

Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности

А.В.Аверьянов¹, А.С.Перкина^{1,2} ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — редкое иммунодефицитное состояние, классическим проявлением которого является рецидивирующая инфекция. Помимо инфекционных осложнений, при ОВИН нередко встречаются и другие поражения, такие как злокачественные новообразования, аутоиммунные состояния, возникающие в результате аномального клеточного иммунитета. Часто в патологический процесс вовлекаются легкие. Представлено клиническое наблюдение за пациентом с ОВИН, осложненной гранулематозно-лимфоцитарной интерстициальной болезнью легких.

Ключевые слова: гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких, первичный иммунодефицит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Публикация не имела финансовой поддержки.

Добровольное информированное согласие. От пациента получено письменное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

Для цитирования: Аверьянов А.В., Перкина А.С. Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 816–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-816-821

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease as a complication of common variable immunodeficiency

Alexandr V. Averyanov¹, Anastasia S. Perkina^{1,2} ✉

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a rare immunodeficiency, the classic manifestation being recurrent infections. Other lesions are often found in CVID patients, such as malignant neoplasms, autoimmune conditions caused by abnormal cellular immunity, in addition to infectious complications. Usually, the pathological process involves the lungs. This article presents a clinical case of a patient with CVID complicated by granulomatous lymphocytic interstitial lung disease.

Key words: Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease, primary immunodeficiency.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The publication had no financial support.

Voluntary informed consent. The patient gave written informed consent to use his medical data stripped of any personal data.

For citation: Averyanov A.V., Perkina A.S. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease as a complication of common variable immunodeficiency. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 816–821 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-816-821

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — это первичный иммунодефицит, характеризующийся низким уровнем сыровоточных иммуноглобулинов (Ig) и неспособностью вырабатывать специфические антитела, что приводит к рецидивирующим бактериальным инфекциям [1]. Несмотря на то, что ОВИН относится к редким состояниям, эпидемиологические данные в разных популяциях существенно различаются. Например, по данным Европейского общества иммунодефицитов, в Нидерландах и Вели-

кобритании распространенность ОВИН составляет около 11 случаев на 100 тыс., тогда как в России этот показатель на 2 порядка ниже — всего 0,1 случая на 100 тыс. [2]. Хотя традиционно ОВИН рассматривается как состояние, манифестирующее в детском возрасте, по данным одного из недавних исследований показано, что > 50 % случаев ОВИН клинически проявились уже у взрослых пациентов [3].

Помимо инфекционных осложнений, при ОВИН нередко встречаются и другие поражения, такие как

злокачественные новообразования, аутоиммунные состояния (наиболее распространена аутоиммунная цитопения, сообщается также о ревматоидном артрите, волчанке и первичном билиарном циррозе) и лимфопролиферативные заболевания [4]. Также в легких нередко развиваются неинфекционные патологические процессы, наиболее часто — бронхиальная астма, констриктивный и фолликулярный бронхолит и бронхоэктазы, а среди интерстициальных болезней чаще всего упоминается об организующейся пневмонии, саркоидозе или саркоидных реакциях и лимфоцитарной пневмонии [5, 6]. Особое место среди легочных осложнений ОВИН занимает т. н. гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких (ГЛИБЛ), диагностика которой вызывает особые затруднения у морфологов, радиологов и клиницистов.

Впервые термин ГЛИБЛ применен в 2004 г., когда *C.A. Bates et al.* при помощи видеоторакоскопической биопсии легких у 5 из 18 пациентов с ОВИН и диффузными радиологическими изменениями в легких гистологически и одновременно в разных комбинациях выявлены лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхолит, лимфоидная гиперплазия и ненекротизирующие саркоидные гранулемы [7]. Клинически у всех этих больных в той или иной степени наблюдались одышка и спленомегалия и отмечался худший прогноз. В дальнейшем термин ГЛИБЛ стал использоваться у пациентов с сочетанием нескольких радиологических или морфологических паттернов поражения ткани легких у больных ОВИН.

Первым и пока единственным консенсусом по ГЛИБЛ является документ рабочей группы *British Lung Foundation / United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*, по данным которого ГЛИБЛ определяется как «самостоятельное интерстициальное заболевание легких, имеющее характерные клинические и патологические черты, развивающееся у пациентов с ОВИН, ассоциированное с лимфоцитарной инфильтрацией и / или гранулематозным поражением легких, при условии исключения других известных состояний» [8].

ГЛИБЛ встречается у 8–22 % пациентов с ОВИН и ассоциируется с более высокой летальностью [9]. Средняя выживаемость у таких больных снижена более чем на 50 % [4]. *A. Mannina et al.* к предикторам развития ГЛИБЛ у пациентов с ОВИН отнесены гиперспленизм и полиартрит [10], в исследовании *S. Hartono et al.* таковыми являлись спленомегалия, присутствие в анамнезе аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры и гемолитической анемии, а также низкий уровень IgA [11].

Клиническая картина ГЛИБЛ неспецифична. Основными симптомами являются умеренно выраженные кашель и одышка. При присоединении вторичной бронхиальной инфекции могут появиться лихорадка, гнойная мокрота. У 76 % больных выявляется спленомегалия, у 25 % — полиартрит (для сравнения: в группе ОВИН без ГЛИБЛ такие находки отмечаются в 11 и 7 % случаев соответственно). В анализах крови примерно у 50 % больных выявляется цитопения [10].

В целом ГЛИБЛ расценивается как легочное проявление системного воспалительно-гранулематозного процесса при ОВИН с вовлечением лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов [12].

Данные инструментального обследования

Показатели спирометрии могут длительно оставаться в пределах нормальных значений. В целом даже при значительных изменениях по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) снижение легочных объемов и диффузионной способности легких выражены довольно умеренно [10].

По данным КТВР выявляются следующие типичные особенности ГЛИБЛ:

- мелкие (< 5 мм) и более крупные очажки, плотность которых соответствует как симптому «матового стекла», так и солидному характеру перибронховаскулярного распределения;
- утолщение междольковых перегородок;
- фокусы «матового стекла» и консолидации.

Нередкой находкой являются периферические бронхоэктазы (~ 40 %) и утолщение стенок бронхов (> 50 % случаев), возможно появление «воздушных ловушек» и симптома мозаичной перфузии. Указанные изменения максимально представлены в нижних и средних отделах легких, изолированное поражение верхних долей практически не встречается и, скорее всего, свидетельствует в пользу оппортунистических инфекций, нежели ГЛИБЛ [10]. Периферическая и медиастинальная лимфаденопатия выявляется у 40 % больных ГЛИБЛ [13].

Поскольку организующаяся пневмония — довольно частая патологическая находка при ГЛИБЛ, по данным КТВР ОГК могут наблюдаться характерные изменения — зоны консолидации и «матового стекла» разной формы и размеров с перибронховаскулярным распределением, обратный симптом гало. Также характерным для пациентов с ОВИН в целом и ГЛИБЛ в частности является увеличение селезенки, обычно попадающей в срез при выполнении КТВР ОГК [14]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии с 2-[(18) F]-фтор-2-дезоксид-глюкозой в случае ГЛИБЛ выявляется ее повышенный захват как в ткани легких, так и в лимфатических узлах с редукцией степени накопления радиофармпрепарата на фоне лечения цитостатическими препаратами и ритуксимабом [15].

Морфологические данные

Типичными гистопатологическими признаками ГЛИБЛ являются перибронхиолярная лимфоидная пролиферация, лимфоцитарная интерстициальная инфильтрация с преобладанием CD4⁺-клеток, гранулематозное воспаление с плохо сформированными гранулемами без некроза. Как правило, данные изменения одновременно присутствуют у одного пациента в разных участках легкого, что нередко, особенно при

ограниченном объеме биопсийного материала, приводит к ошибочной диагностике саркоидоза (саркоидной реакции), лимфоцитарной интерстициальной пневмонии или нодулярной лимфоидной гиперплазии. Более редкими находками могут быть фокусы организующейся пневмонии и разной степени выраженности интерстициального фиброза [4, 8, 16].

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными поражениями легких, лимфопролиферативными процессами (лимфома, лимфоидная гиперплазия) и другими интерстициальными заболеваниями (лимфоцитарная интерстициальная пневмония, организующаяся пневмония, фолликулярный бронхолит), реже — с неспецифической интерстициальной пневмонией, саркоидозом, экзогенным аллергическим альвеолитом, метастатическим поражением легких, муцинозной аденокарциномой [1, 17]. У 20–30 % пациентов с ОВИН развиваются аутоиммунные заболевания [5]. Помимо упомянутых аутоиммунной цитопении и полиартрита, могут быть индуцированы болезнь Шегрена и васкулиты со вторичным поражением легких, при которых также требуется дифференциальный диагноз с ОВИН.

Для исключения инфекционной природы патологических изменений в легких у всех пациентов с ОВИН следует выполнять бронхоальвеолярный лаваж с исследованием лаважной жидкости на оппортунистические возбудители (микобактерии, грибки, респираторные вирусы, *Pneumocystis jirovecii*).

Для диагноза ГЛИБЛ рекомендуется проведение биопсии легких методом видеоторакоскопической биопсии легких с биопсией как минимум из 2 долей легких [8]. Однако эксперты полагают, что в ближайшем будущем методом выбора для гистологической верификации диагноза станет трансбронхиальная криобиопсия [12].

Наибольшие сложности диагноз представляет в случае, если ГЛИБЛ является первым клиническим проявлением ОВИН [17].

При выявлении смешанного паттерна интерстициального и очагового поражения по данным КТВР ОГК или в биопсийном материале, особенно у молодых пациентов, требуется определение уровня сывороточных Ig для исключения дебюта ОВИН с ГЛИБЛ.

Лечение

Рандомизированные клинические исследования терапии ГЛИБЛ не проводились. У асимптомных пациентов с ГЛИБЛ и сохраненной легочной функцией

требуется пересмотр дозы и режимов заместительной терапии Ig [12]. У больных с клиническими проявлениями и / или нарушением функции внешнего дыхания в качестве терапии первой линии используются системные глюкокортикостероиды в средней суточной дозе 40 мг преднизолона. Возможны стартовые комбинации преднизолона с азатиоприном или микофенолата мофетилем [8]. В качестве препаратов второй линии рассматриваются азатиоприн и микофенолата мофетил, возможно, в комбинации с ритуксимабом. По данным *N.M. Chase et al.*, у пациентов, резистентных к терапии глюкокортикостероидами, в результате терапии комбинацией ритуксимаба и азатиоприна, а при непереносимости последнего — ритуксимаба и 6-меркаптопурина в течение 18 мес. наблюдались значительный регресс проявлений заболевания по данным КТВР ОГК и улучшение функциональных показателей [18]. В литературе также встречаются описания случаев успешного применения циклоспорина, ингибиторов фактора некроза опухоли- α , сиролимуса, такролимуса а также абатацепта [19]. Консенсус по длительности лечения, критериев снижения доз препаратов, показаний к прекращению терапии ГЛИБЛ в настоящее время не разработан.

Таким образом, диагностика ГЛИБЛ и выбор тактики ведения таких пациентов представляют большие трудности; при этом, по-видимому, в большинстве случаев требуется междисциплинарное обсуждение совокупности клинических, радиологических и морфологических данных. В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент 29 лет с ОВИН, получавший лечение в клинике Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, при поступлении предъявлял жалобы на редкий непродуктивный кашель, хрипы в грудной клетке, одышку при физической нагрузке 0–1 (mMRC), слабость. В анамнезе — ветряная оспа, двусторонний синусит в возрасте 10 лет, двусторонняя пневмония трижды за период 2015–2016 гг. (разрешение по данным радиологического исследования после антибактериальной терапии), *Herpes zoster* в июне 2016 г. С 2015 г. регистрировалась тромбоцитопения до $50 \times 10^9 / \text{л}$. В этом же году пациенту установлен диагноз ОВИН, проводилось лечение внутривенными Ig. С начала 2016 г. отмечаются увеличение шейных, аксиллярных, забрюшинных, тазовых, внутригрудных лимфатических узлов, спленомегалия и гепатомегалия (см. таблицу).

Таблица
Результаты лабораторных исследований от февраля 2016 г.

Table
The laboratory results from February 2016

Показатель	Значение
Тромбоциты	$65 \times 10 \times 10^9 / \text{л}$ (норма – $150\text{--}320 \times 10^9 / \text{л}$)
Тромбоциты по Фонио	$145 \times 10 \times 10^9 / \text{л}$ (норма – $180\text{--}320 \times 10^9 / \text{л}$)
Лимфоциты, %	60 (норма – 19–37)

Начало. Продолжение табл. см. на стр. xxx

Окончание табл. Начало см. на стр. xxx

α ₁ -Фракции, %	3,5 (норма – 1,5–2,7)
γ-Фракции, %	Выраженное снижение
Уровень Ig, МЕ / мл:	
• IgG	9 (норма – 95–325)
• IgA	5 (норма – 55–250)
• IgM	569 (норма – 60–405)
Секреция белка Бенс-Джонса кВ, мг / л:	
• в сыворотке крови	60,6 (метод <i>Freelite</i>)*
• в моче	Следовое количество
Содержание β ₂ -микроглобулина	Не выявлено
Метод иммунофенотипирования*	Данных за лимфопролиферативное заболевание не получено
Стандартное цитогенетическое исследование	46 XY – нормальный мужской кариотип
Светооптическое исследование кожи	Данных за лимфопролиферативное заболевание не получено
Антитромбоцитарные антитела	Не выявлены
ПЦР-определение мутации V617F в гене Jak	Не выявлено
Вирусологическое исследование	
IgG к цитомегаловирусу, ед. / мл	0,53 (норма – 0–0,5)
Антитела:	
• к вирусу Эпштейна–Барр	Не обнаружены
• HCV, HBcAg	– " –
• к токсоплазмам	– " –
• ДНК к паравирусу	– " –
ВИЧ	Отрицательно
Стернальная пункция	
Гипоплазия кроветворной ткани, изменения в мегакариоцитарном ростке, характерные для иммуноопосредованной тромбоцитопении; данных в пользу поражения при лимфоме / лейкозе не получено	

Примечание: Ig – иммуноглобулин; ПЦР – полимеразная цепная реакция; HCV – вирус гепатита С; HBcAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; * – при повторных обследованиях – отрицательно.

Note: *, for repeated examinations – negative.

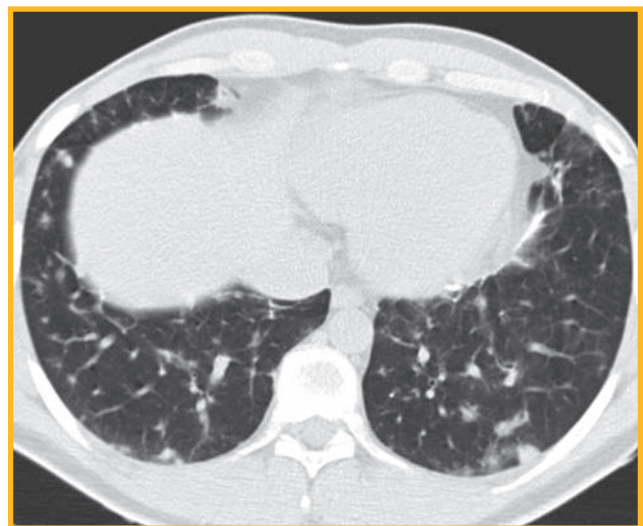
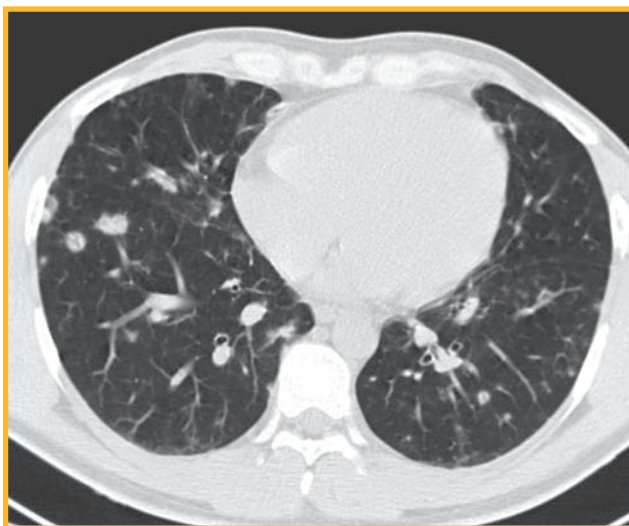


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения органов грудной клетки у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью. В нижних отделах обоих легких визуализируются множественные очаги округлой формы разных размеров с перилимфатическим распределением, у части из которых отмечаются четкие контуры и высокая плотность, у остальных – размытые границы и более низкая плотность. Субплеврально определяются несколько участков «матового стекла», отдельные утолщенные междольковые перегородки

Figure 1. High-resolution computed tomography of the chest of the patient with common variable immunodeficiency. The lower regions of both lungs contain multiple round-shaped foci of different sizes with perilymphatic distribution, some of which have clear contours and high density. The rest have blurred boundaries and lower density. Several areas of "frosted glass" and separate thickened interlobular septa are visualized subpleurally

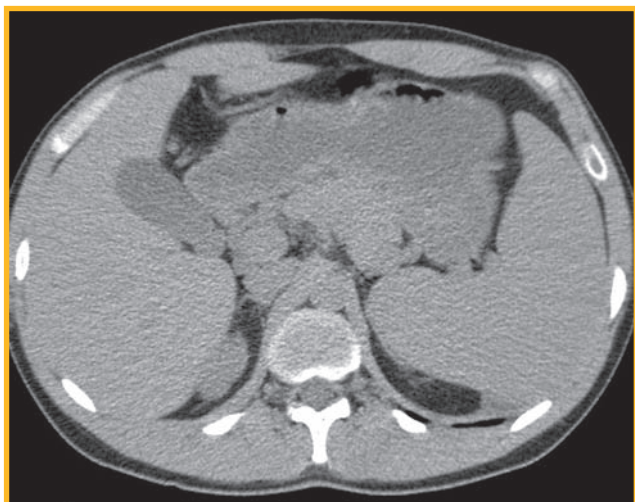


Рис. 2. Компьютерная томограмма брюшной полости пациента с общей варибельной иммунной недостаточностью. Визуализируются селезенка больших размеров, увеличенная печень, забрюшинная лимфаденопатия

Figure 2. Computed tomography of the abdominal cavity of the patient with common variable immunodeficiency. Large spleen, enlarged liver, and retroperitoneal lymphadenopathy are visualized

С июля 2016 г. в легких определяется диссеминированный процесс — множественные очаги разной плотности и размеров, фокусы «матового стекла» с максимальной выраженностью в нижних отделах легких (рис. 1). В брюшной полости визуализируются селезенка гигантских размеров, гепатомегалия, увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (рис. 2). Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, трепанобиопсия костного мозга позволили исключить лимфому и гемобластоз. Проведен курс лечения противотуберкулезными препаратами без существенного клинического и радиологического эффекта. С целью верификации диагноза проведена видеоторакоскопическая биопсия из нижней доли левого легкого. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в 4 федеральных научно-исследовательских учреждениях, при этом получены следующие заключения:

- морфологическая картина характеризует нодулярную лимфоидную гиперплазию.
- лимфоцитарная инфильтрация стенок альвеол, местами с формированием лимфоидных скоплений по типу фолликулов;
- интерстициальный фиброз, формирующаяся гранулема, неопределенного происхождения;
- лимфоидная интерстициальная пневмония.

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточный объем материала, хотя и взятого в пределах 1 доли, 4 морфологами даны разные заключения относительно характера заболевания легких. Данный случай обсуждался на междисциплинарной комиссии. В связи со смешанным радиоморфологическим паттерном поражения легких (по данным КТВР ОГК — очагово-интерстициальный паттерн, при гистологическом исследовании — лимфоидная гиперплазия и инфильтрация, неказеозная гранулема), а также системной лимфо-пролиферативной реакцией, гепатоспленомегалией

и аутоиммунной тромбоцитопенией, коллегиально принято решение о диагнозе ГЛИБЛ.

Литература / References

1. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* 1999; 92 (1): 34–48. DOI: 10.1006/clim.1999.4725.
2. Odnoletkova I., Kindle G., Quinti I. et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13 (1): 201. DOI: 10.1186/s13023-018-0941-0.
3. Baloh C., Reddy A., Henson M. et al. 30-year review of pediatric and adult-onset CVID: clinical correlates and prognostic indicators. *J. Clin. Immunol.* 2019; 39 (7): 678–687. DOI: 10.1007/s10875-019-00674-9.
4. Amika A.K., Funkhouser W., Handly B. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in 22q11.2 deletion syndrome: a case report and literature review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (3): 14. DOI:10.1007/s11882-018-0769-7.
5. Gupta S., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Common variable immune deficiency and associated complications. *Chest.* 2019; 156 (3): 579–593. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.009.
6. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M.H. et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2017; 27 (4): 213–224. DOI: 10.18176/jiaci.0166.
7. Bates C.A., Ellison M.C., Lynch D.A. et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (2): 415–421. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.057.
8. Hurst J.R., Verma N., Lowe D. et al. British lung foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 938–945. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.021.
9. Xiao X., Miao Q., Chang C. et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (8): 858–864. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.04.006.
10. Mannina A., Chung J.H., Swigris J.J. et al. Clinical predictors of a diagnosis of common variable immunodeficiency-related granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (7): 1042–1049. DOI: 10.1513/annalsats.201511-728oc.
11. Hartono S., Motosue M.S., Khan S. et al. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017. 118 (5): 614–620. DOI: 10.1016/j.anai.2017.01.004.
12. Cinetto F., Scarpa R., Pulvirenti F. et al. Appropriate lung management in patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (9): 823–838. DOI: 10.1080/17476348.2019.1641085.
13. Torigian D., LaRosa D., Levinson A. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT finding. *J. Thorac. Imaging.* 2008; 23 (3): 162–169. DOI: 10.1097/rti.0b013e318166d32f.
14. Cereser L., Giromettib R., d'Angelo P. et al. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin. Radiol.* 2017; 72 (7): 534–542. DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.018.
15. Jolles S., Carne E., Brouns M. et al. FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 187 (1): 138–145. DOI: 10.1111/cei.12856.
16. Rao N., Mackinnon A.C., Routes J.M. et al. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD): a spectrum of pulmonary histopathological lesions in common variable immunodeficiency (CVID) — histological and immunohistochemical analysis of 16 cases. *Hum. Pathol.* 2015; 46 (9): 1306–1314. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.05.011.
17. Tashtoush B., Memarpour R., Ramirez J. et al. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease as the first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 337–343. DOI: 10.1111/crj.12511.

18. Chase N.M., Verbsky J.W., Hintermeyer M.K. et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J. Clin. Immunol.* 2013; 33 (1): 30–39. DOI: 10.1007/s10875-012-9755-3.
19. Deyà-Martínez A., Esteve-Solé A., Vélez-Tirado N. et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lymphocytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T-cells. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29 (4): 425–432. DOI: 10.1111/pai.12890.

Поступила: 24.12.19

Принята к печати: 16.07.20

Received: December 24, 2019

Accepted for publication: July 16, 2020

Информация об авторах / Author Information

Аверьянов Александр Вячеславович — д. м. н., главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-05-11; e-mail: averyanovav@mail.ru

Alexandr V. Averyanov, Doctor of Medicine, chief researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-05-11; e-mail: averyanovav@mail.ru

Перкина Анастасия Сергеевна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджет-

ного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; тел.: (963) 721-00-98; e-mail: anastasyaperkina@gmail.com

Anastasia S. Perkina, Researcher, Laboratory of Personalized Medicine, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (963) 721-00-98; anastasyaperkina@gmail.com

Участие авторов

Аверьянов А.В. — написание и редактирование текста (80 %)

Перкина А.С. — сбор материала и написание текста (20 %)

Оба автора внесли значительный вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Averyanov A.V. — writing and editing of the text (80%)

Perkina A.S. — collecting material and of the writing text (20%)

Both authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.