

УДК: 612.017.1:575.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (ПИД) ИЛИ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА (ВОИ) В УЗБЕКИСТАНЕ (ОБЗОР)

Исмаилова А.А.¹, Арипова Т.У.¹, Полатова Д.Ш.², Касимова М.С.¹,
Хабибулаев Ш.З.¹, Адылов Д.Г.¹, Убайдуллаев С.А.¹, Зарифова М.У.²

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Научно-практический центр детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии Республики Узбекистан

XULOSA

Ushbu sharh maqolasi birlamchi immunitet tanqisligi (PID) yoki tug'ma immunitet xatolari (TIX) bilan og'rigan bemorlarni tashhislash va aniqlashning asosiy immunologik imkoniyatlarini tanishtirish va taqdim etishga bag'ishlangan. Birlamchi immunitet tanqisligini laboratoriya baholash qiyin, ammo bu bemorlarni davolash uchun zarurdir. Bosqichma-bosqich, tizimli test keraksiz testlarsiz to'g'ri tashhis qo'yish uchun muhimdir. Sinovga bunday ko'p bosqichli yondashuv bilan shifokorlar o'z bemorlariga foyda keltiradigan tegishli va yo'naltirilgan qarorlar qabul qilishlari mumkin. Sinov echimlariga o'xshab, ushbu natijalarning talqini har doim bemorning kontekstiga va uning hozirgi klinik holatiga joylashtirilishi kerak. So'nggi bir necha yil ichida immunodiagnostik tadqiqotlarda ko'plab yangi yangiliklar paydo bo'ldi va ufqda yangi protokollar paydo bo'ldi. Zamonaviy diagnostika laboratoriyalari endi hujayra belgilarini baholash bilan cheklanib qolmaydi, balki endi turli xil funktsional tahlillarni amalga oshirishi mumkin. Immunitet tizimi haqidagi bilimlar oshgani sayin, birlamchi immunitet tanqisligini aniqlashga yordam beradigan yangi testlar paydo bo'ladi.

Kalit so'zlar: tug'ma immunitet xatolari, birlamchi immunitet tanqisligi, immunitet tizimi, klinik ko'rinishlar.

SUMMARY

This review article is devoted to the introduction and presentation of the main immunological possibilities for the diagnosis and detection of patients with PID or IEI. Laboratory assessment of primary immunodeficiency is difficult, but necessary for the treatment of these patients. Step-by-step, systematic testing is important to make a correct diagnosis without unnecessary testing. Thanks to this multi-level approach to testing, doctors will be able to make appropriate and targeted decisions that will benefit their patients. Like testing decisions, the interpretation of these results should always be placed in the context of the patient and their current clinical situation. There have been many new innovations in immunodiagnostic research over the past few years, and new protocols are looming on the horizon. Modern diagnostic laboratories are no longer limited to the assessment of cellular markers, but can now perform a variety of functional analyses. As knowledge about the immune system expands, new tests will become available to help diagnose primary immunodeficiency.

Keywords: inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, immune system, clinical manifestations.

Важность изучения данной проблемы. За последние 25 лет обширные исследования и технологические достижения продвинули научное понимание иммунной системы. Клинические иммунологи смогли извлечь выгоду из этих научных достижений, передавая фундаментальные научные открытия пациентам, тем самым обеспечивая улучшения в диагностике и лечении первичных иммунодефицитов. Классификация первичных иммунодефицитов расширилась в результате этих возросших знаний, и в настоящее время известно более 250 ПИД [1,2,4,7,10].

Врачи могут диагностировать иммунные нарушения гораздо раньше, предоставлять более эффективное и целенаправленное лечение, снижать заболеваемость/смертность пациентов и повышать качество жизни своих пациентов [3,5,6,8,12,15].

Приблизительно 50–60 % всех выявленных первичных иммунодефицитов вызваны дефектами выработки антител [2,9,13,16,19,22]. Гуморальные дефекты также связаны с повышенной частотой развития аутоиммунитета, энтеропатии, гранулематозного заболевания и лимфоцитарного инфильтрата легких

[4,5,9,13,18]. Так, наиболее важными первоначальными скрининговыми тестами при подозрении на гуморальный иммунодефицит являются оценки количественных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM и IgE) [11,22,24,27,29]. Крайне важно, чтобы результаты этих тестов сравнивались с нормальными значениями, скорректированными по возрасту, особенно у детей. В целом, гипогаммаглобулинемия определяется, когда значение составляет менее двух стандартных отклонений ниже нормы, скорректированной по возрасту. Кроме того, агаммаглобулинемия определяется при уровне IgG менее 100 мг/дл. Если обнаруживается любой из этих признаков, следует провести дальнейшее иммунологическое обследование [10,12,24,28].

Поскольку специфичность антител так же важна, как и уровни иммуноглобулинов, оценка титров специфических антител также имеет решающее значение при оценке предполагаемого гуморального иммунодефицита.

Если первоначальный скрининг количественных уровней антител или специфической продукции антител дает тревожные результаты, можно провести дополнительное тестирование, например, проточную цитометрию для оценки количества и созревания лимфоцитов или генетическое тестирование на мутации, вызывающие гуморальные дефекты. Наконец, в некоторых медицинских центрах доступны другие методы тестирования, которые позволяют оценить дефекты сигнализации В-клеток и проблемы с биосинтезом иммуноглобулинов [5,17,21,25].

Одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к значительному гуморальному дефициту, является общий переменный иммунодефицит (ОВИН). Для диагностики ОВИН требуется низкий уровень IgG с низким уровнем IgA и/или IgM, а также дефектный ответ антител на вакцинацию [2,7,14,19].

Проточная цитометрия может использоваться для оценки состояния созревания В-лимфоцитов на основе экспрессии IgM, IgD, CD27 и CD38. Зрелые, наивные В-лимфоциты экспрессируют IgM и IgD, но не экспрессируют CD27 и CD38. После активации антигена В-лимфоциты повышают регуляцию маркера активации/памяти CD27 и становятся В-клетками памяти. Компартмент В-клеток памяти можно далее разделить на те, которые экспрессируют поверхностный IgD (непереключенные В-лимфоциты памяти), и те, которые не экспрессируют поверхностный IgD (переключенные В-лимфоциты памяти). Переключенные В-клетки памяти продуцируют IgG и IgA. Экспрессия CD38 также может быть использована для оценки клеток, секретирующих антитела, и плазматических клеток [3,5,9,16,18,24].

Врожденная агаммаглобулинемия относится к расстройствам, которые могут быть обнаружены до развития инфекционных эпизодов с использованием популяционных программ скрининга путем количе-

ственной оценки кругов резекции рекомбинации с делецией каппа (KREC) [9,16,18,24]. Подобно тому, как скрининг кругов резекции репликации Т-клеток (TREC) помог привести к более ранней диагностике расстройств с тяжелой Т-клеточной лимфопенией (т. е. тяжелым комбинированным иммунодефицитом), анализ KREC при рождении имеет потенциал для обнаружения любых врожденных расстройств, влияющих на развитие В-клеток. KREC представляют собой эписомальные фрагменты ДНК, образующиеся в процессе перестройки генов легкой цепи каппа во время развития В-клеток [23,27]. Используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) пятен крови новорожденных для количественной оценки этих нерепликационных элементов ДНК, можно эффективно выявлять нарушения, которые нарушают развитие В-клеток, такие как Х-сцепленная агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия и синдром разрыва Неймегена [3,14,17,24].

Проточная цитометрия может предоставить некоторые вспомогательные данные, поскольку ранее было показано, что у большей части этих пациентов наблюдается относительное увеличение популяции $\gamma\delta$ Т-клеток и неадекватное расширение клонов Т-клеток, что приводит к низкому количеству CD4⁺/CD45RA⁺ Т-лимфоцитов у этих пациентов [11,16,18,27].

Т-лимфоциты являются центральным компонентом адаптивной иммунной системы. Дефекты, которые влияют на функцию или количество Т-клеток, препятствуют правильной функции В-клеток, что может привести к дефектной продукции антител и восприимчивости к инфекционным агентам, которые контролируются антителами [2,8,15,26]. Т-клетки необходимы для клеточного иммунитета, который имеет решающее значение для контроля внутриклеточных патогенов, вирусов и оппортунистических инфекций [5,6,18,24]. Активация фагоцитов CD4⁺ Т-клетками Th1-цитокинами или CD40L позволяет им очищать внутриклеточные патогены, грибки и простейшие. CD8⁺ Т-клетки необходимы для контроля вирусных инфекций. Пациенты с дефектами Т-клеток испытывают серьезные и частые инфекции кожи, дыхательной системы или желудочно-кишечного тракта. Эти инфекции также могут быть более трудными для лечения с помощью традиционных методов лечения и включают оппортунистические патогены, которые не являются вирулентными у иммунокомпетентного хозяина [4,11]. Когда речь идет о скрытом клеточном иммунном дефекте, одним из наиболее распространенных и наиболее упускаемых из виду элементов лабораторных данных является абсолютное количество лимфоцитов (ALC). ALC следует сравнивать с нормальными значениями, скорректированными по возрасту, поскольку у младенцев количество лимфоцитов намного выше, чем у взрослых [5,8,24,27].

Вторым уровнем оценки предполагаемых дефектов Т-клеток или комбинированных дефектов Т/В-

клеток является подсчет лимфоцитов с помощью проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет различать количество CD4, CD8, естественных киллеров (NK) и В-клеток. Это важно, поскольку невозможно адекватно оценить количество клеток только по общему анализу клеток крови и дифференциалу, поскольку можно пропустить селективный дефицит подмножества лимфоцитов [5,9,18,24]. Иммунофенотипирование особенно полезно при диагностике тяжелого комбинированного иммунодефицита, поскольку картина отсутствующих типов клеток помогает определить имеющийся иммунологический дефект. Хотя низкое количество Т-клеток обычно наблюдается при большинстве дефектов развития Т-клеток, это может быть замаскировано из-за трансплацентарного переноса материнских Т-лимфоцитов. Другим общедоступным тестом, который оценивает функциональный дефект Т-клеток, является тест на кожную гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ). Это тест, который измеряет клеточно-опосредованную реакцию памяти на ранее обнаруженный антиген [4].

Недавнее внедрение скрининга новорожденных посредством количественной оценки TREC помогло выявить тяжелую Т-клеточную лимфопению в младенчестве [2,6,15,23]. Это позволяет проводить раннюю диагностику и лечение, снижая заболеваемость и смертность.

Исходя из вышесказанного, следует сказать, что первичный скрининг на эти нарушения должен начинаться с общего анализа крови и дифференциального анализа для оценки абсолютного числа нейтрофилов (ANC) и морфологического анализа нейтрофилов. Высокий ANC может наблюдаться в ответ на инфекции, а также при определенных нарушениях адгезии лейкоцитов. Низкий или отсутствующий ANC наблюдается при дефектах, связанных с развитием или созреванием нейтрофилов.

Помимо использования иммунофенотипирования для оценки наличия NK-клеток и цитотоксических Т-клеток, также важно проверить их эффекторную функцию. Это можно сделать, выполнив анализ цитотоксичности, который включает культивирование меченых клеток-мишеней с моноклеарными клетками периферической крови (ПВМС), а затем измерение маркеров гибели клеток, таких как высвобождение радиоактивно меченого хрома или проточный цитометрический анализ маркеров апоптоза (например, аннексина V, 7-ADD) [3,5,19,21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная оценка первичных иммунодефицитов сложна, но необходима для лечения этих пациентов. Поэтапное, систематическое тестирование важно для постановки правильного диагноза без ненужного тестирования. Благодаря такому многоуровневому подходу к тестированию врачи смогут принимать соответствующие и направленные решения, которые принесут пользу их пациентам. Подобно

решениям по тестированию, интерпретация этих результатов всегда должна быть помещена в контекст пациента и его текущей клинической ситуации. За последние несколько лет в иммунодиагностических исследованиях появилось много новых инноваций, и на горизонте маячат новые протоколы. Современные диагностические лаборатории больше не ограничиваются оценкой клеточных маркеров, а теперь могут выполнять разнообразные функциональные анализы. По мере расширения знаний об иммунной системе станут доступны новые тесты, помогающие в диагностике первичных иммунодефицитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696–726.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S182–94.
4. Chi CY, Lin CH, Ho MW, Ding JY, Huang WC, Shih HP, Yeh CF, Fung CP, Sun HY, Huang CT, Wu TS, Chang CY, Liu YM, Feng JY, Wu WK, Wang LS, Tsai CH, Ho CM, Lin HS, Chen HJ, Lin PC, Liao WC, Chen WT, Lo CC, Wang SY, Kuo CY, Lee CH, Ku CL. Clinical manifestations, course, and outcome of patients with neutralizing anti-interferon- γ autoantibodies and disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *Medicine.* 2016;95(25):e3927.
5. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e100324.
6. Duraisingham SS, Buckland MS, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Secondary antibody deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):583–91.
7. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency—causes and approach to diagnosis. *Clin Med.* 2016;16(6):571–6.
8. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.

9. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186–205.
10. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood.* 2014;124(15):2337–44.
11. Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *Int Rev Immunol.* 2016;35(1):39–56.
12. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S297–305.
13. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, Coustan-Smith E, Howard V, Campana D. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:199–227.
14. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, Members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1388–93.
15. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38–59.
16. Lehman HK. Autoimmunity and immune dysregulation in primary immune deficiency disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):53.
17. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Tang MLK. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):727–38.
18. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):194–205.
19. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs> Accessed 7 Mar 2017.
20. Fleisher TA, Madhakar M, Rosenzweig SD. Application of flow cytometry in the evaluation of primary immunodeficiencies. *Indian J Pediatr.* 2016;83(5):444–9.
21. Abraham RS, Aubert G. Flow cytometry, a versatile tool for diagnosis and monitoring of primary immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(4):254–71.
22. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaïm A, Al-Saud B, Al-Dhekri H, Arnaout R, Al-Muhsen S, Ades N, Elshorbagi S, Al Gazlan S, Sheikh F, Dasouki M, El-Baik L, Elamin T, Jaber A, Kheir O, El-Kalioby M, Subhani S, Al Idrissi E, Al-Zahrani M, Alhelale M, Alnader N, Al-Otaibi A, Kattan R, Al Abdelrahman K, Al Breacan MM, Bin Humaid FS, Wakil SM, Alzayer F, Al-Dusery H, Faquih T, Al-Hissi S, Meyer BF, Hawwari A. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1780–7.
23. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, Pedergrana V, Moens L, Picard C, Cobat A, Bossuyt X, Abel L, Casanova JL. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):957–69.
24. Gallo V, Dotta L, Giardino G, Cirillo E, Lougaris V, D’Assante R, Prandini A, Consolini R, Farrow EG, Thiffault I, Saunders CJ, Leonardi A, Plebani A, Badolato R, Pignata C. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing. *Front Immunol.* 2016;7:466.
25. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating immunodeficiency through HSC gene therapy. *Trends Mol Med.* 2016;22(4):317–27.
26. Kuo CY, Kohn DB. Gene therapy for the treatment of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):39.
27. Nahirniak S, Lazarus A. Chapter 4: Immune globulin products. In: clinical guide to transfusion. Canadian Blood Services Professional Education. 2016. <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/immune-globulin-products> Accessed 10 Mar 2017.
28. Janssen WJ, Mohamed Hoesein F, Van de Ven AA, Maarschalk J, van Royen F, de Jong PA, Sanders EA, van Montfrans JM, Ellerbroek PM. IgG trough levels and progression of pulmonary disease in pediatric and adult common variable immunodeficiency disorder patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):303–6.
29. Government of Canada. Canadian immunization guide: part 3—vaccination of specific populations. immunization of immunocompromised persons—congenital (primary) immunodeficiency. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#p3c7a3> Accessed 8 Mar 2017.