

Роль тонкой кишки в патогенезе общей вариабельной иммунной недостаточности

Л.М. КРУМС, А.И. ПАРФЕНОВ, Р.Б. ГУДКОВА, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены результаты обследования 32 больных общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) с вовлечением в патологический процесс органов пищеварения. Показаны особенности клинической картины, содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови, морфологической структуры слизистой оболочки и тонкой кишки, а также лечения. Особое внимание уделено тонкой кишке в патогенезе ОВИН.

Ключевые слова: иммуноглобулины, узелковая лимфоидная гиперплазия, плазматические клетки, гипогаммаглобулинемическая спру.

The role of small intestine in pathogenesis of common variable immune deficiency

L.M. KRUMS, A.I. PARFENOV, R.B. GUDKOVA, S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow Department Healthcare, Moscow, Russia

Abstract

The article presents the results of examination of 32 patients with common variable immune deficiency (barn) with involvement in the pathological process of the digestive system. The features of the clinical picture, the content of immunoglobulins in the blood serum, morphological structure of the mucosa and small intestine as well as treatment. Special attention is paid to the small intestine in the pathogenesis of the barn.

Keywords: immunoglobulins, nodular lymphoid hyperplasia, plasma cells, hypogammaglobulinemia sprue.

Ат – антитела

БСА – бычий сывороточный альбумин

ИРБ – избыточный рост бактерий

ОВА – овалбумин

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

СНВ – синдром нарушенного всасывания

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

УЛГ – узелковая лимфоидная гиперплазия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ICOS – индуцируемая костимулирующая молекула

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) – это группа заболеваний, характеризующихся дефектом синтеза антител. Распространенность ОВИН варьирует от 1 : 25 000 до 1 : 200 000. Соотношение полов одинаковое. Молекулярный дефект у большинства больных неизвестен, однако имеются семейные случаи ОВИН, что позволяет предположить, что это заболевание может быть последствием мутации одного гена.

В основе ОВИН лежат дефицит иммунной системы, дефекты антителообразования и функции В-лимфоцитов. Многочисленные исследования генетических основ ОВИН привели к выявлению дефекта в группе мутации гена индуцируемой костимулирующей молекулы (ICOS), находящейся на длинном плече 2-й хромосомы. ICOS экспрессируется активированными Т-лимфоцитами [1, 2]. Его взаимодействие с лигандом на В-лимфоцитах необходимо для поздней дифференцировки В-лимфоцитов и образования В-клеток памяти. На данный момент ОВИН отнесен экспертами ВОЗ в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением продукции антител [1, 3]. Таким образом, ОВИН – хроническое заболевание, характеризующееся нарушением продукции иммуноглобулинов всех классов и выработки антител (Ат) [3–5].

Клинически ОВИН проявляется рецидивирующими очаговыми инфекциями (хронический бронхит, пневмонии, синуситы, отиты, пиелонефриты и т. д.) [6–8]. У большинства больных имеются нарушения функций кишечника [4, 5]. Первые симптомы ОВИН могут появиться в любом возрасте, нередко в раннем детском, подростковом возрасте, но чаще в возрасте 20–40 лет [7, 9]. Наиболее частыми проявлениями ОВИН являются пневмонии. Они часто сопр-

вождаются образованием бронхоэктазов и имеют тенденцию к хронизации. Отмечается склонность к артритам. Помимо инфекционных поражений легких, у пациентов с ОВИН может развиваться саркоидоз [10]. Наблюдаются и аутоиммунные заболевания, которые протекают тяжело [11]. Иногда именно аутоиммунные поражения служат первыми клиническими проявлениями (язвенный колит, болезнь Крона, системная красная волчанка, пернициозная анемия). У больных ОВИН повышен риск возникновения злокачественных новообразований, лимфопролиферативных заболеваний [3, 4].

Цель нашего исследования – изучение роли тонкой кишки в патогенезе ОВИН.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 32 больных ОВИН, из них 25 мужчин и 7 женщин, поступивших в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии в период с 1987 по 2016 г. для обследования в связи с нарушением функций кишечника. Возраст больных был от 17 до 60 лет. У 11 из них заболевание началось в детском возрасте, у остальных – после 20 лет.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM и IgG) в сыворотке крови у больных исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Секреторный IgA, антитела к бычьему сывороточному альбумину (Ат к БСА) и овалбумину (Ат к ОВА) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELAISE) с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Диагностика избыточного роста бактерий

(ИРБ) проводилась дыхательным водородным тестом с помощью газового анализатора «H2 Мисго» (норма $\leq 20 \cdot 10^{-6}$ ppm). При проведении дыхательного водородного теста применяется нагрузка лактулозой. Брожение лактулозы и выделение водорода происходит только в толстой кишке через 1,5 ч после нагрузки. Появление раннего пика водорода – продукта бактериального брожения – свидетельствует о бактериальном росте в тонкой кишке [4, 6].

Всем больным выполняли колоноскопию с ретроградной илеоскопией и биопсией слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела подвздошной кишки, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с морфологическим исследованием биоптатов, полученных из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки.

Математическую обработку проводили в соответствии с аналитическим подходом квантильного анализа. Определялись медиана, средние значения и среднеквадратичные отклонения, процентилю. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками применяли Т-критерий Манна–Уитни. В качестве контроля показателей использованы значения иммунологического обследования 10 здоровых лиц той же возрастной группы. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая картина у наблюдаемых нами больных характеризовалась хронической рецидивирующей диареей, тяжелым синдромом нарушенного всасывания (СНВ), хроническими бронхолегочными и другими заболеваниями, вызываемыми бактериальной инфекцией (синуситы, отиты, аднекситы, пиелонефрит).

Как видно из **табл. 1**, у всех больных имелись хронические очаговые инфекции и диарея, сочетающаяся с полифекацией и стеатореей, более или менее выраженный дефицит массы тела и другие симптомы, свойственные СНВ, который у 30 из 32 больных был 2-й или 3-й степени тяжести. На это указывали признаки гиповитаминозов, водно-электролитные нарушения, гипопроотеинемия и гипопроотеинемические отеки, свойственные 3-й степени тяжести СНВ.

Изменения гуморального иммунитета характеризовались снижением уровня IgA, IgM, IgG и секреторного IgA, а также выработки антител к белковым компонентам: БСА и ОВА (**табл. 2**).

В **табл. 2** показаны средние уровни иммуноглобулинов у больных в сравнении с показателями здоровых лиц (контрольная группа). При ОВИН снижена их концентрация: IgG составлял $5,84 \pm 0,3$ г/л (контроль – $12,84 \pm 0,31$ г/л), IgM – $0,62 \pm 0,2$ г/л (контроль – $1,12 \pm 0,07$ г/л), IgA – $1,21 \pm 0,7$ г/л (контроль – $2,07 \pm 0,15$ г/л). Обращает на себя внимание снижение уровня секреторного IgA. Средние значения составляли $0,87 \pm 0,1$ г/л (контроль – $1,39 \pm 0,5$ г/л). Секреторный IgA является основным барьером против роста микроорганизмов и развития паразитарных инвазий в тонкой кишке. Наличие бактериальной контаминации тонкой киш-

Таблица 1. Клинические симптомы и синдромы у больных ОВИН (n=32)

Симптомы, синдромы	Число больных абс.	%
Очаговые инфекции	32	100,0
Хроническая диарея	32	100,0
Полифекалия, стеаторея	20	62,5
Дефицит массы тела	25	78,1
Симптомы гиповитаминоза	31	96,8
Гипопроотеинемия	18	56,2
Отеки	14	43,7
Анемия	18	56,2
Симптомы дефицита калия	18	56,2
Симптомы дефицита кальция	18	56,2
СНВ:		
1-й степени тяжести	2	6,2
2-й степени тяжести	12	37,5
3-й степени тяжести	18	56,2

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета у обследованных больных ОВИН

Показатель	Больные ОВИН	Контрольная группа	p
Концентрация IgG, г/л	$5,84 \pm 0,3$	$12,84 \pm 0,31$	0,012*
Концентрация IgA, г/л	$1,21 \pm 0,7$	$2,07 \pm 0,15$	0,04*
Концентрация IgM, г/л	$0,62 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,07$	0,031*
Концентрация секреторного IgA, г/л	$0,87 \pm 0,1$	$1,39 \pm 0,5$	0,23
Ат к ОВА, МЕ/мл	$2,16 \pm 0,3$	$4,35 \pm 0,3$	0,04*
Ат к БСА, МЕ/мл	$1,78 \pm 0,08$	$3,98 \pm 0,4$	0,02*

Примечание. p – уровень значимости; * – статистически значимые различия с группой контроля ($p \leq 0,05$).

ки доказано нами с помощью дыхательного водородного теста. При проведении водородного теста подъем H_2 отмечался уже через 20 мин, а пик – через 40 мин. Наряду с бактериальным обсеменением тонкой кишки наблюдается развитие паразитарной инвазии, наиболее часто – лямблиоза.

Морфологическое исследование биоптатов СОТК показало укорочение и деформацию ворсин (**рис. 1, а; см. на цветной вклейке**), резкое снижение количества или полное отсутствие плазматических клеток (**рис. 1, б; см. на цветной вклейке**), вырабатывающих иммуноглобулины. В собственной пластинке отмечено значительное увеличение количества В-лимфоцитов – предшественников плазматических клеток. В-лимфоциты скапливались в виде лимфоидных гранул, образующих узелковую лимфоидную гиперплазию, определяемую при эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях (**рис. 2, см. на цветной вклейке**).

На **рис. 2** представлено эндоскопическое изображение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, при котором определяются множественные мелкие полиповидные

Сведения об авторах:

Крумс Лариса Михайловна – д.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отделом патологии кишечника; тел: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru

Таблица 3. Признаки, имевшие ключевое значение в диагностике ОВИН

1. Рецидивирующие хронические воспалительные и вирусные заболевания: хронический бронхит, пневмония, отит, синусит, гайморит, пиелонефрит и т. д.
2. Снижение в сыворотке крови иммуноглобулинов всех классов
3. Уменьшение или полное отсутствие плазматических клеток в собственной пластинке СОТК
4. УЛГ СОТК, выявляемая при эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях
5. Хроническая диарея
6. СНВ
7. ИРБ в тонкой кишке
8. Рецидивирующий лямблиоз

образования, тесно сливающиеся между собой, – узелковая лимфоидная гиперплазия (УЛГ).

Диагностика. В табл. 3 представлены ключевые клинические и лабораторно-инструментальные признаки, которые служили основой для диагностики ОВИН у наблюдаемых нами больных

Лечение. Основным методом лечения обследованных больных являлось ежемесячное внутривенное введение человеческого гамма-глобулина из расчета 400–600 мг/кг массы тела [12, 13]. Одновременно в случае обострения сопутствующих воспалительных заболеваний проводилась терапия антибиотиками. С целью подавления роста кишечных микроорганизмов в тонкой кишке назначались антибактериальные препараты: метронидазол по 0,5 г 3 раза в день или кишечные антисептики: интетрикс 4 капсулы в день. Курс лечения антибактериальными препаратами – 7–10 дней. При лямблиозе применялись тинидазол по 0,2 г в день в течение 3 дней или макмирор по 200 мг 2 раза в день – 7 дней.

После антибактериальных препаратов назначались вторные курсы пробиотиков: бактисубтил 2 капсулы 2 раза в день (2 нед), затем бифидумбактерин, линекс на 1–1,5 мес. В периоды обострения диареи назначали ферментные препараты: креон, мезим-форте; адсорбенты, вяжущие препараты: белая глина, карбонат кальция по 1,0 г, дерматол 0,5 г по 1 порошку 3 раза в день перед едой или смекта 3 г 3 раза в день за 15–20 мин до еды в виде болтушки [4, 5].

При тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления и ликвидации гемодинамических нарушений применялся препарат цельного белка – альбумин: в зависимости от тяжести нарушений белкового обмена – от 3 до 5 вливаний 10% альбумина по 100 мл. При гипопроteinемии использовалось переливание смесей чистых аминокислот: аминоклазма, аминокстера, аминокстера-гепа по 500 мл через день 5–7 вливаний; назначали препараты для энтерального питания: пептамен, модулен, нутридринк. С целью лучшего усвоения белка назначался ретаболил по 100 мг 1 раз в 10 дней в/м. Для коррекции водно-электролитных нарушений вводились препараты калия и кальция: хлористый калий 4% – 20 мл, или панангин 20 мл, глюконат кальция 10% – 20 мл в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и 5% раствора глюкозы ежедневно внутривенно капельно в течение 2 нед. При метаболическом ацидозе дополнительно вводили бикарбонат натрия 4% – 200 мл. Одновременно назначались витамины группы В, витамин С, никотиновая кислота и жирорастворимые витамины – А, D, К и Е.

Курс витаминов проводился парентерально в/м в следующей дозировке: витамин В₁₂ – 200–400 мкг, В₁, В₆ – по 50 мг, витамин С – 100 мг, витамин РР – 10–30 мг. Схема применения: 1-й день – витамин В₁₂ и С, 2-й день – В₆, 3-й день – В₁; витамин РР – ежедневно. При выраженной анемии применялся препарат Феррум-лек в/м по 2,0 мл ежедневно. В дальнейшем назначали препараты железа пролонгированного действия внутрь (фенюльс, сорбифер по 1–2 таблетки в день) до полной нормализации гемоглобина и содержания железа сыворотки крови [4, 5].

Результаты лечения. К концу курса терапии у всех больных наступало улучшение самочувствия: нормализовался стул, улучшался аппетит, больные прибавляли в весе, нормализовались лабораторные показатели. Однако уровень иммуноглобулинов оставался сниженным. Поэтому для дальнейшего наблюдения больных направляли в Институт иммунологии (ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии).

Обсуждение

В основе патогенеза ОВИН лежит дефект иммуногенетических факторов. Однако молекулярные расстройства у большинства больных остаются неизвестными до настоящего времени и служат предметом дальнейших исследований [1, 3, 9]. Изменения органов пищеварения рассматриваются большинством авторов как симптомы заболевания. Вместе с тем в сложной цепи патогенеза ОВИН функциональные нарушения кишечника занимают определенное место. Под влиянием основных иммуногенетических факторов в собственной пластинке СОТК нарушается дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки. Последние вырабатывают иммуноглобулины всех классов и секреторный IgA. Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов приводит к уменьшению числа или даже полному отсутствию плазматических клеток, следствием чего является расстройство гуморального иммунитета со снижением выработки иммуноглобулинов и Ат. Нарушения защиты СОТК являются причиной основных клинических проявлений ОВИН – рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций. Дефицит секреторного IgA, барьера на пути размножения в проксимальных петлях тонкой кишки различных микроорганизмов и развития паразитарных инвазий приводит к бактериальной контаминации тонкой кишки, лямблиозу, что является причиной упорной диареи [4, 5, 7]. Под влиянием кишечных микроорганизмов, анаэробов, происходит преждевременная деконъюгация желчных кислот в тощей кишке. Образующиеся вторичные желчные кислоты, особенно литохолевая, обладают повреждающим действием на СОТК. При развитии лямблиоза паразиты внедряются в щеточную кайму энтероцитов и нарушают процесс мембранного пищеварения, что приводит к развитию тяжелого СНВ. Роль функциональных нарушений тонкой кишки в патогенезе ОВИН представлена на рис. 3 (см. на цветной вклейке).

Заключение

Дефект в иммунной системе является пусковым механизмом, вызывающим вовлечение тонкой кишки в патогенез ОВИН. Нарушается процесс трансформации В-лимфоцитов в СОТК в плазматические клетки. Отсутствие или значительное уменьшение числа плазматических клеток приводит к снижению продукции иммуноглобулинов всех классов (IgA, IgM, IgG, секреторного IgA), что является причиной рецидивирующих очаговых инфекций, хронической диареи, синдрома нарушенного всасывания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: Учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013 [Khaitov RM. *Immunologiya: struktura i funktsii immunnoi sistemy: uchebnoe posobie* [Immunology: structure and function of the immune system: a tutorial]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.)].
2. Латышева Т.В., Седикова Н.Х., Латышева Е.А., Дмитриева А.В., Юренкова А.В. Первичные иммунодефициты у взрослых. Проблемы диагностики, лечения. Опыт применения препарата внутривенного иммуноглобулина интратека. *Российский аллергологический журнал*. 2011;(6):58-67 [Latysheva TV, Sedikova NKh, Latysheva EA, Dmitrieva AV, Yurenkova AV. Primary immunodeficiencies in adults. Problems of diagnosis, treatment. The experience with the drug of intravenous immunoglobulin intratech. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal = Russian Allergological Journal*. 2011;(6):58-67 (In Russ.)].
3. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(6):73-7 [Latysheva EA. Primary immunodeficiency: the state of the problem today. JMF-centers in Russia. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(6):73-7 (In Russ.)].
4. Парфенов А.И. Энтерология. Москва; 2009. 880 с. [Parfenov AI. *Enterologiya* [Enterology. Moscow; 2009. 880 p. (In Russ.)].
5. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки. Москва; 2014. С. 97 [Krums LM, Sabelnikova EA. *Hronicheskie bolezni tonkoi kishki* [Chronic disease of the small intestine. Moscow; 2014. P. 97 (In Russ.)].
6. Wei Lü, Zheng-Yin Liu, Tai-Sheng Li. Common variable immunodeficiency: report of 12 cases and revive of literature. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008;47(5):378-81 (In Chin.)].
7. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1547-54.
8. Pan-Hammarström Q, Salzer U, Du L, et al. Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet*. 2007;39:429-30. doi: 10.1038/ng0407-42
9. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jul-Aug;27(4):260-5. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3899
10. Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C, et al. Granulomatous disease: Distinguishing primary antibody disease from sarcoidosis. *Clin Immunol*. 2008;128:18-22. doi: 10.1016/j.clim.2008.03.510
11. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008;28:42-5.
12. Латышева Е.А., Латышева Т.В. Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(1):26-30 [Latysheva EA, Latysheva TV. The use of intravenous immunoglobulins in clinical practice. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(1):26-30 (In Russ.)].
13. Пинегин Б.В., Латышева Т.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов. *Лечащий врач*. 2001;(3):48-50 [Pinegin BV, Latysheva TV. Immunodeficiency: possible applications of immunomodulators. *Lechashchii Vrach*. 2001;(3):48-50 (In Russ.)].

Поступила 20.06.17