

УДК:616-097-008.64

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПРИЛУЦКИЙ А. С., ТКАЧЕНКО К. Е., ПРИЛУЦКАЯ И. А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Введение. Общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой первичный иммунодефицит, объединяющий группу гетерогенных синдромов, развитие которых преимущественно обусловлено несовершенством функции антителообразования, а также нарушением Т-клеточных иммунорегуляторных воздействий [1]. Данная патология характеризуется низкими концентрациями сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), нарушением продукции специфических антител, а также повышенной восприимчивостью организма к бактериальным инфекциям респираторного и гастроинтестинального трактов [2], кроме того, ряд пациентов имеет повышенный риск развития спленомегалии, гранулематозных повреждений, аутоиммунных реакций и опухолевых процессов [2, 3]. Частота встречаемости ОВИН в популяции составляет от 5 до 100 случаев на 1000 000 населения [4, 5], что делает его вторым по распространенности первичным иммунодефицитом, уступающим только селективной IgA недостаточности [6, 7]. ОВИН одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, при этом наибольшее число случаев регистрируется среди европейцев [8]. Манифестация заболевания может произойти в любом возрасте, однако наиболее часто первые симптомы регистрируются во 2-3 декаду жизни [2, 9, 10]. Этиопатогенетические основы ОВИН по настоящее время остаются до конца не известными. По данным исследований последнего десятилетия выделяют ряд генов дефекты, которых и определяют формирование ОВИН. К таковым относятся рецессивные гены, участвующие в развитии В-лимфоцитов (ICOS, CD19, CD81, CD20, BAFF-R, TAC1), вариации генов репарации ДНК (MSH2, RAD50, RAD52, MLH1, NBS1, MSH5), а также гены, детерминирующие полиморфизм единичного нуклеотида (SNP: MHC, ADAM28, ADAM7, ADAMDEC1, STC1) и количественные вариации копий ДНК (CNV: делеции, дубликации) [3].

Существует несколько классификаций ОВИН. В нашей стране принято выделять две формы ОВИН: с преимущественным нарушением функции В-клеток, и форму с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток. Классификация ОВИН, предложенная Европейским обществом по изучению иммунодефицитов, основывается на результатах проточной

цитометрии, согласно которой выделяется два типа ОВИН. **А** тип – В- (меньше 1% циркулирующих В-лимфоцитов) и **В** тип – В+ (больше 1% циркулирующих В-лимфоцитов). Кроме того, определяются уровни экспрессии кластеров дифференцировки CD21⁺, в соответствии с чем, тип В+ делится на два класса. В каждом из них на основании уровня CD27⁺ выделяют субклассы а и b. При этом субкласс b рассматривается как ассоциированный с высокой частотой развития спленомегалии и гранулематозной болезни. В свою очередь, внутри b выделяют субклассы i и ii, при этом в качестве лабораторного критерия выступает уровень CD38⁺, а клинически субкласс i ассоциирован с лимфоаденопатией [11, 12, 13].

Несмотря на предельную простоту и доступность диагностики ОВИН, варибельность течения и разнообразие клинических форм данной патологии обуславливает необходимость проведения тщательного дифференциального диагноза с другими иммунодефицитными состояниями. А предельно высокая частота встречаемости ОВИН лишней раз подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы в практике врача-иммунолога. В связи с вышесказанным приводим описание случая собственного наблюдения данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования - мужчина, в возрасте 43 лет. Срок наблюдения за пациентом составил 1,5 года, включая физикальные, лабораторные, а также инструментальные исследования. Клинические, биохимические, инструментальные исследования проводились в соответствии с утвержденными методиками.

Пациенту были выполнены общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, микроскопия мокроты. Определение показателей иммунного статуса включало в себя исследование содержания в плазме крови Ig G, Ig A, Ig M методом иммунодиффузии, а также уровень экспрессии дифференцировочных антигенов мононуклеаров (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺) реакцией иммунофлюоресценции. Отдельно определялись уровни секреторного IgA слюны и секреторного IgA сыворотки крови, а также субклассы IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Концентрацию общего IgE, C3, C4 компонентов комплекса в сыворотке крови устанавливали с по-

мощью иммуноферментных тест-систем ООО «Укрмед-Дон» (Донецк, Украина). Кроме того, исследовались уровни антител классов G, M, A к липополисахариду бактериальной стенки, к *Candida Albicans*, к *Streptococcus pneumoniae*, к *Staphylococcus aureus*. Также определялись уровни в плазме крови провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ1, ИЛ4, ИЛ8, IFN- α , IFN- γ , уровень СРБ. Изучалось наличие в крови маркеров вирусных гепатитов, антител к ВИЧ. Из инструментальных исследований больному были выполнены УЗИ органов брюшной полости, радиоизотопная скintiграфия печени и селезенки, обзорная рентгенография органов грудной клетки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Родился первым ребенком в семье, рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. Привит согласно установленного календаря, поствакцинальных реакций и осложнений не наблюдалось. Реакции с внутрикожным введением туберкулина отрицательные. Семейный и аллергологический анамнез не отягощены. В возрасте 13 лет перенес вирусный гепатит А.

Длительное время состоял на диспансерном учете у гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита. Кроме того, в 36-летнем возрасте был выставлен морфологически верифицированный диагноз хронического катарального энтероколита, проведенная терапия позволила добиться состояния ремиссии.

В возрасте 37 лет был прооперирован по поводу правосторонней гинекомастии. Через месяц после проведенной операции стал отмечать нарастающую слабость, быструю утомляемость, желтушность кожных покровов и склер. Обследован гематологом, был выставлен диагноз железодефицитной анемии. Получал заместительную терапию препаратами железа, на фоне которой общее состояние ухудшилось, анемия продолжала нарастать. По результатам проведенной стеральной пункции, был верифицирован мегалобластный тип кроветворения, выставлен диагноз V_{12} -дефицитной анемии тяжелой степени, назначена и проведена адекватная терапия.

Со стороны органов дыхания периодически предъявлял жалобы по поводу хронического гайморита, а в возрасте 38 лет стал отмечать у себя необычно частые, ежемесячные, эпизоды острых респираторных инфекций. На фоне общей слабости и снижения трудоспособности, присутствовал сухой кашель, температурная реакция организма находилась в пределах физиологической нормы. В связи с прогрессирующим ухудшением общего состояния, повышением температуры тела до фебрильных значений, присоединением болей в грудной клетке

и кровохарканья, спустя полгода был вынужден обратиться за помощью в лечебное учреждение по месту жительства. Впервые был выставлен диагноз внегоспитальной верхнедолевой полисегментарной правосторонней плевропневмонии, по поводу которой в течение полутора месяцев находился на стационарном лечении. Был выписан с клинической и рентгенологической ремиссией. В возрасте 40-ка лет лечился по поводу гриппа с трахеобронхитом, на рентгенограмме воспалительных изменений выявлено не было. Последующее время периодически отмечал у себя эпизоды артралгий, повышения температуры тела до фебрильных значений без видимой причины, исчезающие без лечения через 2-3 дня. В возрасте 41-го года был повторно госпитализирован по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии, характеризовавшейся особо тяжелым течением с выраженными ознобами и потливостью. По данным проведенной спиральной компьютерной томографии были обнаружены КТ-признаки деструктивной пневмонии нижней доли левого легкого (ТВС-?), с вероятным бронхогенным отсеком в S3 и S6 правого легкого, лимфоаденопатия средостеня. Диагноз туберкулеза был исключен фтизиатром. Проводимая антибиотикотерапия имела непродолжительный эффект. Патологический процесс в легких прогрессировал, течение болезни приняло затяжной, часто рецидивирующий характер, осложнилось гнойным эндобронхитом. На фоне очередного обострения пневмонии у больного развился экссудативный плеврит, по поводу которого была выполнена плевральная пункция.

В связи с особой тяжестью течения и неэффективностью консервативной терапии был поставлен вопрос о необходимости проведения оперативного лечения – резекции легкого.

Больной Д. поступил в Центр клинической иммунологии, аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького в возрасте 42-х лет в тяжелом состоянии. На фоне общей слабости наблюдалась инспираторная одышка, надсадный кашель с отделением небольшого количества слизисто-гнойной мокроты с прожилками крови. Сознание не нарушено, реакция на осмотр адекватная. Температура тела – 37,7°C, частота дыхания – 22 в минуту, пульс – 108 в минуту, АД – 100/60 мм.рт.ст. Мужчина астенического телосложения, пониженного питания. Масса – 53 кг, рост – 170 см. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, субиктеричные. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. При пальпации щитовидная железа не увеличена, однородной консистенции. При аускультации лёгких выслушивается везикулярное дыха-

ние с жестким оттенком, ослабленное в нижне-боковых отделах слева, там же крепитирующие хрипы. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастральной области, правом подреберье и вокруг пупка. Печень на 4 см выступает из-под края реберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул 2-3 раза в сутки, неоформленный либо кашицеобразный, иногда с небольшим количеством слизи. Мочеиспускание не нарушено.

Лабораторное обследование: в общем анализе крови обнаружена анемия легкой степени; показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи находились в пределах допустимых

норм. При микроскопическом исследовании мокроты лейкоциты и эритроциты определялись во всем поле зрения, микобактерии туберкулеза не обнаружены. Уровни цитокинов были повышены: ФНО- α – 13,9 пг/мл, ИЛ1 – 19,2 пг/мл, ИЛ4 – 12,3 пг/мл, ИЛ8 – 22,4 пг/мл, IFN- α – 34,1 пг/мл, IFN- γ – 37,6 пг/мл, уровень СРБ составил 2,94 мг/л. При проведении оценки системы комплемента в сыворотке крови было установлено снижение уровня С3-компонента до 0,68 г/л, С4-компонент определялся в пределах допустимых норм на уровне 0,11 г/л. Было зафиксировано снижение содержания всех основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), субклассов IgG, а также секреторных IgA слюны и сыворотки крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса больного Д.

Иммуноглобулины						Уровни экспрессии CD (%)					
(г/л)						(нг/мл)					
G				A		M	E	3	4	8	20
1,29				0,06							
G1	G2	G3	G4	секреторный слюны (мг/л)	27,40	0,15	47,2	58	37	20	7
0,72	0,28	0,13	0,11	секреторный сыворотки (мг/л)	0,18						

Кроме того, экспрессия ряда дифференцировочных антигенов мононуклеаров показала снижение процентного содержания CD-20. Уровни специфических иммуноглобулинов к

липополисахариду бактериальной стенки, к Candida Albicans, к Streptococcus pneumoniae, и к Staphylococcus aureus не были диагностически значимыми (табл.2).

Таблица 2

Уровни специфических иммуноглобулинов

Инфекционные Антигены	Специфические иммуноглобулины (Ед/мл)		
	Анти-IgM	Анти-IgA	Анти-IgG
Липополисахарид	1,4	0,9	3,1
Candida Albicans	0,7	2,2	1,3
Streptococcus pneumoniae	1,1	2,9	1,7
Staphylococcus aureus	0,5	0,9	2,3

Примечание: диагностически значимым считался уровень более 6 Ед/мл.

Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные, иммуноферментный анализ на ВИЧ отрицательный. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало наличие у пациента эхопризнаков хронического гепатита, хронического холецистита, умеренной спленомегалии. Проведение радиоизотопной сцинтиграфии выявило повышение активности ретикулоэндотелиальной системы селезенки. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки определяется усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, участки пневмофиброза, в проекции нижней доли левого легкого – инфильтративные тени.

Больному была назначена заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, на

фоне которой клиническая симптоматика регрессировала, нормализовалась температура тела, стабилизировалась рентгенологическая картина патологического процесса в легких. В настоящее время больной находится в состоянии стойкой ремиссии.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, нами выявлен больной с ОВИН. Следует сказать, что в данном случае общая переменная иммунная недостаточность носила весьма типичный характер. Манифестация заболевания у пациента произошла в зрелом возрасте, что соответствует литературным данным относительно позднего дебюта ОВИН [2, 9, 10]. Отсутствовал семейный анамнез, ко-

торый прослеживается только в 10-25% случаев [14]. Характерной чертой было и то, что в клинической картине больного преобладали рецидивирующие синопульмональные инфекции, а именно, затяжные пневмонии, также присутствовал хронический гайморит [7]. Примечательно, что развитие осложнений со стороны органов дыхания, как первых проявлений ОВИН, происходит у большинства пациентов [9]. Нельзя не отметить особую тяжесть течения пневмоний. Частые рецидивы, деструктивный характер процесса, развитие гнойных осложнений, все это является отличительными чертами поражения респираторного тракта при ОВИН, и одной из главных причин летального исхода данной патологии [2]. Известно, что в 20% случаев ОВИН у пациентов развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [2]. Поэтому важно отметить наличие у настоящего пациента хронического гастроэнтероколита, хронической диареи, хронического гепатита. При этом энтероколит и диарея определяются как наиболее частые осложнения со стороны гастроинтестинального тракта при ОВИН, в то же время, гепатит встречается гораздо реже [2]. Отдельный интерес представляет наличие у пациента В12-дефицитной анемии и спленомегалии. По данным ряда авторов последняя встречается у одной трети больных ОВИН [2, 3]. Что же касается осложнений со стороны системы крови, то В12-дефицитная анемия встречается относительно редко [15, 16], и явно уступает по распространенности аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопении, которые регистрируются у 5-8% больных ОВИН [3]. Важно сказать, что для рассматриваемого заболевания в целом характерна высокая сопряженность с аутоиммунной патологией, которая в той или иной форме диагностируется в 25% случаев ОВИН [10]. Кроме того, у настоящего пациента имела место лимфоаденопатия, гинекомастия. При этом если лимфоаденопатию можно отнести к типичной при ОВИН неопухоловой лимфопролиферативной патологии [2], то развитие гинекомастии для таких больных не характерно.

Диагноз ОВИН был подтвержден лабораторно. Зарегистрировано стойкое снижение уровня IgG больше 2-х SDs (стандартных отклонений от возрастной нормы), а также значительное снижение сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgA, что является одним из наиболее значимых лабораторных критериев ОВИН [6, 10]. Наряду с этим, субклассы IgG, секреторные IgA слюны и сыворотки также были снижены. Кроме того, было зарегистрировано снижение процентного содержания субпопуляций CD20⁺. Функция специфического антителообразования у данного больного также была угнетена, в пользу чего свидетельствует отсутствие в плазме кро-

ви диагностически значимых титров антител к липополисахариду бактериальной стенки, к *Candida Albicans*, к *Streptococcus pneumoniae*, и к *Staphylococcus aureus*. Важно отметить, что снижение продукции специфических антител также является одним из основных лабораторных критериев данной патологии [6]. Обращает на себя внимание то, что у настоящего пациента анамнестически и лабораторно (ИФА ВИЧ – отрицательный) был исключен вторичный характер иммунодефицита. Кроме всего прочего, назначенная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина имела явный положительный клинический эффект, подтверждая, таким образом, диагноз, и нивелируя необходимость проведения хирургического лечения.

Не оставляет сомнений то, что в представленном случае имеет место форма ОВИН с преимущественным нарушением функции В-клеток. В тип – В+ (больше 1% циркулирующих В-лимфоцитов) по Классификации Европейского общества по изучению иммунодефицитов. К сожалению, мы не имеем возможности достоверно определить субкласс ОВИН, так как не располагаем необходимыми тестами для определения субпопуляций CD21⁺, CD27⁺, CD38⁺. Однако, опираясь на имеющиеся в наличии клинические осложнения, а именно спленомегалию и лимфоаденопатию, можно предположить наличие у пациента ОВИН тип В, субкласс 2:b:i.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, выявленный случай ОВИН у больного 42-х лет характеризовался рядом типичных клинических проявлений, к которым относится поздний дебют болезни, отсутствие семейного анамнеза, преобладание в клинической картине часто рецидивирующих затяжных синопульмональных инфекций, а именно тяжело протекающих деструктивных пневмоний. Среди других часто встречающихся признаков заболевания можно выделить наличие у больного хронического энтероколита, хронической диареи, хронического гепатита, спленомегалии, лимфоаденопатии, В₁₂-дефицитной анемии.
2. Лабораторно диагноз ОВИН был подтвержден диагностически значимым снижением IgG больше 2-х SDs, сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgA, субклассов IgG₁₋₄, секреторных IgA слюны и сыворотки, нарушением продукции специфических антител, исключением вторичного характера иммунодефицита.
3. Своевременная диагностика ОВИН и проведение адекватной консервативной терапии препаратами иммуноглобулина у больного Д. исключили необходимость проведения

хирургического вмешательства, и, таким образом, позволили избежать инвалидизации больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH conference: new insights into common variable immunodeficiency / M.C. Sneller, W. Strober, E. Eisenstein [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1993. – Vol.118. – P.720-730.
2. *Cunningham-Rundles C.* Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients/ C. Cunningham-Rundles, C. Bodian// *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol.92. – P34-48.
3. Genomewide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency/ J.S. Orange, J.T. Glessner, E. Resnick [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol.127. – P. 1360-1367.
4. *Di Renzo M.* Common variable immunodeficiency: a review / M. Di Renzo, A.L. Pasqui, A. Auteri // *Clin Exp Med.* – 2004. – Vol.3. – P.211-217.
5. *Schaffer A.A.* Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis / A.A. Schaffer, U. Salzer, L. Hammarstron, B. Grimbacher // *Curr Opin Genet Dev.* – 2007. – Vol.17. – P.201-212.
6. Common variable immunodeficiency: how many diseases?/ G.P. Spickett, J. Farrant, M.E. North [et al.] // *Immunol Today.* – 1997. – Vol.18. – P.325-328.
7. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency/ F.A. Bonilla, I.L. Bernstein, D.A. Khan [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol.94. – P.1-63.
8. *Schroeder H.W.* The complex genetics of common variable immunodeficiency/ H.W. Schroeder, 3rd & S.M. Sheikh // *J. Investig. Med.* – 2004. – Vol.52. – P. 90-103.
9. *Hermaszewski R.A.* Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications/ R.A. Hermaszewski, A.D. Webster// *Q J Med.* – 1993. – Vol.86. – P.31-42.
10. *Conley M.E.* Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)/ M.E. Conley, L.D. Notarangelo, A. Etzioni // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol.93. – P.190-197.
11. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+) IgM(-) IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease/ K. Warnatz, A. Denz, R. Drager [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol.99. – P. 1544-1551.
12. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects/ B. Piqueras, C. Lavenu-Bombled, L. Galicier [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2003. – Vol.23. – P. 385-400.
13. *Berglund L.J.* B-cell maturation defects in common variable immunodeficiency and association with clinical features/ L.J. Berglund, S.W. Wong, D.A. Fulcher // *Pathology.* – 2008. – Vol.40. – P. 288-294.
14. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency/ I. Vorechovsky, H. Zetterquist, R. Paganelli [et al.] // *Clin. Immunol Immunopathol.* – 1995. – Vol.77. – P. 185-192.
15. *Choe J.* IL-10 interrupts memory B cell expansion in the germinal center by inducing differentiation into plasma cells/ J. Choe, Y.S. Choi // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol.28. – P. 508-515.
16. ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency/ U. Salzer, A. Maul-Pavicic, C. Cunningham-Rundles [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol.113. – P. 234-240.

РЕЗЮМЕ

ОПИС ВИПАДКУ ЗАГАЛЬНОЇ ВАРІАБЕЛЬНОЇ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.

Прилуцький О.С., Ткаченко К.Є., Прилуцька І.О.
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Описаний випадок загальної варіабельної імунної недостатності (ЗВІН) у чоловіка 43 років перш за все характеризувався чисельними зворотніми респіраторними інфекціями, а саме пневмоніями. Крім того мала місце патологія органів травлення, ретикулоендотеліальної та кровотворної систем.

SUMMARY

DESCRIPTION OF THE CASE OF COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Prilutsky A.S., Tkachenko K.Y., Prilutska I.A.
M. Gorkiy's Donetsk national medical university

The described case of common variable immunodeficiency (CVID) in a man of 43 years old first of all was characterized by numerous recurrent respiratory infections, exactly by pneumonia. Despite of that there was pathology of gastrointestinal tract organs, reticuloendothelium and blood-forming system.