

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

# Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врождёнными дефектами иммунитета

А.А. Роппельт<sup>1, 2</sup>, У.А. Маркина<sup>1</sup>, Е.Н. Бобрикова<sup>1</sup>, Т.С. Круглова<sup>1</sup>, О.А. Мухина<sup>1</sup>,  
М.С. Лебедкина<sup>1</sup>, Г.В. Андренова<sup>1</sup>, А.А. Чернов<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>3, 4</sup>, А.В. Караулов<sup>3</sup>,  
М.А. Лысенко<sup>1, 5</sup>, Д.С. Фомина<sup>1, 3, 6</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия;

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>6</sup> Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Диагностика и лечение COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитами, или врождёнными дефектами иммунитета, зачастую представляют сложности.

**Цель исследования** — описание течения и терапевтических подходов COVID-19 у взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами, получавших лечение в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Материалы и методы.** Проведён анализ когорты из 68 пациентов старше 18 (медиана 35) лет с первичными иммунодефицитами, из них 91% страдал первичными иммунодефицитами преимущественно с дефектом антителообразования. Всего проанализировано 90 случаев COVID-19, из них в 68 инфекция возникла впервые, в 22 — повторно. Длительность заболевания варьировала от 3 до 80 дней, положительный тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-позитивность) определялся в сроки от 0 до 59 (медиана 8) дней.

**Результаты.** Пациенты со штаммами Wuhan и Delta имели более тяжёлые признаки воспалительной реакции по лабораторным исследованиям С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы; у пациентов с Wuhan объём поражения лёгких, согласно компьютерной томограмме, также был больше. В представленной группе пациентов более высокие значения С-реактивного белка коррелировали с бóльшим объёмом поражения лёгких, большей длительностью заболевания и ПЦР-позитивностью, выраженная лимфопения также коррелировала с более высоким значением С-реактивного белка. Согласно нашим данным, регулярность терапии внутривенным иммуноглобулином и концентрация предтрансузионного IgG не коррелировали с тяжестью течения инфекции или длительностью заболевания и вирусносительством. Косвенным образом изменение спектра применяемых лекарственных препаратов совпадало со сменой штамма вируса. Противовоспалительная терапия была преимущественно представлена дексаметазоном и антагонистами к интерлейкину 6 или его рецептору (анти-IL-6) (55 и 73% при Wuhan, 63 и 50% при Delta, 17 и 39% при Omicron), при этом предпочтение постепенно отдавалось таргетно действующим антицитокиновым препаратам. Этиотропная противовирусная терапия чаще применялась для лечения инфекции, вызванной штаммами Wuhan и Delta (32 и 38% соответственно; 17% при Omicron), со смещением в пользу иммунотерапии специфическими иммуноглобулинами человека против COVID-19 и моноклональными антителами к SARS-CoV-2 (5 и 9% при Wuhan, 0 и 75% при Delta, 48 и 83% при Omicron). Иммунная или этиотропная терапия не проводилась при Wuhan в 39%, при Delta в 43%, при Omicron в 41% случаев. Общая смертность от COVID-19 в анализируемой нами группе составила 3%.

**Заключение.** Пациенты с первичными иммунодефицитами представляют уязвимую к вирусу SARS-CoV-2 группу с высоким риском не только тяжёлого, но и затяжного и волнообразного течения инфекции, что необходимо учитывать для правильной интерпретации состояния пациента и своевременного назначения целесообразной терапии.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит; врождённые дефекты иммунитета; взрослые; новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2; лечение.

## Как цитировать:

Роппельт А.А., Маркина У.А., Бобрикова Е.Н., Круглова Т.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Андренова Г.В., Чернов А.А., Алексеева Е.И., Караулов А.В., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Течение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с врождёнными дефектами иммунитета // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 216–229. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

Рукопись получена: 24.10.2023

Рукопись одобрена: 12.04.2024

Опубликована online: 14.05.2024

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

# New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity

Anna A. Roppelt<sup>1,2</sup>, Ulyana A. Markina<sup>1</sup>, Elena N. Bobrikova<sup>1</sup>, Tatiana S. Kruglova<sup>1</sup>, Olga A. Mukhina<sup>1</sup>, Marina S. Lebedkina<sup>1</sup>, Gerelma V. Andrenova<sup>1</sup>, Anton A. Chernov<sup>1</sup>, Ekaterina I. Alekseeva<sup>3,4</sup>, Alexander V. Karaulov<sup>3</sup>, Mariana A. Lysenko<sup>1,5</sup>, Daria S. Fomina<sup>1,3,6</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

<sup>6</sup> Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Diagnosis and treatment of COVID-19 in patients with primary immunodeficiency, or inborn errors of immunity, are often challenging.

**AIM:** Description of the COVID-19 course and therapy of adult patients with primary immunodeficiency treated in medical organizations of Moscow Healthcare Department.

**MATERIALS AND METHODS:** We analyzed a cohort of 68 patients over 18 years (median — 35 years) with primary immunodeficiency; 91% of patients have primary immunodeficiency with predominantly antibody deficiencies. Altogether 90 cases of the new COVID-19 were analyzed: in 68 cases infection occurred for the first time, in 22 cases it recurred. The duration of the disease ranged from 3 to 80 days. Duration of PCR-positivity ranged from 0 to 59 days, median 8 days.

**RESULTS:** Patients with Wuhan and Delta strains had more severe inflammatory signs according to C-reactive protein and lactate dehydrogenase, in patients with Wuhan lung involvement on CT-scan was larger. In demonstrated group of patients higher C-reactive protein correlated with larger lung involvement, longer duration of the disease and PCR-positivity, significant lymphopenia also correlated with higher C-reactive protein. To our data regularity of intravenous immunoglobulin therapy and IgG trough level didn't correlate with infection severity and duration of the disease and virus-carriage.

Indirectly, the change in the spectrum of medicine used in patients of the analyzed group coincided with the virus strain evolution. Anti-inflammatory therapy was mainly presented by dexamethasone and antagonists to interleukin 6 or its receptor (anti-IL-6): 55% and 73% for Wuhan, 63% and 50% for Delta, 17% and 39% for Omicron. Then, preference was gradually given to the target anti-cytokine medicine. Etiotropic antiviral therapy was more often used to treat infection caused by Wuhan and Delta strains — 32% and 38%, respectively (in 17% for Omicron). With shifting toward immunotherapy by specific against COVID-19 immunoglobulins and monoclonal antibody to SARS-CoV-2: 5% and 9% for Wuhan, 0% and 75% for Delta, 48% and 83% for Omicron, respectively. Immune and etiotropic therapy was not carried out in Wuhan in 39%, in Delta in 43%, in Omicron in 41% of cases. The overall mortality rate from COVID-19 in the analyzed group was 3%.

**CONCLUSION:** Patients with primary immunodeficiency represent a vulnerable group to the SARS-CoV-2 virus with a high risk of not only severe, but also a protracted and undulating course of infection, what must be taken into account for the correct interpretation of the patient's condition and the timely administration of the appropriate therapy.

**Keywords:** primary immunodeficiency; inborn errors of immunity; adults; new coronavirus infection SARS-CoV-2; treatment.

## To cite this article:

Roppelt AA, Markina UA, Bobrikova EN, Kruglova TS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Andrenova GV, Chernov AA, Alekseeva EI, Karaulov AV, Lysenko MA, Fomina DS. New coronavirus infection SARS-CoV-2 in adult patients with inborn errors of immunity. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):216–229. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16521>

## ОБОСНОВАНИЕ

С момента начала пандемии, вызванной SARS-CoV-2, прошло более 3 лет. За данный период мы наблюдали мутагенез вируса с формированием нескольких штаммов, сменяемых одних другим, каждый новый вариант отличался некоторой вариативностью клинического сценария заболевания. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в понимании взаимодействия вируса с организмом человека, определены способы диагностики и лечения COVID-19.

Спектр проявлений новой коронавирусной инфекции варьирует от бессимптомного течения до тяжёлых форм с летальным исходом вследствие развития дыхательной недостаточности, цитокинового шторма при реакции гипервоспаления [1]. Инфекции SARS-CoV-2 среди детей и подростков обычно вызывают менее тяжёлые формы заболевания и реже приводят к смерти по сравнению со взрослой популяцией [2]. Эпидемиологические данные позволили выделить группы риска по развитию тяжёлого течения COVID-19: пожилые люди, пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, хронической обструктивной болезнью лёгких, ожирением, онкологическими заболеваниями [3]. Выделение факторов риска, в свою очередь, позволило стратифицировать терапевтические, диагностические алгоритмы и адаптировать организационные решения для реализации индивидуального подхода к ведению пациентов с COVID-19 [3].

Пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД), или врождёнными дефектами иммунитета (inborn errors of immunity), также составляют уязвимую к SARS-CoV-2 группу [4]. Учитывая большое генетическое и клиническое разнообразие врождённых дефектов иммунитета [5], актуальным явилось определение тех форм, которые приоритетно могут иметь предрасположенность к развитию тяжёлых затяжных симптомов новой коронавирусной инфекции.

К.Е. Aydiner и соавт. [6] описали пациентов из Турции ( $n=34$ ; период наблюдения с марта по декабрь 2020 года). Медиана возраста представленной когорты составила 12 (0,6–43) лет. Общая смертность достигла 23,5%, при этом особо подверженной тяжёлому течению инфекции оказалась группа пациентов с комбинированным иммунодефицитом и иммунной дисрегуляцией, в то время как у пациентов с преимущественным дефектом антителообразования отмечалось более благоприятное течение. Лабораторными маркерами риска неблагоприятного исхода стали высокие значения воспалительных маркеров (С-реактивный белок, ферритин), выраженная лимфопения и низкая концентрация предтрансфузионного иммуноглобулина G (IgG).

I. Meyts и соавт. [7] опубликовали данные международного исследования по анализу течения COVID-19 у пациентов с ПИД ( $n=94$ ; период наблюдения март-июнь

2020 года). Представленная группа была старше, чем в предыдущем исследовании [6], медиана возраста пациентов составила 25–34 года (62 пациента из 94 были старше 18 лет). Летальный исход наблюдался в 9,6% случаев (7 взрослых и 2 ребёнка), однако более чем у 30% отмечалась лёгкая форма течения инфекции. Интересным наблюдением данного анализа стало благоприятное течение коронавирусной инфекции у пациентов с дефектом адаптивного звена иммунитета и фагоцитоза, несмотря на сопутствующее хроническое поражение лёгких у некоторых из них, предполагая тем самым, что Т- и В-лимфоциты, а также нейтрофилы как минимум не играют ведущей роли в формировании иммунитета против вируса. Более того, несостоятельность данных звеньев иммунитета, возможно, делает менее агрессивными иммуноопосредованные механизмы усугубления инфекции. В подтверждение этому группа учёных во главе с профессором J. Casanova установила, что наличие генетических дефектов или аутоантител, компрометирующих продукцию или функцию интерферонов I типа (IFN), предрасполагает к тяжёлому жизнеугрожающему течению COVID-19 [8, 9].

Н.Ю. Кан и соавт. [10] была описана группа российских пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19. Так, в исследование вошли 23 пациента в возрасте от 3 лет до 61 года (медиана 16 лет), страдающих дефектами преимущественно антителообразования (38%), комбинированными иммунодефицитами (33%), дефектами фагоцитоза (21%) и аутовоспалительными заболеваниями (8%). Большая часть пациентов перенесла инфекцию в бессимптомной или лёгкой форме, а летальный исход наблюдался только в одном случае (4%), что, возможно, объясняется возрастным распределением пациентов: всего 4 (16%) пациента были старше 18 лет.

Суммируя накопленные к концу 2022 года международные данные с описанием около 1330 пациентов, S.G. Tange и соавт. [11] сделали вывод, что клинические проявления SARS-CoV-2 и факторы риска развития тяжёлого течения и/или летального исхода у пациентов с ПИД соответствовали таковым в общей популяции. Тем не менее важным отличием являлось то, что COVID-19 среди пациентов с ПИД обычно клинически проявлялся в более молодом возрасте (~28 лет против ~50 лет и старше в общей популяции), отличался затяжным течением (1–6 месяцев против 1–2 недель в общей популяции) с большими рисками повторного заражения и демонстрировал более тяжёлые исходы, требующие госпитализации и/или перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [11–13]. По международным данным, усреднённая смертность от инфекции среди пациентов с ПИД составила 8,5% [11].

Таким образом, наблюдения различных групп пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19, расширяют наше представление об особенностях инфекции, предикторах её тяжёлой формы и оптимальной терапии при данной нозологии. Тем не менее диагностика и лечение COVID-19

у пациентов с ПИД до сих пор зачастую представляют сложности, что делает актуальным описание больших когорт пациентов с данной патологией. В частности, в отечественной литературе можно найти лишь единичные публикации, отражающие опыт ведения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД.

**Цель исследования** — описание особенностей течения COVID-19 и опыт ведения взрослых пациентов с ПИД, получавших лечение новой коронавирусной инфекции в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы и наблюдавшихся в профильном референсном центре аллергологии и иммунологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективное многоцентровое выборочное (когортное) исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет; наличие диагноза «Первичный иммунодефицит»; подтверждённая инфекция COVID-19. (Диагностическими критериями заболевания COVID-19 являлись обнаружение вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); обнаружение характерных для COVID-19 признаков поражения лёгочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии и наличие симптомов острой респираторной вирусной инфекции при положительном/отрицательном ПЦР-тесте мазка из носоглотки на SARS-CoV-2; наличие отягощённого эпидемиологического анамнеза, т.е. люди из ближайшего окружения пациента с клиническими проявлениями COVID-19 и положительным ПЦР-тестом мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, и симптомов острой респираторной вирусной инфекции при положительном/отрицательном ПЦР-тесте мазка из носоглотки на SARS-CoV-2).

**Критерии не включения:** возраст младше 18 лет; отсутствие диагноза ПИД; несоответствие ни одному из диагностических критериев заболевания COVID-19, перечисленных в разделе «Критерии включения».

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы.

### Продолжительность исследования

Пациенты получали лечение в период с мая 2020 по май 2022 года в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы.

## Описание медицинского вмешательства

Проведён ретроспективный анализ когорты взрослых пациентов с ПИД, переболевших COVID-19. Выполнены анализ структуры иммунодефицитных состояний у пациентов данной когорты, оценка возраста и сопутствующих заболеваний пациентов. Течение COVID-19 охарактеризовано по лабораторно-инструментальным признакам и таким клиническим характеристикам, как продолжительность заболевания. Проанализированы терапевтические опции, применяемые для лечения COVID-19 в представленной когорте пациентов.

## Основной исход исследования

В исследовании оценивались длительность заболевания COVID-19, длительность ПЦР-позитивности теста на SARS-CoV-2 у пациентов анализируемой группы, исход заболевания COVID-19.

В ходе исследования оценивались эффективность терапии и тяжесть течения инфекции, для чего были проанализированы параметры С-реактивного белка (СРБ, мг/л; в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции\*), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л; в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции\*), количество лимфоцитов в общеклиническом анализе крови (в 0–2-й день заболевания и на момент разрешения инфекции\*), где \* — последнее измерение, выполненное в ходе текущего заболевания COVID-19); результаты компьютерной томографии (КТ) грудной клетки (оценка КТ-стадии поражения лёгких).

## Анализ в подгруппах

В ходе исследования проведён анализ одной группы, состоящей из 68 пациентов в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом «Первичный иммунодефицит» (обозначения:  $N$  — количество пациентов;  $n$  — число эпизодов COVID-19). Представлен возраст пациента на момент инфицирования SARS-CoV-2 или на момент первого эпизода COVID-19 в случаях, когда их было несколько. Дополнительно проведено сравнение клинических, лабораторных и инструментальных характеристик течения COVID-19 у пациентов, перенёсших инфекцию, вызванную различными штаммами вируса — Wuhan, Delta или Omicron.

## Методы регистрации исходов

Длительность заболевания COVID-19 рассчитывалась с момента первых симптомов и/или с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста (в случаях, когда исследование проводилось по эпидемиологическим и/или альтернативным показаниям) до выявления первого из двух отрицательных ПЦР-тестов, взятых с интервалом 10–14 дней. В случае отсутствия положительных ПЦР-тестов на протяжении заболевания расчёт длительности заболевания не проводился.

Длительность ПЦР-позитивности рассчитывалась с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста до выявления первого из двух отрицательных ПЦР-тестов, взятых с интервалом 10–14 дней.

Ограничением исследования являются формирование критериев длительности заболевания и длительности ПЦР-позитивности для пациентов с затяжным течением COVID-19, у которых ПЦР-тест был неоднократно то отрицательный, то положительный при сохранении или прогрессировании вирусной пневмонии по данным мультиспиральной КТ (4 пациента). Ни одному из данных пациентов определение вируса в жидкости бронхоальвеолярного лаважа не проводилось. Длительность заболевания для них рассчитывалась с момента первых симптомов или с момента впервые выявленного положительного ПЦР-теста (в случаях, когда исследование проводилось по эпидемиологическим и/или альтернативным показаниям) до выявления первого из последующих также отрицательных ПЦР-тестов при условии стойкого регресса симптомов заболевания и положительной динамики мультиспиральной КТ. Длительность ПЦР-позитивности для них складывалась из нескольких интервалов от положительного до отрицательного ПЦР.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании комитета по этике Городской клинической больницы № 52 города Москвы 29 сентября 2021 года, протокол № 09/0921.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиану, интерквартильный размах (interquartile range, IQR). Для сравнения качественных характеристик применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS STATISTICS v-22 (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

За рассматриваемый период произведён анализ данных 68 пациентов с ПИД и подтверждённой новой коронавирусной инфекцией. Медиана возраста пациентов составила 35 (Q1–Q3: 26,5–45, min–max: 18–69) лет (рис. 1). Структура иммунодефицитных состояний представлена на рис. 2.

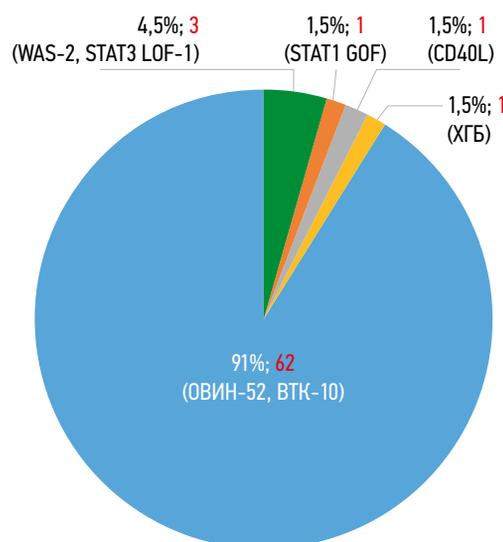
### Основные результаты исследования

Среди рассматриваемых случаев возникновения коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД



Рис. 1. Возраст пациентов ( $n=68$ ): медиана 35 (Q1–Q3: 26,5–45) лет.

Fig. 1. Age of patients ( $n=68$ ): median 35 (Q1–Q3: 26,5–45) years.



■ Комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией  
 ■ Иммунодефициты с дефектом врождённого иммунитета  
 ■ Иммунодефициты с дефектом Т- и В-лимфоцитов  
 ■ Иммунодефициты с дефектом фагоцитоза  
 ■ Иммунодефициты преимущественно с дефектом антителообразования

Рис. 2. Пациенты с первичными иммунодефицитами, заболевшие COVID-19 ( $n=68$ ). ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; ОВИН — общая вариабельная иммунная недостаточность; BTK — В-клеточная тирозинкиназа; WAS- синдром Вискотта-Олдрича; STAT3 LOF-1 — снижение функции STAT3; STAT1 GOF — усиление функции STAT1; CD40L — трансмембранный гликопротеид; N — количество пациентов.

Fig. 2. COVID-19 patients with primary immunodeficiencies ( $n=68$ ). ХГБ — chronic granulomatous disease; ОВИН — common variable immune deficiency; BTK — B-cell tyrosine kinase; WAS-Wiskott-Aldrich syndrome; STAT3 LOF-1 — decreased STAT3 function; STAT1 GOF — increased STAT1 function; CD40L — transmembrane glycoprotein; N — number of the patients.

(всего проанализировано 90 случаев) в 76% (68 случаев) COVID-19 определялся впервые, в 22 случаях — повторно. У пациентов с ПИД, кто болел COVID-19 впервые, преобладал штамм Wuhan (34/68; 50%), в 32 и 18% — штаммы Omicron и Delta соответственно; у пациентов с повторными случаями коронавирусной инфекции достоверно чаще встречался штамм Omicron (17; 77%), Wuhan и Delta встречались в 14 и 9% случаев соответственно ( $p=0,001$ ). Возможно, что по данной причине длительность заболевания при впервые выявленном COVID-19 была в 2 раза больше (медиана 16 [Q1–Q3: 9–29] дней), чем при повторном (медиана 7 [Q1–Q3: 6–13] дней);  $p=0,004$ . Для всех случаев COVID-19 длительность заболевания (min–max) составила 3–80 дней.

Длительность ПЦР-положительности в рассматриваемых 90 случаях COVID-19 составила 8 (медиана) [Q1–Q3: 4–16; min–max: 0–59] дней. На длительность ПЦР-положительности влиял также тип штамма вируса: у пациентов с Wuhan — 12 (7–26) дней, у пациентов с Delta и Omicron — 9 (3–14) и 6 (3–10) дней соответственно;  $p=0,008$ .

Регулярность терапии внутривенными иммуноглобулинами достоверно не влияла на длительность ПЦР-положительности и общую длительность заболевания,

как и уровень предтрансфузионного IgG при делении выборки на пациентов со значением предтрансфузионного IgG более и менее 6 г/л.

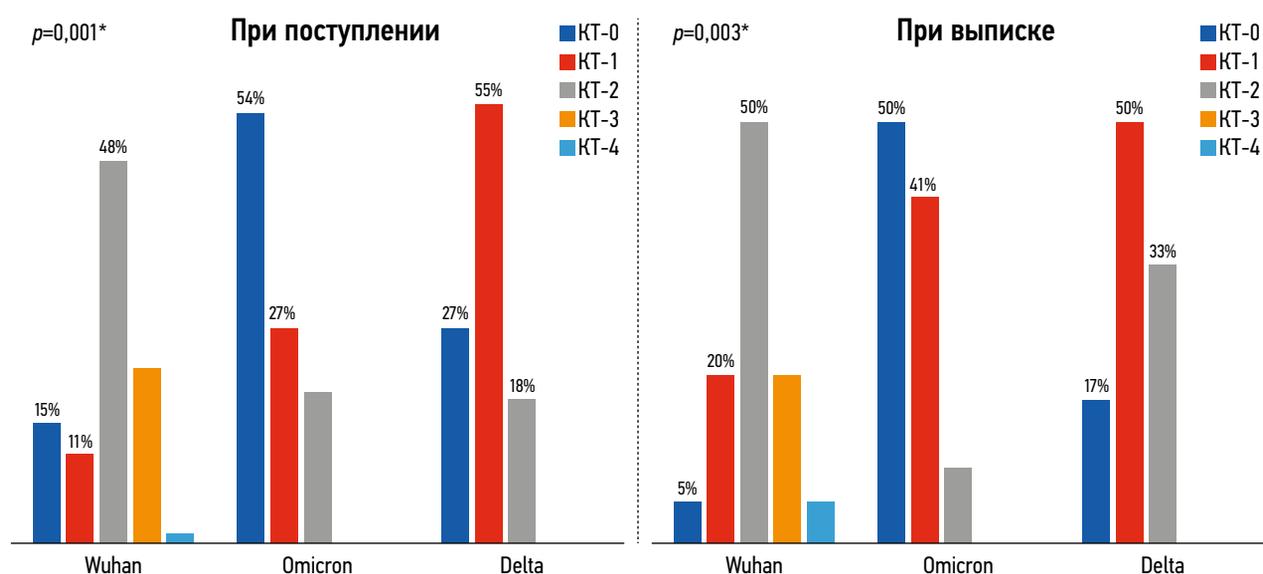
Стоит также отметить, что тяжесть состояния пациентов при поступлении/в дебюте заболевания (если лечение проводилось амбулаторно) различалась в зависимости от штамма вируса. Так, пациенты со штаммами Wuhan и Delta имели более тяжёлые признаки воспалительной реакции по лабораторным исследованиям СРБ и ЛДГ (табл. 1); у пациентов с Wuhan объём поражения лёгких по КТ также был больше, при этом КТ не выполнялось пациентам с Wuhan в 27% случаев, с Delta и Omicron — в 21 и 33% соответственно (рис. 3).

Среди всех эпизодов COVID-19 КТ при поступлении/в дебюте заболевания было выполнено 64 пациентам с ПИД, при выписке/в динамике — 48 (см. рис. 3): преобладали КТ 0–2, достоверной разницы в структуре объёма поражения лёгких при поступлении и выписке не было.

Ранее выявленные сопутствующие заболевания у 68 пациентов с ПИД и COVID-19 представлены на рис. 4. Почти все пациенты, имеющие хронические сердечно-сосудистые заболевания, поступали именно в круглосуточный стационар COVID-19, а не в амбулаторное звено

**Таблица 1.** Концентрация маркеров воспаления на момент манифестации инфекции в зависимости от штамма вируса  
**Table 1.** Range of C-reactive protein and lactate dehydrogenase at the moment of the infection onset depending on the virus strain

Показатель	Wuhan	Delta	Omicron	<i>p</i> Wuhan vs Delta vs Omicron
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	263 (212–322) <i>n</i> =19	380 (229–550) <i>n</i> =7	201 (151–247) <i>n</i> =24	0,009
С-реактивный белок, мг/л	38 (19,7–67,4) <i>n</i> =21	18,7 (9,1–64,5) <i>n</i> =7	11 (1,5–17,9) <i>n</i> =25	0,001



**Рис. 3.** Объём поражения лёгких по данным компьютерной томографии при поступлении/в дебюте заболевания (КТ проводилась 64 пациентам) и при выписке/в динамике на фоне лечения (КТ проводилась 48 пациентам).

**Fig. 3.** Amount of lung-involvement according to computed tomography at admission/at the onset of the disease (CT-scan was performed in 64 patients) and at discharge/in dynamics during treatment (CT-scan was performed in 48 patients).



**Рис. 4.** Сопутствующие заболевания у пациентов анализируемой группы. Цитопении включали иммунную тромбоцитопению, иммунную нейтропению, тромбоцитопению в рамках синдрома Вискотта–Олдрича, В12-дефицитную анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию. Бронхолёгочные заболевания включали хроническую обструктивную болезнь лёгких, бронхоэктатическую болезнь, хронический рецидивирующий бронхит.

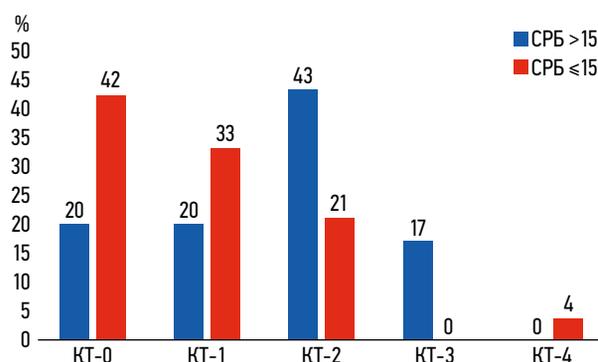
**Fig. 4.** Comorbidities of the analyzed patients. Cytopenia included immune thrombocytopenia, immune neutropenia, thrombocytopenia within Wiskott–Aldrich syndrome, B12 deficiency anemia, autoimmune hemolytic anemia. Broncho-pulmonary diseases included chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, chronic recurrent bronchitis.

или дневной стационар (частота встречаемости пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями при госпитализации в стационар составила 21% против 3 и 0% на амбулаторном лечении и в дневном стационаре соответственно;  $p=0,017$ ).

Одним из основных предикторов тяжести состояния стал изначально высокий уровень СРБ при манифестации заболевания. СРБ более трёх норм ( $>15$  мг/л) достоверно чаще встречался в более старшей группе пациентов ( $>15$  мг/л при манифестации у пациентов в возрасте 37 [31–52] лет против 34 [23–43] лет у остальных пациентов). Уровень СРБ  $>15$  мг/л влиял на длительность заболевания (21 [12–46] против 7 [6–16] дней;  $p=0,001$ ) и удлинял период ПЦР-позитивности (12 [6–21] против 5 [2–7] дней;  $p=0,01$ ), а также был значительно выше при поражении лёгких II–III стадии по КТ при манифестации (рис. 5).

Вне зависимости от штамма вируса пациенты при поступлении имели низкий уровень лимфоцитов ( $1,1 \times 10^9$ /л [Q1–Q3: 0,8–1,7]), к моменту выписки уровень лимфоцитов составлял  $1,8 \times 10^9$ /л (Q1–Q3: 1,1–2,4);  $p=0,002$ . У пациентов с лимфопенией  $<1 \times 10^9$ /л уровень СРБ в дебюте инфекции был достоверно выше, чем у пациентов с количеством лимфоцитов  $>1 \times 10^9$ /л: 28 (15–60) против 2,2 (1,7–3,3) мг/л;  $p=0,035$ , при этом в момент выписки уровень СРБ у пациентов достоверно не отличался.

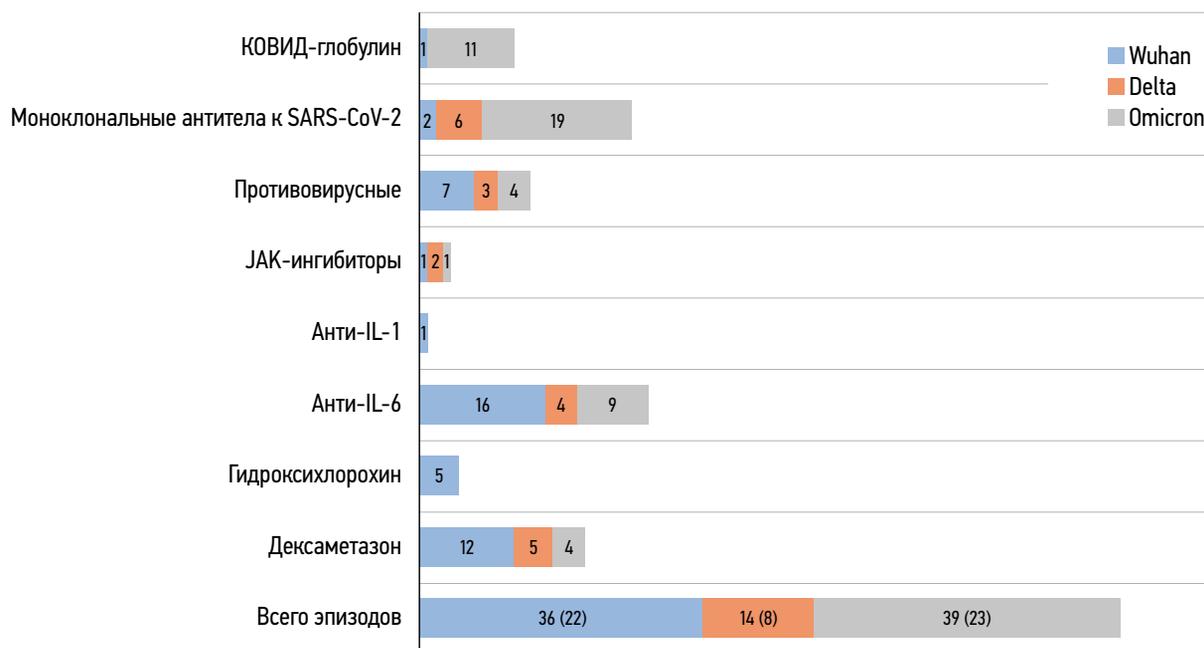
Информация о терапии пациентов была доступна для всех эпизодов COVID-19, кроме одного, вызванного



**Рис. 5.** Сопоставление активности воспалительного ответа крови по уровню С-реактивного белка и объёма поражения лёгких по данным компьютерной томографии при поступлении/в дебюте заболевания у пациентов анализируемой группы.

**Fig. 5.** Comparison of the activity of the inflammatory response of the blood in terms of C-reactive protein level and amount of lung-involvement according to computed tomography at admission/at the onset of the disease in the analyzed patients.

штаммом Wuhan. На рис. 6 представлена иммунная и этиотропная терапия в зависимости от штамма. Следует отметить, что в 39% (14/36) случаев инфекции Wuhan, в 43% (6/14) Delta и 41% (16/39) Omicron иммунная или этиотропная терапия не проводилась. Терапия дексаметазоном и антагонистами к IL-6 или его рецептору применялась у 55 и 73% при Wuhan, 63 и 50% при Delta, 17 и 39% при Omicron. Этиотропная противовирусная терапия чаще применялась для лечения инфекции, вызванной



**Рис. 6.** Терапия COVID-19 у пациентов анализируемой группы (общее количество эпизодов — 89). В скобках приведено количество эпизодов инфекции, при которых лечение включало как минимум один из приведённых выше препаратов. Анти-IL-1 — антагонисты к IL-1 или его рецептору; анти-IL-6 — антагонисты к IL-6 или его рецептору.

**Fig. 6.** COVID-19 therapy of the patients in the analyzed group (the total number of episodes  $n=89$ ). In brackets given the number of infectious episodes when the treatment included at least one of the above-listed medicines. Анти-IL-1 — antagonists to IL-1 or its receptor; анти-IL-6 — antagonists to IL-6 or its receptor.

штаммами Wuhan и Delta, — в 32 и 38% соответственно (в 17% при Omicron), иммунотерапия специфическими иммуноглобулинами человека против COVID-19 и моноклональными антителами к SARS-CoV-2 — в 5 и 9% при Wuhan, 0 и 75% при Delta, 48 и 83% при Omicron. Трём пациентам, перенёсшим коронавирусную инфекцию, вызванную штаммом Wuhan, потребовалось проведение неинвазивной (у 2) и искусственной (у 1) вентиляции лёгких. Двое из них умерли в возрасте 38 и 67 лет от прогрессирования вирусной пневмонии с развитием осложнений, обусловленных грибково-бактериальной флорой, составив общую смертность в анализируемой нами когорте 3% (2/68).

В терапии COVID-19 у анализируемой когорты применялись различные схемы, что может быть обусловлено быстрой трансформацией подходов и динамичным пересмотром клинических рекомендаций, однако можно отметить, что пациентам с большей тяжестью заболевания назначались препараты из антицитокиновой группы: уровень ЛДГ при поступлении 263 Ед/л (217–379) против 211 Ед/л (162–244) у пациентов без анти-IL-6 терапии,  $p=0,007$ ; уровень СРБ при поступлении 28 мг/л (13–62) против 7 мг/л (1–19) без анти-IL-6 терапии,  $p=0,001$ . При этом уже в момент выписки концентрация СРБ у пациентов с/без анти-IL-6 терапии достоверно не отличалась. КТ-картина поражения лёгких у пациентов с анти-IL-6 терапией также исходно была тяжелее ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В анализируемой группе пациентов с ПИД, перенёсших COVID-19, большая часть была представлена ПИД преимущественно с дефектом антителообразования, характерным затяжным течением инфекции, достигающим почти трёх месяцев, а также неоднократно отрицательными результатами ПЦР-теста, несмотря на наличие клинических проявлений инфекции. Большая длительность заболевания и ПЦР-позитивность, как и более выраженная лимфопения, коррелировали с более высокими значениями СРБ, которые, в свою очередь, соотносились с большим объёмом поражения лёгких. Анализ терапевтических подходов лечения инфекции в анализируемой когорте показал эффективность применения препаратов антител к SARS-CoV-2: чаще они применялись у пациентов, перенёсших штаммы Delta и Omicron. Противовоспалительная терапия системными глюкокортикоидами и антагонистами IL-6/IL-6P активно применялась у пациентов, инфицированных штаммами Wuhan и Delta. Общая смертность пациентов, перенёсших COVID-19, составила 3% в анализируемой группе.

### Обсуждение основного результата исследования

Большая часть пациентов анализируемой группы, перенёсших COVID-19, страдали ПИД преимущественно с дефектом антителообразования (91%). Подобные цифры

неудивительно, учитывая, что данная форма ПИД составляет самый распространённый вариант заболевания (более 50% всех пациентов, страдающих ПИД), а особенно среди взрослой популяции [14–16]. В работе S.G. Tanguy и соавт. [11] большая часть случаев COVID-19 с ПИД представлена пациентами преимущественно с дефектом антителообразования (60%), что сопоставимо с нашими данными, как и медиана возраста инфицирования — 28 и 35 лет соответственно.

Согласно литературным данным, факторами, predisposing к тяжёлому течению COVID-19, являются патогенные варианты в генах, вовлечённых в сигнальный путь интерферонов I типа: будь то продукция интерферонов (гены *TLR3*, *TLR7*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TBK1*, *IRF3*, *IRF7*, *NFKB1/2*) или ответ на них (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *TYK2*, *STAT2*, *IRF7*) [8, 17, 18]. Кроме того, угрожаемы по развитию тяжёлой формы COVID-19 пациенты с теми формами ПИД, при которых вырабатываются аутоантитела, компрометирующие продукцию или функцию интерферонов I типа (*AIRE* и другие ПИД с иммунной дисрегуляцией) [19]. Подтверждением этому стало обнаружение нейтрализующих антител у 10–20% в целом здоровых лиц, перенёвших жизнеугрожающую коронавирусную инфекцию [20]. В настоящее время подобные состояния внесены в классификацию ПИД-2022 под рубрикой «Фенокопии ПИД» [5].

Ввиду значительного превалирования в анализируемой нами когорте пациентов преимущественно с дефектом антителообразования достоверно оценить корреляцию между нозологической принадлежностью и тяжестью течения инфекции не представляется возможным. В частности, большую часть в структуре всех пациентов составляют лица с общей вариабельной иммунной недостаточностью (76%). А учитывая тот факт, что отдельным из них не выполнялось генетического обследования, проведение генетического теста в будущем, возможно, позволит отнести часть пациентов к группе иммунной дисрегуляции или комбинированного ПИД, что прольёт свет на особенности течения инфекции при данном варианте заболевания.

Другими предикторами тяжёлого течения COVID-19 у разных авторов обозначены высокие воспалительные маркеры, выраженная лейкопения, низкие показатели предтрансузионного IgG [12, 21, 22]. В представленной нами группе пациентов также прослеживалась связь между высоким значением воспалительного маркера СРБ и тяжестью инфекции в виде объёма поражения лёгких, равно как и более высокие параметры СРБ коррелировали с большей длительностью заболевания и ПЦР-позитивностью (вирусоносительством).

Как было упомянуто выше, для пациентов с ПИД характерны затяжные формы COVID-19. Максимальная длительность инфекции в анализируемой группе составила почти 3 месяца (80 дней), при этом медиана длительности вирусоносительства была сопоставима с данными других авторов — 8 (Q1–Q3: 4–16) и 10–12,5 дней соответственно [10, 23, 24]. Стоит подчеркнуть, неоднократно

отрицательный ПЦР-тест у некоторых пациентов, несмотря на наличие симптомов заболевания, может отражать переход вируса и последующую стойкую колонизацию из верхних дыхательных путей в нижние [6]. Необходимо учитывать возможность затяжного и волнообразного течения COVID-19 при ПИД в клинической практике для правильной интерпретации состояния пациента и своевременного назначения целесообразной терапии.

Лимфопения при COVID-19 описана и у здоровых лиц и носит временный характер. Механизм её до конца непонятен: предполагается как непосредственное литическое влияние вируса на лимфоциты, так и повышенный апоптоз лимфоцитов на фоне цитокинового шторма [25]. В нашей группе выраженная лимфопения коррелировала с более высоким значением СРБ. Можно предположить, что, действительно, вклад в развитие лимфопении вносит угнетающая лимфопоз системная воспалительная реакция в ответ на вирус.

Согласно нашим данным, регулярность терапии внутривенными иммуноглобулинами и концентрация предтрансузионного IgG не коррелировали с тяжестью течения инфекции или длительностью заболевания и вирусоносительства, возможно, из-за высокого показателя IgG, выбранного для групп сравнения (пациенты с предтрансузионным IgG более и менее 6 г/л).

За время пандемии динамично пополнялись знания о патогенезе инфекции и, соответственно, предлагались всё новые патогенетически обоснованные терапевтические алгоритмы с эффективностью, доказанной в рамках проведённых клинических исследований. На более поздних этапах расширилась линейка препаратов этиотропной терапии, как-то: SARS-CoV-2-специфический иммуноглобулин и моноклональные антитела, блокирующие механизмы внутриклеточного внедрения вируса. Активная изменчивость вируса в ходе мутагенеза также диктовала необходимость гибкого подхода к адаптации терапевтических алгоритмов. В итоге, косвенным образом изменение спектра лекарственных препаратов, применяемых у пациентов анализируемой группы, совпадало со сменной штамма вируса. Врождённый иммунитет, опосредуемый интерферонами I типа, необходим для сдерживания острой инфекции SARS-CoV-2, в то время как адекватный антительный ответ, как считается, предотвращает затяжную форму COVID-19 и повторное инфицирование [26, 27]. Как следствие, огромный прорыв в лечении COVID-19 у пациентов с ПИД, а тем более ассоциированными с нарушением специфического антителообразования, внесли препараты человеческих или синтетических антител к SARS-CoV-2, и в соответствии с тенденциями времени чаще они применялись у пациентов, перенёвших штаммы Delta и Omicron. Высокая частота повторных эпизодов COVID-19 при ПИД (почти 1/3 в анализируемой группе) и нарушение выработки специфических антител к SARS-CoV-2 после перенесённой инфекции по сравнению со здоровой популяцией [12, 28] обосновывают

применение антительной терапии не только в качестве лечения, но и предотвращения повторных эпизодов. Перспективной стала разработка методов пассивной иммунизации к вирусу пациентов с ПИД. Эффективность применения моноклональных антител к SARS-CoV-2 длительного действия в качестве доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов была показана в более ранних публикациях [29–32].

Представленная группа пациентов состояла только из взрослых пациентов (1/4 из них старше 45 лет), при этом общая смертность не превышала усреднённого значения, полученного при анализе международных публикаций по течению COVID-19 у пациентов с ПИД, — 3 и 8,5% соответственно [11]. Нельзя исключить, что большая смертность в работе S.G. Tanguy и соавт. [11] обусловлена несколько иной структурой распределения иммунодефицитных состояний в описанной ими группе. К примеру, такие формы ПИД, как тяжёлая/комбинированная иммунная недостаточность, ПИД с иммунной дисрегуляцией и дефекты врождённого иммунитета, т.е. имеющие высокие риски компрометированности пути интерферона I типа, составляли ~20%. Действительно, отсутствие унифицированного сценария развития инфекции у пациентов с ПИД с различными дефектами иммунного ответа объясняет гетерогенность клинических портретов и определяет прогноз инфекции.

Ещё одним объяснением низкого значения показателя смертности в анализируемой когорте может служить широкое применение препаратов, подавляющих мощный воспалительный ответ с повреждающим потенциалом на фоне COVID-19. Противовоспалительная терапия системными глюкокортикоидами и антагонистами IL-6/IL-6R активно применялась у пациентов, инфицированных штаммами Wuhan и Delta, смертность при этих штаммах была выше в общей популяции. Так, по данным T. Nyberg и соавт. [33], показатель смертности среди лиц, перенёсших Omicron, был на 69% ниже по сравнению с Delta. При этом постепенно предпочтение в противовоспалительной терапии отдавалось таргетно действующим на воспаление анти-IL-6 препаратам, которые достоверно чаще назначались при более высоких показателях СРБ.

### Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПИД представляют уязвимую к вирусу SARS-CoV-2 группу с высоким риском не только тяжёлого, но и, назовем это, атипичного затяжного и волнообразного течения инфекции, что диктует настороженного отношения специалистов и инициации своевременного лечения заболевания. Кроме того, несостоятельность формирования поствакцинального и постинфекционного иммунитета делают вопрос доконтактной профилактики инфекции у данных пациентов особенно актуальным. Методы пассивной иммунизации на основе моноклональных антител уже продемонстрировали свою эффективность, однако продолжающийся мутагенез вируса стимулирует к поиску новых методов и разработке новых продуктов пассивной иммунизации. В свою очередь, выделение форм ПИД, предрасполагающих к более тяжёлой форме COVID-19, открывает представление об иммунных механизмах, критических в защите от коронавируса в общей популяции людей. В перспективе это может улучшить качество оказания помощи людям, инфицированным вирусом SARS-CoV или ему подобным.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Фомина — редактирование статьи; А.А. Роппельт — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; У.А. Маркина, Е.Н. Бобрикова, Т.С. Круглова, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова — ведение пациентов; А.А. Чернов — статистическая обработка данных; Е.И. Алексеева, А.В. Караулов, М.А. Лысенко — редактирование текста статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Authors' contribution.** 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. D.S. Fomina — editing the manuscript; A.A. Roppelt — literature analysis, writing and editing the manuscript; U.A. Markina, E.N. Bobrikova, T.S. Kruglova, O.A. Mukhina, M.S. Lebedkina, G.V. Andrenova — patient's treatment; A.A. Chernov — statistical analysis; E.I. Alekseeva — editing of the manuscript; A.V. Karaulov — editing of the manuscript; M.A. Lysenko — editing of the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rahman S., Montero M.T., Rowe K., et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: Review of current evidence // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021. Vol. 14, N 5. P. 601–621. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
2. Howard-Jones A.R., Burgner D.P., Crawford N.W., et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management // *J Paediatr Child Health*. 2022. Vol. 58, N 1. P. 46–53. EDN: DUDXBF doi: 10.1111/jpc.15811
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 17 от 14.12.2022.
4. Delavari S., Abolhassani H., Abolnezhadian F., et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency // *J Clin Immunol*. 2021. Vol. 41, N 2. P. 345–355. EDN: MPQBSG doi: 10.1007/s10875-020-00928-x
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J Clin Immunol*. 2022. Vol. 42, N 7. P. 1473–1507. EDN: TEUJVD doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
6. Aydiner K.E., Eltan B.S., Babayeva R., et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 1. P. 282–295. EDN: GSOQEO doi: 10.1111/all.15025
7. Meyts I., Buccioli G., Quinti I., et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 2. P. 520–531. EDN: LBOGVG doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
8. Zhang Q., Bastard P., Liu Z., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. 2020. Vol. 370, N 6515. P. eabd4570. EDN: VQUEYH doi: 10.1126/science.abd4570
9. Zhang Q., Bastard P., Cobat A., et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia // *Nature*. 2022. Vol. 603, N 7902. P. 587–598. EDN: WGUUVJ doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
10. Кан Н.Ю., Мухина А.А., Родина Ю.А., и др. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020. Т. 99, № 6. С. 83–90. EDN: PQNVZT doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
11. Tangye S.G., Abel L., Al-Muhsen S., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity // *J Allergy Clin Immunol*. 2023. Vol. 151, N 4. P. 818–831. EDN: GRMEIO doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.010
12. Milota T., Sobotkova M., Smetanova J., et al. Risk factors for severe COVID-19 and hospital admission in patients with inborn errors of immunity: Results from a multicenter nationwide study // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 835770. EDN: EPALYI doi: 10.3389/fimmu.2022.835770
13. Drzymalla E., Green R.F., Knuth M., et al. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review // *Clin Immunol*. 2022. N 243. P. 109097. EDN: WYPSAY doi: 10.1016/j.clim.2022.109097
14. ESID diagnostic criteria for PID [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>. Дата обращения: 15.02.2024.
15. Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Vol. 4, N 3. P. 51–57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
16. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, Vol. 1, tabular list. Fifth edition. 2016. P. 242–244.
17. Schmidt A., Peters S., Knaus A., et al. TBK1 and TNFRSF13B mutations and an autoinflammatory disease in a child with lethal COVID-19 // *NPJ Genom Med*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 55. EDN: CFVLLS doi: 10.1038/s41525-021-00220-w
18. Ito T., Kanzler H., Duramad O., et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type I interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells // *Blood*. 2006. Vol. 107, N 6. P. 2423–2431. doi: 10.1182/blood-2005-07-2709
19. Bastard P., Lévy R., Gervais A., et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1 // *J Exp Med*. 2021. Vol. 218, N 7. P. e20210554. EDN: UNAMWT doi: 10.1084/jem.20210554.
20. Manry J., Bastard P., Gervais A., et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022. Vol. 119, N 21. P. e2200413119. EDN: ILOFNS doi: 10.1073/pnas.2200413119
21. Shields A.M., Anantharachagan A., Arumugakani G., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK // *Clin Exp Immunol*. 2022. Vol. 209, N 3. P. 247–258. EDN: GOZILL doi: 10.1093/cei/uxac008
22. Kuster J.K., Unlu S., Makin T.A., et al. Low IgG trough and lymphocyte subset counts are associated with hospitalization for COVID-19 in patients with primary antibody deficiency // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022. Vol. 10, N 2. P. 633–636.e3. EDN: XUDOBG doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.030
23. Young B.E., Ong S.W., Kalimuddin S., et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 15. P. 1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204
24. Liu Y., Yan L.M., Wan L., et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, N 6. P. 656–657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
25. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol*. 2020. Vol. 95, N 7. P. 834–847. EDN: JKJBUT doi: 10.1002/ajh.25829
26. Lang-Meli J., Fuchs J., Mathe P., et al. Case series: Convalescent plasma therapy for patients with COVID-19 and primary antibody deficiency // *J Clin Immunol*. 2022. Vol. 42, N 2. P. 253–265. doi: 10.1007/s10875-021-01193-2
27. Brown L.K., Moran E., Goodman A., et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 2. P. 557–561.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.031
28. Durkee-Shock J.R., Keller M.D. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022. Vol. 129, N 5. P. 562–571.e1. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.009

29. Роппельт А.А., Лебедкина М.С., Чернов А.А., и др. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами // *Терапевтический архив*. 2023. Т. 95, № 1. С. 78–84. EDN: OZZWVC doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088
30. Alhumaid S., Al Mutair A., Alali J., et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis // *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 118. doi: 10.3390/diseases10040118
31. Totschnig D., Augustin M., Niculescu I., et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis with sotrovimab and tixagevimab/cilgavimab in

- immunocompromised patients—A single-center experience // *Viruses*. 2022. Vol. 14, N 10. P. 2278. EDN: PILQSU doi: 10.3390/v14102278
32. Calabrese C., Kirchner E., Villa-Forte A., et al. Early experience with tixagevimab. Cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity // *RMD Open*. 2022. Vol. 8, N 2. P. e002557. EDN: XHCXEQ doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557
33. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10332. P. 1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7

## REFERENCES

1. Rahman S, Montero MT, Rowe K, et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: Review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601–621. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
2. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):46–53. EDN: DUDXBF doi: 10.1111/jpc.15811
3. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 17 of 14.12.2022. (In Russ).
4. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):345–355. EDN: MPQBSG doi: 10.1007/s10875-020-00928-x
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–1507. EDN: TEUJVD doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
6. Aydiner KE, Eltan BS, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy*. 2022;77(1):282–295. EDN: GSOQEO doi: 10.1111/all.15025
7. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):520–531. EDN: LBOGVG doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
8. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. EDN: VQUEYH doi: 10.1126/science.abd4570
9. Zhang Q, Bastard P, Cobat A, et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature*. 2022;603(7902):587–598. EDN: WGUBVJ doi: 10.1038/s41586-022-04447-0
10. Kahn NY, Mukhina AA, Rodina SA, et al. COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies. *Pediatriya: Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):83–90. EDN: PQNVZT doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
11. Tangye SG, Abel L, Al-Muhsen S, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818–831. EDN: GRMEIO doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.010
12. Milota T, Sobotkova M, Smetanova J, et al. Risk factors for severe COVID-19 and hospital admission in patients with inborn errors of immunity: Results from a multicenter nationwide study. *Front Immunol*. 2022;(13):835770. EDN: EPALYI doi: 10.3389/fimmu.2022.835770
13. Drzymalla E, Green RF, Knuth M, et al. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol*. 2022;(243):109097. EDN: WYPSAY doi: 10.1016/j.clim.2022.109097
14. *ESID diagnostic criteria for PID* [Electronic resource]. Available from: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>. Accessed: 15.02.2024.
15. Shcherbina AY, Kuzmenko NB. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2017;4(3):51–57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
16. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision, Vol. 1, tabular list. Fifth edition. 2016. P. 242–244.
17. Schmidt A, Peters S, Knaus A, et al. TBK1 and TNFRSF13B mutations and an autoinflammatory disease in a child with lethal COVID-19. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):55. EDN: CFVLLS doi: 10.1038/s41525-021-00220-w
18. Ito T, Kanzler H, Duramad O, et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type I interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2006;107(6):2423–2431. doi: 10.1182/blood-2005-07-2709
19. Bastard P, Lévy R, Gervais A, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021;218(7):e20210554. EDN: UNAMWT doi: 10.1084/jem.20210554
20. Manry J, Bastard P, Gervais A, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(21):e2200413119. EDN: ILOFNS doi: 10.1073/pnas.2200413119
21. Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. *Clin Exp Immunol*. 2022;209(3):247–258. EDN: GOZILL doi: 10.1093/cei/uxac008
22. Kuster JK, Unlu S, Makin TA, et al. Low IgG trough and lymphocyte subset counts are associated with hospitalization for COVID-19 in patients with primary antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):633–636.e3. EDN: XUDOBG doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.030
23. Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and

clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204

24. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656–657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2

25. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847 EDN: JKJBTU doi: 10.1002/ajh.25829

26. Lang-Meli J, Fuchs J, Mathe P, et al. Case series: Convalescent plasma therapy for patients with COVID-19 and primary antibody deficiency. *J Clin Immunol*. 2022;42(2):253–265. doi: 10.1007/s10875-021-01193-2

27. Brown LK, Moran E, Goodman A, et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):557–561.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.031

28. Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):562–571.e1. doi: 10.1016/j.anaai.2022.06.009

29. Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, et al. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary

immunodeficiencies. *Therapeut Arch*. 2023;95(1):78–84. EDN: OZZWVC doi: 10.26442/00403660.2023.01.202088

30. Alhumaed S, Al Mutair A, Alali J, et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022;10(4):118. doi: 10.3390/diseases10040118

31. Totschnig D, Augustin M, Niculescu I, et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis with sotrovimab and tixagevimab/cilgavimab in immunocompromised patients—A single-center experience. *Viruses*. 2022;14(10):2278. EDN: PILQSU doi: 10.3390/v14102278

32. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, et al. Early experience with tixagevimab. Cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022;8(2):e002557. EDN: XHCXEQ doi: 10.1136/rmdopen-2022-002557

33. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7

## ОБ АВТОРАХ

\* **Роппель Анна Артуровна**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;  
ORCID: 0000-0001-5132-1267;  
eLibrary SPIN: 7249-4423;  
e-mail: roppelt\_anna@mail.ru

**Маркина Ульяна Алексеевна**;  
ORCID: 0000-0002-6646-4233;  
e-mail: itcher.md@bk.ru

**Бобрикова Елена Николаевна**;  
ORCID: 0000-0002-6534-5902;  
eLibrary SPIN: 5806-7260;  
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

**Круглова Татьяна Сергеевна**;  
ORCID: 0000-0002-4949-9178;  
eLibrary SPIN: 2884-5000;  
e-mail: surckova.t@yandex.ru

**Мухина Ольга Алексеевна**;  
ORCID: 0000-0002-3794-4991;  
eLibrary SPIN: 7721-1941;  
e-mail: mukhina.o.a@gmail.com

**Леbedкина Марина Сергеевна**;  
ORCID: 0000-0002-9545-4720;  
eLibrary SPIN: 1857-8154;  
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Андренова Гэрэлма Владимировна**;  
ORCID: 0000-0001-7053-3900;  
eLibrary SPIN: 2891-1650;  
e-mail: andrenovagv@yandex.ru

**Чернов Антон Александрович**;  
ORCID: 0000-0001-6209-387X;  
eLibrary SPIN: 5893-5394;  
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Anna A. Roppelt**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5132-1267;  
eLibrary SPIN: 7249-4423;  
e-mail: roppelt\_anna@mail.ru

**Ulyana A. Markina**;  
ORCID: 0000-0002-6646-4233;  
e-mail: itcher.md@bk.ru

**Elena N. Bobrikova**;  
ORCID: 0000-0002-6534-5902;  
eLibrary SPIN: 5806-7260;  
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

**Tatiana S. Kruglova**;  
ORCID: 0000-0002-4949-9178;  
eLibrary SPIN: 2884-5000;  
e-mail: surckova.t@yandex.ru

**Olga A. Mukhina**;  
ORCID: 0000-0002-3794-4991;  
eLibrary SPIN: 7721-1941;  
e-mail: mukhina.o.a@gmail.com

**Marina S. Lebedkina**;  
ORCID: 0000-0002-9545-4720;  
eLibrary SPIN: 1857-8154;  
e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

**Gerelma V. Andrenova**;  
ORCID: 0000-0001-7053-3900;  
eLibrary SPIN: 2891-1650;  
e-mail: andrenovagv@yandex.ru

**Anton A. Chernov**;  
ORCID: 0000-0001-6209-387X;  
eLibrary SPIN: 5893-5394;  
e-mail: sbornaya1med@yandex.ru

**Алексеева Екатерина Иосифовна**, д-р мед. наук, профессор,  
чл.-корр. РАН;  
ORCID: 0000-0002-3874-4721;  
eLibrary SPIN: 4713-9943;  
e-mail: alekatya@yandex.ru

**Караулов Александр Викторович**, д-р мед. наук, профессор,  
академик РАН;  
ORCID: 0000-0002-1930-5424;  
eLibrary SPIN: 4122-5565;  
e-mail: drkaraulov@mail.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-6010-7975;  
eLibrary SPIN: 3887-6250;  
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Фомина Дарья Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

**Ekaterina I. Alekseeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0002-3874-4721;  
eLibrary SPIN: 4713-9943;  
e-mail: alekatya@yandex.ru

**Alexander V. Karaulov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
academician of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0002-1930-5424;  
eLibrary SPIN: 4122-5565;  
e-mail: drkaraulov@mail.ru

**Mariana A. Lysenko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-6010-7975;  
eLibrary SPIN: 3887-6250;  
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Daria S. Fomina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author