

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УДК 612.017.11: 615.37: 616.155.394: 616-056.7-039.42

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лейла Асхатовна Ягудина*, Диляра Махмутриевна Хакимова

Казанская государственная медицинская академия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-249

Первичные иммунодефициты – достаточно редкая, но тяжёлая врождённая патология. Из первичных иммунодефицитов наиболее часто диагностируют группу заболеваний, объединённых термином «общая переменная иммунная недостаточность». Согласно критериям Европейского общества по изучению иммунодефицитов, диагноз общей переменной иммунной недостаточности крайне вероятен при значительном снижении (более 2 стандартных отклонений от медианы) двух или трёх основных изотипов иммуноглобулинов (классов А, G, М). Частота переменной иммунной недостаточности в общей популяции в среднем составляет от 1:50 000 до 1:70 000. Для этого заболевания характерны два пика: первый развивается между 6-м и 10-м годами жизни, второй – в интервале 26–30 лет, причём до развития заболевания этих людей считают практически здоровыми. Спектр клинических симптомов, на основании которых можно заподозрить общую переменную иммунную недостаточность, очень широк: у одних пациентов первыми клиническими проявлениями становятся повторные пневмонии, у других – тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия или колит. Относительно низкая распространённость первичных иммунодефицитов в популяции, разнообразие их клинических форм, недостаточная осведомлённость практических врачей диктуют необходимость подробного освещения данной патологии на клиническом примере. В статье представлен случай впервые диагностированной общей переменной иммунной недостаточности у женщины 26 лет. Освещены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клинической картины и диагностики этого заболевания. Необходимо привлечь внимание врачей различных специальностей к тому, что причиной часто рецидивирующих воспалительных процессов различной локализации, плохо поддающихся адекватной традиционной терапии, могут быть изменения в иммунной системе, вплоть до врождённых, генетически обусловленных иммунодефицитов.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, общая переменная иммунная недостаточность, сывороточные иммуноглобулины.

COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY IN CLINICAL PRACTICE

L.A. Yagudina, D.M. Khakimova

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Primary immunodeficiencies are rare but severe diseases. Out of all primary immunodeficiencies, most commonly diagnosed conditions belong to the group of common variable immune deficiencies. According to criteria of European Society for Immunodeficiencies (ESID) the diagnosis of common variable immune deficiency is extremely likely at considerable decrease (over 2 standard deviation values compared to median value) of two or three main isotypes of immunoglobulins (classes A, G, M). The mean prevalence of variable immune deficiency in general population ranges from 1:50 000 to 1:70 000. This disease has two age peaks of onset: the first peak is between the age of 6 and 10 years; the second peak – between the age of 26–30 years. Moreover, before the disease onset patients are considered as healthy. The range of clinical manifestations, which may help to suspect common variable immune deficiency, is very wide: some patients have repeated pneumonia, others have thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia or colitis. Low prevalence of primary immunodeficiency in population, a variety of its clinical forms, insufficient awareness of practical doctors dictate the need for detailed description of this pathology on a clinical example. The article presents a case of firstly diagnosed case of common variable immune deficiency in a 26 years old female. Issues of epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical symptoms and diagnosis of this disease are described. It is necessary to draw the attention of doctors of various specialties to the fact that changes in the immune system, up to hereditary, genetically determined immunodeficiencies can often be the cause of recurrent inflammatory processes of different localization with a low response to conventional therapy.

Keywords: primary immunodeficiencies, common variable immune deficiency, serum immunoglobulins.

Первичные иммунодефициты – достаточно редкие, но тяжёлые врождённые заболевания, ранняя диагностика которых в большинстве случаев позволяет начать своевременную заместительную терапию и предупредить развитие угрожающих жизни больного осложнений.

Из первичных иммунодефицитов наиболее часто диагностируют группу заболеваний, характеризующихся дефектом синтеза антител и объединённых термином «общая переменная иммунная недостаточность» (ОВИН; Common Variable Immune Deficiency – CVID).

На основании критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов (ESID)

диагноз ОВИН считают крайне вероятным при значительном снижении (более 2 стандартных отклонений от медианы) двух или трёх основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) [7]. Хотя большинство случаев ОВИН носит спорадический характер, в 10–20% наблюдений отмечают семейные случаи, при этом у 80% пациентов выявляют аутосомно-доминантный тип наследования.

Частота ОВИН в общей популяции в среднем составляет от 1:50 000 до 1:70 000. Среди европейской популяции ОВИН бывает наиболее часто встречающимся гуморальным иммунодефицитом, с одинаковой частотой выявляющимся среди мужчин и женщин. Для этого заболевания характерны два пика: первый между

Адрес для переписки: yagudina.leila@mail.ru

6-м и 10-м годами жизни, второй — в интервале 26–30 лет, причём до развития заболевания этих людей считают практически здоровыми [3].

Попытки идентифицировать гены, ответственные за ОВИН, привели в 2005 г. к определению мутации гена TNFRSF13B, регулирующего трансмембранную активацию гена TAC1, находящегося на хромосоме 17 и принадлежащего к суперсемейству рецепторов TNF. У пациентов с мутациями TAC1 выявляют гипогаммаглобулинемию и нарушение гуморального ответа на иммунизацию, снижение содержания В-клеток памяти в периферической крови [11]. Мутации гена, кодирующего CD19, вызывают снижение гуморального иммунного ответа на антигенную стимуляцию [5].

Также в последние годы открыты новые моногенные дефекты, включая ICOS-дефицит (от англ. Inducible COStimulator). ICOS принадлежит к семейству иммуноглобулиноподобных костимуляторных поверхностных молекул CD28, экспрессируемых только активированными Т-клетками. Связывание ICOSL (от англ. Inducible COStimulator ligand) и ICOS обуславливает индукцию синтеза Т-клетками интерлейкина-10 (ИЛ-10), что в итоге позволяет В-лимфоцитам осуществить переключение синтеза классов Ig и терминальную дифференцировку в клетки памяти и плазматические клетки. Совсем недавно у некоторых пациентов с ОВИН была обнаружена мутация гена TNFRSF13B, кодирующего трансмембранный активатор и модулятор кальция (TAC1). TAC1 экспрессируется В-лимфоцитами и важен для их взаимодействия с макрофагами и дендритными клетками [6].

На данный момент ОВИН отнесена экспертами Всемирной организации здравоохранения в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением синтеза антител, однако выявлено много данных, свидетельствующих о поражении Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение синтеза Ig, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, то есть ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом [1].

У 25–30% пациентов с ОВИН увеличивается количество CD8 Т-клеток и снижается соотношение CD4/CD8 Т-клеток. Кроме того, у больных с ОВИН выявлены нарушения образования ИЛ-7 (причём в сторону не только снижения, но и повышения), увеличение экспрессии рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-18. Эти изменения способствуют Th1-поляризации иммунного ответа у пациентов с ОВИН [8].

Спектр клинических симптомов, на основании которых можно заподозрить ОВИН, очень широк: у одних пациентов первыми клиническими проявлениями становятся повторные пневмонии, у других — тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная цитопения или колит [5].

Наличие гипогаммаглобулинемии при от-

сутствии диагностически значимого иммунологического и генетического маркера ОВИН обуславливает необходимость исключить все хорошо диагностируемые причины гипогаммаглобулинемии. У мальчиков с ОВИН должны быть исключены такие первичные иммунодефициты, как X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленный лимфопрлиферативный синдром, X-сцепленный дефицит переключения синтеза классов Ig. Разные формы агаммаглобулинемии проявляются обычно вскоре после рождения, тогда как ОВИН чаще манифестирует после 2 лет. Иммунологические показатели могут меняться в течение жизни больного, постепенно ухудшаясь.

Прогноз у пациентов с ОВИН зависит от частоты инфекций, структурных нарушений в лёгких, возникновения аутоиммунных заболеваний и успешности профилактики инфекций.

Приведем собственное наблюдение впервые диагностированной ОВИН у женщины 26 лет.

Больная К. пришла на амбулаторный приём к клиническому иммунологу с жалобами на заложенность носа, затруднённость носового дыхания, першение в горле, осиплость голоса, длительный (месяцами) кашель с необильной гнойной мокротой. Также жалуется на плохой аппетит, неустойчивый жидкий стул, эпизоды диареи по 1–2 дня, боли и ограничение движений в правом коленном суставе. Отмечает быструю утомляемость, снижение работоспособности, постоянное чувство слабости. Данные жалобы присутствуют приблизительно в течение последних полутора лет с постепенным прогрессированием. В этот период находилась под наблюдением оториноларинголога с диагнозом: «Хронический двусторонний риносинусит, двусторонний гнойный средний отит, многократные фолликулярные ангины, хронический бронхит. Сопутствующие заболевания: правосторонний гонартроз, киста Бейкера правого коленного сустава».

За 2 мес до обращения к иммунологу перенесла двусторонний гнойный средний отит, лечилась стационарно. В период лечения развилась лейкопения до $2,8 \times 10^9/\text{л}$.

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Масса тела незначительно снижена, индекс массы тела $18,2 \text{ кг}/\text{м}^2$. Кожные покровы бледные, сухие. На передней поверхности правого коленного сустава пальпируется небольшая припухлость. Движения в коленном суставе несколько ограничены, болезненны. С обеих сторон пальпируются увеличенные, болезненные, эластической консистенции передние и задние шейные лимфатические узлы. Язык обложен бело-жёлтым налётом, зев гиперемирован, миндалины не увеличены. Аускультативно: рассеянные сухие хрипы по обоим лёгочным полям, частота дыхательных движений 17 в минуту. Сердце: границы перкуторно не изменены, тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 92 в минуту, артериаль-

ное давление 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезёнка не пальпируются. Стул неустойчивый, нерегулярный.

Результаты лабораторных исследований.

Общий анализ крови: лейкоциты — $2,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 92 г/л, цветовой показатель 0,67, скорость оседания эритроцитов 17 мм/ч, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 48%, эозинофилы 1%, базофилы 0%, моноциты 13%, лимфоциты 34%. Абсолютное количество нейтрофилов $1,1 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество лимфоцитов $0,782 \times 10^9/\text{л}$. Железо сыворотки 8,7 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 89,2 мкмоль/л. Уровень тиреотропного гормона 2,3 мкМЕ/мл.

Общий анализ мочи — без особенностей. В кале выявлены цисты лямблий.

Гемотрансмиссивные инфекции — отрицательно.

Антинуклеарные антитела (скрининг к 26 антигенам) — отрицательно.

Протеинограмма: общий белок 62 г/л, альбумины 47,2%, α_1 -глобулины 8%, α_2 -глобулины 18%, β -глобулины 25%, γ -глобулины 1,8%.

Иммунограмма: CD3 (Т-лимфоциты) 88%, абсолютное количество $0,688 \times 10^9/\text{л}$, CD4 (Т-хелперы) 34%, абсолютное количество $0,266 \times 10^9/\text{л}$, CD8 (Т-цитотоксические) 42%, абсолютное количество $0,328 \times 10^9/\text{л}$, CD20 (В-лимфоциты) 4%, абсолютное количество $0,031 \times 10^9/\text{л}$, CD16 (NK-клетки) 6%, абсолютное количество $0,047 \times 10^9/\text{л}$, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) 0,81. Циркулирующие иммунные комплексы 0,019 опт.ед. Активность комплемента 77 ЕД CH50. Сывороточный IgA 0 г/л, сывороточный IgG 0,83 г/л, сывороточный IgM 0,2 г/л. Фагоцитарный показатель (*St. aureus*) 66%, абсолютное количество $0,726 \times 10^9/\text{л}$, фагоцитарное число 3,5, burst-test *E. coli* 93%, burst-test fMLP 7%.

Исходя из представленных данных, был выставлен окончательный клинический диагноз: «Общая переменная иммунная недостаточность со снижением В-лимфоцитов. Хронический бронхит. Рецидивирующий риносинусит. Гонартроз правого коленного сустава. Киста Бейкера правого коленного сустава. Лямблиоз. Анемия хронических заболеваний. Лейкопения».

По данным литературы, у 90% пациентов выявляют хронический синусит, у 70% — рецидивирующий средний отит [3]. Больные с ОВИН склонны к развитию гнойных артритов, вызываемых микоплазмами и уреоплазмами. Нередко септический артрит развивается у больных с ОВИН, уже страдающих ревматоидным артритом [9]. Больные с ОВИН, как и пациенты с другими формами дефектов гуморального иммунитета, высокочувствительны к энтеровирусам. Для пациентов с ОВИН характерна высокая частота распространения воспалительных и инфекционных кишечных заболеваний. Диа-

рея водянистого характера возникает периодически у 20% больных, причём 10% из них имеют тяжёлые формы энтеропатии типа мальабсорбции с потерей массы тела. Патология пищеварительного тракта у этих пациентов включает нодулярную лимфоидную гиперплазию, воспаление толстой кишки (язвенные колиты или болезнь Крона), лямблиоз [2, 9].

Приблизительно 20–25% больных с ОВИН имеют одно или более аутоиммунное заболевание, например аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению, аутоиммунную цитопению, ревматоидный артрит [10]. Механизм развития аутоиммунных нарушений не установлен. Большинство пациентов с ОВИН, имеющие аутоиммунные заболевания, положительно отвечают на лечение высокими дозами внутривенных Ig в сочетании с коротким курсом глюкокортикоидов.

При физикальном осмотре обращает на себя внимание лимфаденопатия. В отличие от пациентов с агаммаглобулинемией, у больных с ОВИН миндалины и лимфатические узлы остаются нормальных размеров или увеличены, приблизительно у 25% пациентов развивается спленомегалия [4]. У исследуемой пациентки аускультативно выслушивались сухие рассеянные хрипы по обоим лёгочным полям. Согласно литературным данным, 75–85% пациентов неоднократно переносят пневмонию, у 37,5–73% развиваются бронхоэктазы, у 9–15% — бронхиальная астма, неказеозные гранулематозные инфильтраты в лёгких выявляют у 5,4–22% пациентов [1].

Для постановки диагноза ОВИН принципиально значимы лабораторные показатели. Для большинства пациентов характерен низкий уровень IgA, и приблизительно у 50% больных снижено содержание IgM. Кроме того, отмечают нарушение образования специфических антител (изогемагглютининов) и/или слабый ответ на одну или несколько вакцин.

У данной больной отмечалось резкое снижение γ -глобулиновой фракции в протеинограмме — 1,8%, снижение уровня сывороточных Ig классов А и G: IgA отсутствовал, IgG 0,83 г/л (что в 2 раза и более ниже возрастной нормы по литературным данным). Суммарное количество трёх классов Ig (А, М, G) у обследуемой составило всего 1,03 г/л, тогда как, согласно критериям ESID, ОВИН диагностируют при снижении суммарных Ig в сыворотке крови ниже 3,0 г/л. Также у данной пациентки было снижено число В-лимфоцитов (CD20) до 4%, абсолютное количество составляло $0,031 \times 10^9/\text{л}$. По литературным данным, у 13% больных ОВИН содержание В-лимфоцитов — менее 3% [2].

Результаты других проведённых лабораторных исследований указывают на лямблиоз, что согласуется с литературными данными.

На основании соотношения сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови анемия у больной можно

расценивать как анемию хронических заболеваний на фоне тяжёлых рецидивирующих инфекций. Лейкопения с абсолютной нейтропенией и лимфопенией, вероятно, носит аутоиммунный характер. По данным литературы, такая картина крови является результатом аутоиммунной цитопении и описывается как один из частых синдромов ОВИН [10].

На момент установления диагноза у пациентки недостаточно исследована степень повреждения бронхов и лёгких, дыхательной недостаточности и состояние придаточных пазух носа. Кроме того, необходима детализация этиологии поражения кишечника. Для дальнейшего обследования и получения заместительной терапии препаратом Ig больная направлена на стационарное лечение.

Таким образом, относительно низкая распространённость первичных иммунодефицитов в популяции, разнообразие их клинических форм, недостаточная осведомлённость практических врачей о данной патологии, невозможность в ряде случаев проведения иммунологического обследования приводят к тому, что больные длительное время не получают патогенетической терапии. В результате формируются многочисленные хронические очаги инфекции, существенно ухудшается прогноз заболевания. В свете этого необходимо привлечь внимание врачей различных специальностей к тому, что причиной часто рецидивирующих воспалительных процессов различной локализации, плохо поддающихся адекватной традиционной терапии, могут быть изменения в иммунной системе, вплоть до врождённых, генетически обусловленных иммунодефицитов. В связи с этим требуется обязательное проведение доступных для любой клиники исследований уровня общего белка, его γ -фракции и сывороточных Ig изотипов IgG, IgA, IgM и IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ameratunga R., Woon S.-T., Giltis D. et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin // *British Society for immunology. Clinical and Experimental Immunology*. — 2013. — Vol. 174. — P. 203-211.
2. Ameratunga R., Brewerton M., Slade C. et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder // *Front. Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 1-9.
3. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2012. — Vol. 301-305. — P. 1-10.
4. Hammarstrom L., Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SigAD) and common variable immunodeficiency (CVID) // *Clin. Exp. Immunol.* — 2000. — Vol. 120. — P. 225-231.
5. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* — 2013. — Vol. 1, N 6. — P. 545-556.
6. Keller M.D., Jyonouchi S. Chipping away at a mountain: Genomic studies in Common Variable Immunodeficiency // *Autoimmun. Rev.* — 2013. — Vol. 12, N 6. — P. 687-689.
7. Kumar Y., Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 9, N 10. — P. 959-977.
8. Pandolfi F., Milito C., Conti V. et al. Common variable immunodeficiency — new insight into the pathogenesis and the quest for a workable classification // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2013. — Vol. 27, N 2. — P. 285-289.
9. Prasse A., Kayser G., Warnatz K. Common variable immunodeficiency — associated granulomatous and interstitial lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2013. — Vol. 19, N 5. — P. 503-509.
10. Xiao X., Miao Q., Chang C. et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — Vol. 13, N 8. — P. 858-864.
11. Yazdani R., Hakemi M.G., Sherkat R. et al. Genetic defects and the role of helper T-cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency // *Adv. Biomed. Res.* — 2014. — Vol. 3, N 2. — P. 1-6.