



Мутация гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF13B* у взрослого пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Клиническое наблюдение

Ф.С. Свиридов^{✉1}, Н.А. Бодунова¹, А.М. Данишевич¹, М.М. Литвинова^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – один из видов первичных иммунодефицитов. ОВИН характеризуется широкой гетерогенностью клинических проявлений. Часто в основе возникновения ОВИН лежит генная альтерация. В статье представлен клинический случай пациента N 45 лет, на протяжении жизни страдающего от частых инфекционных заболеваний и в связи с чем обратившегося к иммунологу и врачу-генетику. Выявлено снижение иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G. При медико-генетическом консультировании у больного заподозрили первичный иммунодефицит. Дальнейшее генетическое обследование пациента методом массового параллельного секвенирования выявило вероятно-патогенный вариант chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) в гене *TNFRSF13B* в гомозиготном состоянии. По данным мировой литературы, мутации гена *TNFRSF13B* приводят к развитию ОВИН и характеризуются у одних больных изолированным снижением IgA, у других – дефицитом IgA, IgM и IgG. Семейный анамнез пациента отягощен онкологическими заболеваниями и иммуновоспалительным заболеванием кишечника (эрозивно-язвенный колит). Известно, что один из братьев пациента умер в возрасте 3 нед от токсоплазмоза, а другой так же, как и пробанд, страдает частыми инфекционными заболеваниями. Таким образом, выявили генетическую причину возникновения ОВИН. Показано, что гомозиготное носительство варианта с.204dupA гена *TNFRSF13B* характеризуется снижением всех 3 классов Ig. Проведение медико-генетического консультирования и применение современных молекулярно-генетических методов диагностики являются важным компонентом ведения пациентов с проявлениями иммунодефицита и позволяют уточнить диагноз, установить молекулярную причину заболевания и провести профилактику в семье обратившегося.

Ключевые слова: иммунодефицит неуточненный, общая вариабельная иммунная недостаточность, особенности течения, генетическая диагностика, *TNFRSF13B*, rs72553875, с.204dupA

Для цитирования: Свиридов Ф.С., Бодунова Н.А., Данишевич А.М., Литвинова М.М. Мутация гена рецептора фактора некроза опухоли *TNFRSF13B* у взрослого пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(12):1522–1527. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201176

CASE REPORT

TNFRSF13B gene mutation in adult patient with common variable immunodeficiency. Case report

Philipp S. Sviridov^{✉1}, Natalia A. Bodunova¹, Anastasiia M. Danishevich¹, Mariia M. Litvinova^{1,2}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is one form of the primary immunodeficiencies (PIDs). CVID is characterized by variable clinical manifestations. Genetic alteration is a cause of the disease in many cases. In the current paper we described Patient N of 45 years old, who have been suffering from frequent various infections and therefore attended an immunologist and clinical geneticist. Immunoglobulins (Ig) A, M, and G deficiency was found in the patient. As a result of medical genetic counselling primary immunodeficiency has been suggested as a diagnosis. Further molecular genetic testing using clinical exome sequencing (Next Generation Sequencing method) revealed a likely-pathogenic variant с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) of *TNFRSF13B* gene in the patient. The gene variant was found in homozygous state. According to the international medical literature and genomic databases *TNFRSF13B* gene mutations lead to the CVID development and in some patients are characterized by isolated IgA deficiency and in the other group of patients can lead to decrease of IgA, IgM, and IgG. The patient had a family history of cancer and autoimmune inflammatory bowel disease (erosive-ulcerative enterocolitis). Moreover, one sibling of the patient died at

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Свиридов Филипп Спартакович** – науч. сотр. Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(905)777-58-79; e-mail: philipp.sviridov96@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3767-9339

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, зав. Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3119-7673

Данишевич Анастасия Михайловна – врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3573-8342

Литвинова Мария Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской генетики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-1863-3768

✉ **Philipp S. Sviridov.** E-mail: philipp.sviridov96@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3767-9339

Natalia A. Bodunova. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Anastasiia M. Danishevich. ORCID: 0000-0002-3573-8342

Mariia M. Litvinova. ORCID: 0000-0002-1863-3768

the age of 3 weeks from complications of toxoplasmosis infection. The other sibling of 51 years old have been also suffering from recurrent infectious diseases. Thus, the genetic cause of the disease was identified in the proband. It has been shown that homozygosity for variant c.204dupA of *TNFRSF13B* gene is characterized by the deficiency of all three classes of Ig. Medical genetic counselling and modern molecular genetic methods application is an important step in management of people with signs of immunodeficiency. Such approach helps to make a diagnosis to the patient, to find an exact molecular reason of the condition, to use effective treatment, and to perform preventive measures in patient's family.

Keywords: unspecified immunodeficiency, common variable immunodeficiency, clinical course, genetic testing, *TNFRSF13B*, rs72553875, c.204dupA

For citation: Sviridov PS, Bodunova NA, Danishevich AM, Litvinova MM. *TNFRSF13B* gene mutation in adult patient with common variable immunodeficiency. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1522–1527. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201176

Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) является наиболее распространенной нозологической единицей из группы первичных иммунодефицитов (ПИД) [1]. Среди населения России распространенность ПИД составляет 1,3:100 тыс. лиц. ПИД диагностируются преимущественно в раннем детском возрасте [2]. Клинические признаки ПИД разнообразны, для них характерны не только тяжело протекающие острые или часто рецидивирующие хронические инфекционные заболевания, но и повышенный риск развития:

- аутоиммунных процессов (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Фишера–Эванса и др.);
- патологической лимфопрлиферации (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы);
- злокачественных новообразований (рак легких, рак желудка и др.) [1, 3–6].

ОВИН является наиболее частой формой ПИД и составляет 30–70% от всех случаев [1]. Данная патология одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [3] и в большинстве случаев диагностируется в раннем детском возрасте [2]. Заболеваемость ОВИН варьирует от 1:10 тыс. до 1:50 тыс. среди европейского и североамериканского населения, что может быть обусловлено недостаточной информированностью врачей общей практики о данной патологии [5]. С точки зрения генетических основ развития патологии для ОВИН характерна выраженная генетическая гетерогенность [7, 8].

Наиболее частыми причинами развития ОВИН являются изменения в генах *PIK3CD*, *LRBA* и *CTLA4*, мутации в которых встречаются примерно в 60% случаев ОВИН. Также в настоящее время известны другие гены, вовлеченные в молекулярный патогенез заболевания. Наиболее частые генетические причины ОВИН приведены в табл. 1 [7].

Однако далеко не все генетические формы ОВИН известны в настоящее время. В частности, в мировой литературе упоминаются гены-модификаторы, генетический вклад которых до конца не установлен: *TNFRSF13B (TACI)*, *TNFRSF13C (BAFF-R)*, *MSH5*, *MSH2*, *MLH1*, *RAD50*, *FCGR2A*, *HLA-DQ/DR*, *ORC4L*, *CLEC16A* и др. [7].

Описание клинического случая

Пациент N 1974 года рождения (47 лет) от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, 3 срочных физиологических родов. На протяжении жизни страдает от частых (более 4 раз в год) инфекционных заболеваний преимущественно дыхательной системы и ЛОР-органов. Впервые заболел инфекционным заболеванием в возрасте 3 нед, диагноз – «стафилококковая пневмония». В возрасте 1 года перенес коклюш. Начиная с 5 лет – частые ангины, хронический тонзиллит, дважды выполнена тонзиллэктомия. В возрасте 8 лет диагностирован паротит, осложнившийся серозным менингитом, нижним парапарезом и миокарди-

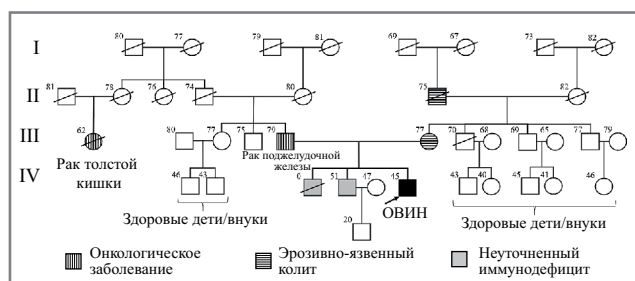


Рис. 1. Родословная пациента с ОВИН.

Fig. 1. Pedigree of the patient with common variable immunodeficiency (CVID).

том. В 23 года установлен диагноз «хронический простатит». В 25 и 27 лет – бронхит стафилококковой этиологии. В 38 лет диагностировано обострение хронического простатита. В 42 года перенесена острая респираторная вирусная инфекция. В 43 года – двусторонняя очаговая атипичная пневмония, в 44 – отит, синусит. В том же году самостоятельно обратился к врачу-иммунологу для консультации по поводу частых инфекционных заболеваний. В ходе обследования выявлено снижение иммуноглобулина (IgM – 0,31 г/л (норма 0,40–2,30 г/л), IgA – 0,48 г/л (норма 0,70–4,00 г/л) и IgG – 4,47 г/л (норма 7,00–16,00 г/л). В последующем при динамическом обследовании пациента продолжал проявляться дефицит Ig классов А, М и G. Также, по данным лабораторного исследования, обнаружено наличие у больного вируса Эпштейна–Барр (вирус герпеса человека 4-го типа) – $1,2 \times 10^2$ копий ДНК/ 10^5 эпителиальных клеток. Выполнили эзофагогастродуоденоскопию с взятием биопсийного материала: выявлены хронический поверхностный гастрит, присутствие *Helicobacter pylori*. При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и малого таза выявили признаки хронического простатита. Печень, селезенка и другие органы без особенностей.

Для проведения уточняющей диагностики пациент обратился за медико-генетической консультацией в Центр персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова». В ходе сбора семейного анамнеза выяснено, что брак у родителей некровнородственный, один из братьев пробанда умер в возрасте 3 нед от осложнившейся токсоплазмозной инфекции, другой – страдает от частых инфекционных заболеваний. Наследственность больного отягощена онкологической патологией и иммуновоспалительным заболеванием кишечника (эрозивно-язвенный колит); рис. 1.

В связи с выраженной гетерогенностью генетических причин ПИД принято решение о проведении пациенту секвенирования клинического экзона. Метод исследования – высокопроизводительное секвенирование (New Generation Sequencing – NGS). В результате проведенного анализа выявили вариант chr17:16948978G>GT (c.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) в 3-м экзоне гена *TNFRSF13B* в гомозиготном состоянии.

Таблица 1. Наиболее частые генетические причины ОВИН

Table 1. The most frequent genetic causes of CVID

Ген	Продукт гена	Частота мутаций гена, %
<i>PIK3CD</i>	δ-Изоформа фермента фосфоинозитид-3-киназы (P110δ)	26,8
<i>LRBA</i>	Липополисахарида реагирующий и бежевоподобный якорный белок (LPS-responsive, beige-like anchor protein)	26,7
<i>CTLA4</i>	Цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный белок 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), также известный как CD152	6,5
<i>NFKB2</i>	Субъединица p52 – белок из семейства NF-κB/Rel класса I, одна из субъединиц фактора транскрипции NF-κB	5,4
<i>PIK3R1</i>	Фермент – α-регуляторная субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы	4,9
<i>TNFRSF7</i>	Белок CD27 – член надсемейства рецепторов ФНО	4,8
<i>ICOS</i>	CD278 – индуцируемый костимулятор Т-лимфоцитов, рецептор надсемейства CD28	3,7
<i>CD19</i>	В-лимфоцитарный антиген CD19 – белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов	3,7
<i>IL21R</i>	Рецептор интерлейкина-21 – цитокиновый рецептор 1-го типа	3,2
<i>IKZF1</i>	ДНК-связывающий белок Икарос (IKAROS), известный также как белок цинкового пальца 1 семейства Икарос (DNA-binding protein Ikaros, Ikaros family zinc finger protein 1)	3,2
<i>PRKCD</i>	Протеинкиназа С типа дельта (PKC-δ) – фермент, член семейства серин- и треонинспецифичных протеинкиназ	2,1
<i>PLCG2</i>	1-фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-фосфодиэстераза γ-2 – фермент, член семейства фосфолипаз С	2,1
<i>NFKB1</i>	NFKB1 или субъединица p50 – Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1 (p105), белок из семейства NF-κB/Rel класса I, одна из субъединиц фактора транскрипции NF-κB	1,6
<i>CR2</i>	Рецептор комплемента 2-го типа: CR2, CD21; complement component (3d/Epstein Barr virus) receptor 2; CR2 – белок, участвующий в системе комплемента	1,2
<i>VAV1</i>	Белок VAV1 – член Dbl-семейства факторов обмена нуклеотидов гуанина	0,6
<i>RAC2</i>	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 – цитозольный белок, Rho ГТФаза из суперсемейства ГТФаз, относится к «малым» G-белкам	0,5
<i>BLK</i>	Или тирозинкиназа BLK (B lymphoid tyrosine kinase) – нерецепторная тирозинкиназа семейства Src, играющая роль во внутриклеточной передаче сигнала и дифференцировке В-лимфоцитов	0,5
<i>IRF2BP2</i>	Белок 2, связывающий регуляторный фактор интерферона-2 (Interferon regulatory factor 2 binding protein 2)	0,5
<i>TNFSF12</i>	TWEAK – член 12-го суперсемейства лигандов ФНО, также известный как связанный с TNF слабый индуктор апоптоза (TNF-related weak inducer of apoptosis, TWEAK)	0,5
<i>CD81</i>	Мембранный белок из надсемейства тетраспанинов	0,5
<i>MS4A1</i>	CD20 или В-лимфоцитарный антиген CD20 – белок, корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов	0,5
<i>IL21</i>	Белок-цитокин, осуществляющий регуляцию иммунных клеток, в том числе NK-клеток и цитотоксических Т-клеток	0,5

Примечание: ГТФ – гуанозинтрифосфат.

Данный вариант описан в мировых базах данных, в популяции Европы встречается с частотой 0,04% (GnomAD); 0,06% (ExAc) и приводит к сдвигу рамки считывания белка продукта в положении 69. Согласно базе данных «Менделеевское наследование у человека» (OMIM, <https://www.omim.org/>), мутации в гене *TNFRSF13B* являются причиной возникновения иммунодефицитных состояний [9]. К ним относится общий вариабельный иммунодефицит (OMIM

240500), выражающийся в пониженном содержании IgG, IgM и IgA в сыворотке крови, а также селективный дефицит IgA (OMIM 609529) [10]. Данные заболевания иммунной системы наследуются по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу [11]. Выявленный вариант гена описан у пациентов со снижением всех 3 классов Ig (IgA, IgM и IgG) [10, 12]. Согласно базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) этот вариант опи-

сан как вероятно-патогенный, в то время как агрегатор генетической информации VarSome (<https://varsome.com/>) присваивает ему патогенный статус. Также ряд программ, оценивающих влияние генного варианта на функции белка-продукта гена *TNFRSF13B*, предполагает его патогенный эффект. Учитывая фенотип пациента, предположительное воздействие варианта на функциональность белка-продукта и отягощение семейного анамнеза аналогичными состояниями, сделан вывод о том, что вариант chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) гена *TNFRSF13B* является причиной ОВИН в семье пробанда.

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования больному установлен диагноз общего переменного иммунодефицита (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – D83.0), обусловленный мутацией в гене *TNFRSF13B*.

Обсуждение

Наличие частых инфекционных заболеваний у пациента является одним из критериев диагностики иммунодефицитных состояний. Так, согласно диагностическим критериям Европейского (European Society for Immunodeficiencies – ESID) и Панамериканского (Pan-American Group for Immunodeficiencies – PAGID) сообществ ПИД, заподозрить иммунодефицитное состояние (в том числе и ОВИН) у человека следует при повышенной предрасположенности к инфекционным заболеваниям, снижении IgA, IgM и IgG, а также при смерти родственников в раннем возрасте из-за инфекционных заболеваний или при выявлении у них ПИД [13, 14]. Стоит отметить, что ПИД довольно редко встречаются во врачебной практике, в связи с чем их не всегда включают в список дифференциальной диагностики. Приведенный в настоящей статье клинический пример хорошо демонстрирует трудность выявления причины заболевания – окончательный диагноз установлен лишь в возрасте 45 лет на основании данных, полученных в результате молекулярно-генетической диагностики.

В приведенном клиническом примере пациент с признаками иммунодефицита, снижением уровня IgA, IgG, IgM и отягощением семейного анамнеза случаями иммунодефицита у двух сибсов, онкологическими и иммуновоспалительными заболеваниями у других родственников 1 и 2-й степени родства оказался гомозиготным носителем генного варианта chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) гена *TNFRSF13B*.

Ген *TNFRSF13B*, находящийся на коротком плече хромосомы 17 (17p11.2), кодирует белок TAC1 (также известный как *TNFRSF13B*). Данный белок (transmembrane activator and CAML interactor – TAC1) относится к лимфоцит-специфическим рецепторам надсемейства факторов некроза опухоли – ФНО (tumor necrosis factor – TNF), находится на поверхности В-клеток и распознает 3 лиганда: CAML, а также APRIL и BAFF, которые опосредуют активацию некоторых факторов транскрипции, включая NFAT, AP-1 и NF-κB [9, 15]. Таким образом, белок, экспрессия которого регулируется геном *TNFRSF13B*, опосредует целый ряд важных иммунологических реакций организма.

При наличии патогенных вариантов (в гомозиготной, гетерозиготной или компаунд-гетерозиготной форме) в гене *TNFRSF13B* нарушается экспрессия белка TAC1, что приводит к развитию общей ОВИН либо к селективному дефициту IgA. Эти заболевания являются наследственными и могут передаваться как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типу [11].

В мировой литературе описаны случаи носительства выявленного у описываемого нами больного генного варианта [10, 12, 16]. Однако в ходе анализа литературы и геномных баз данных нам не встретилось описаний пациентов, являющихся гомозиготными носителями с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) гена *TNFRSF13B*. Упоминаются лишь случаи либо гетерозиготного носительства этого варианта среди больных с ОВИН, либо приводятся примеры сочетания у пациентов варианта с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) с другими мутациями того же гена (так называемая компаундная гетерозиготность) [10, 12, 16]. В частности, в работе F. Pulvirenti и соавт. приводится пример больного 69 лет, в генотипе которого вариант с.204dupA (p.Leu69ThrfsX12) сочетается с вариантом с.215G>A (p.Arg72His). У этого пациента состояние иммунодефицита осложнилось развитием вялотекущей В-клеточной неходжкинской лимфомы [10]. Кроме того, в той же работе продемонстрирована связь между наличием в гене *TNFRSF13B* мутаций в гетерозиготной форме и высокой вероятностью развития аутоиммунных заболеваний у больных. Так, частота заболеваний этой группы у носителей мутаций гена *TNFRSF13B* составила 61,5% случаев, что значительно превышало аналогичный показатель среди людей с генотипом дикого типа (23%; $p=0,005$). По данным авторов, наиболее частой патологией оказалась аутоиммунная тромбоцитопения [10].

Выявленный у описываемого в нашем сообщении пациента вариант гена *TNFRSF13B* – chr17:16948978G>GT (с.204dupA, p.Leu69ThrfsX12, rs72553875) расценен как вероятно-патогенный/патогенный, так как представляет собой однонуклеотидную дупликацию и приводит к сдвигу рамки считывания белка-продукта на уровне 69-й аминокислоты с образованием преждевременного «стоп-кодона». Учитывая длину белковой последовательности продукта гена *TNFRSF13B*, которая составляет 293 аминокислоты, при данном типе повреждения можно предполагать существенное угнетение функции *TNFRSF13B*. Кроме того, данный вариант является редким на уровне популяции мира и находится в консервативной области гена.

Таким образом, применение современных молекулярно-генетических методов диагностики позволяет выявить точную генетическую причину развития первичных форм иммунодефицита. Однако, учитывая выраженную генетическую гетерогенность причин ПИД, дифференцировать различные формы ПИД друг от друга на основании только фенотипических данных крайне затруднительно. Безусловно, когда у больного присутствует симптомокомплекс, характерный для определенного наследственного заболевания, имеет смысл начать диагностику с менее затратного генетического обследования в виде поиска мутаций в конкретном гене, ответственном за заболевание (например, синдром Блума и др.). Однако при отсутствии выраженных специфических признаков конкретной формы ПИД целесообразно прибегать к применению более широких генетических диагностических подходов в виде анализа генов-таргетных генных панелей, секвенирования клинического экзона, полного экзона или генома.

В описываемом нами случае патогенный вариант гена *TNFRSF13B* выявили у пациента во взрослом возрасте, что является неблагоприятным фактором при таком диагнозе. При обнаружении данного дефекта иммунной системы, на основании клинических рекомендаций, принятых в России и за рубежом [17–20], рекомендуется проведение заместительной внутривенной терапии нормальными Ig человека в режиме насыщения (обычно 0,4–0,6 г/кг) до достижения целевого претрансфузионного

уровня (уровень IgG не ниже 6–8 г/л) с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию внутривенными Ig. Дозировка поддерживающей терапии рассчитывается индивидуально для каждого пациента, исходя из наличия сопутствующих патологий, инфекционных процессов и метаболических особенностей. При необходимости возможна вакцинация неживыми вакцинами. Применение живых вакцин запрещено [17, 18].

На основании проведенной медико-генетической консультации в Центре персонализированной медицины ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» пациенту даны следующие рекомендации:

- Консультация иммунолога – 1 раз в год.
- Профилактика и своевременная терапия инфекционных заболеваний, санация очагов хронической инфекции.
- Раннее выявление неинфекционных проявлений иммунодефицита: клинический анализ крови – 1 раз в год; исследование содержания в крови тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе; ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и забрюшинного пространства – 1 раз в год; гастроскопия – 1 раз в 4–5 лет; колоноскопия – 1 раз в 5 лет; консультации гастроэнтеролога, эндокринолога, ревматолога – 1 раз в год; консультация гематолога при отклонениях в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения).
- Медико-генетическое консультирование родственников 1 и 2-й степени родства.
- Повторная консультация врача-генетика при планировании деторождения.

Заключение

ПИД относятся к группе орфанных заболеваний. Однако, несмотря на невысокую распространенность, их следует включать в перечень патологий при проведении дифференциальной диагностики у лиц с частыми инфекционными заболеваниями или больных с тяжело протекающими инфекционными процессами. Установление диагноза ПИД является ключевым моментом на пути к успешному оказанию помощи таким больным. При подозрении на наличие иммунодефицита следует тщательно проанализировать не только результаты лабораторных, инструментальных методов обследования и анамнез пациента, но и собрать дополнительную информацию о состоянии здоровья ближайших родственников больного. Как показано в приведенном клиническом случае, это нередко позволяет сразу заподозрить наследственную форму заболевания. В семейном анамнезе пациента следует также обращать внимание на наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний у родственников 1 и 2-й степени родства, так как эти заболевания часто сопровождаются первичными иммунодефицитными состояниями. Проведение молекулярно-генетического исследования может помочь в установлении точной причины заболевания, разработке правильной тактики ведения больного и профилактике заболевания в семье пациента.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность
ПИД – первичный иммунодефицит

ФНО – фактор некроза опухоли
Ig – иммуноглобулины

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34. DOI:10.18176/jiaci.0388
2. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol*. 2020;11:1491. DOI:10.3389/fimmu.2020.01491
3. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637-58. DOI:10.1016/j.iaac.2015.07.009
4. Ruschel PMA, Vaqar S. Common Variable Immunodeficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549787/>. Accessed: 15.02.2021.
5. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):877-82. DOI:10.1016/j.autrev.2016.07.011
6. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., и др. Роль тонкой кишки в патогенезе общей переменной иммунной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):43-6 [Krumms LM, Parfenov AI, Gudkova RB, et al. The role of small intestine in pathogenesis of common variable immune deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(2):43-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890243-46
7. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53(9):575-90. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103690
8. Шабашова Н.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. Общая переменная иммунная недостаточность у взрослых. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):94-8 [Shabashova NV, Filippova LV, Uchevatkina AE, Frolova EV. Common variable immunodeficiency in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(11):94-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016881194-98
9. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in *TNFRSF13B* encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet*. 2005;37(8):820-8. DOI:10.1038/ng1600
10. Pulvirenti F, Zuntini R, Milito C, et al. Clinical Associations of Biallelic and Monoallelic *TNFRSF13B* Variants in Italian Primary Antibody Deficiency Syndromes. *J Immunol Res*. 2016;2016:8390356. DOI:10.1155/2016/8390356
11. Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic *TNFRSF13B* mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing *TNFRSF13B* variants in antibody deficiency syndromes. *Blood*. 2009;113(9):1967-76. DOI:10.1182/blood-2008-02-141937
12. Freiburger T, Ravčuková B, Grodecká L, et al. Sequence variants of the *TNFRSF13B* gene in Czech CVID and IgAD patients in the context of other populations. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1147-54. DOI:10.1016/j.humimm.2012.07.342
13. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7. DOI:10.1006/clim.1999.4799

14. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. European Society for Immunodeficiencies (ESID), 2019. Available at: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Accessed: 15.02.2021.
15. Wu Y, Bressette D, Carrell JA, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily member TACI is a high affinity receptor for TNF family members APRIL and BLyS. *J Biol Chem*. 2000;275(45):35478-85. DOI:10.1074/jbc.M005224200
16. Speletas M, Salzer U, Florou Z, et al. Heterozygous alterations of *TNFRSF13B/TACI* in tonsillar hypertrophy and sarcoidosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:532437. DOI:10.1155/2013/53243
17. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59. DOI:10.1016/j.jaip.2015.07.025
18. Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител. Клинические рекомендации. ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России, 2018. Режим доступа: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/pid.pdf>. Ссылка активна на 19.03.2021 [Primary immunodeficiencies, predominantly with antibody deficiencies. Clinical guidelines. National Research Center – Institute of Immunology, 2018. Available at: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/pid.pdf>. Accessed: 19.03.2021 (in Russian)].
19. Deryabina SS, Lagutina OV, Tuzankina IA, et al. Molecular diagnostics of primary immunodeficiencies in Sverdlovsk region. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(6):1163-72. DOI:10.15789/1563-0625-2016-6-583-588
20. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e2078. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2021



OMNIDOCTOR.RU