



Междисциплинарный подход к ведению онкогематологических пациентов с иммунодефицитом на примере клинических случаев

Л.Г. Бабичева^{✉1}, А.В. Лунцов², Г.Н. Хусаинова³, И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия

Аннотация

Имунодефицит возникает, когда один или несколько компонентов иммунной системы не функционируют должным образом, вследствие чего организм теряет способность противостоять в первую очередь инфекционным агентам. Большинство случаев иммунодефицита у взрослых являются приобретенными (вторичными), однако нередки и врожденные дефекты иммунитета. Первичные иммунодефициты – это гетерогенная группа врожденных ошибок иммунитета, которые приводят к различным клиническим и лабораторным проявлениям. Напротив, вторичные иммунодефициты – это приобретенное снижение количества иммунных клеток и/или нарушение их функции, что чаще всего характеризуется снижением уровня антител. Вторичный иммунодефицит у пациентов с В-клеточными гематологическими злокачественными новообразованиями является распространенным состоянием, которое может быть обусловлено как самим гемобластомом, так и вторичными, связанными с противоопухолевой терапией причинами. Как это ни парадоксально, иммунодефицит, первоначально приписываемый вторичным причинам, может быть обусловлен не диагностированным ранее первичным иммунодефицитом. Ранняя диагностика иммунодефицита и оптимизация стратегий ведения пациента с мультидисциплинарным подходом являются ключом к обеспечению наиболее эффективных методов специфического лечения, а также снижению частоты осложнений и смертности, связанных с инфекцией. В статье обсуждаются клиническая практика, рекомендации и проблемы диагностики иммунодефицита, а также эффективность заместительной терапии иммуноглобулинами на примере клинических случаев.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит, иммуноглобулины, Привиджен, В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, инфекционные осложнения, лимфома, множественная миелома, хронический лимфолейкоз

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Лунцов А.В., Хусаинова Г.Н., Поддубная И.В. Междисциплинарный подход к ведению онкогематологических пациентов с иммунодефицитом на примере клинических случаев. Современная Онкология. 2023;25(3):365–372. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202446

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) обусловлены врожденными дефектами иммунитета, которые манифестируют, как правило, в детском возрасте, однако могут дебютировать развитием В-клеточного лимфопролиферативного заболевания во взрослой популяции.

Напротив, вторичные иммунодефициты (ВИД) представляют из себя приобретенное снижение количества и/или нарушение функции иммунных клеток. Наиболее распространенным типом ВИД является снижение уровня антител, возникающее вследствие основного заболевания или в качестве осложнения противоопухолевой терапии [1, 2]. В эпоху активного использования иммуномодулирующих биологических препаратов крайне актуальной является своевременная дифференциальная диагностика первичного и вторичного иммунодефицита, в проведении которой огромную роль играет мультидисциплинарный подход с привлечением врачей-иммунологов.

Манифестация иммунодефицита, как первичного, так и вторичного, может быть обусловлена перенесенной инфекцией, аутоиммунным процессом, лимфопролиферативным и солидным злокачественным новообразованием [3]. Исследование, посвященное клиническим дебютам подтвержденного ПИД, показало, что у большинства (68%) пациентов в анамнезе отмечены эпизоды инфекции [4]. Известно, что пациенты с ПИД подвергаются повышенному риску развития гематологических злокачественных новообразований и аутоиммунных нарушений [5, 6].

ВИД представляет собой гетерогенную группу состояний, которые возникают, когда иммунная система скомпрометирована ненаследственными факторами. Наиболее распространенный вариант ВИД характеризуется снижением уровня сывороточного иммуноглобулина (Ig), называется гипогаммаглобулинемией, или нарушением функции IgG, несмотря на нормальный или даже повышенный уровень

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Лунцов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, зав. Республиканским центром клинической иммунологии ГАУЗ РКБ. ORCID: 0000-0003-2552-2107

Хусаинова Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0003-1916-9925

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

[✉]Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Alexey V. Luntsov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2552-2107

Gulnara N. Khusainova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-1916-9925

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

An interdisciplinary approach to the management of oncohematological patients with immunodeficiency: clinical cases. A review

Lali G. Babicheva^{✉1}, Alexey V. Luntsov², Gulnara N. Khusainova³, Irina V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia

Abstract

Immunodeficiency occurs when one or more immune system components do not function properly, resulting in the body's inability to resist mostly infectious agents. Most cases of immunodeficiency in adults are acquired (secondary), but congenital immunodeficiencies are not uncommon. Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of innate immune errors that result in various clinical and laboratory manifestations. In contrast, secondary immunodeficiencies involve an acquired decrease in immune cell count and/or impairment of their function, commonly associated with an antibody level decrease. Secondary immunodeficiency in patients with B-cell hematological malignancies is a common condition attributed to both hematological malignancy and secondary antitumor therapy-related causes. Paradoxically, immunodeficiency, initially attributed to secondary causes, may be due to a previously undiagnosed primary immunodeficiency. Early diagnosis of immunodeficiency and optimization of management strategies with a multidisciplinary approach are critical to providing the most effective specific treatments and reducing the incidence of infection-related complications and mortality. The article addresses clinical practice, recommendations, and problems of immunodeficiency diagnosis and the effectiveness of immunoglobulin replacement therapy illustrated by clinical cases.

Keywords: primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immunoglobulins, Privigen, B-cell lymphoproliferative diseases, infectious complications, lymphoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia

For citation: Babicheva LG, Luntsov AV, Khusainova GN, Poddubnaya IV. An interdisciplinary approach to the management of oncohematological patients with immunodeficiency: clinical cases. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):365–372. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202446

антител, как, например, у пациентов с множественной миеломой – ММ [2, 7]. Вследствие гипогаммаглобулинемии пациенты с ВИД подвергаются более высокому риску развития опасных для жизни инфекций по сравнению со здоровой популяцией, таких как рецидивирующая синопульмональная инфекция, которая обычно обусловлена *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [2].

Ключевые факты о ПИД и ВИД у пациентов с гемобластозами

Риск развития гемобластоза значительно увеличивается у взрослых пациентов с одним из вариантов ПИД – общей вариационной иммунной недостаточностью (ОВИН) [8, 9], и отсроченная его диагностика негативно сказывается на прогнозе из-за высокой частоты развития инфекционных осложнений с последующим нарушением режима противоопухолевой терапии и, как следствие, снижением ее эффективности [10]. Таким образом, пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями и лабораторными признаками иммунных аномалий, с наличием инфекций в анамнезе или без таковых должны быть обследованы на ОВИН и другие варианты ПИД до начала терапии. Это позволит своевременно модифицировать лечение и назначить адекватную сопроводительную терапию Ig с учетом выявленного ПИД.

В настоящее время приняты клинические критерии установления диагноза ПИД – ОВИН [11], которые следует использовать в клинической практике (табл. 1).

Учитывая высокий риск развития опухоли, представляется целесообразным скрининг на онкологические заболевания у пациентов с ПИД. Однако в настоящее время не существует консенсусных рекомендаций как по ранней диагностике, так и по последующему динамическому наблюдению за этими пациентами. Учитывая важность проблемы, некоторые исследователи даже предлагают специфическую гистологическую подклассификацию ПИД-ассоциированных лимфом [12].

Систематический обзор и метаанализ, включивший 48 исследований распространенности злокачественных новообразований у пациентов с ОВИН, показал, что общая распространенность злокачественных новообразований составляет 8,6% (790 случаев среди 8123 пациентов с ОВИН),

Таблица 1. Критерии постановки диагноза ОВИН
Table 1. Common variable immune deficiency diagnostic criteria

1. ≥1 из следующих критериев:
• повышенная подверженность инфекциям;
• аутоиммунные проявления;
• образование гранулем;
• необъяснимая поликлональная лимфопролиферация;
• ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи
2. Выраженное снижение уровня IgG (в 2 повторных исследованиях на 2 SD от возрастной нормы, для взрослых – менее 4,5 г/л) и IgA с/без снижения уровня IgM
3. ≥1 из следующих критериев:
• неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов);
• малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы)
4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии
5. Возраст >4 лет (симптомы могут дебютировать раньше)
6. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):
• CD4+/мкл: 2–6 лет <300, 6–12 лет <250, старше 12 лет <200;
• % наивных CD4+: 2–6 лет <25%, 6–16 лет <20%, старше 16 лет <10%;
• Т-клеточная пролиферация отсутствует

из которых лимфома является лидером, доля которого достигает 40% среди всех опухолей [8].

В свою очередь, ВИД встречаются в 30 раз чаще врожденных ошибок иммунитета. Для онкогематологических пациентов ранняя осторожность в отношении развития ВИД и оценка иммунных функций в группах высокого риска являются ключом к разработке своевременной стратегии профилактики рецидивирующих инфекций, которые могут быть либо опасными для жизни, либо негативно влиять на непрерывность противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов.

Известно, что различные классы противоопухолевых агентов (традиционные цитостатики – алкилирующие агенты и пуриновые аналоги, ряд таргетных препаратов с различными механизмами действия – табл. 2) оказывают негативное влияние на количество и функцию В-клеток. Незаменимая в настоящее время группа моноклональных антител, нацеленных на специфические эпитопы клеточной поверхности В-клеток (например, CD19, CD20, CD22, CD38 и CD52), снижает количество В-клеток или подавляет их функцию, в то время как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (например, ибрутиниб) и фосфоинозитид-3-киназы

дельта (PI3K δ ; например, иделалисиб) влияют на выживаемость В-клеток за счет ингибирования рецептора В-клеток (BCR) или его сигнальных молекул. Другие усугубляющие иммунодефицит методы лечения включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), которые являются мощными супрессорами Т-клеток и т.д. [13].

Несмотря на наличие гематологического злокачественного новообразования, рецидивирующие, необычные, персистирующие или тяжелые инфекции зачастую являются для врачей-гематологов первым фактором, мотивирующим заподозрить ВИД [14]. Помимо наличия клинических проявлений ВИД для подтверждения диагноза требуются лабораторные тесты с измерением уровней Ig в сыворотке крови [2]. Одной из неудовлетворенных потребностей в области диагностики ВИД является отсутствие четкого консенсуса в отношении того, какие уровни IgG следует использовать для однозначного определения гипогаммаглобулинемии [7]. В недавнем экспертном консенсусном обзоре концентрация IgG в сыворотке крови <4 г/л определена как тяжелая гипогаммаглобулинемия, а уровень 4–6 г/л – как легкая гипогаммаглобулинемия [15].

Даже если инфекционные эпизоды редки или отсутствуют, следует рассмотреть необходимость оценки иммунной системы во время диагностики В-клеточного злокачественного новообразования, поскольку ранняя стратификация пациентов с высоким риском может предотвратить развитие тяжелых или рецидивирующих инфекций в процессе противоопухолевой терапии.

Для подтверждения ВИД в дополнение к определению уровня IgG в плазме рекомендуется функциональная оценка иммунного ответа на вакцинацию для подтверждения ВИД, особенно у пациентов с рецидивирующими инфекциями при нормальном уровне IgG [16]. Предыдущее использование внутривенных (ВВИГ) или подкожных Ig (ПКИГ) может исказить результаты ответа на вакцину. Поэтому рекомендуется подождать 3–6 мес после любого введения Ig [15]. В совокупности анализ истории болезни пациента и связанных с ним факторов риска, оценка уровней IgG и реакция на вакцинацию являются ключевыми неотъемлемыми частями диагностики ВИД у пациента с гемобластомом.

Таким образом, учитывая значимость обоих патологических состояний – иммунодефицит и гематологическое злокачественное новообразование, – важно, чтобы для диагностики и ведения этих пациентов использовался междисциплинарный подход.

Заместительная терапия Ig

Целью долгосрочной заместительной терапии Ig при ПИД является снижение частоты и тяжести инфекций и предотвращение долгосрочного ухудшения функции органов, а также улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) детей, взрослых и пожилых людей с ПИД [17–24]. Первичный дефицит антител требует пожизненной заместительной терапии для снижения частоты и тяжести инфекций. Критерием эффективности является достижение контроля над клиническими проявлениями и достижение адекватного уровня IgG более 7 г/л непосредственно перед следующей инфузией.

Заместительная терапия Ig при ВИД доказала свою эффективность в устранении гипогаммаглобулинемии и снижении частоты развития инфекций у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [13]. В нескольких рекомендациях предполагается, что назначение Ig следует рассматривать только после того, как антибактериальные препараты доказали свою неэффективность [2]. Однако в клинической практике это решение основывается, как правило, на клинической картине и наличии в анамнезе тяжелых инфекций [25]. Если на момент постановки диагноза гематологического злокачественного новообразования гуморальная иммунная система демонстрирует значительную дисфункцию, может быть рассмотрено профилактическое использование Ig, например при высоком риске инфекций у пациентов с ММ, ХЛЛ или лимфомой [26, 27].

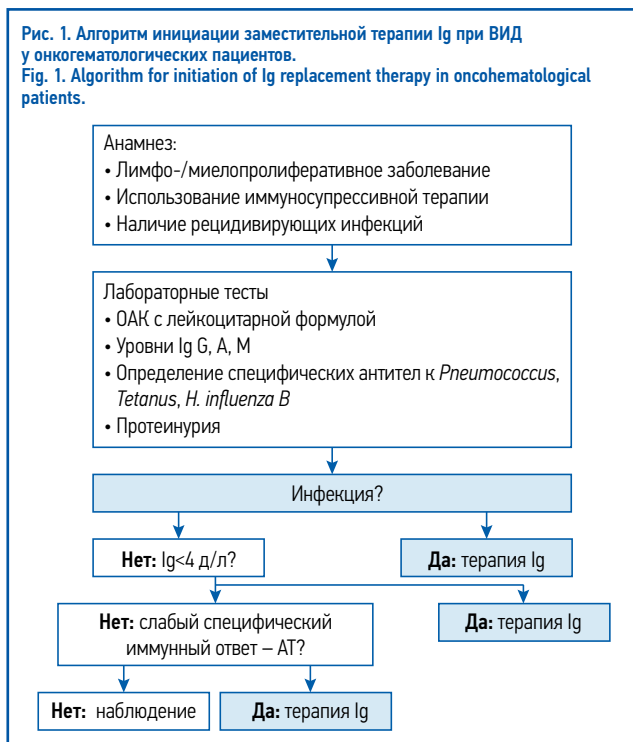
Таблица 2. Противоопухолевая терапия, ассоциированная с развитием ВИД у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ММ и неходжкинской лимфомой (адаптировано [13])
Table 2. Antitumor therapy associated with secondary immunodeficiencies in patients with chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma (adapted from [13])

Группа	Механизм	Препарат	Мишень
Моноклональные антитела, нацеленные на антигены поверхности В-клеток	Подавляют В-клетки	Ритуксимаб Обинутузумаб Офатумумаб Велтузумаб Даратумумаб Изатуксимаб Алемтузумаб Милатузумаб	CD20 CD20 CD20 CD20 CD38 CD38 CD52 CD74
	Ингибирует активацию В-клеток	Эпратузумаб	CD22
Ингибиторы пути BCR	Ингибируют передачу сигналов от В-клеточных рецепторов	Ибрутиниб Иделалисиб	BCR PI3K
Ингибиторы BCL-2	Способствует апоптозу В-клеток	Венетоклакс	BCL-2
Пуриновые аналоги	Подавляют Т-клетки и В-клетки	Флударабин	Н/д
CAR-T	Подавляют В-клетки	Axicabtageneclisoleucel Tisagenlecleucel	CD19 CD19
Алкилирующие агенты	Гибель В-клеток и Т-клеток	Циклофосамид Хлорамбуцил Бендамустин	Н/д Н/д Н/д
Стероиды	Подавляют иммуномодулирующие факторы транскрипции	Преднизолон	Н/д
Трансплантация стволовых клеток (ауто-, алло-)	Угнетение В-клеток	Высокие дозы химиопрепаратов (ауто-) Иммуносупрессивная терапия (алло-)	Н/д Н/д
Примечание. Н/д – нет данных.			

Европейская экспертная консенсусная группа опубликовала рекомендации по началу заместительной терапии Ig у пациентов с ВИД и гематологическими злокачественными новообразованиями, основанные на нескольких параметрах, включающих гипогаммаглобулинемию, инфекции и ответ на вакцинацию [14]. Недавно комитеты по первичному иммунодефициту и измененному иммунному ответу AAAAI выпустили практическое руководство по диагностике и лечению вторичной гипогаммаглобулинемии [7]. В этой подробной публикации подчеркивается важность соответствующих возрасту референсных диапазонов уровня IgG для педиатрических пациентов, а также стратификации низких уровней IgG (<700 мг/дл; 400–699 мг/дл; 200–399 мг/дл и 0–199 мг/дл) и продолжительности гипогаммаглобулинемии для определения длительности заместительной терапии Ig [7].

Показания для заместительной терапии расширены, чтобы включить всех пациентов с ВИД с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, неэффективным противомикробным лечением и либо доказанным отсутствием специфических антител при иммунизации (отсутствие двукратного повышения), либо уровнем IgG в сыворотке <4 г/л (т.е. гипогаммаглобулинемия) [14].

Согласно рекомендациям при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) ВВИГ начинают с дозы 400 мг/кг каждые 3–4 нед для достижения минимального уровня IgG 6–8 г/л, а затем



титруют дозу для поддержания IgG на уровне >4 г/л [28]. При ММ начальная доза составляет 400 мг/кг, каждые 4 нед, но биологически значимый минимальный уровень IgG должен быть определен у каждого пациента индивидуально [28]. В настоящее время Ig также можно вводить в виде подкожной инъекции (ПКИГ), и этот путь введения постепенно становится все более приемлемым. Процесс принятия решения о выборе между лечением ПКИГ и ВВИГ должен включать пациентов и членов их семьи, чтобы наилучшим образом адаптировать лечение к их образу жизни [25, 29].

Устранение основной причины ВИД является первоочередной задачей. Однако возможность ее осуществления зачастую сомнительна при гематологических злокачественных новообразованиях, особенно требующих длительной, вплоть до пожизненной, противоопухолевой терапии. Кроме того, показано, что у некоторых пациентов низкие уровни IgG сохраняются в течение длительного времени после завершения лечения ритуксимабом, а в ряде случаев никогда не восстанавливаются [30, 31]. После проведения CAR-T-клеточной терапии многие из пациентов утрачивают возможность производить новые В-клетки памяти, что делает их уязвимыми перед новыми патогенами даже после прекращения клеточной терапии [32, 33].

Встречаются и противоречия, которые заключаются в констатации многочисленных инфекционных эпизодов у пациентов с нормальным уровнем IgG, в то время как в некоторых случаях при тяжелой гипогаммаглобулинемии не развиваются частые инфекции [16]. У пациентов с низким уровнем IgG и без рецидивирующих инфекций может быть целесообразно принять стратегию «наблюдай и жди», при которой уровни Ig регулярно контролируются в совокупности с мониторингом симптоматических инфекций, после регистрации которых целесообразно начало заместительной терапии. В случае принятия стратегии «наблюдай и жди» исследователи рекомендуют оценивать серологические ответы на проводимую пациентам плановую вакцинацию для адекватной оценки качества гуморального ответа.

Согласно отечественным методическим рекомендациям инициация заместительной терапии Ig у пациентов со злокачественным лимфопролиферативным заболеванием основана в первую очередь на наличии симптоматической гипогаммаглобулинемии, тяжелых или рецидивирующих инфекционных эпизодах (рис. 1) [34].

Российские клинические рекомендации подразумевают необходимость длительной заместительной терапии Ig: при ХЛЛ на любом этапе лечения при уровне IgG менее 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях; при ММ, неходжкинской лимфоме на любом этапе лечения и у пациентов после трансплантации костного мозга, при уровне IgG менее 4 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях; у пациентов с рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности антибактериальной терапии. Целесообразно рассмотреть необходимость назначения заместительной терапии Ig пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при нормальном уровне IgG.

При подборе дозы и кратности введений Ig ориентируются на пиковую и минимальную концентрации IgG. Контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после первого введения ВВИГ, контроль минимальной концентрации проводят непосредственно перед следующим введением Ig. Минимальная концентрация IgG должна быть выше 4–5 г/л, а повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 6 мес. Рекомендуемая доза Ig составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 нед в течение 12 мес [34].

При выборе Ig следует обратить внимание на концентрацию препарата: 10% Ig позволяют уменьшить объем и длительность инфузии, что особенно актуально для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями почек. Важным параметром, позволяющим использовать препараты Ig у пациентов с сахарным диабетом, является применение в качестве стабилизатора аминокислоты, а не сахара. Следует отметить, что всем требованиям безопасности отвечает современный стабилизатор L-пролин, обеспечивающий возможность применения препарата у пациентов с сахарным диабетом, характеризующийся минимальным содержанием димеров, обуславливающих выраженность побочных эффектов, а также упрощающий хранение препарата вне холодильника за счет высокой степени стабилизации. Применение 10% ВВИГ Привиджена, стабилизированного L-пролином, сопровождается значительным сокращением времени, необходимого для проведения инфузии, объема инфузии, а также минимизацией количества нежелательных явлений [34].

С целью демонстрации междисциплинарного подхода при ведении онкогематологических пациентов с иммунодефицитом представляем описание двух клинических случаев.

Клинический случай №1

Онкогематолог:

Пациентка М., 1958 года рождения, впервые обратилась в ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» в октябре 2019 г. с жалобами на дискомфорт в левом подреберье, увеличение селезенки. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от 17.10.2019 выявлена спленомегалия (208×110×270 мм) с диффузно повышенным накоплением фтордезоксиглюкозы (SUV_{max} 2.8), а также диффузно повышенный метаболизм костного мозга, свидетельствующий об активации реактивного характера или специфической его инфильтрации. При морфоиммунологическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости от 12.12.2019 выявлено очаговое поражение В-клеточной лимфомой. В декабре 2019 г. в ГАУЗ РКБ пациентке выполнена спленэктомия. При морфоиммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала установлен диагноз: лимфома маргинальной зоны селезенки (CD20+ в белой и красной пульпе, CD3+ мелкие реактивные Т-клетки, bcl-2+ в маргинальной зоне фолликулов, TCL-1+ в фолликулах, CD10-, bcl-6-, JgD-негативная реакция, индекс KI-67 – 10–12%).

После проведенной спленэктомии в течение 3 мес пациентка наблюдалась на базе ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала». В марте 2020 г. появились жалобы на выраженную слабость, повышение температуры тела до 38°C, кожный зуд.

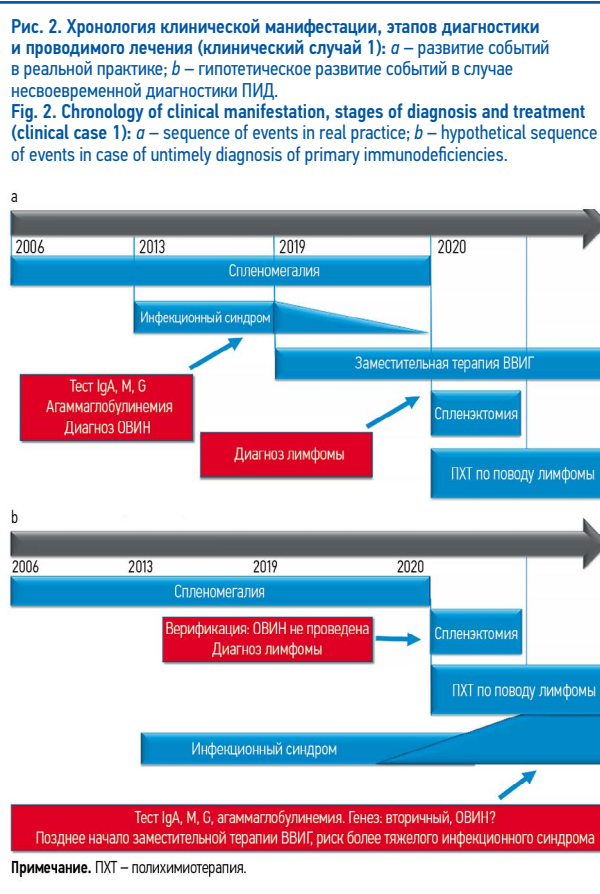
При контрольном обследовании 30.03.2020 выявлена лимфаденопатия шейных, аксиллярных, забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов, максимальные размеры – 15 мм в диаметре. Клиническая ситуация расценена как прогрессирующая, и с 04.04.2020 начата иммунохимиотерапия по программе R-СНОР-21 (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно день 0, доксорубин 50 мг/м² внутривенно день 1, циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно день 1, винкристин 1,4 мг/м² – суммарно не более 2 мг – внутривенно день 1, преднизолон 100 мг внутрь, дни 1–5) на фоне сопроводительными факторами (Г-КСФ). После 3-го курса химиоиммунотерапии, в июле 2020 г., пациентка перенесла затяжную новую коронавирусную инфекцию, лечение получала по месту жительства. Специфическая терапия была прервана.

При контрольном обследовании ПЭТ/КТ от 17.11.2021 выявлено прогрессирование заболевания в виде генерализованной лимфаденопатии с распространением на новые зоны внутрибрюшных и периферических лимфатических узлов (SUV_{max} от 2,92 до 5,93), что соответствовало 5 баллам по шкале Deauville. Данные гемограммы: анемия 4-й степени (гемоглобин – 45 г/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 1133 мг. С января по май 2021 г. на фоне активной сопроводительной, гемотрансфузионной терапии проведено 6 курсов химиоиммунотерапии по программе R-B (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1 день, бендамустин 70 мг/м² внутривенно дни 2,3). Констатирована полная клиническая ремиссия.

Учитывая наличие у пациентки ПИД, ритуксимаб в поддерживающем режиме не назначался. Проводится динамическое наблюдение, и согласно результатам ПЭТ/КТ от 16.01.2023 сохраняется полный метаболический ответ.

Иммунолог:

Первичное направление к онкологу, а также наблюдение на всех этапах лечения осуществлено аллергологом-иммунологом Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ». Анализ истории заболевания пациентки показал, что феномен спленомегалии наблюдался долгое время, с 2006 г. Также в 2016 г. проводилась консультация гематолога в связи с жалобами на слабость, похудение, субфебрилитет и увеличение селезенки, в общем анализе крови фиксировалась лейкопения (2200 клеток в мкл, без относительных изменений в лейкоцитарной формуле), размеры селезенки составляли по данным ультразвукового исследования 180×69 мм. С учетом отсутствия других патологических находок, в том числе по данным стеральной пункции и трепанобиопсии, пациентка наблюдалась с диагнозом тромбофлебитической селезенки. В августе 2019 г. в связи с длительным периодом фебрильной лихорадки она госпитализирована в отделение пульмонологии. В условиях стационара проведена первичная консультация врача аллерголога-иммунолога. При детализации анамнеза обращало на себя внимание наличие в течение последних 6 лет клинических проявлений инфекционных процессов: рецидивирующие инфекции респираторного тракта до 5 раз в год, в том числе ежегодные пневмонии, которые требовали неоднократных курсов антибактериальной терапии. Таким образом, в клинической картине заболевания имелись признаки иммунодефицитного состояния в виде инфекционного синдрома. В свою очередь проведенное иммунологическое обследование выявило агаммаглобулинемию: IgA – 0,023 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgG – 0,29 г/л; повторное определение уровней сывороточных Ig также подтверждало наличие выраженного дефекта антителообразования. Кроме того, по результатам CD-типирования субпопуляций лимфоцитов отмечался абсолютный лимфоцитоз с повышением уровней как CD3 (3178 клеток в мкл), так и CD19 клеток (866 в мкл). В динамике по данным КТ отмечена прогрессия спленомегалии с размерами селезенки 270×115 мм с наличием увеличенных лимфоузлов перипортально и в воротах печени.



Соответствие полученных данных критериям диагноза ПИД (см. табл. 1) – ОВИН позволило установить этот диагноз. При диагностике ОВИН имели значение наличие клинических признаков серьезных инфекций в анамнезе, сопутствующий лимфопролиферативный синдром как одно из возможных проявлений этого дефекта иммунитета, в сочетании с тяжелым нарушением антителообразования, но без угнетения клеточного звена иммунитета и убедительных данных за вторичный генез агаммаглобулинемии. Пациентке проведена заместительная терапия препаратами Ig человеческого нормального для внутривенного введения: использован препарат Привиджен первично в режиме насыщения в дозе 0,7 г/кг, с последующим введением в поддерживающем режиме 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед. Следует отметить, что инфузии препарата пациентка переносила удовлетворительно, а претрансфузионный уровень IgG, являющийся лабораторным критерием эффективности заместительной терапии, быстро и устойчиво достигал требуемого значения более 7 г/л (7,2–8,8 г/л). Также в клинической картине отмечено купирование фебрильной лихорадки и отсутствие ее на амбулаторном этапе последующего наблюдения. Особенности выявленного синдрома лимфопролиферации позволили заподозрить его злокачественный характер, что подтверждено последующим дообследованием у онколога. Следует отметить, что специфическое лечение лимфомы осуществлялось на фоне продолжения заместительной терапии. Это в значительной степени позволило выполнить весь протокол лечения при удовлетворительном контроле инфекционного синдрома.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует важность своевременного мультидисциплинарного выявления первичного дефекта иммунитета – ОВИН как состояния, которое значительно повышает риски формирования лимфопролиферативного заболевания. Своевременное, при необходимости раннее, длительное назначение заместительной терапии препаратами Ig обеспечивает снижение вероятности развития инфекционных осложнений на фоне проведения противоопухолевой терапии (рис. 2).

Клинический случай №2

Онкогематолог:

Пациент З., 1970 года рождения, впервые обратился в ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» 04.07.2019 с жалобами на затрудненное глотание, дискомфорт в горле, заложенность носа, увеличение шейных лимфатических узлов, повышение температуры тела до 38,5°C, которые беспокоят в течение 3 мес. При первичном осмотре онколога выявлена гипертрофия небных миндалин с обеих сторон (6×5 см), незначительная шейная и паховая лимфаденопатия; 04.07.2019 выполнена биопсия небной миндалины. Иммуногистохимически опухолевые клетки демонстрируют диффузную мембранную экспрессию CD20+, CD5+, ядерную реакцию с антителами к Cyclin D1, CD10-, CD23 (визуализируются только фрагменты разрушенной фолликулярно-дендритической сети), разрозненные Т-лимфоциты (CD3+, CD5+), Ki-67 до 20%. По данным трепанобиопсии подвздошной кости костный мозг интактен. Согласно результатам ПЭТ/КТ от 06.08.2019 определяется гипертрофия глоточной и обеих небных миндалин (25×18 мм, SUV_{max} до 5,4), генерализованная лимфаденопатия периферических, средостенных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов (размерами до 35 мм в диаметре и SUV_{max} от 2,4 до 7,8 в области печени и селезенки), спленомегалия (116×55×191 мм с SUV_{max} 3,2). Согласно данным всестороннего обследования установлен диагноз: мантийноклеточная лимфома с поражением небных миндалин, подчелюстных, позадикишечных, шейных, над- и подключичных, аксиллярных, парастеральных, диафрагмальных, переднесредостенных, паратрахеальных, аортолегочных, бифуркационных, бронхопультмональных, желудочных, общепеченочных, селезеночных, парапанкреатических, парааортальных, паракавальных, подвздошных, паховых лимфатических узлов, селезенки, стадия IIIBS. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2-й степени, контролируемая лекарственными препаратами.

С 12.08.2019 проведено 3 курса индукционной терапии по программе R-BAC на фоне профилактики фебрильной нейтропении Г-КСФ (ритуксимаб 375 мг/м², 0 день, бендамустин 70 мг/м² внутривенно, дни 2, 3, цитарабин 800 мг/м² внутривенно, дни 2–4), интервал 28 дней. Лечение осложнялось гематологической токсичностью 3–4-й степени (нейтропения 3-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, анемия 3-й степени), тяжелыми инфекционными осложнениями. По данным промежуточной ПЭТ/КТ 07.10.2019 отмечена положительная динамика, соответствующая 3 баллам по шкале Deauville. Учитывая проявления выраженной токсичности, в дальнейшем проведено 3 курса химиоиммунотерапии по схеме R-СНОР-21 на фоне сопроводительной терапии Г-КСФ. Курсы осложнялись гипергликемией (повышение уровня глюкозы до 17 ммоль/л в дни приема преднизолона, коррекция инсулином короткого действия). По окончании всей программы индукционной терапии проведена ПЭТ/КТ, констатирован полный метаболический ответ Deauville-2. Пациенту проводится поддерживающая терапия ритуксимабом, по данным ПЭТ/КТ в июне 2023 г. сохраняется полная ремиссия.

Иммунолог:

Первичная консультация аллерголога-иммунолога осуществлена в августе 2020 г. в связи с появлением в клинической картине заболевания признаков инфекционного синдрома: рецидивирующих инфекций респираторного тракта, частых обострений гнойного синусита, персистирующего кашля с отделением гнойной мокроты, с потребностью в применении антибактериальной терапии до 6 курсов в течение последнего года. Следует отметить, что до момента постановки диагноза лимфомы явных признаков склонности к инфекционным процессам у пациента не отмечено, их манифестация отмечена лишь в период проведения химиотерапии. Во время постановки диагноза лимфомы параметры гуморального звена иммунитета не оценивались. В свою очередь иммунологическое обследование при первичном обращении к аллергологу-иммунологу выявило наличие агам-

маглобулинемии: уровни IgA и IgM не определялись, а IgG значительно снижен до 2,4 г/л. При этом при CD-типировании субпопуляций лимфоцитов также обнаружено отсутствие CD19-клеток, при нормальном уровне других подгрупп лимфоцитов. Полученные клинические данные позволили установить диагноз ВИД у пациента. Манифестация инфекционного синдрома после начала лечения с иммуносупрессивным воздействием говорила в пользу этого диагноза, а формирование выраженной гипогаммаглобулинемии объяснялось также эффектами проводимого специфического лечения, развитием деплеции В-клеток на фоне таргетной терапии ритуксимабом. С целью коррекции выявленного дефекта антителообразования начата заместительная терапия по протоколу лечения вторичной гипогаммаглобулинемии препаратом Привиджен в режиме 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед. Введение препарата пациент переносил удовлетворительно, трансфузионных реакций не отмечалось. Мониторинг уровня претрансфузионного уровня IgG показал стойкую нормализацию на уровне более 7 г/л. При этом в клинической картине отмечено значительное урежение и снижение степени тяжести инфекционных проявлений: респираторные инфекции отмечались в итоге троекратно в течение года, протекали легко, без осложнений, требовали амбулаторного лечения.

Как отмечено, изначально при постановке диагноза предположен вторичный генез иммунодефицита. Тем не менее продолжено наблюдение за пациентом с 2020 до 2023 г., т.е. в течение 3 лет после окончания специфического лечения по поводу лимфомы, включая таргетную терапию ритуксимабом, выявило следующие особенности. При контрольных исследованиях уровней сывороточных Ig к 2023 г. сохранялось полное отсутствие классов IgA и IgM, что свидетельствовало о сохранении дефекта антителообразования, а концентрация IgG компенсирована на фоне заместительной терапии, при этом CD-типирование показало стойкое восстановление уровня В-клеток до нормальных значений (353 в мкл). Подобные результаты могут говорить о феномене отсутствия реконструкции гуморального звена иммунитета, что может наблюдаться вследствие терапии В-клеточными агентами. С другой стороны, подобное устойчивое нарушение антителообразования также характерно и для первичного дефекта иммунитета – ОВИН. По данным литературы, манифестация ОВИН в ряде случаев может протекать в виде изолированного лимфопролиферативного синдрома, с присоединением инфекционных проявлений позднее, при этом агаммаглобулинемия фиксируется уже до начала инфекционного синдрома [35]. При отсутствии данных об исходных уровнях сывороточных Ig до начала лечения лимфомы диагноз ОВИН в нашем случае вызывает затруднение. Дополнительным критерием ОВИН (см. табл. 1) является нарушение антителообразования в ответ на специфическую вакцинацию. В обсуждаемом клиническом случае проведение этого функционального теста неинформативно на фоне заместительной терапии препаратами Ig. С другой стороны, современный подход к диагностике ПИД предполагает проведение генетического обследования с целью выявления мутации, лежащей в основе дефекта иммунитета. Известно, что полногеномное секвенирование нового поколения может быть наиболее информативным методом генетического обследования в случаях заболеваний спектра ОВИН. Тем не менее частота выявленных патогенных мутаций при ОВИН в настоящее время составляет не более 20–30% [36]. В нашем клиническом случае у пациента при генетическом обследовании, которое проведено в 2022 г., значимых мутаций, соответствующих фенотипу ПИД, не обнаружено. В настоящее время заместительная терапия препаратами Ig продолжена, планируется дальнейший мониторинг, контроль маркеров восстановления гуморального звена иммунитета, а диагноз ПИД – ОВИН полностью не исключен.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют гетерогенность клинических проявлений ПИД и объясня-

ют тот факт, что дефицит антител, первоначально приписываемый ВИД, на самом деле может быть вызван врожденной ошибкой иммунитета. На этом необходимо акцентировать внимание, так как врачи-гематологи должны знать о возможности взаимосвязи ПИД и ВИД у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями или аутоиммунными нарушениями.

С учетом того, что, с одной стороны, заболеваемость гематологическими злокачественными новообразованиями в мире имеет тенденцию к росту, а, с другой, активно внедряются в клиническую практику инновационные высокоэффективные таргетные биологические агенты, зачастую подавляющие активность В-клеток, ВИД неизбежно станет более распространенным состоянием. Инфекции, связанные с иммунодефицитом, встречаются у большинства пациентов с ХЛЛ, ММ и неходжкинской лимфомой и являются одной из основных причин летальности. Кроме того, инфекционные осложнения не только негативно влияют на контроль над заболеванием, нарушая режим противоопухолевой терапии, и на качество жизни пациентов, но и создают существенное финансовое бремя для систем здравоохранения для их терапии.

Ранняя диагностика ВИД, включающая тщательный анализ анамнеза, оценку уровней Ig и ответа на диагностическую вакцинацию, является ключом к иницированию и реализации оптимальной стратегии лечения, основанной на стратификации риска, и обуславливает улучшение исходов при гематологических злокачественных новообразованиях. Клиническая практика убедительно показывает, что использование заместительной терапии Ig при наличии низкого уровня IgG и/или тяжелых рецидивирующих инфекций в анамнезе значительно снижает частоту осложнений и связанных с ними госпитализаций.

Повышение осведомленности практикующих врачей о первичных и вторичных иммунодефицитах имеет явные

преимущества в обеспечении своевременной диагностики и индивидуальной стратегии ведения онкогематологических пациентов, разработанных на основе междисциплинарного подхода.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chinen J, Shearer WT. Secondary Immunodeficiencies, Including HIV Infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl. 2):S195-203. DOI:10.1016/j.jaci.2009.08.040
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:33. DOI:10.3389/fimmu.2019.00033
- Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:586. DOI:10.3389/fimmu.2019.00586
- Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, et al. Initial Presenting Manifestations in 16,486 Patients With Inborn Errors of Immunity Include Infections and Noninfectious Manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332-41.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2021.04.015
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1028-35. DOI:10.1016/j.jaci.2017.05.024
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: A Comprehensive Review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72. DOI:10.1016/j.jaut.2019.01.011
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI primary immunodeficiency and altered immune response committees. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;149(5):1525-60.
- Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, et al. Malignancy in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1105-13. DOI:10.1080/1744666X.2019.1658523
- Kralickova P, Milota T, Litzman J, et al. COVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With COVID. *Front Immunol*. 2019;9:3135. DOI:10.3389/fimmu.2018.03135
- Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of Cancer in Patients With Primary Immunodeficiencies. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1263-9.
- Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol*. 2018;91:110-5.
- Wehr C, Houet L, Unger S, et al. Altered Spectrum of Lymphoid Neoplasms in a Single-Center Cohort of Common Variable Immunodeficiency With Immune Dysregulation. *J Clin Immunol*. 2021;41(6):1250-65. DOI:10.1007/s10875-021-01016-4
- Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103896
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol*. 2021;106(4):439-49.
- Jolles S, Giralt S, Kerre T, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and nonHodgkin lymphoma: Recommendations from an international expert panel. *Blood Rev*. 2022;101020.
- Colovic NBA, Martinovic-Cemerikic V, Jankovic G. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. *Arch Oncol*. 2021;9:79-82.
- Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:936-42.
- Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*. 2008;126:81-8
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*. 2006;26:65-72.
- Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:434-42.
- Gardulf A, Bjorvell H, Gustafson R, et al. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol*. 1993;92:200-4.

22. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*. 2013;73:1307-19.
23. Fasth A, Nystrom J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 2008;28:370-8.
24. Haddad E, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci*. 2012; 46:315-21.
25. Legendre P, Chahwan D, Marjanovic Z, et al. 2020. Utilization of intravenous or subcutaneous immunoglobulins in secondary immune deficiency (ULTIMATE): a retrospective multicenter study. *Clin Immunol*. 2020;215:108419.
26. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
27. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981;71(6):935-40.
28. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626.
29. Spadaro G, Pecoraro A, De Renzo A, et al. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2016;166-167:103-4.
30. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med*. 2016;16(6):571-6.
31. Mustafa SS, Jamshed S, Vadamalai K, Ramsey A. The use of 20 % subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with B cell nonHodgkin lymphoma with humoral immune dysfunction after treatment with rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(9):e590-6.
32. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010;116(20):4099-102.
33. Porter DL, Hwang WT, Frey N, et al. 2015. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139.
34. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах. *Современная Онкология*. 2020;22(2):119-26 [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):89-97 (in Russian)].
35. Yakaboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, et al. Lymphoproliferative Disease in COVID: a Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):524-30. DOI:10.1007/s10875-020-00769-8
36. Ameratunga R, Lehnert K, Woon ST, et al. Review: Diagnosing Common Variable Immunodeficiency Disorder in the Era of Genome Sequencing. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):261-8. DOI:10.1007/s12016-017-8645-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU