

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616-097:615.37

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Взаимосвязь эффекта иммуноглобулинотерапии и функциональных потенций клеточного звена иммунной системы при Х-сцепленной агаммаглобулинемии

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Д.И. Данилова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить эффективность внутривенных иммуноглобулинов при Х-сцепленной агаммаглобулинемии, выявить изменения клеточного звена врожденного и адаптивного иммунного ответа, сопряженные с недостаточным эффектом заместительной терапии. **Материалы и методы:** под динамическим наблюдением находились 12 пациентов с Х-АГГ. Генетический дефект ВТК подтвержден с использованием технологии секвенирования нового поколения. После верификации диагноза пациенты получали заместительную терапию ВВИГ в дозе насыщения и далее в поддерживающей дозе. Представлены данные проспективного наблюдения в течение полного года регулярной ВВИГ-терапии с оценкой тяжести течения заболевания, ежемесячного контроля претрансфузионного уровня IgG и определением количественных и функциональных параметров компонентов адаптивного и врожденного иммунного ответа каждые три месяца. **Результаты:** регулярная заместительная терапия способствовала снижению частоты обострений очагов хронической инфекции, уменьшению кратности и продолжительности применения антибактериальной терапии, однако в 30 % случаев частота обострений оставалась высокой, а курсы применения антибиотиков превышали стандартные вдвое. Сопоставительный анализ параметров иммунной системы показал, что при меньшем эффекте ВВИГ менее значимы, чем в группе сравнения, функциональные потенции Т-эффекторов и в большей степени угнетены свойства нейтрофилов и натуральных киллеров. **Заключение:** взаимосвязь между тяжестью клинической манифестации Х-АГГ на фоне заместительной терапии и сохранностью функциональных потенций клеточных компонентов иммунной системы дает основание для возможной комбинации ВВИГ-терапии с препаратами, влияющими на свойства клеточных элементов иммунной системы.

Ключевые слова: Х-сцепленная агаммаглобулинемия; заместительная терапия ВВИГ.

Для цитирования: Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Д.И. Данилова Взаимосвязь эффекта иммуноглобулинотерапии и функциональных потенций клеточного звена иммунной системы при Х-сцепленной агаммаглобулинемии. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):68-72. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Контактное лицо: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

The relationship between the effect of immunoglobulin therapy and the functional potencies of the cellular link of the immune system in X-linked agammaglobulinemia

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, D.I. Danilova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the effectiveness of intravenous immunoglobulins in X-linked agammaglobulinemia, to identify changes in the cellular link of the innate and adaptive immune response associated with an insufficient effect of replacement therapy. **Materials and methods:** 12 patients with X-AGH were under dynamic observation. BTK genetic defect confirmed using next generation sequencing technology. After verification of the diagnosis, patients received IVIG replacement therapy at a saturation dose and then at a maintenance dose. The data of prospective observation for a full year of regular IVIG therapy with an assessment of the severity of the disease, monthly monitoring of the pre-transfusion IgG level and determination of the quantitative and functional parameters of the components of the adaptive and innate immune response every three months are presented. **Results:** regular replacement therapy contributed to a decrease in the frequency of exacerbations of foci of chronic infection, a decrease in the frequency and duration of antibiotic therapy, however, in 30 % of cases, the frequency of exacerbations remained high, and antibiotic courses were doubled than the standard ones. A comparative analysis of the parameters of the immune system showed that with a smaller effect of IVIG, the functional potentials of T-effectors are less significant than in the comparison group and the properties of neutrophils and natural killers are more inhibited. **Summary:** the relationship between the severity of the clinical manifestation of XLA on the background of replacement therapy and the preservation of the functional potencies of the cellular components of the immune system provides the basis for a possible combination of IVIG therapy with drugs that affect the properties of cellular elements of the immune system.

Keywords: X-linked agammaglobulinemia; IVIG replacement therapy.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I. The relationship between the effect of immunoglobulin therapy and the functional potencies of the cellular link of the immune system in X-linked agammaglobulinemia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):68-72. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-1-68-72

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Введение

Генетический дефект антителообразования — отправная точка становления и развития направления иммунологии, посвященного первичным иммунодефицитам (ПИД). Менее чем за сто лет пройден путь от описания единичного клинического случая [1] до создания классификации, в последней редакции которой представлены данные о 416 генетических ошибках иммунной системы, приводящих к формированию заболеваний, связанных с нарушением клеточного, гуморального звена, врожденного иммунитета, дисрегуляции [2]. Доминирующее положение в количественном преломлении занимают дефекты продукции антител, именно для данного варианта ПИД существует достаточно простой метод лабораторной верификации а(гипо)гаммаглобулинемии, разработана патогенетическая коррекция посредством заместительной терапии иммуноглобулинами [2,3]. Одним из вариантов заболеваний, связанных с врожденными ошибками иммунитета, приводящими к нарушению антителообразования, является Х-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-АГГ). Угнетение антителопродукции при Х-АГГ связано с дефектом гена, кодирующего формирование полноценных В-клеток из их предшественников в костном мозге. Несмотря на существенный прорыв в ведении пациентов с Х-АГГ по-прежнему актуальна проблема контроля очагов инфекций и полного купирования клинической манифестации заболевания [4,5]. Данные литературы согласуются с результатами нашего клинко-иммунологического мониторинга больных с Х-АГГ, которые отчетливо подтверждают неоднозначность эффекта регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами и служат основанием для определения цели настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность внутривенных иммуноглобулинов при Х-сцепленной агаммаглобулинемии, выявить изменения клеточного звена врожденного и адаптивного иммунного ответа, сопряженные с недостаточным эффектом заместительной терапии.

Материалы и методы

Представлены данные динамического наблюдения за 12 пациентами с Х-АГГ. Средний возраст $19,8 \pm 5,9$ лет; возраст манифестации клинических проявлений $1,0 \pm 0,5$ лет; возраст подтверждения диагноза $8,6 \pm 3,4$ лет, задержка его верификации $7,0 \pm 3,2$ лет. Диагноз Х-АГГ был поставлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена [6]

и подтвержден обнаружением генетического дефекта *bt*k и / или характерным семейным анамнезом. Генетический дефект выявляли с использованием секвенирования нового поколения (NGS) методом парно-концевого чтения. Клиническая релевантность вариантов генетических дефектов оценивалась с использованием базы данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), содержащей сведения об известных заболеваниях с генетическим компонентом и ответственных за их развитие генах. Исследование проводилось в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед».

Все пациенты после верификации диагноза получали лечение в виде заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. На начальном этапе — в дозе насыщения, которая составляла 0,8 г/кг массы. После достижения в течение 3-х месяцев уровня IgG не менее 8 г/л перед каждой инфузией проводилась поддерживающая терапия (0,4 г ВВИГ на 1 кг массы тела) каждый месяц [6]. В исследовании представлены результаты проспективного наблюдения в течение полного года регулярной терапии ВВИГ с оценкой тяжести заболевания на основании данных о частоте острых респираторных инфекций, о развитии осложнений или их отсутствии, о частоте формирования обострений очагов хронических инфекций при регулярном (1 раз в месяц) контроле претрансфузионного уровня IgG. Кроме этого, представлены результаты оценки параметров иммунной системы пациентов по истечении года терапии. Количественные и функциональные характеристики лимфоцитов и моноцитов периферической крови осуществляли методом проточной цитофлюориметрии (FC 500, Beckman Coulter) при использовании соответствующих наборов моноклональных антител. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G определяли методом радиальной иммунодиффузии. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по способности к генерации этими клетками активных форм кислорода в НСТ-тесте со спектрофотометрическим учетом результатов [7]. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и R (версия 3.2, Austria). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25 и 75 процентиля), в тексте представлены как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью теста Манна-Уитни. Средние уровни в группах сравнивались с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Секвенирование гена ВТК у обследованной группы больных выявило следующие мутации, ассоциированные с Х-АГТ: p.Arg520Gln, p.594Gly>Arg, p.Arg562Pro, p.Gln497*, p.Gln497*, p.Trp124* [8]. Клиническая манифестация первичной агаммаглобулинемии в 32 % случаев пришлось на первый год жизни в виде фимоза в два месяца (8 %), острого бронхита в 6 и 9 месяцев (16 %), пневмонии в 10 месяцев (8 %). У 68 % пациентов генетический дефект проявился по завершении грудного вскармливания, на втором году жизни. В дальнейшем клиническая верификация состояла в частых ОРВИ затяжного течения, приводящих в своем большинстве к осложнениям в виде отитов, бронхитов, синуситов. Таким образом, до верификации Х-АГТ в качестве основного диагноза у всех пациентов отмечены классические проявления агаммаглобулинемии в виде хронического бронхита с частыми обострениями. В четверти процентов случаев следствием обострений явилось развитие пневмоний. У каждого в анамнезе отмечены неоднократные отиты и синуситы. Кроме этого, в 16 % случаев фиксировалась нейтроинфекция, в 8 % — флегмона орбиты, у 16 % пациентов регистрировался рецидивирующий фурункулез, у 24 % — стрептодермии, у 8 % — энтероколит из-за патологической микробной контаминации кишечника. С течением времени даже при относительно благоприятном исходном состоянии в отсутствие иммуноглобулинотерапии, замещающей генетический дефект антителообразования, развивалась все более тяжелая клиническая манифестация. Инфекционные процессы отличались торпидностью к стандартным схемам антибактериальной терапии, приводили к формированию очагов хронической инфекции и необратимых изменений в органах. Как уже отмечалось выше, из-за задержки в постановке диагноза, в среднем к 6 – 7 годам жизни рецидивы хронических инфекций достигали 8 – 10 раз в год у каждого из наблюдаемых. Клиническая верификация инфекционных процессов отличалась затяжным рецидивирующим течением при отсутствии признаков интоксикации, адекватным тяжести состояния. Основным средством лечения в этот период была антибиотикотерапия с превышением стандартных курсов, как правило, вдвое, а в 68 % случаев хотя бы однократно применялся парентеральный способ. Практически всем пациентам для достижения ремиссии требовалась комбинация антибактериальных средств.

Клиническая характеристика пациентов в течение года регулярной терапии ВВИГ (ежемесячно, в поддерживающей дозе) продемонстрировала заметное улучшение качества жизни, снижение частоты обострений, уменьшение кратности и продолжительности применения антибиотиков. Средняя частота обострений очагов хронических инфекций в год составила $2,8 \pm 1,8$. Особенно следует отметить тот факт, что не было зафиксировано ни одного случая пневмонии, менингита либо другого варианта тяжелых инфекционных процессов, а госпитализации осуществлялись только плановые, для обеспечения заместительной терапии. Важно подчеркнуть, что потребность антибактериальной терапии в условиях развития инфекционных процессов оставалась, но в большинстве случаев (70 %) это были общепринятые стандартные курсы. В то же время, несмотря на общую тенденцию снижения частоты, тяжести,

длительности инфекционных проявлений и сроков приема антибиотиков, у трети пациентов из группы наблюдения эффект заместительной терапии был не столь очевиден. У этих больных частота обострений очагов хронических инфекций варьировала от 4-х до 7-ми раз в течение года наблюдения. Курсы применения антибиотиков для купирования инфекций превышали стандартные сроки вдвое. В связи с тем что условия организации заместительной терапии были соблюдены у всех больных, претрансфузионный уровень IgG у каждого из них не опускался ниже 7,5 г/л, представилось интересным сопоставить изменения всех изученных параметров иммунной системы в подгруппах, различающихся по эффективности патогенетического лечения.

Анализ параметров адаптивного иммунного ответа показал, что у пациентов обеих групп наблюдения, вне зависимости от степени выраженности инфекционной манифестации Х-АГТ в течение года, средний уровень сыровоточных иммуноглобулинов статистически не отличался (в группе с большим эффектом IgG 8.5 [8,11] г/л; при меньшей эффективности IgG 9 [8,1; 10] г/л, $p = 0.9$). Следует особо подчеркнуть, что средние значения Ig класса G соответствовали требованиям проведения заместительной терапии и подтверждали ее эффективность с точки зрения насыщения компонентами гуморальной адаптивной защиты до уровня практически здоровых ($11,6 \pm 3,6$ г/л). Также нами не зарегистрированы отличия между группами и в таких показателях клеточного звена адаптивного иммунитета, как общее количество Т-лимфоцитов ($CD3+ 75 [72; 83] \%$ и $79 [73; 80] \%$, $p = 0.71$), число Т-клеток, экспрессирующих рецепторы для восприятия ИЛ-2 ($CD3+CD4+CD25+ 2.4 [1.7; 3.5] \%$ и $2.6 [1.8; 3.4] \%$, $p = 0.9$), количество регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4+CD25+Foxp3+ 1.3 [1.1; 1.5] \%$ и $1.65 [1; 2] \%$, $p = 0.9$). Нет отличий между группами пациентов с разной эффективностью иммуноглобулинотерапии и в субпопуляционном распределении Т-клеток: $CD3+CD4+ 37 [30; 45] \%$ и $34 [28; 35] \%$, $p = 0.6$; $CD3+CD8+ 38 [35; 44] \%$ и $40 [35; 40.5] \%$, $p = 0.5$. Статистически подтвержденное расхождение между группами связано с показателями, отражающими функциональные потенции Т-эффекторов. Так, при меньшем эффекте ВВИГ выявлено снижение количества $CD8+ Т$ -лимфоцитов, экспрессирующих HLA DR ($5.2 [2.4; 7.8] \%$) по отношению к группе сравнения ($7.3 [4.1; 13] \%$, $p = 0.03$). Кроме того, выявлено снижение функциональной активности Т-эффекторов, отразившееся в меньшем количестве $CD3+CD8+$ -лимфоцитов, содержащих цитолитически активные гранулы Гранзима В, у пациентов с менее значимым эффектом заместительной терапии ($21 [18; 32] \%$ и $30 [25; 37] \%$, $p = 0.01$, соответственно).

Достаточно интересны результаты сопоставительной характеристики клеточного компонента реакций врожденного иммунного ответа. Так, не зарегистрировано достоверных различий в количестве моноцитов, экспрессирующих такие паттернраспознающие структуры, как TLR2 и TLR4. Также нет разницы и в числе циркулирующих в периферическом кровотоке лимфоцитов врожденного иммунитета. В то же время отмечены расхождения между группами, связанные с функциональными свойствами клеток. В частности, при неполной клинической эффективности заместительной терапии по сравнению с более эффективными результатами задокументировано ослабление кислородпродуцирующей активности ней-

трофилов, что подтверждают средние значения спонтанного НСТ-теста. Кроме того, следует отметить снижение количества цитолитически активных натуральных киллеров, содержащих внутриклеточный Грناзим В, у пациентов с менее эффективными результатами иммуноглобулинотерапии в сопоставлении с данными пациентов с лучшим терапевтическим эффектом ВВИГ (табл. 1).

Обсуждение

Динамическое наблюдение за пациентами с установленным и впервые, в процессе формирования регистра ПИД, выявленным диагнозом Х-АГГ, служит бесспорным подтверждением того факта, что эти нозологии не столь редки, как принято считать в практическом здравоохранении. Значимость заместительной терапии при ПИД гуморального звена бесспорна. В то же время представленные данные согласуются с мировыми исследованиями, где показано, что не во всех случаях ее применение приводит к нивелированию клинической манифестации первичного дефекта антителопродукции [9,10]. Сопоставительный анализ функциональных и количественных показателей клеточных компонентов иммунной защиты в группах пациентов с различной эффективностью заместительной терапии Х-АГГ подтвердил предположение, что замещение недостающего компонента адаптивной защиты не приводит к полному восстановлению всей системы иммунного реагирования, определенная роль принадлежит и другим звеньям иммунной системы. Представленные данные дают основание полагать, что недостаточная, с клинической точки зрения, эффективность стандартной заместительной терапии Х-АГГ может быть связана с угнетением

кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, снижением цитолитических свойств лимфоцитов врожденного иммунного ответа — натуральных киллеров. Участие клеточного компонента адаптивного иммунитета проявляется большей активацией функциональных потенциалов Т-эффекторов при большей эффективности лечения иммуноглобулинами.

Заключение

Результаты исследования обосновывают необходимость постоянного мониторинга не только клинического течения Х-АГГ и уровня сывороточных иммуноглобулинов, но и Т-клеточного звена адаптивного иммунитета, показателей врожденного иммунитета. Характер изменений в виде менее значимой активации функциональных потенциалов Т-эффекторов, угнетении свойств клеток врожденного иммунитета связан с неполной эффективностью заместительной терапии Х-АГГ. Зависимость между степенью инфекционной манифестации на фоне заместительной терапии и степенью сохранности функциональных свойств компонентов врожденного иммунитета служит основанием предположения о повышении эффективности заместительной терапии посредством дополнительного воздействия на клеточное звено иммунной системы.

Исследование проведено в рамках государственного задания на выполнение прикладных научных исследований, № Госрегистрации: АААА-А18-118013090213-5.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица / Table 1.

Характеристика клеток врожденного иммунного ответа в группах пациентов с различной эффективностью иммуноглобулинотерапии Х-АГГ
Characterization of cells of the innate immune response with different efficacy of immunoglobulin therapy XLA

Показатели <i>Indicators</i>	Более эффективная <i>More effective</i>	Менее эффективная <i>Less effective</i>	p
Спонтанная кислородпродуцирующая активность нейтрофилов (НСТ сп) <i>Spontaneous oxygen producing activity of neutrophils (NBT sp)</i>	101[98;104]	88[85;93] *	0.0001
Натуральные киллеры <i>Natural killers</i> CD3-CD16+, %	8[6;12]	5[4;10]	0.06
Цитолитически активные натуральные киллеры <i>Cytolytically active natural killers</i> CD3-CD16+Gr, %	6[4;8]	3[2;5] *	0.002
Моноциты, экспрессирующие TLR2 <i>Monocytes expressing TLR2</i> CD14+CD282+, %	80[72;85]	67[65;78.5]	0.06
Моноциты, экспрессирующие TLR4 <i>Monocytes expressing TLR4</i> CD14+CD284+, %	23[20;33]	16.5[13;21.5]	0.4

Примечание: * — уровень статистической значимости принимался при значении $p < 0.05$. Данные представлены в виде Me [Q25;Q75].

Note: * — the level of statistical significance was taken at a value of $p < 0.05$. Data are presented as Me [Q25; Q75].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. // *Pediatrics*. – 1952. – Т.9, V. 6. – P.722-728.
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C. 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. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
3. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пашенков М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии // *Росс. Аллергол. Журн.* -2018. – Т. 15, № 9. – С. 17-26. eLIBRARY ID: 36285920
4. Shillitoe B., Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. // *Clinical Immunology*. -2017. – 183. – P. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.008>
5. Szyakina L., Andreeva I., Antonova E., Kharitonova M. Effect of replacement therapy on the T-cell function in patients with primary agammaglobulinemia // *Journal of Clinical Immunology*. – 2014. – V. 34 (6). – P. 696-747. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0065-9>
6. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации. – М.: Фармус Принт Медиа; 2015.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
8. Qin X., Jiang L.-P., Tang X.-M. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients // *World J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 273-277. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0400-x>
9. Bryan B.A., Battersby A., Shillitoe B.M.J., Barge D., Bourne H., et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK // *J. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 9. – N 36. – P.472-479. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0284-3>
10. Baumann U., Miescher S., Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough? // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – N 178. – P.83-85. <https://doi.org/10.1111/cei.12521>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Андреева Ирина Ивановна — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Данилова Дарья Игоревна — аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9521-1403. E-mail: krolevets.darya@gmail.com.

REFERENCES

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-728.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, 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. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
3. Latysheva E.A., Latysheva T.V., Pashchenkov M.V. Primary immunodeficiencies in adults - an analysis of the register of the Institute of Immunology. *Russian Allergological Journal*. 2018;15(9):17-26. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36285920
4. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clinical Immunology*. 2017;183:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.008>
5. Szyakina L., Andreeva I., Antonova E., Kharitonova M. Effect of replacement therapy on the T-cell function in patients with primary agammaglobulinemia. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;34(6):696-747. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0065-9>
6. Khaitov R.M., Ilyina N.I. *Clinical immunology and allergology: federal clinical guidelines*. Moscow: Farmus Print Media; 2015. (In Russ.).
7. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarin A.A. *Guidelines for Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
8. Qin X, Jiang L.-P, Tang X.-M. Clinical features and mutation analysis of X-linked agammaglobulinemia in 20 Chinese patients. *World J. Pediatr*. 2013;9(3):273-277. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0400-x>
9. Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BMJ, Barge D, Bourne H, et al. Respiratory health and related quality of life in patients with congenital agammaglobulinemia in the northern region of the UK. *J. Clin. Immunol*. 2016;9(36):472-479. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0284-3>
10. Baumann U, Miescher S, Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough? *Clin. Exp. Immunol*. 2014;178:83-85. <https://doi.org/10.1111/cei.12521>

Information about the authors

Lyudmila P. Szyakina — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Irina I. Andreeva — Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

Daria I. Danilova — graduate student of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9521-1403. Email: krolevets.darya@gmail.com.

Получено / Received: 28.02.2020

Принято к печати / Accepted: 5.03.2020