

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-139-146

X-сцепленная агаммаглобулинемия: обзор литературы и клинический случай

Э.К. Мгдсян¹, Д.В. Юхачева¹, Е.А. Малахова¹, Д.Е. Першин¹, А.М. Киева¹, Е.В. Райкина¹, Н.М. Кондратьева², Е.И. Алексеева^{2,3}, Ю.А. Родина¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-linked agammaglobulinemia, XLA), или агаммаглобулинемия Брутона, – это первичный иммунодефицит, вызванный мутацией в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона (*BTk*), что приводит к дефекту созревания В-лимфоцитов и, как следствие, к агаммаглобулинемии. Клинически это проявляется рецидивирующими инфекционными эпизодами с раннего возраста. Лечение данного заболевания заключается в регулярной заместительной терапии внутривенным и подкожным иммуноглобулином, что показало свою эффективность во многих мультицентровых исследованиях. В настоящее время это является терапией выбора и значительно улучшает качество жизни пациентов. Тем не менее нередко встречаются случаи отсроченной постановки диагноза и, соответственно, несвоевременного лечения, что приводит к тяжелым повторяющимся инфекциям, а в некоторых случаях – к жизнеугрожающим состояниям. В статье представлены обзор литературы и клинический случай гангренозной эктимы у пациента с XLA. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, X-сцепленная агаммаглобулинемия, *BTk*, гангренозная эктима

Мгдсян Э.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 139–46. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-139-146

X-linked agammaglobulinemia: a review of literature and a case report

E.K. Mgdsyan¹, D.V. Yukhacheva¹, E.A. Malakhova¹, D.E. Pershin¹, A.M. Kievskaya¹, E.V. Raikina¹, N.M. Kondratieva², E.I. Alekseeva^{2,3}, Yu.A. Rodina¹, A.Y. Shcherbina¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

X-linked agammaglobulinemia (XLA), or Bruton's agammaglobulinemia, – is a primary immunodeficiency, caused by defects in the *BTk* gene encoding Bruton's tyrosine kinase. The *BTk* defects lead to the arrest of B-lymphocyte development and, as a result, agammaglobulinemia. The disease manifests with recurrent infections starting in infancy. The gold standard of XLA treatment – intravenous or subcutaneous immunoglobulin substitution – proved effective in various multicenter studies and increases the quality of life of XLA patients. However, there are cases of delayed disease verification, and untimely delayed treatment, which leads to severe, recurrent infections and life-threatening conditions. We present a review of the literature and case report of an XLA patient with ecthyma gangrenosum. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: primary immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, *BTk*, ecthyma gangrenosum

Mgdsyan E.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 139–46. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-139-146

В 1952 г. Огден Брутон описал мальчика 8 лет с особой чувствительностью к бактериальным инфекциям. Пациент страдал рецидивирующими бактериальными инфекционными эпизодами (*Streptococcus pneumoniae*), а при электрофорезе белков сыворотки крови отсутствовали гаммаглобулины [1]. В первом описанном случае X-сцепленной агаммаглобулинемии (X-linked agammaglobulinemia, XLA) Брутон не только определил связь между чувствительностью к инфекциям и отсутствием иммуноглобулинов в крови, но также впервые применил заместительную

терапию иммуноглобулинами, продемонстрировав ее эффективность [2].

К 2019 г. первичные иммунодефициты (ПИД) уже представляют собой группу из более 500 генетически опосредованных нарушений иммунной системы, которые сгруппированы по основному механизму возникновения каждого заболевания. В классификацию IUIS (International Union of Immunological Societies) включены 10 групп, одна из которых представлена ПИД с дефицитом антителообразования, в которую входит 2 подгруппы – ПИД с полным или частичным отсутствием В-лимфоцитов [3].

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.10.2022
Принята к печати 09.01.2023

Контактная информация:

Мгдсян Эдмонд Каренович,
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: edmondio100@ya.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.10.2022

Accepted 09.01.2023

Correspondence:

Edmond K. Mgdsyan,
a resident at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: edmondio100@ya.ru

В первую подгруппу помимо XLA входят и более редкие аутосомно-рецессивные формы, которые также затрагивают раннее созревание В-лимфоцитов и внутриклеточную сигнализацию и представлены мутациями в генах *IGHM*, *IGLL1*, *CD79A*, *CD79B*, *BLNK*, *PIK3R1* [3]. Аутосомно-доминантная форма агаммаглобулинемии представлена мутациями в гене *TCF3*, кодирующем транскрипционный фактор E47. Причем стоит учесть, что на долю XLA приходится около 85% случаев агаммаглобулинемий [4].

Другую подгруппу составляет общая вариабельная иммунная недостаточность с частичным отсутствием В-лимфоцитов (> 1%), в основе патогенеза которой также лежат нарушение их созревания и дефект синтеза IgG, IgA и/или IgM [3].

Ген тирозинкиназы Брутона (*BTK*) был открыт в 1993 г. независимо друг от друга 2 группами исследователей во главе с S. Tsukada (США, штат Калифорния) и D. Vetrie (Великобритания) [5, 6], определившим первый генетически верифицированный ПИД. *BTK* находится на длинном плече X-хромосомы (Xq21.3–Xq22), включает в себя 19 экзонов и кодирует белок Btk – нерецепторную цитоплазматическую тирозинкиназу семейства Тес. На сегодняшний день насчитывается около 931 различной мутации данного гена [7].

Рисунок 1

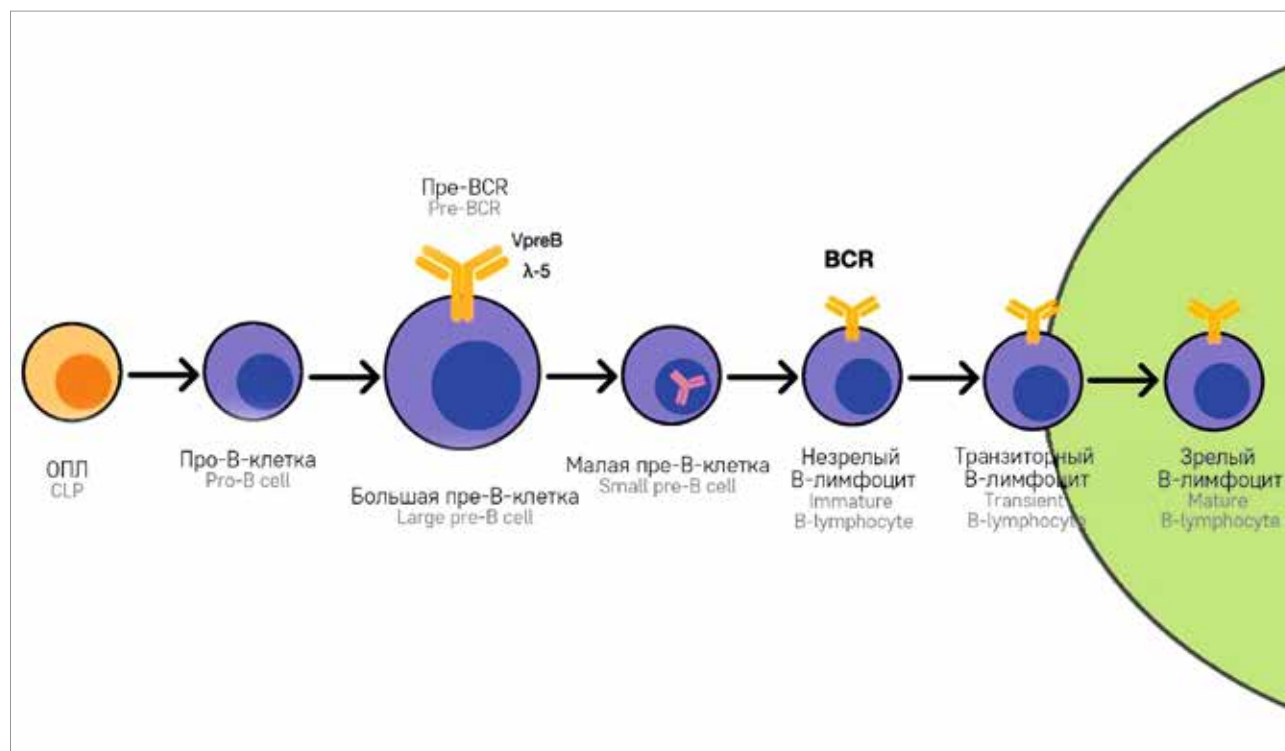
Дифференцировка В-лимфоцитов. BCR – В-клеточный рецептор

Ключевые моменты: переход про-В-клетки в пре-В-клетку с образованием функционального пре-BCR; образование BCR в незрелом В-лимфоците; созревание зрелого В-лимфоцита в лимфоузле с поверхностным IgM

Figure 1

B-lymphocyte development. CLP – common lymphocyte precursor; BCR – B-cell antigen receptor

Key moments: the transition of pro-B-cell to pre-B-cell with the formation of functional pre-BCR; the formation of pre-BCR in immature B-lymphocyte; the maturation of B-lymphocyte in a lymph node with the development of the surface IgM



XLA наследуется X-сцепленно, однако агаммаглобулинемия, вызванная мутацией в гене *BTK*, была описана у женщины из-за феномена неслучайной инактивации X-хромосомы [8].

Патогенетические механизмы X-сцепленной агаммаглобулинемии

В-лимфоциты созревают в костном мозге из клетки общего предшественника лимфоцитов (ОПЛ), которая, в свою очередь, развивается из гемопоэтической стволовой клетки (рисунок 1). Раннее созревание В-клеток в костном мозге сопровождается последовательной реаранжировкой генов иммуноглобулинов, в результате которой образуется BCR, который и будет в дальнейшем распознавать антиген.

Роль Btk в дифференцировке В-лимфоцитов

BCR состоит из вариабельной части в виде иммуноглобулина и инвариантной части в виде гетеродимера CD79a (Igα) и CD79b (Igβ), которые являются сигнало-передающими компонентами. Молекула иммуноглобулина состоит из пары тяжелых (Immunoglobulin heavy chains, IGH) и пары легких (Immunoglobulin light chains, IGL) цепей. Из ОПЛ развиваются 3 группы лимфоидного ряда: первая группа с широким репертуаром дифференцировки – Т-клетки, В-клетки и NK-клетки, вторая группа

дифференцируется только в Т- и В-клетки и третья группа – исключительно в В-клетки. Выработка лимфоцитарных предшественников из мультипотентной клетки-предшественницы сопровождается экспрессией рецептора интерлейкина-7, который индуцируется сигнализацией FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) [9].

Из В-ассоциированных ОПЛ созревает про-В-клетка, которая характеризуется индукцией специфического В-линейного фактора транскрипции E2A и раннего В-клеточного фактора (Early B-cell factor, EBF). Вместе они активируют белки рекомбиназы RAG-1 и RAG-2 для начала VDJ-рекомбинации. Рearанжировка D-сегмента гена в JH-сегмент инициируется в ОПЛ и происходит в ранних про-В-клетках, которые далее переходят в поздние про-В-клетки, где происходит реаранжировка VH в DJH [9]. Удачная реаранжировка VDJH приводит к формированию большой пре-В-клетки с функциональным пре-BCR, на поверхности которого экспрессируется μ -белок сформированной тяжелой цепи иммуноглобулина вместе с суррогатными белками легких цепей VpreB и λ -подобного белка, после чего происходит дальнейшая дифференцировка в зрелые клетки. В костном мозге происходит отрицательная селекция, В-лимфоциты покидают его и попадают в кровотоки [9].

Таким образом, стимуляция пре-BCR активирует цитоплазматические белки, одним из которых является Btk, которые инициируют следующий этап дифференцировки В-клеток.

У пациентов с XLA нарушается дифференцировка именно на этапе про-В-клеток/пре-В-клеток: экспрессия пре-В-клеточного μ -белка тяжелой цепи присутствует, но сами белки намного меньше в размерах по сравнению со здоровым контролем, что указывает на важную роль Btk в пре-В-клеточной пролиферации [10]. Дальнейшее развитие В-лимфоцитов прерывается, что приводит к их отсутствию в периферической крови, а также дефекту антителообразования. Однако некоторые лимфоциты все же проходят стадию про-В-клетки и дальнейшие этапы дифференцировки, что является следствием компенсации других белков семейства Tec [9]. Это объясняет наличие у некоторых пациентов остаточных В-лимфоцитов.

Роль Btk в сигнализации BCR

Как было сказано выше, В-клеточный рецептор состоит из иммуноглобулина и сигнальных белков Ig α и Ig β . Иммуноглобулин распознает антиген, но не может самостоятельно передать сигнал о присоединении его лигандов – эту функцию берут на себя Ig α и Ig β . Каждый из них имеет на своих цитозольных концах иммунорецепторные тирозиновые

активационные мотивы (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), которые активируются, когда иммуноглобулин связывается с антигеном [11]. За их фосфорилирование в В-клетках ответственны белки семейства Tec (Fyn, Blk, и Lyn), которые формируют сайты для фосфорилирования других тирозинкиназ, в первую очередь Syk. Известные ко-рецепторы на В-клетках CD19, CD21 и CD81 служат для усиления сигнализации при встрече с антигеном [9].

Активировавшись, Syk фосфорилирует белок BLNK, который связывается с Btk и с фосфолипазой $\text{C}\gamma 2$ (Phospholipase $\text{C}\gamma 2$, PLC $\gamma 2$). Фосфорилирование Btk сопровождается активацией PLC $\gamma 2$. PLC $\gamma 2$ в дальнейшем ответственна за активацию таких путей, как NF κ B (Nuclear factor- κ B lymphocytes), NFAT (Nuclear factor of activated T cells), Erk (Extracellular signal regulated kinases), AP-1 (Activation protein-1), которые обеспечивают дальнейшее развитие В-клеток. Ингибирование на любом этапе этого механизма приводит к нарушению пролиферации, функционирования и выживаемости В-лимфоцитов [9, 11].

Клинические аспекты X-сцепленной агаммаглобулинемии

XLA чаще всего дебютирует в младенчестве, что связано с истощением у новорожденных материнских IgG [2]. Ведущими проявлениями в манифестации XLA считаются тяжелые инфекционные осложнения, представленные инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и органов слуха [2, 4]. К неинфекционным осложнениям можно отнести артриты и воспалительные заболевания кишечника, которые составляют высокую распространенность, а также иммунную цитопению [4, 12, 13]. Еще одним частым клиническим проявлением является недоразвитие лимфоидных органов (небных миндалин, лимфоузлов) [14].

По данным международного мультицентрового исследования, которое включает 783 пациентов с XLA [4], наиболее частыми проявлениями являются инфекционные осложнения, представленные респираторными инфекциями, большую часть которых составляют синопульмональные поражения, а также отиты, менингиты и гастроинтестинальными инфекциями.

В представленном обзоре O'Toole и соавт. [15] в когорте из 231 пациента регистра USIDNET (United States Immunodeficiency Network, США) наиболее частыми инфекционными осложнениями являются респираторные инфекции (87%), в частности нижних дыхательных путей (55,8%), верхних дыхательных путей (41,6%), синуситы (55,4%), а также отиты (53,7%), инфекции кожи (35,9%), кишечные инфекции (26,4%) и др.

При анализе регистра IPINet (Italian Primary Immunodeficiency Network, Италия), состоящего из 168 пациентов [16], наиболее частыми инфекционными эпизодами являются синуситы (56,7%) и гастроэнтериты (52,4%), несколько меньше частота пневмоний (34,1%), отитов (33,5%) и инфекций кожи (30,5%).

В исследовании, включавшем 60 пациентов из регистра CEREDIH (French National Center for Primary Immunodeficiencies registry), частота инфекционных проявлений представлена гастроэнтеритами (41%), респираторными (32%), кожными (7%) инфекциями и др. [17].

В группе пациентов с XLA ($n = 55$) из регистра НАЭПИД (Россия) также обращает на себя внимание, что их основная масса дебютировала с инфекционных заболеваний (~ 92%), преимущественно органов дыхания [13]. До установления диагноза такие тяжелые инфекции как пневмония перенесли 71%, остеомиелит – 11,3%, сепсис – 9%, инфекции центральной нервной системы – 12% человек. Пансинуситы и средние отиты имели высокую распространенность и частоту рецидивов (до 10–15 в год у отдельных пациентов) [13]. В 21,8% случаев отмечено формирование бронхоэктазов. Стоит отметить, что в большинстве исследований бронхоэктатическая болезнь легких отмечается как наиболее грозное осложнение в долгосрочной перспективе [12–18].

Трудно оценить зависимость от тех или иных инфекционных агентов, однако нельзя не отметить особую чувствительность по отношению к таким агентам как *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* (таблица 1) [15–17].

Таблица 1
Частота инфекционных агентов при XLA [16]

Table 1
The frequency of infectious agents in XLA patients [16]

Бактериальные возбудители Bacterial pathogens	Вирусы Viruses
<i>Haemophilus influenza</i> – 10,4% <i>Staphylococcus aureus</i> – 10,4% <i>Streptococcus pneumoniae</i> – 7,8% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – 6,1% <i>Staphylococcus epidermidis</i> – 1,7%	<i>Echovirus</i> – 1,7% <i>RSV (Respiratory syncytial virus)</i> – 0,9% <i>CMV (Cytomegalovirus)</i> – 0,9% <i>Influenza A</i> – 0,9% <i>Influenza B</i> – 0,4%
Грибковые возбудители Fungal pathogens	Паразиты Parasites
<i>Pneumocystis jirovecii</i> – 3,0% <i>Aspergillus</i> – 0,4% <i>Candida</i> – 0,4%	<i>Giardia</i> – 4,3%

Диагностика пациентов с XLA основывается на сборе семейного и инфекционного анамнеза, определении концентрации сывороточных иммуноглобулинов, исследовании количества лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, прове-

дении молекулярно-генетических обследований (таблица 2) [2].

Учитывая, что результаты генетических исследований требуют времени, в качестве дополнительного метода может использоваться определение внутриклеточной экспрессии белка Btk методом проточной цитофлуориметрии [19]. По сравнению с генетическими скрининговые исследования экспрессии различных белков проводятся быстрее, что позволяет раньше начать терапию, а также установить значимость ранее не описанных мутаций. Такой способ диагностики показал свою эффективность у пациентов с другими ПИД [20].

Основным методом лечения пациентов с XLA является заместительная терапия иммуноглобулином, который используется в 2 формах введения – внутривенной и подкожной. Препарат вводится ежемесячно с интервалом 28–32 дня в дозе 0,4–0,8 г/кг, которая подбирается в зависимости от претрансфузионной концентрации IgG у пациента. На фоне такой схемы терапии адекватным претрансфузионным уровнем сывороточного IgG считается 7 г/л и выше – эта цифра является пороговой [13].

При развитии инфекционных осложнений дополнительным методом лечения является назначение парентеральной антибактериальной терапии (АБТ). Важно отметить, что курс АБТ острого инфекцион-

Таблица 2
Основные критерии постановки диагноза XLA [2]

Table 2
Main criteria for XLA verification

Критерий Criterion	Описание Description
Семейный анамнез Family history	Наличие в семье родственников с генетически верифицированной XLA, ранняя гибель мальчиков по материнской линии от инфекционных осложнений The presence of relatives with genetically verified XLA, an early death of boys on the maternal side from infectious complications
Клинические проявления Clinical manifestations	Недоразвитие лимфоидных органов, рецидивирующие инфекции The underdevelopment of the lymphoid organs, recurrent infections
Исследование сывороточных иммуноглобулинов Serum immunoglobulin tests	Значительное снижение IgG, вплоть до агаммаглобулинемии, снижение IgA и/или IgM A significant decrease in the IgG levels, up to agammaglobulinemia, a decrease in the IgA and/or IgM levels
Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes	Отсутствие или резкое снижение (< 1%) CD19 ⁺ -лимфоцитов A sharp decrease (< 1%) in CD19 ⁺ lymphocytes or their absence
Скрининг на KRECs KRECs screening	< 17 копий/мл < 17 copies/μL
Экспрессия белка BTK BTK protein expression	Снижена (< 0,04) Reduced (< 0.04)
Молекулярно-генетические исследования (секвенирование по Сэнгеру, NGS-панель, MLPA) Molecular genetic testing (Sanger sequencing, NGS panel, MLPA)	Мутации в гене <i>BTK</i> Mutations in the <i>BTK</i> gene

ного процесса при ПИД более длительный, чем у иммунокомпетентных пациентов. Кроме того, выбор АБТ должен проводиться на основании результатов микробиологических исследований из очага инфекции [13].

Исследования последних лет доказывают эффективность и безопасность назначения пациентам с ХЛА профилактической АБТ азитромицином в дозе 10 мг/кг/сут 3 дня в неделю, что сокращает частоту обострений хронических инфекций, снижает потребность в дополнительных курсах АБТ и частоту госпитализаций [21].

Альтернативными методами лечения ПИД считаются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия. В мировой практике ТГСК рассматривается в качестве терапевтической опции тяжелых случаев ПИД. В отдельных развивающихся странах считается, что ТГСК экономически более выгодная альтернатива долгосрочной дорогостоящей заместительной терапии иммуноглобулином [22]. Однако высокий риск таких осложнений ТГСК, как реакция «трансплантат против хозяина», жизнеугрожающие инфекции, в том числе вирусные, резко снижают частоту применения ТГСК при агаммаглобулинемиях. Это обусловлено тем, что адекватная консервативная терапия обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациента и значительно снижает вероятность развития жизнеугрожающих инфекций [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик В., 10 лет, от неотягощенной беременности и родов. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Со слов родителей, в семейном анамнезе по материнской линии несколько случаев гибели мальчиков в младенческом возрасте. В 2 года госпитализирован по месту жительства в связи с жалобами на повышение температуры тела до 40°C, кашель – диагностирована острая деструктивная пневмония слева, экссудативный плеврит слева, проводилось дренирование плевральной полости. Через 2 мес повторная госпитализация с жалобами на фебрилитет, влажный кашель, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки – лобарная эмфизема, нарушение проходимости левого главного бронха, по данным ларинготрахеобронхоскопии – гнойный эндобронхит. Выполнена торакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Впоследствии отмечались частые эпизоды фронтита, гайморита, отита.

В возрасте 10 лет отмечается повышение температуры тела до 40°C, проводилась терапия ибупро-

феном, с эффектом. Через несколько дней мама ребенка обратила внимание на красное пятно с темным центром в нижней трети бедра, диаметром до 6 см, в течение нескольких часов на этом месте сформировался язвенный дефект. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение по месту жительства, при поступлении в нижней трети голени отмечался участок гиперемии до 8 см в диаметре, с некрозом в центре, в медиальной части лодыжки – аналогичный участок гиперемии до 5 см в диаметре, болезненные при пальпации. Лабораторно определялось повышение С-реактивного белка (С-РБ) до 201,9 мг/л. При поступлении в области нижней трети правого бедра отмечался участок гиперемии до 15 см в диаметре, отечный, с формирующимся некрозом в центре, при пальпации резко болезненный, в области правого голеностопного сустава – аналогичный участок гиперемии до 6 см в диаметре, с отечностью и болезненностью. Лабораторно – повышение ферритина до 282 нг/мл. В течение 3 дней ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии. Проводились хирургическая обработка раны, противомикробная (цефепим, ванкомицин, меропенем, линезолид, флуконазол), иммуносупрессивная (дексаметазон, преднизолон), сопроводительная (фраксипарин) терапия и терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ).

Далее пациент с подозрением на васкулит переведен в ревматологическое отделение. При поступлении отмечается некротический дефект в области правого бедра 6 × 4 см, в медиальной области лодыжки правой стопы – некротический дефект 3 × 3 см, лабораторно выявлены нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты до 31,1 тыс/мкл, нейтрофилы до 26,28 тыс/мкл), воспалительная активность в крови (С-РБ до 94 мг/л). По данным мультиспиральной КТ – состояние после лобэктомии, определяется двусторонний гидроторакс, в обоих легких грубые спаечные изменения (рисунки 2). При иммунологическом обследовании выявлено отсутствие CD19⁺-лимфоцитов. Проводились АБТ (линезолид, пиперациллин/тазобактам, меропенем, амикацин), иммуносупрессивная терапия (дексаметазон, преднизолон), на этом фоне отмечалось снижение воспалительной активности (С-РБ 0,27 мг/л), лейкоцитоз до 11,98 тыс/мкл, нейтрофилы до 8,67 тыс/мкл. По данным микробиологического исследования отделяемого из раны выявлен сплошной рост *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительна к меропенему, амикацину, гентамицину, тобрамицину, колистину).

Пациент переведен в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении сохраняются некротические дефекты мягких тканей в области правого бедра и медиальной лодыжки правой стопы, частично покрытые черным струпом

(рисунок 3). В гемограмме, биохимическом анализе крови и коагулограмме все показатели компенсированы, воспалительной активности нет. На фоне отмены глюкокортикостероидов (ГКС) отмечено нарастание воспалительной активности в крови (С-РБ до 38,9 мг/л, ферритин до 74,3 мкг/л, фибриноген до 5,3 г/л). При иммунологическом обследовании выявлено снижение CD3⁺ до 650 кл/мкл, CD3⁺CD4⁺ до 290 кл/мкл, NK-клеток до 5 кл/мкл (на фоне терапии ГКС), отсутствие CD19⁺, количество TREC в норме, KREC отсутствуют. Экспрессия белка Btk в моноцитах снижена (рисунок 4). При исследовании концентрации сывороточных IgA и IgM не детектируются, IgG 10,5 г/л (на фоне трансфузий ВВИГ). При проведении молекулярно-генетического исследования по Сэнгеру в гене *BTK* (NM_000061.3) в 18-м экзоне обнаружена делеция одного нуклеотида, приводящая к сдвигу рамки считывания и стоп-кодону, в гемизиготном состоянии: с.1753del (p.Val585PhefsTer2).

Проводилась противомикробная терапия (меропенем, амикацин), а также отмена ГКС. По данным чувствительности *Ps. aeruginosa* проведена модификация АБТ – меропенем заменен на цiproфлокс-

Рисунок 2

КТ грудной клетки: спаечные изменения в легких

Figure 2

Chest CT: pulmonary fibrosis

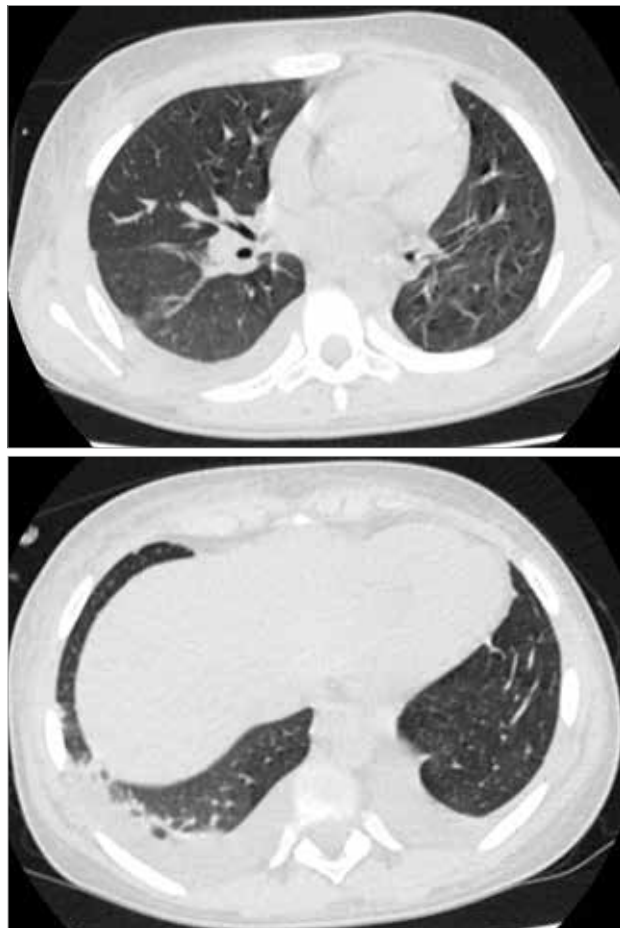


Рисунок 3

Некротические дефекты кожи пациента на момент поступления, вызванные *Ps. aeruginosa* (гангренозная эктима)

А – некротический дефект на голени с характерным синее-зеленым струпом; Б – некротический дефект на бедре

Figure 3

Necrotic defects of patient's skin caused by *Ps. aeruginosa* (ecthyma gangrenosum) at the time of his admission to hospital

А – necrotic defect on crus with distinctive blue-green crust; Б – necrotic defect on thigh

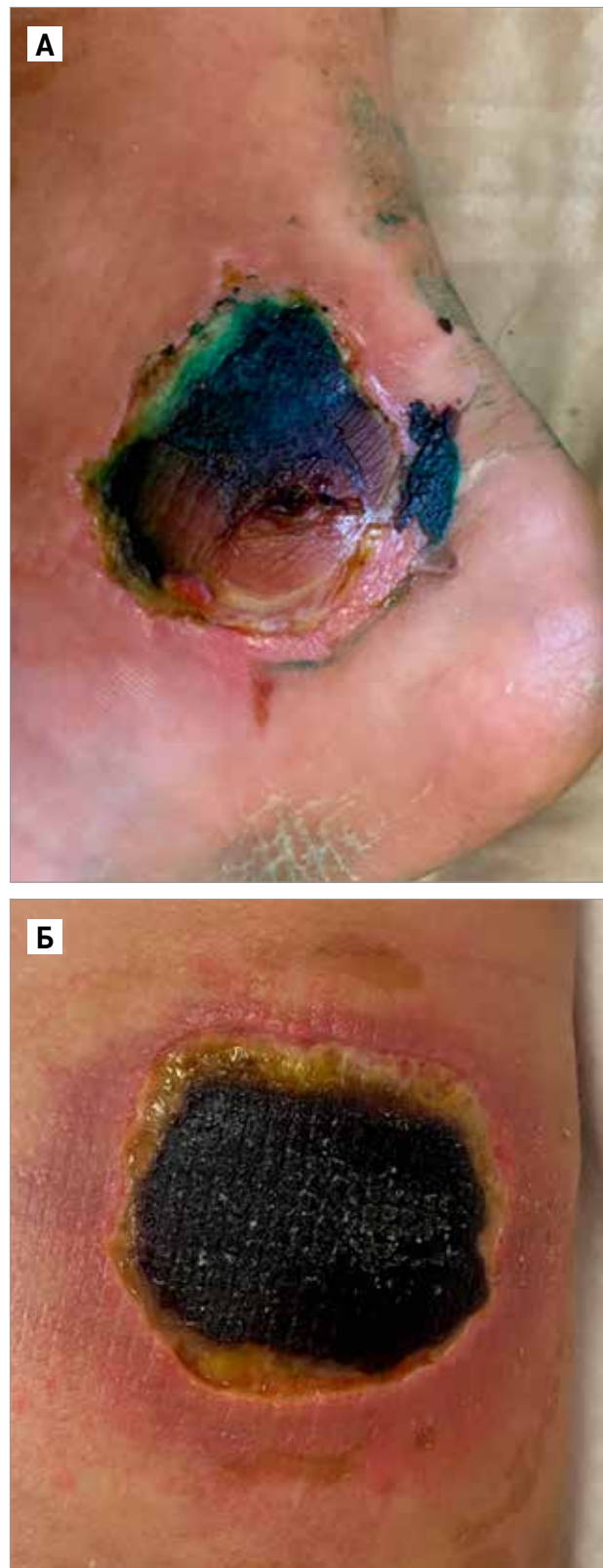
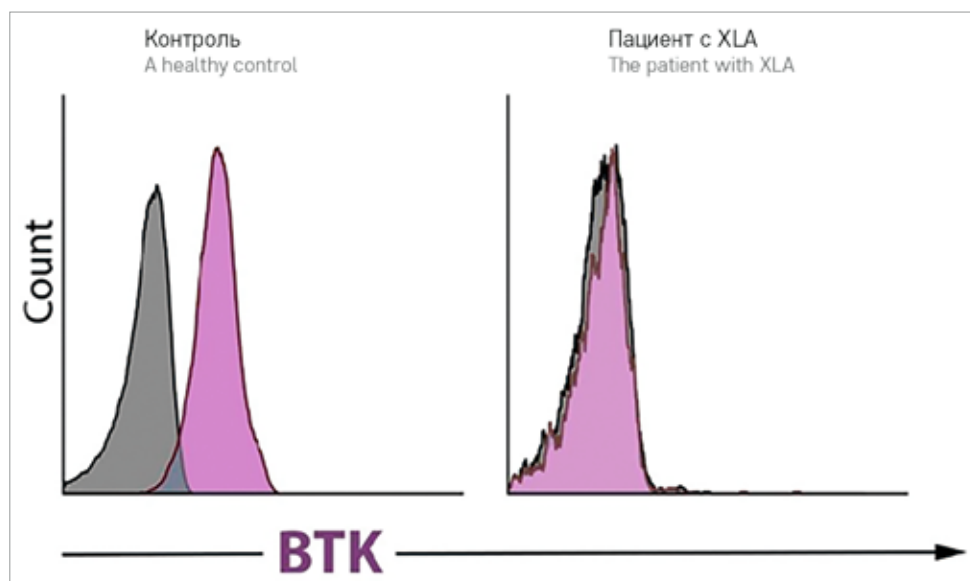


Рисунок 4

Экспрессия белка Btk в моноцитах у пациента с XLA и у здорового контроля по данным проточной цитофлуориметрии. Серым цветом показан изотип-контроль (отрицательный контроль)

Figure 4

The expression of Btk in monocytes in a healthy control and in the patient with XLA according to the flow cytometry data. Iso-type control (negative control) is marked with grey color



сацин, на фоне чего отмечалась отрицательная динамика в виде появления мокнутия ран, в связи с этим ципрофлоксацин и меропенем заменены на цефтазидим + авибактам и полимиксин В. Однако из-за отсутствия значимого эффекта полимиксин В заменен на колистин. По данным повторного микробиологического исследования отделяемого из раневых дефектов микроорганизмы не обнаружены. В течение всего периода госпитализации проводилась ежедневная обработка ран растворами антисептиков и наложении повязок с оксидом серебра и перуанским бальзамом. На фоне проводимой терапии отмечена тенденция к редукции струпа, края раны без воспалительных изменений, пациент выписан на амбулаторный этап долечивания. По рекомендации хирурга запланирована хирургическая коррекция раны через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время частота встречаемости XLA составляет около 1 на 100 000–200 000 человек [12], однако варьирует в зависимости от страны. В России на долю иммунодефицитов с гуморальным дефектом приходится 27% при средней распространенности ПИД в популяции 1,35 случая на 100 000 населения [23]. Ввиду специфической клинической картины и лабораторных признаков верификация диагноза XLA не представляет трудности.

Инфекционные осложнения остаются главной проблемой XLA, однако на фоне регулярной терапии ВВИГ/подкожным иммуноглобулином, а также профи-

лактической АБТ частота инфекционных эпизодов заметно сокращается, предотвращая жизнеугрожающие инфекции [4, 13, 15–18].

В представленном клиническом случае поздняя диагностика и отсутствие заместительной терапии препаратами иммуноглобулина привели к такому грозному осложнению, как гангренозная эктима, что вполне могло быть причиной летального исхода.

Учитывая, что постановка диагноза у большинства пациентов связана с появлением первых инфекционных эпизодов, главным методом ранней диагностики и превентивной терапии как XLA, так и ее осложнений, является введение неонатального скрининга на TREC/KREC, что потенциально будет фармакоэкономически благоприятнее для системы здравоохранения [24].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Mgdsyan E.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9263-6545>
Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Malakhova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7334-0706>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Kieva A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Raikina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Kondratieva N.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5696>
Alekseeva E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3874-4721>
Shcherbina A.Y. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9 (6): 722–8.
2. Hans D., Ochs C.I., Smith E., Puck J.M. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. 2014. Pp. 299–323.
3. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24–64.
4. El-Sayed Z.A., Abramova I., Aldave J.C., Al-Herz W., Bezrodnik L., Boukari R., et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J* 2019; 12 (3):100018
5. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J., Parolini O., Allen R.C., Klisak I., et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72: 279–90.
6. Vetrie D., Vorechovsky I., Sideras P., Holland J., Davies A., Flinter F., et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993; 361: 226–33.
7. Väliäho J., Smith C.I., Vihinen M. BTKbase: the mutation database for X-Linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2006; 27 (12): 1209–17. DOI: 10.1002/humu.20410
8. Takada H., Kanegane H., Nomura A., Yamamoto K., Ihara K., Takahashi Y., et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood* 2004; 103: 185–7.
9. Janeway's Immunobiology. 9th Ed. 2017. Pp.: 281, 295–302, 541.
10. Pal Singh S., Dammeijer F., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018; 17 (1): 57.
11. Никитин Е.А. Передача сигнала через В-клеточный рецептор: механизмы и ингибиторы. *Клиническая онкогематология* 2014; 7 (3): 251–63.
12. Cardenas-Morales M., Hernandez-Trujillo V.P. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 9 (1): 22–35.
13. Абрамова И.Н. Оценка эффективности и фармакоэкономический анализ заместительной терапии первичных иммунодефицитов с дефектом гуморального звена у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020. С.: 12–26, 53–55, 81–84.
14. Ochs H.D., Smith C.I. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75 (6): 287–99.
15. O'Toole D., Groth D., Wright H., Bonilla F.A., Fuleihan R.L., Cunningham-Rundles C., et al. X-Linked Agammaglobulinemia: Infection Frequency and Infection-Related Mortality in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* 2022; 42 (4): 827–36.
16. Lougaris V., Soresina A., Baronio M., Montin D., Martino S., Signa S., et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (2): 429–37.
17. Raccoud O., Mahlaoui N., Moshous D., Aguilar C., Neven B., Lanternier F., et al. Current Spectrum of Infections in Patients with X-Linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2021; 41 (6): 1266–71.
18. Shillitoe B.M.J., Gennery A.R. An update on X-Linked agammaglobulinemia: clinical manifestations and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19 (6): 571–7.
19. Ma C.S., Tangye S.G. Flow Cytometric-Based Analysis of Defects in Lymphocyte Differentiation and Function Due to Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol* 2019; 10: 2108. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02108
20. Першин Д.Е., Лодоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., Хорева А.П., Владимиров И.С. и др. Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (2): 141–51.
21. Milito C., Pulvirenti F., Cinetto F., Lougaris V., Soresina A., Pecoraro A., 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): 584–93.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.051
22. Swaminathan V., Uppuluri R., Patel S., Melarcode Raman K., Ravichandran N., Jayakumar I., et al. Treosulfan-based reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation in X-linked agammaglobulinemia: A cost-effective alternative to long-term immunoglobulin replacement in developing countries. *Pediatr Transplant* 2020; 24 (1): E13625.
23. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 24–31.
24. Корсунский И.А. Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у детей: клинические и лабораторные аспекты. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019. С. 40–3.