [15]. У 3 человек генетический анализ не проводился, однако наличие генетического дефекта подтверждалось характерным семейным анамнезом.

Клиническая манифестация первичных иммунодефицитов у всех пациентов верифицирована с первых 2 лет жизни повышенной частотой рецидивов бактериальных инфекций ЛОР-органов и бронхолегочной системы. В одном случае первые инфекционные осложнения возникли на 2-м месяце жизни, у 4 пациентов развитие симптомов проявилось в 6 и 9 мес, один пациент 2 раза перенес пневмонию в течение 1-го года жизни. У 7 человек генетический дефект антителообразования проявился на 2-м году жизни, по завершении грудного вскармливания, характеризовался респираторными инфекциями затяжного характера, осложнявшимися бронхитами, гайморитами, отитами.

В течение всего периода до постановки диагноза (в среднем задержка в постановке диагноза составила $7,0 \pm 3,2$ года) наиболее характерными были бактериальные инфекции синопульмональной локализации, также регистрировались нейроинфекции, энтероколит, связанный с патологической микробной контаминацией кишечника, рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек ротоглотки и бронхолегочной системы, конъюнктивиты, флегмона орбиты, стрептодермия, рецидивирующий фурункулез. При отсутствии патогенетически

обоснованного лечения у пациентов даже с относительно благоприятным исходным течением заболевания развивались все более тяжелые варианты клинических проявлений, торпидные к стандартным схемам антибактериальной терапии, сопровождающиеся формированием очагов хронической инфекции, приводящие к необратимым изменениям в органах. Так, у пациента с ежегодными неоднократными пневмониями в течение 5 лет диагностирована бронхоэктатическая болезнь, не поддающаяся хирургической коррекции для устранения очагов в обоих легких, а у пациента с рецидивирующими тубоотитами сформировалась тугоухость. В среднем к моменту начала регулярной заместительной терапии рецидивы хронических инфекций у пациентов достигали 8 – 10 раз в год (табл. 1).

Особенностью клинической картины являлось отсутствие признаков выраженной интоксикации, соответствующей тяжести состояния, и затяжное, склонное к рецидивирующему течение. Для достижения ремиссии заболевания всем пациентам требовалось использование антибиотикотерапии сроком, превышающим стандартные курсы вдвое, а в ряде случаев было необходимо использование парентерального способа введения или комбинации антибактериальных средств.

Анализ данных, характеризующих функционирование иммунной системы у пациентов при первичном обследовании до начала заместительной терапии, документирует патогномоничные признаки заболевания в виде отсутствия зрелых В-лимфоцитов и снижения уровня сывороточных иммуноглобулинов. При этом в сравнении с данными практически здоровых, количество Т-лимфоцитов увеличено за счет большего, чем в группе сравнения, числа CD8⁺-Т-эффекторов. Наряду с количественным увеличением, лимфоциты Т-клеточного ряда отличаются изменением функциональных характеристик: зарегистрировано повышение доли Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры как ранней (CD25), так и поздней (HLA-DR) активации. Увеличение общего количества Т-лимфоцитов сопряжено с увеличением CD8⁺- субпопуляции, а также со значительным ростом доли клеток, содержащих гранулы гранзима В, определяющих цитолитическую функцию Т-эффекторов. Изменения функционирования в CD4⁺-субпопуляции проявились снижением количества циркулирующих лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, обеспечивающих супрессию иммунных реакций (табл. 2). В параметрах, отражающих свойства клеток врожденного иммунитета, выявлено

Таблица 1. Характер клинической манифестации Х-сцепленной агаммаглобулинемии в группе наблюдения

Код пациента	Возраст манифестации/ верификации диагноза/ начала регулярной заместительной терапии, годы	Клинические проявления	Число эпизодов обострений очагов хронических инфекций в год до начала регулярной заместительной терапии
БоАН	1/12/15	Отиты с формированием тугоухости, ежегодные пневмонии, обострения хронического бронхита	9
БуАН	2/10/17	Гаймориты, флегмона орбиты, пневмонии, обострения хронического бронхита	8
ГПА	1/5/12	Обострения хронического бронхита, гнойные отиты, энтероколиты, гнойные конъюнктивиты	9
ГМА	2/10/11	Обострения хронического бронхита, синуситы, пневмонии	7
ДБА	2/10/14	Обострения хронического бронхита, тонзиллиты, рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек ротоглотки, пневмонии.	10
ДСА	1/11/17	Обострения хронического бронхита, синуситы, пневмонии, менингоэнцефалит	9
ДАН	1/5/15	Фимоз, стрептодермия, фурункулез, обострения хронического бронхита, синуситы, пневмонии, гнойный менингоэнцефалит	10
КНВ	1/12/17	Гнойные отиты, конъюнктивит, ангины, пневмонии	8
МИР	2/4/9	Обострения хронического бронхита, синуситы, пневмонии,	8
ПВД	2/2/3	Нейроинфекция, пневмонии обострения хронического бронхита	9
ССВ	2/15/16	Обострения хронического бронхита, синуситы, пневмонии, экссудативный плеврит	8
ХАМ	2/8/10	Обострения хронического бронхита, синуситы гнойный менингоэнцефалит, пневмонии	8

Таблица 2. Показатели иммунного ответа у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией (X-АГГ) по отношению к группе сравнения

Показатель	Пациенты с X-АГГ (n = 12)	Группа сравнения (n = 20)	p
CD3 ⁺ (%)	92 [90; 94]*	68 [66; 72]	0,002
CD3 ⁺ (абс.)	1,45 [1,1; 1,57]	1,22 [1,1; 1,4]	0,06
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (%)	5,6 [4,2; 6,8]*	2,2 [2; 2,3]	0,005
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (абс.)	0,13 [0,08; 0,19]*	0,04 [0,03; 0,05]	0,01
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	14,4 [10; 16]*	8 [7,8; 8,3]	0,007
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ (абс.)	0,22 [0,19; 0,25]*	0,14 [0,12; 0,15]	0,01
CD4 ⁺ (%)	30 [28; 48]	41 [39; 43]	0,07
CD4 ⁺ (абс.)	0,53 [0,36; 0,83]	0,74 [0,7; 0,8]	0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (%)	0,4 [0,1; 0,8]*	1,3 [1,0; 1,5]	0,0001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ (абс.)	0,011 [0,0044; 0,01]*	0,02 [0,01; 0,03]	0,0001
CD8 ⁺ (%)	47,5 [41; 52]*	21 [18; 23]	0,001
CD8 ⁺ (абс.)	0,61 [0,44; 0,79]*	0,39 [0,35; 0,42]	0,01
CD8 ⁺ Gr ⁺ (%)	29,8 [21; 32,5]*	9,38 [7,5; 12,2]	< 0,0001
CD8 ⁺ Gr ⁺ (абс.)	0,39 [0,24; 0,55]*	0,16 [0,11; 0,21]	< 0,0001
CD20 ⁺ (%)	0 [0; 0,1]*	6 [5; 8]	< 0,0001
IgA (г/л)	0,19 [0; 0,3]*	1,4 [1,1; 1,7]	0,0002
IgM (г/л)	0,55 [0,22; 0,78]	1,1 [0,9; 1,2]	0,3
IgG (г/л)	2,8 [1,5; 3,8]*	10,3 [9,5; 11,8]	0,02
НСТсп. (у. е.)	84 [78; 89]*	90 [89; 92]	0,03
Кст. НСТ	1,4 [1,1; 1,5]*	2 [1,8; 2,2]	0,01
CD16 ⁺ (%)	3,3 [2; 5]*	12 [10; 13]	0,0001
CD16 ⁺ (абс.)	0,07 [0,05; 0,16]*	0,21 [0,19; 0,25]	0,002
CD16 ⁺ Gr ⁺ (%)	2,2 [1; 5]*	10 [8; 11]	0,004
CD16 ⁺ Gr ⁺ (абс.)	0,04 [0,014; 0,09]*	0,14 [0,11; 0,16]	0,02
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (%)	79 [66; 82]	64 [55; 73]	0,5
CD14 ⁺ CD282 ⁺ (абс.)	0,29 [0,18; 0,39]	0,23 [0,21; 0,24]	0,8
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (%)	16 [12; 20]	20 [15; 23]	0,9
CD14 ⁺ CD284 ⁺ (абс.)	0,07 [0,023; 0,11]	0,07 [0,5; 0,08]	1,0
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (%)	56 [45; 61]*	85 [80; 92]	0,001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ (абс.)	0,14 [0,09; 0,22]	0,2 [0,13; 0,28]	0,07

Примечание. * – статистическая значимость различий показателей между группами ($p < 0,05$), в таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Манна–Уитни.

снижение кислород-продуцирующей функции нейтрофилов и ослабление их адаптационных ресурсов, что демонстрируют значения спонтанного НСТ-теста и коэффициента стимуляции НСТ. Следует отметить снижение как общего количества лимфоцитов системы врожденного иммунитета, так и их функционально активной формы, содержащей гранулы гранзима В. Клеточные элементы моноцитарного ряда отличаются от контрольных данных снижением количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, обеспечивающих способность к презентации антигена (см. табл. 2).

После верификации диагноза пациенты начинали получать стандартное лечение в виде заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. На первом этапе – 0,8 г/кг веса (в дозе насыщения), при достижении претрансфузионного уровня IgG не менее 5 г/л в течение 3 мес заместительную терапию проводили в дозе 0,4 г/кг массы тела пациента (поддерживающая). Ретроспективный анализ заболеваемости пациентов показал, что частота обострений очагов хро-

нических бактериальных инфекций варьировала от их полного отсутствия до 8–10 раз в год. Нами была выбрана кратность 4 раза как критерий для верификации изменений иммунного реагирования, ассоциированных с различием в степени клинической манифестации инфекционного синдрома. Частота обострений при более благоприятном варианте клинического течения (50 % от общего числа пациентов) составила в среднем $1,3 \pm 0,7$ раза в течение года с длительностью 5–7 дней. Средняя частота эпизодов острой инфекции при более тяжелом течении составила $4,5 \pm 0,5$ раза при длительности 7–10 дней и развитием осложнений в виде обострения хронического бронхита (100 %), гнойного конъюнктивита (25 %), отита (25 %), синусита (50 %). Сопоставительный анализ данных иммунологического тестирования показал, что у пациентов с менее благоприятной клинической картиной экспрессия ранних активационных маркеров на Т-лимфоцитах ниже, чем в группе сравнения [CD3⁺CD25⁺ 1,4 (0,7; 2,1) % и 2,4 (1,7; 3,7) % соответственно; $p = 0,005$], менее

значима спонтанная кислород-продуцирующая активность нейтрофилов [93 (90; 96) у. е. и 101 (98; 104) у. е.; $p = 0,043$], в большей степени повышена экспрессия TLR4 на моноцитах [CD14⁺CD284⁺ 49 [35; 57] % и 23 (18; 30) %; $p = 0,007$].

Пациенты в нашей группе наблюдения имели различный стаж заболевания, их распределение по продолжительности манифестации X-АГГ позволило выделить 2 подгруппы: с длительностью менее ($6,3 \pm 1,6$ года, 40 % случаев) и более ($16,8 \pm 3,4$ года, 60 %) 10 лет. Сравнительный анализ показателей иммунной системы выявил, что с более длительным периодом лечения связано более выраженное усиление дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Т-эффекторов [CD3⁺CD8⁺ 46 (40; 52) % и 37 (30; 42) %, $p = 0,008$], увеличение количества Т-клеток, содержащих литические гранулы гранзима В [CD8⁺Gr⁺ 37 (30; 5) % и 24 (18; 27) %; $p = 0,005$] и снижение в периферическом кровотоке числа функционально активных натуральных киллеров [CD16⁺Gr⁺ 0,18 (0,09; 0,2) 10^9 /л и 0,08 (0,05; 0,11) 10^9 /л; $p = 0,0002$]; более выражена способность моноцитов к распознаванию компонентов микробной стенки патогенов посредством TLR4 [CD14⁺CD284⁺ 53 (42; 0) % и 25 (15; 38) %; $p = 0,005$].

Обсуждение

У пациентов с X-АГГ, клинически манифестированном инфекционными проявлениями, верифицирована активация количественных и функциональных параметров клеточного компонента адаптивного иммунитета с ослаблением супрессорных функций, снижением функциональных свойств клеточных факторов врожденного иммунитета. Более тяжелое клиническое течение по сравнению с более благоприятным вариантом сопряжено со снижением функциональной активности нейтрофилов, угнетением готовности к восприятию активационных стимулов ИЛ-2, усилением экспрессии паттерн-распознающих рецепторов моноцитами. С увеличением стажа X-АГГ усиливается перераспределение Т-клеток в сторону Т-эффекторов, снижается функциональный потенциал натуральных киллеров, повышается готовность моноцитов к распознаванию патогенов через TLR4.

X-АГГ является классическим примером патологии, в основе которой лежит дефект гуморального звена им-

мунитета, в силу чего особенности клинической симптоматики, связанные с нарушением противомикробного иммунного ответа и формированием очагов хронического инфекционного воспаления, имеют логичное обоснование, хорошо известны и не подлежат сомнению. В то же время полученные данные отчетливо показывают, что при X-АГГ изменения в иммунной системе не ограничиваются отсутствием В-лимфоцитов и нарушением антителопродукции, а затрагивают все звенья иммунного ответа. Различия в степени выраженности инфекционного синдрома ассоциированы с особенностью реагирования клеточных компонентов иммунной защиты: при более частых и длительных эпизодах обострений в очагах хронических инфекций в сравнении с более благоприятной клинической картиной снижена способность Т-лимфоцитов к восприятию ИЛ-2, угнетена способность нейтрофилов к продукции активных форм кислорода при большей экспрессии TLR4 на моноцитах периферической крови. Эти данные отчетливо демонстрируют связь степени манифестации инфекционных проявлений при прочих равных условиях со снижением бактерицидных свойств фагоцитов, усилением индукции провоспалительных сигналов, угнетением инициации адаптивного Т-клеточного ответа. Более того, с течением времени изменения клеточных факторов иммунного реагирования при X-АГГ усугубляются и связаны с прогрессией несостоятельности функции натуральных киллеров, повышением цитолитических эффектов CD8⁺-клеток, активацией провоспалительных сигнальных путей.

Заключение

Полученные результаты, без сомнения, требуют дальнейшего изучения с участием расширенной когорты пациентов. Тем не менее данные о качестве и степени вовлеченности клеточных компонентов иммунного ответа необходимо учитывать в ежедневной практике при ведении пациентов с X-АГГ.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Сизякина Л.П.; сбор и обработка материала – Андреева И.И., Данилова Д.И.; статистическая обработка – Данилова Д.И.; написание текста – Андреева И.И.; редактирование – Сизякина Л.П.

Литература

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9 (6): 722–8.
2. Durandy A., KraCker S., FisCher A. Primary antibody deficiencies. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (7): 519–33.
3. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4 (3): 51–7.
4. 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. URL: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737>
5. Chen X.F. Wang W.-F., Zhang Y.-D., et al. Clinical Characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: report from Shanghai, China (2000–2015) [Electronic resource]. *Medicine*. 2016; 95 (32): e4544. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004544> (date of access August 12, 2019)
6. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пашенков М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15 (9): 17–26.
7. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации. Москва : Фармарус Принт Медиа; 2015.

8. Amaya-Urbe L., Rojas M., Azizi G. et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2019; 99: 52–72.

9. Aguilar C. Malphettes M., Donadieu J. et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (10): 1462–70.

10. Shillitoe B., Gennery A. X-linked agammaglobulinaemia: outcomes in the modern era. *Clin. Immunol.* 2017; 183: 54–62.

11. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Функциональная активность клеточных факторов врожденного иммунитета при первичной агаммаглобулинемии. *Иммунология.* 2017; 38 (4): 223–6.

12. Al-Mousa H., Abouelhoda M., Monies D.M. et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary

immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (6): 1780–7.

13. Gallo V., Dotta L., Giardino G. et al. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing [Electronic resource]. *Front. Immunol.* 2016; 7 (7): 466. URL: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00466>

14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : руководство для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009.

15. Qin X., Jiang L.-P., Tang X.-M. et al. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients. *World J. Pediatr.* 2013; 9 (3): 273–7.

■ References

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9 (6): 722–8.

2. Durandy A., KraCker S., FisCher A. Primary antibody deficiencies. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (7): 519–33.

3. Kuz'menko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2017; 4 (3): 51–7. (in Russian)

4. 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. URL: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737>

5. Chen X.F., Wang W.-F., Zhang Y.-D., et al. Clinical Characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: report from Shanghai, China (2000–2015) [Electronic resource]. *Medicine.* 2016; 95 (32): e4544. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004544> (date of access August 12, 2019)

6. Latysheva E.A., Latysheva T.V., Pashchenkov M.V. Primary immunodeficiencies in adults - an analysis of the register of the Institute of Immunology. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (9): 17–26. (in Russian)

7. Khaitov R.M., Il'yina N.I. Clinical Immunology and Allergology: Federal Clinical Guidelines. Moscow: Farmarus Print Media; 2015. (in Russian)

8. Amaya-Urbe L., Rojas M., Azizi G., et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2019; 99: 52–72.

9. Aguilar C. Malphettes M., Donadieu J., et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (10): 1462–70.

10. Shillitoe B., Gennery A. X-linked agammaglobulinaemia: outcomes in the modern era. *Clin. Immunol.* 2017; 183: 54–62.

11. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I. Functional activity of cellular factors of innate immunity in primary agammaglobulinemia. *Immunologiya.* 2017; 38 (4): 223–6. (in Russian)

12. Al-Mousa H., Abouelhoda M., Monies D.M., et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (6): 1780–7.

13. Gallo V., Dotta L., Giardino G., et al. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing [Electronic resource]. *Front. Immunol.* 2016; 7 (7): 466. URL: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00466>

14. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarin A.A. Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of Diseases of the Immune System: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)

15. Qin X., Jiang L.-P., Tang X.-M., et al. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients. *World J. Pediatr.* 2013; 9 (3): 273–7.

Сведения об авторах

Сизякина Людмила Петровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, директор НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Российская Федерация; e-mail: msiziakina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна – д.м.н., доц., проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Российская Федерация; e-mail: iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Данилова Дарья Игоревна – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; Ростов-на-Дону, Российская Федерация; e-mail: krolevets.darya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9521-1403>

Authors' information

Lyudmila P. Sizyakina – MD, Prof., Head of Clinical Immunology and Allergology Chair, Director of the Research Institute of Clinical Immunology, RostSMU of MOH of Russia; Rostov-on-Don, Russian Federation e-mail: msiziakina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva – MD, Associate Prof., Prof. of Clinical Immunology and Allergology Chair, RostSMU of MOH of Russia; Rostov-on-Don, Russian Federation; e-mail: iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Daria I. Danilova – Postgraduate Student of Clinical Immunology and Allergology Chair, RostSMU of MOH of Russia; Rostov-on-Don, Russian Federation; e-mail: krolevets.darya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9521-1403>