

Аутоиммунные нарушения при первичных иммунодефицитах

Каледа М.И., Никишина И.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В соответствии с современными представлениями о механизмах формирования первичных иммунодефицитов (ПИД) и особенностях их течения существует отчетливая и клинически значимая взаимосвязь заболеваний этой группы с аутоиммунными нарушениями (АИН).

В статье представлены актуальные данные об АИН у больных ПИД с акцентом на наиболее часто встречающиеся заболевания и основные проявления, которые требуют включения ПИД в круг дифференциально-диагностического поиска у пациента с ревматическим заболеванием.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты; аутоиммунные нарушения.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Аутоиммунные нарушения при первичных иммунодефицитах. Современная ревматология. 2025;19(3):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-109-114

Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia*

According to current understanding of the mechanisms underlying primary immunodeficiencies (PIDs) and their clinical course, there is a clear and clinically significant association between this group of disorders and autoimmune manifestations (AIMs).

This article presents up-to-date information on AIMs in patients with PIDs, with a focus on the most common conditions and key clinical features that warrant consideration of PIDs in the differential diagnosis of patients with rheumatic diseases.

Keywords: primary immunodeficiencies; autoimmune manifestations.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Autoimmune manifestations in primary immunodeficiencies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):109–114. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-109-114

Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями врожденного и/или приобретенного звеньев иммунной системы [1]. По данным различных регистров, в настоящее время распространенность ПИД оценивается примерно в 4–10 случаев на 100 тыс. новорожденных [1]. В опубликованной в 2022 г. классификации, разработанной комитетом экспертов Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS), представлено 485 различных фенотипов врожденных нарушений иммунитета [2]. Число известных ПИД неуклонно растет благодаря динамично совершенствующимся методам генетической диагностики. Наряду с моногенными вариантами ПИД в настоящее время существует большое число полигенных иммунодефицитов, характеризующихся гетерогенной клинической картиной, обусловленной большей сложностью иммунных сигнальных путей [3, 4]. Накопление огромного пула современных представлений о механизмах формирования ПИД, анализ больших баз данных с детальным описанием клинических и лабораторных

проявлений ПИД существенно изменили взгляд на эту патологию. Если раньше ПИД связывали в основном с повышенной восприимчивостью к инфекции, то сегодня выявлена ассоциация между ПИД и неинфекционными проявлениями, среди которых важную роль играют аутоиммунные нарушения (АИН), вызванные аномальной регуляцией иммунного ответа и проявляющиеся нарушением иммунной толерантности к собственным антигенам с выработкой аутоантител [4].

Наличие ПИД может повлиять на любой компонент иммунной системы на разных стадиях заболевания. На первый взгляд, вызывает недоумение, что при наличии ПИД иммунная система может не реагировать на чужеродные патогены, в то же время активно реагируя на собственные антигены. Основные патогенетические механизмы развития аутоиммунной патологии при ПИД до конца неясны. Считается, что в основе их развития лежит сочетание в различных соотношениях дефектов центральной и периферической толерантности в адаптивном звене иммунитета (дефект индукции толерантности к Т-лимфоцитам, нарушение как индуцированной активацией гибели клеток, так и апоптоза аутореак-

тивных Т-лимфоцитов наряду с дефектом генерации и функции Treg, а также нарушение элиминации активированных В-лимфоцитов); мутаций в генах, которые влияют на различные подгруппы иммунных клеток; наличие персистирующей и хронической инфекции и воспаления, к которым склонны пациенты с ПИД; нарушение апоптоза и снижение клиренса иммунных комплексов [1, 5, 6]. Показано, что у пациентов с ПИД интенсивная антигенная нагрузка в результате рецидивирующих или персистирующих инфекций (из-за молекулярной мимикрии и/или присутствия суперантигенов) и дефекты в клиренсе антигенов повышают склонность к развитию АИН [7]. Обычно рецидивирующие инфекции и патогенные микроорганизмы вызывают пролиферацию антигенспецифических лимфоцитов, что приводит к уничтожению патогенных микроорганизмов с последующим апоптозом активированных лимфоцитов для восстановления нормального гомеостаза иммунных клеток. В результате хромосомная ДНК, высвобождающаяся из апоптотических клеток, является основным источником аутоантигенов; следовательно, апоптотические тельца необходимо быстро удалять из воспаленной ткани [3]. У пациентов с ПИД повышенное количество отмирающих клеток и апоптотических телец может привести к неполному поглощению их макрофагами. В результате недостаточный клиренс антигена может спровоцировать отложение иммунных комплексов в органах-мишенях, активацию клеток, стимулировать хроническое воспаление и образование антиканцевых антител [7]. В то же время при некоторых типах ПИД неспособность традиционных иммунных путей организма-хозяина элиминировать микробные антигены может стать причиной избыточных и хронических воспалительных реакций за счет неэффективных альтернативных иммунных путей, что вызывает повреждение как инфицированных, так и соседних клеток. Таким образом, согласно данным литературы, у пациентов с иммунодефицитом аутоиммунитет не предполагает нарушения толерантности к собственным антигенам; на самом деле, это просто повреждение тканей, вызванное хозяином в его попытке удалить чужеродные антигены [6]. Хотя различные аутоиммунные заболевания могут отличаться фенотипически, их патофизиологические механизмы в соответствии с концепцией аутоиммунной тавтологии схожи [8]. Подтверждением этой теории в клинической практике служат наличие полиаутоиммунитета (развитие нескольких АИН у одного пациента) и семейный аутоиммунитет с формированием различных аутоиммунных нарушений у членов одной семьи [8]. Аналогичная картина наблюдается в семьях с ПИД, что объясняет механизмы развития АИН, в том числе полиаутоиммунитета у этих пациентов [6]. Так, в исследовании Н. Abolhassani и соавт. [9] 17,5% пациентов с селективным IgA-дефицитом имели родственников первой и второй линии родства с различными АИН.

Аутоиммунная патология может возникать до или после диагностики ПИД в любом возрасте, в том числе может быть первым симптомом ПИД [1, 10]. Н.Е. Varis и соавт. [11] при исследовании турецкой когорты пациентов с ПИД и АИН установили, что наличие аутоиммунной патологии у пациентов раннего возраста, даже в отсутствие частых инфекций, является основанием для обследования на ПИД.

Спектр органических поражений в рамках аутоиммунной патологии при ПИД чрезвычайно разнообразен и включает аутоиммунные цитопении, эндокринопатии, гепатит, ауто-

иммунные заболевания легких, поражение кожи, желудочно-кишечного тракта, почек и т. д., в ряде случаев эти изменения могут сопровождаться лимфопрлиферацией [1, 10]. Лидирующие позиции занимают различные цитопении (аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, нейтропения либо их комбинация — синдром Фишера—Эванса) [1, 10, 12]. Это подчеркивает важность распознавания аутоиммунной цитопении как «сигнального признака» иммунодефицита (особенно у детей), требующего детальной оценки состояния иммунитета. В исследовании Е. Westermann-Clark и соавт. [13], включавшем 154 пациента с подтвержденным диагнозом иммунной цитопении, у 11% из них выявлен какой-либо вариант ПИД (7,4% из общей когорты пациентов с цитопениями). Эти пациенты характеризовались также низким содержанием Т-лимфоцитов (CD3 и CD8), IgG и IgA и более высокой распространенностью аутоантител к эритроцитам, тромбоцитам или нейтрофилам. Диагноз аутоиммунной цитопении предшествовал верификации диагноза ПИД в среднем на 3 года [13]. При наличии ПИД значительно чаще, чем при его отсутствии, отмечались аутоиммунная гемолитическая анемия (64,7 и 11,7% соответственно), аутоиммунная нейтропения (35,3 и 0,7%), одновременное поражение нескольких кровяных ростков (64,7 и 2,2%). Интересно, что в этом исследовании из общей когорты пациентов с цитопениями диагноз СКВ был верифицирован у 3,5%, т. е. более чем в 2 раза реже, чем аутоиммунные цитопении у пациентов с ПИД [13].

Согласно результатам исследования А. Fischer и соавт. [1], которое включало 2183 пациента разного возраста (0,5–92 года) из французского национального регистра ПИД, различные АИН были выявлены в 26,2% случаев. В их структуре лидировали аутоиммунные цитопении — 31,4%, частота ревматических заболеваний составила 12,8%. По данным этих авторов, риск развития аутоиммунной цитопении у пациентов с ПИД был по меньшей мере в 120 раз выше, чем в общей популяции, в частности аутоиммунной гемолитической анемии у детей — в 830 раз, аутоиммунной тромбоцитопении — в 60 раз. Риск ревматических заболеваний был в 6 раз выше популяционного, в том числе ювенильного артрита — в 40 раз [1]. Аутоиммунные проявления наблюдались во всех возрастных группах, график кумулятивной заболеваемости был почти линейным после первых 8–10 лет жизни, у 40% пациентов АИН возникли в возрасте до 50 лет. Развитие аутоиммунной патологии ассоциировалось с ухудшением прогноза долгосрочной выживаемости [1].

Частота АИН зависит от варианта ПИД. При общем варибельном иммунодефиците их частота составляет 20–30% [14], при синдроме Вискотта—Олдрича (X-сцепленный комбинированный иммунодефицит) — 26–72% [15]. При селективном IgA-дефиците АИН выявлены у 17,3–31,7% пациентов [9, 16].

Среди пациентов с АИН и ПИД преобладают лица мужского пола независимо от возраста — 55% [10, 12], при аутоиммунных цитопениях, по данным Е. Westermann-Clark и соавт. [13], они составляли 64,7% всех больных.

В исследовании М.У. Kaplan и соавт. [10], включавшем только детей с ПИД (n=1036), аутоиммунные и воспалительные проявления наблюдались в 10,1% случаев, средний возраст манифестации АИН достигал 61,3±53,0 мес. Наиболее распространенными были аутоиммунные цитопении (51,8%) и эндокринные заболевания (26,5%). Интересно, что раз-

личные аутоантитела выявлялись у 69,3% пациентов в исследуемой группе при достаточно высокой частоте положительной пробы Кумбса (30,1%), однако число детей, позитивных по антинуклеарным антителам (АНА), было незначительным (3,75%).

В связи с этим необходимо отметить, что уровни аутоантител в сыворотке крови у пациентов с ПИД и АИН часто бывают низкими или остаются в нормальных пределах [6]. Это, безусловно, затрудняет распознавание аутоиммунной патологии у таких пациентов, так как основой лабораторной диагностики большинства аутоиммунных заболеваний является выявление соответствующих аутоантител [6]. Из-за гипогаммаглобулинемического состояния при иммунодефицитах с преимущественным нарушением синтеза антител (например, при IgA-дефиците) и даже некоторых видах комбинированного иммунодефицита диагностические тесты, основанные на определении антител, могут оказаться бесполезными. Вместе с тем у некоторых больных могут быть нормальные уровни иммуноглобулинов, в то время как у них не вырабатывается достаточного количества специфических антител, поэтому большинство аутоантител в этих случаях не обнаруживаются [17]. Такие варианты ПИД, как дефицит специфических антител и общий переменный иммунодефицит, являются яркими примерами иммунодефицита с преимущественным нарушением синтеза антител, когда из-за дисфункции иммунной системы наблюдается низкая выработка аутоантител [6]. Кроме того, при ПИД часто имеется дефицит IgA, что означает недостаток антител к этому классу иммуноглобулинов [16]. Также в клинической практике необходимо учитывать, что, если диагноз ПИД подтвержден и пациенту ежемесячно проводится внутривенное введение иммуноглобулина, это может повлиять на результаты некоторых иммунологических тестов с отрицательной сероконверсией аутоантител [6].

Н.Е. Varis и соавт. [11] показали, что чаще всего из маркеров аутоиммунитета у пациентов с ПИД, в отличие, например, от аутоиммунных ревматических заболеваний, выявлялась положительная прямая проба Кумбса (30,0%), гораздо реже – АНА (16,7%), а аутоантитела к щитовидной железе были обнаружены в 13,3% случаев. Аутоантитела не выявлены у 33,3% пациентов.

В некоторых работах частота обнаружения различных аутоантител у пациентов с ПИД была выше, чем частота аутоиммунных проявлений. Так, в исследовании А. Tahiat и соавт. [12], включавшем 299 пациентов разного возраста (средний возраст – 12,8 года, диапазон – 0,1–80 лет) с ПИД, 27,4% имели АИН, включая аутоиммунные цитопении (10%) и ревматические заболевания (3,7%), в том числе системную красную волчанку – СКВ (1,3%). При этом почти у трети пациентов (у 30 из 97) с ПИД, позитивных по аутоантителам, не было клинических проявлений аутоиммунного заболевания, среди аутоантител у них часто выявлялись АНА, ревматоидный фактор (РФ), антитела к гладкой мускулатуре, антифосфолипидные антитела и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Из 30 пациентов, позитивных по АНА, только 6 имели подтвержденное ревматическое заболевание, а из 15 пациентов, позитивных по РФ, – только 2. Согласно результатам этого исследования, различные аутоантитела при ПИД выявлялись чаще, чем в группе здорового контроля: например, АНА – в 10 и 6,7% случаев соответственно, АНЦА – в 4,3 и 0,8%, РФ – в 5,0 и 0,8%, антитела к

гладкой мускулатуре – в 5,5 и 0,8%. При этом необходимо помнить и о возможной ассоциации появления определенных аутоантител с развитием инфекции у этих пациентов [18].

Согласно данным литературы, АИН могут возникать при любом ПИД. Мы рассмотрим лишь некоторые из них, наиболее часто ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями.

Самой распространенной группой ПИД являются *иммунодефициты, характеризующиеся нарушением выработки антител* [19]. Наиболее клинически значимый из этой группы ПИД – *общий переменный иммунодефицит* (ОВИД), который представляет собой гетерогенную группу заболеваний с общими иммунологическими особенностями в виде гипогаммаглобулинемии и неадекватного антительного ответа на патогены и вакцинацию [20]. В крупном многоцентровом исследовании, в котором участвовали более 2000 пациентов с ОВИД, АИН были самыми распространенными неинфекционными проявлениями, присутствующими почти у трети пациентов [21]. По данным Н. Chapel и соавт. [22], к числу частых аутоиммунных проявлений у этих пациентов можно отнести идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и ревматоидный артрит (РА), реже встречались СКВ, увеит и васкулит. У пациентов с ОВИД ревматическая патология выявлена в 6–10% случаев, в этой группе преобладали пациентки женского пола, причем наиболее распространенным проявлением оказался артрит [23, 24]. Интересно, что у трети пациентов диагноз ревматического заболевания был поставлен до диагноза ОВИД, что позволяет обсуждать возможность выявления ревматологами этого заболевания раньше с помощью расширенного скрининга. Патогенез нарушения иммунной регуляции при ОВИД, вероятно, многофакторный и зависит от основной причины заболевания. До 10–20% случаев ОВИД имеют идентифицируемую моногенную причину, причем самые высокие показатели отмечаются у пациентов с более ранним возрастом начала аутоиммунного заболевания [25].

Другим преимущественно антителодефицитным ПИД, встречающимся в практике ревматолога, является *селективный дефицит IgA* (сIgAD) – наиболее распространенный ПИД у европейцев (1: 142–600) [16, 26]. Заболевание демонстрирует отчетливую семейную кластеризацию, 33,3% пациентов происходят из кровнородственных союзов [9]. Кроме того, 20–25% пациентов с сIgAD имеют в семейном анамнезе сIgAD или ОВИД [16], частота сIgAD варьируется от 13% у dizиготных близнецов до 31% у монозиготных [27]. Хотя уровень IgA у мужчин, как правило, выше, лица мужского пола болеют чаще [9, 16]. В литературе имеются сообщения о множестве АИН у этой группы пациентов, включая аутоиммунную тромбоцитопению (АИТ), идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, склерозирующий холангит, целиакию, псориаз, ВЗК, СКВ и др. [27]. Связь с сIgAD отчетливо прослеживается у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [28]. Распространенность сIgAD у детей с ЮИА была изучена в 9 исследованиях, в которых обнаружено, что дети с сIgAD и ЮИА составляют от 1 до 4,35% при средневзвешенном значении 2,7% [29]. В одном исследовании, в котором участвовали 2100 детей, у 0,76% из них с известным сIgAD был ЮИА по сравнению с 0,009% в контрольной группе [16]. Частота СКВ при данном

варианте ПИД колеблется от 1:19 в США до 1:130 в Испании, среди пациентов с СКВ 1,3–3,8% имеют сIgAD [29]. Интересно, что распространенность сIgAD у китайских пациентов с СКВ, по данным N. Wang и соавт. [29], была более чем в 30 раз выше, чем в общей популяции Китая, что указывает на сильную связь между этими двумя заболеваниями. Учитывая высокую распространенность сIgAD и неопределенность того, может ли дефицит IgA быть признаком более крупного дефекта антител у некоторых из этих пациентов, остается неясным, создает ли изолированный дефицит сIgAD сам по себе риск развития АИН или существуют подгруппы пациентов с более широким, но все еще нераспознанным ПИД, который вызывает повышенную восприимчивость к АИН.

Комбинированные иммунодефициты, включающие различные сочетания нарушений функции T- и B-лимфоцитов, часто сопровождаются различными аутоиммунными нарушениями. У 41–50% пациентов с различными вариантами гипер-IgM-синдрома и сходным фенотипом при CD40-дефиците имеются аутоиммунная нейтропения, у 8–11% – артрит, у 4% – АИТ [30–32]. При таком варианте комбинированного иммунодефицита, как синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы σ (APDS), до 42% пациентов имеют АИН, включая иммунные цитопении и артрит, сообщается также об органоспецифических АИН, таких как аутоиммунный гепатит (АИГ), перикардит, гломерулонефрит, АИТ [33]. Один из недавно описанных комбинированных иммунодефицитов связан с мутациями в домене активации и рекрутирования гипоморфной каспазы 11 (CARD11), что приводит к нарушению активации NF- κ B и вариabельным иммунологическим дефектам, включая низкое общее количество В-клеток и переклоченных клеток памяти и дефицит антител, за счет которых до 20% пациентов имеют АИН (тромбоцитопеническую пурпуру, алопецию, ВЗК) [34].

Среди комбинированных иммунодефицитов с синдромальными признаками наиболее известны такие заболевания, как синдром делеции 22-й хромосомы (синдром Ди Джорджи) и синдром Вискотта–Олдрича. В исследовании N. Sharifinejad и соавт. [35] было включено 137 иранских пациентов с этой группой ПИД, у 17,9% из них (средний возраст – 3,5 года) имелись АИН, 70,6% из которых были диагностированы до выявления ПИД. В исследовании В.Е. Tison и соавт. [36] частота АИН при *синдроме Ди Джорджи* составила 8,5%. По данным E. Westermann-Clark и соавт. [13], среди пациентов с аутоиммунными цитопениями на фоне ПИД у 41,2% выявлен синдром Ди Джорджи. Наряду с аутоиммунными цитопениями, в первую очередь тромбоцитопенической пурпурой, при синдроме Ди Джорджи описаны такие заболевания, как ЮИА, АИТ, ВЗК, АИГ, СКВ [13, 35, 36]. Результаты исследования В.Е. Tison и соавт. [36] позволяют сделать вывод о том, что большое количество наивных CD4+ Т-клеток (>1218 клеток/мм³ у детей в возрасте до 6 мес и >550 клеток/мм³ у детей 2–5 лет) может играть некоторую протективную роль в отношении возникновения АИН при этом варианте ПИД. D. Montin и соавт. [37] показали, что риск развития аутоиммунных цитопений у пациентов с синдромом Ди Джорджи был связан со снижением доли наивных CD4+ клеток, нарушением регуляторной дифференцировки Т-клеток и увеличением процента наивных В-клеток.

Синдром Вискотта–Олдрича – X-сцепленное заболевание, связанное с мутациями в гене, кодирующем белок WAS (WASP). На сегодняшний день известно около 350 мутаций

этого гена, ассоциированных с различными проявлениями заболевания. В дополнение к классическим признакам (микротромбоцитопения, экзема и рецидивирующие инфекции) от 26 до 72% пациентов, по данным различных исследований, имеют АИН, включая аутоиммунную гемолитическую анемию (30–85% в структуре АИН), аутоиммунную тромбоцитопению (15–32%), нейтропении (2–25%), артрит (3–52%), васкулит (2–29%), заболевания почек (1,8–35%) и ВЗК (3–9%) [38]. Интересно, что у 16,6–25% пациентов с первоначальным диагнозом ВЗК была выявлена мутация, ответственная за развитие данного синдрома [39, 40]. В этой группе пациентов имеются единичные наблюдения СКВ, дерматомиозита, увеита, АИГ [41, 42]. У 13–20% пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича описано также возникновение АИН (чаще всего – аутоиммунных цитопений) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [38]. Наличие АИН до трансплантации не повышает риска посттрансплантационных нарушений.

От 1 до 10% больных ПИД – это пациенты с *дефицитом различных компонентов комплемента* [43]. Клинические проявления наследственных дефектов системы комплемента разнообразны и включают наряду с повышенной восприимчивостью к инфекциям и различные АИН. В литературе имеются многочисленные указания на ассоциацию с врожденной гипокомплементемией не только СКВ (чаще с ювенильным началом), но и дерматомиозита, геморрагического васкулита, ЮИА, гломерулонефрита, атипичного гемолитико-уремического синдрома и ангионевротического отека [43, 44]. Дефицит ранних компонентов классического пути (C1q, C1r, C1s, C2 и C4) приводит главным образом к АИН, тогда как при дефиците C3 и его регуляторов (факторов Н и I) характерно наличие как тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций, так и АИН [43]. Чаще всего АИН встречаются у пациентов с различными мутациями, приводящими к дефициту C1q. M. Stegert и соавт. [45] проанализировали результаты обследования 71 пациента с C1q-дефицитом: 55% из них соответствовали критериям СКВ, еще у 22,5% был люпус-подобный синдром и только 7% не имели АИН. У 75% пациентов с полным дефицитом C4 наряду с СКВ описаны гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит, IgA-нефропатия [43, 44]. Самая низкая частота аутоиммунных заболеваний (10–42%) наблюдается у пациентов с C2-дефицитом [43].

В 2006 г. D. McGonagle и M.F. McDermott [46] представили концепцию «модели иммунологического континуума», переосмыслив существовавшую длительное время традиционную дихотомию между аутоиммунитетом и аутовоспалением, и предложили модель, в которой врожденная и адаптивная иммунная дисрегуляция могут существовать одновременно, что отражает более тонкое понимание иммунных нарушений. В литературе описаны возможные варианты сочетания моногенных интерферопатий с аутоиммунными проявлениями [47]. Дальнейшие исследования, в том числе при таком исходно «классическом» аутоиммунном заболевании, как СКВ, демонстрируют возможность сочетанных проявлений аутоиммунных заболеваний, аутовоспаления и иммунодефицита [48]. СКВ и ПИД имеют общую генетическую предрасположенность и клинические проявления, а такие аутовоспалительные механизмы, как активация инфламмосом и интерферопатии, играют существенную роль в патогенезе СКВ, иллюстрируя положение этого заболевания на пере-

крестке нарушений иммунной регуляции [48]. Распознавание различных клинических проявлений СКВ и ее имитаторов среди ПИД, что в первую очередь касается пациентов с различными аутоиммунными цитопениями, семейными случаями СКВ, неполной СКВ, может иметь решающее значение для точной диагностики и целенаправленной терапии.

Таким образом, в настоящее время благодаря многочисленным исследованиям установлено, что аутоиммунные заболевания, как системные, так и органоспецифические, можно отнести к важным клиническим проявлениям широкого круга ПИД. Патогенез нарушения иммунной регуляции и формирования АИН при ПИД сложен и зависит от лежащего

в их основе генетического дефекта и его воздействия на иммунную систему. Аутоиммунные заболевания, которые проявляются в раннем возрасте, особенно у мальчиков, нередко дебютируют с цитопений, характеризуются мультисистемным поражением, семейной отягощенностью, рефрактерным течением. У таких больных нередко выявляются рецидивирующие, тяжелые или атипичные инфекции, и они обязательно должны быть обследованы на ПИД. Современная диагностическая база и совершенствующиеся генетические исследования могут помочь не только лучшему пониманию ПИД и иммунного ответа человека, но и выбору оптимальной таргетной терапии для этой группы пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Fischer A, Provot J, Jais JP, et al; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. Epub 2017 Feb 10.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. Epub 2022 Oct 6.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, et al. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol*. 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012. Epub 2016 Aug 27.
- Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):3-17. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.004.
- Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Sep;24(5):515-21. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835680c6.
- Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):13-29. doi: 10.1111/sji.12506.
- Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency – lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol*. 2008 Dec;20(6):646-54. doi: 10.1016/j.coi.2008.10.004. Epub 2008 Nov 12.
- Anaya JM. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint Bone Spine*. 2017 May;84(3):251-253. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.11.012. Epub 2016 Dec 23.
- Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):112-9
- Kaplan MY, Ozen S, Akcal O, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Nov-Dec;48(6):701-710. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.009. Epub 2020 May 20.
- Baris HE, Kiyk m A, Nain E, et al. The plethora, clinical manifestations and treatment options of autoimmunity in patients with primary immunodeficiency. *Turk Pediatri Ars*. 2016 Dec 1;51(4):186-192. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3928. eCollection 2016 Dec.
- Tahiat A, Yagoubi A, Ladj MS, et al. Diagnostic and Predictive Contribution of Autoantibodies Screening in a Large Series of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021 Apr 1;12:665322. doi: 10.3389/fimmu.2021.665322. eCollection 2021.
- Westermann-Clark E, Meehan CA, Meyer AK, et al. Primary Immunodeficiency in Children With Autoimmune Cytopenias: Retrospective 154-Patient Cohort. *Front Immunol*. 2021 Apr 22;12:649182. doi: 10.3389/fimmu.2021.649182. eCollection 2021.
- Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016 Sep;15(9):877-82. doi: 10.1016/j.autrev.2016.07.011. Epub 2016 Jul 6.
- Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2021 Aug 20;14:363-388. doi: 10.2147/TACG.S213920. eCollection 2021.
- Odoneal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):107-133. doi: 10.1007/s12016-019-08756-7.
- Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006 Dec;146(3):486-92. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03242.x.
- Jara LJ, Medina G, Saavedra MA. Auto-immune manifestations of infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jul;30(4):373-379. doi: 10.1097/BOR.0000000000000505.
- Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018 Jun;66(3):367-380. doi: 10.1007/s12026-018-8996-5.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, et al; CEREDIH. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28.
- Chapel H, Lucas M, Patel S, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1197-1198.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.046. Epub 2012 Jul 20.
- Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, et al. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2018 May;87(5):e12663. doi: 10.1111/sji.12663.
- Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO 3rd; USIDNET Consortium. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):318-326. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.013. Epub 2018 Feb 23.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016 Sep;53(9):575-90. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103690. Epub 2016 Jun 1.
- Fraczek P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J.

- Coincidence of selective immunoglobulin A deficiency in juvenile idiopathic arthritis – a series of three cases. *Cent Eur J Immunol.* 2021; 46(4):531-534. doi: 10.5114/ceji.2021.111200. Epub 2021 Dec 6.
27. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019 Nov 23;2:100025. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100025. eCollection 2019 Dec.
28. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444-51. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4
29. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-96. doi: 10.2119/molmed.2011.00195. Epub 2011 Aug 4.
30. Hirbod-Mobarakeh A, Aghamohammadi A, Rezaei N. Immunoglobulin class switch recombination deficiency type 1 or CD40 ligand deficiency: from bedside to bench and back again. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Jan;10(1):91-105. doi: 10.1586/1744666X.2014.864554. Epub 2013 Nov 26.
31. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, et al. Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2016 Jul;36(5):490-501. doi: 10.1007/s10875-016-0291-4. Epub 2016 May 17.
32. Bandy AZ, Nisar R, Patra PK, et al. Clinical and Immunological Features, Genetic Variants, and Outcomes of Patients with CD40 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2023 Dec 22;44(1):17. doi: 10.1007/s10875-023-01633-1.
33. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):597-606.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.021. Epub 2016 Jul 16.
34. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Apr;143(4):1482-1495. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.013. Epub 2018 Aug 28.
35. Sharifnejad N, Azizi G, Chavoshzadeh Z, et al. Autoimmunity in monogenic combined immune deficiencies with associated or syndromic features. *Front Immunol.* 2022 Dec 5;13:1023127. doi: 10.3389/fimmu.2022.1023127. eCollection 2022.
36. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Nov; 128(5):1115-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.043. Epub 2011 Aug 11.
37. Montin D, Marolda A, Licciardi F, et al. Immunophenotype Anomalies Predict the Development of Autoimmune Cytopenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2369-2376. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.014. Epub 2019 Mar 26.
38. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome: Updated Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2021 Aug 20;14:363-388. doi: 10.2147/TACG.S213920. eCollection 2021.
39. Cannioto Z, Berti I, Martellosi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr.* 2009 Feb;168(2):149-55. doi: 10.1007/s00431-008-0721-2. Epub 2008 Jun 11.
40. Ohya T, Yanagimachi M, Iwasawa K, et al. Childhood-onset inflammatory bowel diseases associated with mutation of Wiskott-Aldrich syndrome protein gene. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 28;23(48):8544-8552. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8544.
41. Monteferrante G, Gianì M, van den Heuvel M. Systemic lupus erythematosus and Wiskott-Aldrich syndrome in an Italian patient. *Lupus.* 2009 Mar;18(3):273-7. doi: 10.1177/0961203308095000.
42. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1675-84. doi: 10.1182/blood-2010-11-319376. Epub 2011 Jun 9.
43. Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020 May;40(4):576-591. doi: 10.1007/s10875-020-00754-1. Epub 2020 Feb 17.
44. Wang SSY, Tang H, Loe MWC, et al. Complements and Their Role in Systemic Disorders. *Cureus.* 2024 Jan 26;16(1):e52991. doi: 10.7759/cureus.52991. eCollection 2024 Jan.
45. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol.* 2015 Sep;67(1):3-11. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.007. Epub 2015 Apr 3.
46. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006 Aug;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297.
47. Yamazaki-Nakashimada MA, Santos-Chavez EE, de Jesus AA, et al. Systemic Autoimmunity in a Patient With CANDLE Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Feb;29(1):75-76. doi: 10.18176/jiaci.0338.
48. Lamas A, Faria R, Marinho A, Vasconcelos C. The mosaic of systemic lupus erythematosus: From autoimmunity to autoinflammation and immunodeficiency and back. *Autoimmun Rev.* 2024 Dec;23(12):103675. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103675. Epub 2024 Oct 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2025/25.04.2025/27.04.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a basic research project №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>