

УДК 616 –097–008.64-079

© Коллектив авторов, 2012.

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЛУЧАЯ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко, И.С. Прилуцкая, Н.И. Присташ**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

### CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF A CASE OF COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

**A.S. Prilutsky, K.Y. Tkachenko, I. A. Prilutskaya, N. I. Prystash**

#### SUMMARY

Common variable immunodeficiency (CVID) is one of the most common primary immunodeficiency diseases and it is characterized by impaired production of serum immunoglobulins IgG, IgM, IgA and specific antibodies. This work describes clinical and laboratory features of a CVID case we detected.

### КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИПАДКУ ЗАГАЛЬНОЇ ВАРИАБЕЛЬНОЇ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**О.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко, И.О. Прилуцкая, Н.И. Присташ**

#### РЕЗЮМЕ

Загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН) є одним із найбільш розповсюджених первинних імунodefіцитів та характеризується порушенням продукції сироваткових імунoglobulinів IgG, IgM, IgA, а також специфічних антитіл. Стаття містить опис ряду клінічних та лабораторних особливостей виявленого нами випадку ЗВІН.

**Ключевые слова:** иммунитет, иммунная недостаточность, клинические и лабораторные особенности.

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) является гетерогенным, полисиндромным заболеванием, развивающимся на фоне несостоятельности антителпродуцирующей функции В-клеточного звена иммунитета, в связи с чем наблюдается выраженное снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, а также нарушение продукции специфических антител[1]. Кроме того, ряд авторов указывают на заинтересованность в развитии ОВИН дефектов Т-клеточной иммунорегуляции[1]. ОВИН характеризуется высокой частотой встречаемости в популяции (5:1000 000 – 100:1000 000) [2,3], не имеет гендерных различий, и отличается поздней манифестацией, как правило, во вторую-третью декаду жизни[4,5]. Наиболее частыми клиническими проявлениями данной патологии являются часто рецидивирующие синопульмональные инфекции, преимущественно бактериальной этиологии (H.Influenzae, Str. pneumoniae, Mycoplasmaspp)[6], также характерно развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, различных аутоиммунных реакций, спленомегалии, гранулематозных и опухолевых процессов[6,7]. В настоящее время этиология и патогенез ОВИН остаются не до конца изученными. Среди основных генов, дефекты которых участвуют в развитии ОВИН, принято выделять следующие: рецессивные гены, детерминирующие формирование 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, дупликации)[7]. Среди всех существующих классификаций ОВИН наиболее универсальной, основанной как на патогенетических механизмах, так и на разнообразии клинических проявлений патологии, является классификация Европейского общества по изучению иммунодефицитов. Согласно результатам проточной цитометрии выделяют два типа ОВИН: тип А (В-), недифференцированный, при котором определяется менее 1% циркулирующих В-лимфоцитов; тип В (В+), при котором определяется более 1% циркулирующих В-лимфоцитов. Внутри В типа выделяются субклассы а и b, а субкласс b, в свою очередь, делится на субклассы i и ii. Данное разделение основано на уровнях экспрессии кластеров дифференцировки CD21<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>, и CD38<sup>+</sup> и соответствующем им риске развития спленомегалии, гранулематозной болезни и лимфоаденопатии[8,9,10].

В связи с широкой распространённостью, а также разнообразием и выраженной тяжестью клинических проявлений данной патологии, своевременная диагностика является первоочередным мероприятием в профилактике ранней инвалидизации и смертности пациентов с ОВИН. Учитывая недостаточную осведомлённость в особенностях данной проблематики врачей общей практики, ниже мы приводим описание выявленного нами случая ОВИН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы исследовали клинико-лабораторные особенности течения ОВИН у мужчины 43-х лет. Срок наблюдения за пациентом составил 1,5 года; все проведенные при этом клинические, лабораторные, а также инструментальные исследования соответствовали утверждённым методикам.

Помимо проведения общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и микроскопического исследования мокроты, мы исследовали ряд показателей иммунного статуса пациента. Была выполнена оценка содержания в плазме крови IgG, IgA, IgM методом иммунодиффузии, а также уровней экспрессии дифференцировочных антигенов мононуклеаров (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) реакцией иммунофлюоресценции.

Концентрацию общего IgE, C3, C4 компонентов комплемента определяли с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Укрмед-Дон» (Донецк, Украина). Также исследовались уровни антител классов G, M, A к липополисахариду бактериальной стенки, к *Candida Albicans*, к *Streptococcus pneumoniae*, к *Staphylococcus aureus*. Кроме того, были установлены концентрации секреторного IgA слюны и секреторного IgA сыворотки крови, а также субклассов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ4, ИЛ8, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), уровень СРБ исследовались как в острую фазу процесса, так и вне обострения. Также определялись маркеры вирусных гепатитов, антитела к ВИЧ в крови. Были выполнены УЗИ органов брюшной полости, радиоизотопная скintiграфия печени и селезёнки, обзорная рентгенография и спиральная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент родился первым ребёнком в семье, в росте и развитии не отставал от сверстников. Прививки выполнялись соответственно возрасту, без поствакцинальных осложнений. Туберкулиновые пробы отрицательные. Семейный и аллергологический анамнез не отягощены. В 13 лет перенёс вирусный гепатит А.

С 30-летнего возраста наблюдался у гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита, с 36 лет – хронического энтероколита.

Спустя год, в возрасте 37 лет был прооперирован по поводу правосторонней гинекомастии. В этом же возрасте был выставлен диагноз В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, по поводу которой прошёл успешный курс терапии.

Жалобы со стороны респираторного тракта выражались в частых острых вирусных и бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, с 30 лет страдал хроническим гайморитом. В 38-летнем возрасте, на фоне учащавшихся эпизодов ОРВИ, произошло прогрессивное ухудшение общего состояния, подъём температуры тела до фебрильных значений.

Впервые развился эпизод верхнедолевой полисегментарной правосторонней плевропневмонии, сопровождавшийся выраженными болями в грудной клетке, кровохарканьем. Находился на стационарном лечении в течение полутора месяцев, был выписан в состоянии клинической ремиссии. В 40 лет перенёс грипп с трахеобронхитом, при этом рентгенологическая картина лёгких была без изменений. Периодически возникали эпизоды артралгий, повышения температуры тела, удерживающиеся до трёх дней. Повторная госпитализация по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии состоялась в возрасте 41-го года. Течение пневмонии отличалось особой тяжестью, сопровождалось выраженными ознобами и потливостью. Проведённая СКТ ОГК подтвердила наличие двусторонних очагов деструкции в лёгких, лимфоаденопатии средостеня. Консультирован фтизиатром, диагноз туберкулёза исключён. Получал антибиотикотерапию, позитивный эффект которой был непродолжителен, течение пневмонии приняло затяжной, часто рецидивирующий характер, развилось ряд осложнений в виде гнойного эндобронхита, экссудативного плеврита. Пациенту было предложено выполнение резекции лёгкого.

При поступлении в Центр клинической иммунологии, аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького больной Д. находился в тяжёлом состоянии. Предъявлял жалобы на выраженную инспираторную одышку, малопродуктивный кашель с отделением гнойно-слизистой мокроты. Температура тела была равна 37,7 °С, дыхание учащённое до 22 в минуту, пульс – 108 ударов в минуту, АД – 100/60 мм.рт.ст. Кожа и видимые слизистые бледные, субиктеричные. Аускультативно в лёгких везикулярное дыхание с жёстким оттенком, ослабленное в нижнебоковых отделах слева, там же выслушивается крепитация. Тоны сердца ритмичные, приглушенные.

При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастральной области, правом подреберье и вокруг пупка. Печень на 4см выступает из-под края рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул неоформленный до 3-х раз в сутки, с примесью слизи. Мочеиспускание не нарушено.

При оценке данных лабораторных исследований было установлено наличие анемии лёгкой степени, снижение уровня С3-компонента комплемента до 0,68 г/л. С4-компонент определялся в пределах допустимых норм на уровне 0,11 г/л.

Микроскопия мокроты показала наличие лейкоцитов и эритроцитов во всем поле зрения, микобактерии туберкулёза не обнаружены.

Уровни провоспалительных цитокинов были повышены в острый период и находились в пределах допустимых норм вне обострения (рис. 1).

Было зафиксировано снижение содержания всех основных классов иммуноглобулинов (IgA-0,06 г/л,

IgG-1,29 г/л, IgM-0,15 г/л), субклассов IgG (G1-0,72 г/л, G2-0,28 г/л, G3-0,13 г/л, G4-0,11 г/л), а также секреторных IgA слюны и сыворотки крови (27,40 мг/л и 0,18 мг/л соответственно). Также было зафиксировано снижение (небольшое) процентного содержания CD20<sup>+</sup>. Показатели уровней специфических иммуно-

глобулинов к липополисахариду бактериальной стенки, к *Candida Albicans*, к *Streptococcus pneumoniae*, и к *Staphylococcus aureus* находились вне диагностически значимых пределов. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные, антитела к ВИЧ отрицательные.

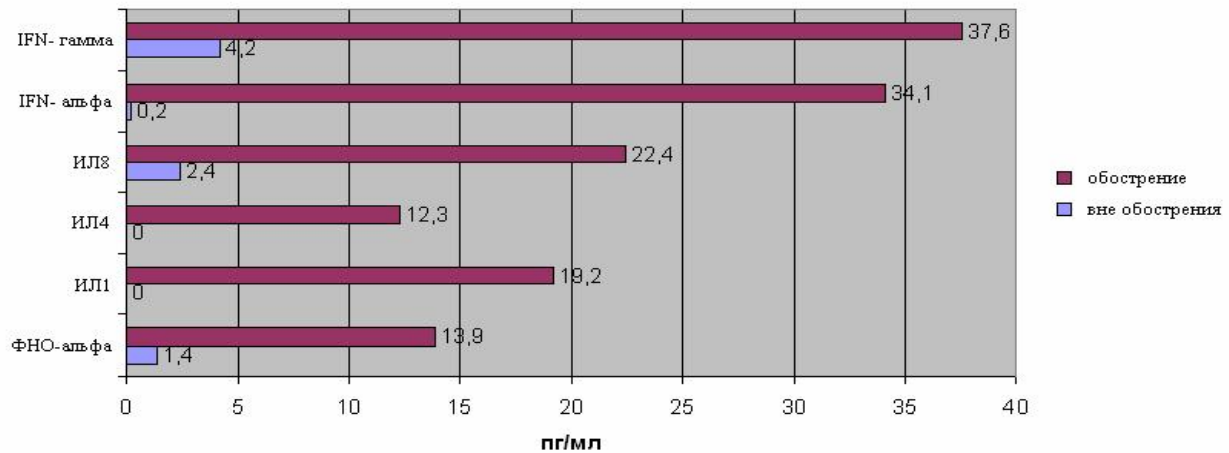


Рис. 1. Уровни провоспалительных цитокинов в зависимости от наличия обострения процесса.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, имелись эхопризнаки хронического гепатита, хронического холецистита, умеренной спленомегалии.

Проведение радиоизотопной скинтиграфии выявило повышение активности ретикулоэндотелиальной системы селезенки. По данным СКТ ОГК на ак-

сиальных срезах и мультипланарных реконструкциях определяется субтотальная консолидация лёгочной ткани нижней доли левого лёгкого. Консолидированная паренхима негомогенно окрашивается при внутривенном контрастировании за счёт участков сниженной плотности. КТ-признаки деструктивной пневмонии (рис.2).

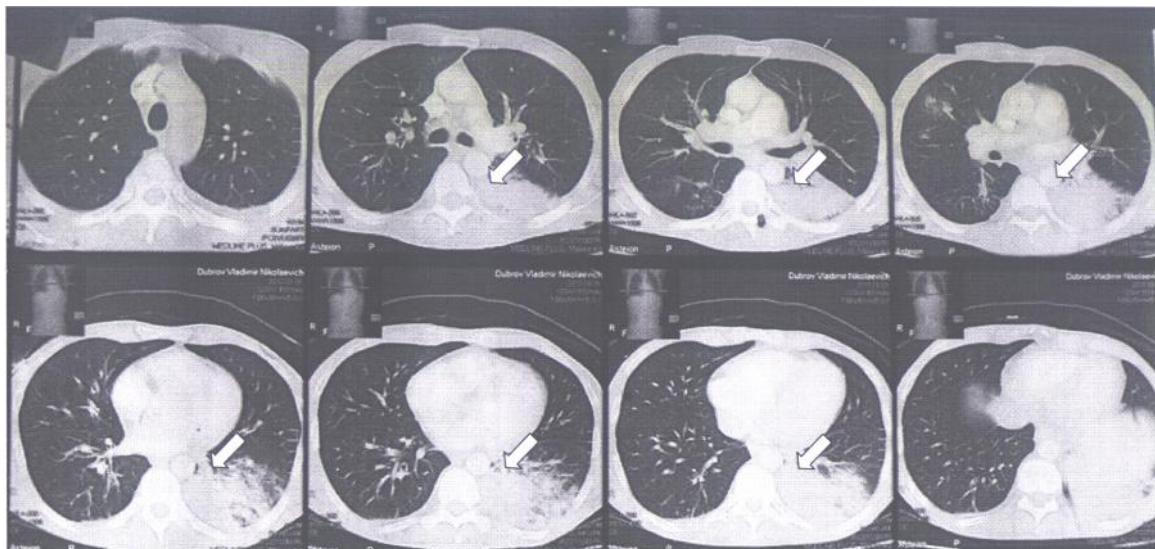


Рисунок 2. Данные спиральной компьютерной томографии больного Д.

( ↓ ↓ – консолидация паренхимы лёгкого с негомогенным окрашиванием).

Больному Д. был назначен внутривенный иммуноглобулин, антибактериальная терапия. На фоне назначенной заместительной терапии удалось добиться стойкой клинической и рентгенологической ремиссии, лёгкое было сохранено. Таким образом, нами

выявлен пациент, симптомокомплекс которого обусловлен наличием ОВИН. Характерными чертами данной патологии явилась поздняя манифестация заболевания [4,5,6], превалирование в клинической картине часто рецидивирующих инфекций респиратор-

ного тракта, а именно наличие хронического гайморита, и затяжных, тяжело протекающих пневмоний [6, 11]. Следует отметить, что возникновение первых симптомов заболевания именно со стороны дыхательной системы развивается у большинства больных [4]. Отсутствие семейного анамнеза также достаточно типично при ОВИН, таковой прослеживается только в 10-25% случаев [2]. Важно отметить наличие у данного пациента хронического гастроэнтероколита, хронической диареи, хронического гепатита, поскольку известно, что осложнения со стороны гастроинтестинального тракта развиваются у 20% больных ОВИН [6], при этом наиболее часто регистрируются хронический гастроэнтероколит и диарея, а хронический гепатит наблюдается только у 2% обследованных [6]. Обращает на себя внимание наличие у больного спленомегалии, которая встречается в одной трети случаев ОВИН [6, 7]. В то же время развитие  $V_{12}$ -дефицитной анемии менее характерно для данной патологии [12, 13], и явно уступает таким осложнениям со стороны кроветворной системы, как аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения, регистрирующимся с частотой 5-8% [7]. В целом аутоиммунные осложнения весьма типичны для ОВИН, иррадируются примерно у одной четверти пациентов [5]. Среди других осложнений заболевания у пациента имелась лимфоаденопатия средостеня, которую можно отнести к типичной для ОВИН неопухолевой лимфопролиферативной патологии [6]. Также имела место гинекомастия, развитие которой не свойственно данному заболеванию.

Кроме характерной клинической картины, имело место лабораторное подтверждение диагноза: стойкое снижение уровня IgG больше 2-х SDs (стандартных отклонений от возрастной нормы), значительное снижение сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgA. Наряду с этими, наиболее значимыми лабораторными критериями ОВИН [5, 14], также были снижены субклассы IgG, секреторные IgA слюны и сыворотки. Отсутствие в плазме крови диагностически значимых титров антител к липополисахаридам бактериальной стенки, к *Candida Albicans*, к *Streptococcus pneumoniae*, и к *Staphylococcus aureus* свидетельствовало в пользу угнетения функции специфического антителообразования. Необходимо отметить, что снижение продукции специфических антител также является одним из основных лабораторных критериев данной патологии [14]. Обращает на себя внимание то, что при выраженном угнетении выработки всех классов иммуноглобулинов продукция провоспалительных цитокинов в ответ на обострение процесса происходила на адекватном уровне. Кроме того, было зарегистрировано снижение процентного содержания субпопуляций  $CD20^+$ , однако не резкое, как при болезни Брутона. Важно сказать, что вторичный характер иммунодефицита был

исключён как анамнестически, так и лабораторно (ИФА ВИЧ – отрицательный). В пользу правильности поставленного диагноза также свидетельствовал явный положительный эффект заместительной терапии препаратами иммуноглобулина.

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, диагноз ОВИН был подтверждён клинически (поздний дебют заболевания, наличие часто рецидивирующих респираторных инфекций, а именно, пневмоний, осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта, таких как хронический гастроэнтероколит, спленомегалии, лимфоаденопатии и др.) и лабораторно (снижение содержания сывороточных IgG больше 2-х SDs, выраженное снижение уровней IgM и IgA, нарушение продукции специфических антител, исключение вторичного характера иммунодефицита).

2. На фоне выраженного угнетения антителообразования, продукция провоспалительных цитокинов в острую фазу патологического процесса нарушена не была.

3. Заместительная терапия ОВИН внутривенным иммуноглобулином доказала свою эффективность не только в начальном периоде, но и на поздней стадии заболевания, и выступила паритетной альтернативой хирургическому лечению.

#### 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. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients/ C. Cunningham-Rundles, C. Bodian // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 92. – P. 34-48.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Common variable immunodeficiency: how many diseases?/ G.P. Spickett, J. Farrant, M.E. North [et al.] // *Immunol Today*. – 1997. – Vol. 18. – P. 325-328.