

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ РЕГИСТР ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ И ОПИСАНИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Карзакова Л.М.¹, Мучукова О.М.^{1,2}, Луткова Т.С.¹, Кудряшов С.И.¹,
Журавлева Н.В.¹, Ухтерова Н.Д.¹, Гаврилова Э.С.¹, Сидоров И.А.³,
Одинцова А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

² БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

³ БУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Резюме. В последние годы первичные иммунодефициты из разряда редко встречающихся заболеваний переходят в число заболеваний, с которыми может встретиться врач любой специальности. Первый случай первичных иммунодефицитных заболеваний (ПИДЗ) был выявлен в Чувашии в 1993 г. С тех пор на кафедре внутренних болезней с курсом клинической иммунологии Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова ведется регистрация всех диагностированных в регионе случаев ПИДЗ с внесением их в Республиканский регистр ПИДЗ. Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологических показателей, клинико-лабораторных проявлений ПИДЗ на территории Чувашии. Материалом исследования служили данные о больных, полученные в ходе ретроспективного анализа 85 историй болезни больных ПИДЗ, находившихся на стационарном лечении в различных отделениях БУ «Республиканская клиническая больница» и БУ «Городская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2000-2019 гг., а также 49 амбулаторных карт пациентов, включенных в региональный регистр ПИДЗ. Диагностику различных форм ПИДЗ осуществляли в соответствии с критериями, разработанными Европейским Обществом по имму-

Адрес для переписки:

Карзакова Луиза Михайловна
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова»
428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары,
Московский пр., 15.
Тел.: 8 (903) 358-82-89.
E-mail: luizak58@mail.ru

Address for correspondence:

Karzakova Louise M.
I. Ulyanov Chuvash State University
428015, Russian Federation, Chuvash Republic, Cheboksary,
Moskovsky ave., 15.
Phone: 7 (903) 358-82-89.
E-mail: luizak58@mail.ru

Образец цитирования:

Л.М. Карзакова, О.М. Мучукова, Т.С. Луткова,
С.И. Кудряшов, Н.В. Журавлева, Н.Д. Ухтерова,
Э.С. Гаврилова, И.А. Сидоров, А.В. Одинцова
«Республиканский Регистр первичных
иммунодефицитов в Чувашской Республике и описание
нарушения поствакцинального иммунитета у
беременной пациентки с общей вариабельной иммунной
недостаточностью» // Медицинская иммунология,
2021. Т. 23, № 2. С. 353-368.
doi: 10.15789/1563-0625-RRO-2148

© Карзакова Л.М. и соавт., 2021

For citation:

L.M. Karzakova, O.M. Muchukova, T.S. Lutkova,
S.I. Kudryashov, N.V. Zhuravleva, N.D. Ukhterova,
E.S. Gavrilova, I.A. Sidorov, A.V. Odintsova "Republican
Registry of primary immune deficiencies in the Chuvash
Republic and description of postvaccinal immunity disorders in
a pregnant patient with common variable immune deficiency",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2021, Vol. 23, no. 2, pp. 353-368.
doi: 10.15789/1563-0625-RRO-2148

DOI: 10.15789/1563-0625-RRO-2148

нодефицитам и Панамериканской группой по иммунодефицитам (1999). Результаты исследования показали, что частота распространенности ПИДЗ в регионе составляет 3,4:100 000. Заболеваемость наиболее распространенной формы ПИДЗ в регионе – общей варибельной иммунной недостаточности (ОВИН) – составила 1,58 на 100 000 населения. Средний возраст на момент постановки диагноза ОВИН у больных Чувашии равнялся $30,4 \pm 16,1$ годам, возраст дебюта ОВИН – $11,3 \pm 15,0$ годам. Задержка постановки диагноза с момента клинической манифестации ОВИН составила в регионе в среднем 17,9 лет. На момент выставления диагноза ОВИН у больных обнаруживалось выраженное снижение уровней иммуноглобулинов 3-х или 2-х классов (IgG и IgA) и содержания в периферической крови Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$). Показатель распространенности селективного дефицита IgA, проявляющегося клинически, составил 0,83 на 100 000 населения региона, частота встречаемости бессимптомной формы данного ПИДЗ – 1:167. У пациентов с селективным дефицитом IgA обнаруживались нарушения в Т-клеточной системе, проявляющиеся в уменьшении относительного числа цитотоксических Т-клеток. Уровни IgG и IgM оказались повышены. Возраст постановки диагноза X-сцепленной агаммаглобулинемии в регионе составил $3,5 \pm 3,0$ года. Помимо нарушения в гуморальном звене адаптивного иммунитета у детей с данным заболеванием выявлялось уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов. В заключение приведено описание нарушения поствакцинального иммунитета у беременной пациентки с ОВИН, бессимптомное течение которой привело к ложной трактовке показателей серологических маркеров ТОРЧ-инфекций и ошибкам в тактике ведения беременности.

Ключевые слова: регистр первичных иммунодефицитов, ОВИН, селективный дефицит IgA, X-сцепленная агаммаглобулинемия, поствакцинальный иммунитет

REPUBLICAN REGISTRY OF PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES IN THE CHUVASH REPUBLIC AND DESCRIPTION OF POSTVACCINAL IMMUNITY DISORDERS IN A PREGNANT PATIENT WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

Karzakova L.M.^a, Muchukova O.M.^{a,b}, Lutkova T.S.^a, Kudryashov S.I.^a, Zhuravleva N.V.^a, Ukhterova N.D.^a, Gavrilova E.S.^a, Sidorov I.A.^c, Odintsova A.V.^a

^a I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

^b Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

^c Republican Pediatric Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Abstract. In recent years, primary immunodeficiencies have turned from the class of rare diseases to the category of more common disorders which may be encountered by doctors of any clinical discipline. The first case of primary immunodeficiency disorder (PID) in Chuvashia was detected in 1993. Since that time, the Department of Internal Diseases with the Course of Clinical Immunology at the I. Ulyanov Chuvash State University registered all the cases of PID diagnosed in the region, introducing them into the Republican Registry of PID. The study was aimed for searching epidemiological indexes, clinical and laboratory manifestations of PID in Chuvash region. The study was based on the patient data obtained by retrospective analysis of 85 case histories of PID patients, treated at different departments of the Republican Clinical Hospital, and the City Chuvash Pediatric Clinical Hospital of Public Health Ministry in 2000-2019, as well as on 49 outpatient records of the patients included into the Regional PID Registry. Various forms of PIDs were diagnosed according to the criteria developed by the European Society for Immunodeficiency and the Pan-American Group on Immunodeficiency (1999). The results of this study showed that the incidence of PID in the Chuvash Region is 3.4:100,000. The incidence of common variable immune deficiency (CVID), the most common form of

PID in the region, was 1.58 per 100,000 population. The average age at the time of CVID diagnosis in Chuvash patients was 30.4 ± 16.1 years, and the age of CVID debut was 11.3 ± 15.0 years. The delay in proper diagnosis from the moment of clinical manifestation of CVID was, on average, 17.9 years in the region. At the time of CVID diagnosis, the patients showed marked decrease in the levels of 3 or 2 immunoglobulin classes (IgG and IgA), and T-helper cell contents ($CD3^+CD4^+$) in peripheral blood. Prevalence of selective IgA deficiency with clinical symptoms was 0.83 per 100,000 population of the region, and the incidence of the asymptomatic form of this PID was 1:167. In patients with selective IgA deficiency, there were also disorders in the T cell system manifesting as decreased relative number of cytotoxic T-cells as well as elevated IgG and IgM levels. The age of diagnosis of X-linked agammaglobulinemia in the region was 3.5 ± 3.0 years. In addition to disturbances of humoral adaptive immunity in children with this disease, a decrease in absolute T cell numbers was detected. In conclusion, the article describes disturbances of postvaccinal immunity in a pregnant patient with CVID, with asymptomatic clinical course, thus leading to false interpretation of the serological markers of TORCH infections and wrong strategy of pregnancy management.

Keywords: register of primary immunodeficiency, CVID, selective IgA deficiency, X-linked agammaglobulinaemia, postvaccinal immunity

Введение

В последние годы первичные иммунодефициты (ПИД) из разряда редко встречающихся заболеваний переходят в число заболеваний, с которыми может встретиться в клинической практике врач любой специальности. Первичное иммунодефицитное заболевание (ПИДЗ) связано с врожденным дефектом какого-либо компонента иммунного ответа, в ряде случаев – с комбинацией дефектов нескольких звеньев иммунного ответа, что обуславливает повышенную восприимчивость к инфекциям, склонность к развитию аллергических, аутоиммунных, лимфо-пролиферативных синдромов и злокачественных опухолей. К настоящему времени известно 430 различных форм ПИДЗ [16]. Полиморфность клинической картины, незнание реальной распространенности и трудности распознавания ПИДЗ обуславливают позднюю диагностику заболеваний данной группы, что приводит к развитию хронических очагов инфекции, тяжелых инфекционных осложнений, необратимых изменений в органах, ухудшению прогноза заболеваний и инвалидизации пациентов. В Чувашии первый случай ПИДЗ был выявлен в 1993 г. Это был случай общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) у пациента Г. 34 лет. С тех пор на кафедре внутренних болезней с курсом клинической иммунологии Чувашия государственного университета им. И.Н. Ульянова ведется регистрация всех диагностированных в Чувашской Республике случаев ПИДЗ с внесением их в Республиканский регистр ПИДЗ. Прошло 26 лет с момента диагностики первого случая ПИДЗ, однако до сих пор не проведена систематизация

региональных данных по заболеваемости ПИДЗ в Чувашии.

Цель исследования – анализ эпидемиологических показателей, клинико-лабораторных проявлений ПИДЗ на территории Чувашской Республики.

Материалы и методы

Материалом исследования служили данные о больных, полученные в ходе ретроспективного анализа 85 историй болезни больных ПИДЗ, находившихся на стационарном лечении в различных отделениях БУ «Республиканская клиническая больница» и БУ «Городская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2000-2019 гг. и 49 амбулаторных карт пациентов, включенных в Республиканский регистр ПИДЗ. Преобладающая часть пациентов детского возраста, состоящих в Республиканском регистре, была обследована в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (Москва), заболевания были подтверждены на молекулярно-генетическом уровне. Нами проведен анализ эпидемиологических данных по различным формам ПИДЗ, изучены клинико-иммунологические особенности ПИДЗ на территории Чувашской Республики. Лабораторные показатели группы больных ПИДЗ сравнивали с таковыми двух контрольных групп – контрольной группы 1, которая включала практически здоровых лиц в возрасте от 16 до 65 лет, и контрольной группы 2, включавшей практически здоровых детей от 2 до 5 лет.

Диагностику различных форм ПИДЗ осуществляли в соответствии с критериями, разра-

ботанными Европейским обществом по иммунодефицитам и Панамериканской группой по иммунодефицитам в 1999 г. [9].

Методы регистрации лабораторных показателей

Предварительно выделяли из венозной крови мононуклеарные клетки (МНК) с использованием градиента плотности ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) фикола-верографина, затем проводили идентификацию Т-лимфоцитов (CD3⁺), В-лимфоцитов (CB20⁺) и субпопуляций Т-лимфоцитов – CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ клеток методом прямой иммунофлуоресценции на проточном цитометре Fc500 («Beckman Coulter», США). При этом использовали моноклональные антитела (МКАТ) к соответствующим дифференцировочным маркерам – CD3, CD20, CD4, CD8, CD20 и флуоресцирующие красители – флуоресцеина-5-изотиоционат (ФИТЦ) и R-фикоэритрин (РЕ) (Beckman Coulter, США). Все этапы иммунофенотипирования МНК с использованием МКАТ выполняли в соответствии с инструкцией производителя МКАТ.

Определение содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM осуществляли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ILab 650 (Япония, Италия).

Этическая экспертиза

Перед началом исследования получали от больных (или родителей больных детей), а также от здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Статистический анализ

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительно проверяли полученные значения изучаемых показателей на соответствие правильному распределению по методу Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При установлении неправильного (асимметричного) распределения значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (p_{m-w}) для оценки достоверности межгрупповых различий показателей и групповые показатели выражали в виде медианы (Me) и перцентильного диапазона значений в пределах от 10-го перцентиля до 90-го перцентилей ($Q_{0,10}$ – $Q_{0,90}$). При правильном распределении совокупности значений показателей в группах данные выражали в формате $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратичное отклонение.

Результаты

Клинико-эпидемиологические показатели

За период времени с 1993 г. по январь 2020 г. зарегистрировано 49 случаев врожденных дефектов иммунной системы у жителей Чувашии, из них 42 пациента живы, а семерых нет в живых по причине смерти из-за инфекционных и других осложнений. 20 пациентов внесены в «Регистр больных с первичными иммунодефицитными состояниями (РПИДС)», созданный на платформе Rosmed.info в 2017 г. по инициативе «Национальной Ассоциации Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов (НАЭПИД)». Заболеваемость ПИДЗ на территории Чувашии с численностью населения около 1 200 000 человек составляет 3,4 на 100 000 человек. В Республиканском регистре ПИДЗ преобладают случаи ОВИН (26 человек). Заболеваемость ОВИН с клиническими проявлениями составляет 1,58 на 100 000 населения, на втором месте по частоте встречаемости – селективный дефицит IgA (10 человек) с показателем заболеваемости клинически проявляющихся случаев заболевания – 0,83 на 100 000 населения. На третьем месте по показателю распространенности – X-сцепленная агаммаглобулинемия, или болезнь Брутона (4 человека) и наследственный ангионевротический отек (4 человека). На долю остальных форм ПИДЗ приходится 5 случаев: 2 случая синдрома Луи–Бар, по одному случаю синдрома Диджорджи, синдрома Вискотта–Олдрича и гипер-IgE-синдрома. В регистр не включены дети с транзиторной гипогаммаглобулинемией раннего возраста. Это связано с отсутствием четких критериев диагностики этой формы ПИДЗ и со сложностями в ее дифференциации от вторичных иммунодефицитных состояний у детей до 3 лет.

Среди больных ПИДЗ в Чувашии преобладают взрослые пациенты – 39 человек (79,6%), что можно объяснить высокой представленностью в Республиканском регистре ПИДЗ больных ОВИН и селективным дефицитом IgA, диагностируемых преимущественно на третьем десятке жизни (табл. 1).

Случаи ОВИН манифестировали чаще всего (69,2%) повторными пневмониями, требовавшими длительной антибиотикотерапии; риносинуситами (50%) и бронхитами (50%). На момент постановки диагноза ОВИН у пациентов имелись признаки хронического гнойного бронхита, риносинусита, рецидивирующего мезотимпанита, возраст варьировал от 10 до 62 лет. Диагноз ОВИН был выставлен в среднем спустя 17,9 лет после возникновения первых клинических про-

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИМИСЯ ФОРМАМИ ПИДЗ

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF GROUPS OF PATIENTS WITH THE MOST COMMON FORMS OF PID

Показатель Indicator	ОВИН CVID	Селективный дефицит IgA Selective IgA deficiency	X-сцепленная агаммаглобулинемия X-linked agammaglobulinaemia
Число зарегистрированных больных Number of registered patients	26	10	4
Мужчины, % (абс.) Men, % (abs.)	58 (15)	40 (4)	100 (4)
Женщины, % (абс.) Women, % (abs.)	42 (11)	60 (6)	0 (0)
Число живых больных, абс. Number of living patients, abs.	19	10	3
Возраст живых пациентов, годы Age of living patients, years	41,1±19,1	29,2±11,9	4,5±2,6
Число умерших пациентов, абс. Number of patients who died, abs.	7	–	1
Продолжительность жизни умерших, годы Life expectancy of the deceased, years M±SD	44,6±16,1	–	0,6±0,5
Возраст проявления ПИДЗ, годы Age of manifestation of PID, years M±SD	11,3±15,0	24,5±7,8	0,4±0,5
Возраст в момент постановки диагноза ПИДЗ, годы Age at diagnosis PID, years M±SD	30,4±16,1	27,5±10,6	3,5±3,0
Продолжительность периода от манифестации ПИДЗ до постановки диагноза, годы Duration of the period from the manifestation of PID to the diagnosis, years M±SD	17,9±17,5	8,5±2,1	2,0±2,2
Число пневмоний у одного пациента за период наблюдения за больным Number of pneumonias in one patient during the follow up period M±SD	7,9±7,4	0,0	1,7±1,2
Индекс массы тела, кг/м² Body mass index, kg/m ²	19,0±4,3	22,0±5,0	11,2±1,8

явлений. Инфекционный синдром проявлялся помимо респираторных инфекций рецидивирующим фурункулезом (у 4 больных), генитальным герпесом (у 3 пациентов), опоясывающим лишаем (у 3 пациентов). Наличие бронхоэктазов у половины больных затрудняло санацию респираторной системы. В наблюдаемой нами когорте

пациентов с ОВИН пяти больным была проведена резекция пораженных бронхоэктазами долей легких. У 17 (65%) больных наблюдались желудочно-кишечные заболевания (хронический гастрит, энтерит, аденокарцинома желудка, мальабсорбция). Помимо инфекционного синдрома у больных ОВИН был распространен лимфопро-

лиферативный синдром, который проявлялся у 11 (42%) пациентов гепатоспленомегалией, лимфоаденопатией, у 2 больных — лимфомой. Ряду пациентов были произведены хирургические вмешательства по удалению вторичных иммунологических органов: аппендэктомия — 4 больным, спленэктомия — 2 (по поводу лимфомы) и тонзиллэктомия — 3 больным. У 9 пациентов (34,6%) заболевание проявлялось аутоиммунным синдромом (ревматоидноподобный артрит без прогрессирования суставных поражений, витамин В₁₂-дефицитная анемия, аутоиммунный тиреоидит, псориаз, склеродермоподобный синдром, аутоиммунный гепатит). У 8 пациентов имелись аллергические проявления. 5 случаев летальных исходов ОВИН из общего числа (7) наблюдались у пациентов, у которых заболевание проявилось и было диагностировано еще в 90-е годы прошлого века, когда не было возможности в стране обеспечить таких больных регулярной заместительной терапией иммуноглобулинами. Данная группа больных имела тяжелое проявление заболевания в виде рецидивирующих или хронических гнойных бактериальных инфекций (абсцедирующая пневмония, гнойный бронхит с бронхоэктазами, менингит, мезотимпанит, пансинусит) в сочетании с неинфекционными проявлениями (лимфома, витамин-В₁₂-дефицитная анемия, ревматоидноподобный артрит). У больных этой же группы обнаруживались спленомегалия, токсическое поражение печени и почек из-за использования множества лекарственных препаратов, мальабсорбция, дефицит массы тела с формированием синдрома белково-энергетической недостаточности.

Селективный дефицит IgA проявлялся преимущественно легко протекающими, «малыми» бактериальными инфекциями (отиты, риносинуситы, ангины). По сравнению с ОВИН клинические проявления селективного дефицита IgA проявлялись позже, но диагноз выставлялся раньше.

Болезнь Брутона у исследуемых больных проявлялась в раннем детском возрасте, на момент постановки диагноза средний возраст детей составлял 3,5 года. Все случаи выставления диагноза данного заболевания приходятся на период с 2012 по 2017 гг. По всей видимости, случаи данного заболевания оставались не распознанными до 2012 г. из-за малой осведомленности врачей-педиатров о данном заболевании и/или отсутствия диагностических возможностей. В последнее десятилетие облегчился порядок направления детей на обследование в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,

онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, благодаря чему удалось добиться своевременного распознавания болезни Брутона, для диагностики которой важна генетическая диагностика. У всех детей X-сцепленная агаммаглобулинемия была подтверждена выявлением мутации в гене ВТК (Bruton tyrosine kinase). В каждом случае болезни Брутона прослеживался отягощенный наследственный анамнез по данному заболеванию: брат одного пациента также болен X-сцепленной агаммаглобулинемией, а у других братья умирали в раннем детстве от тяжелых инфекций (в одном случае — от тяжелой двусторонней пневмонии, в другом — от бактериального менингита). Во всех 4 случаях заболевание манифестировало пневмонией в сочетании или с гнойным мезотимпанитом, или риносинуситом. У одного больного ребенка наблюдалась повторная ветряная оспа. Все дети имели белково-энергетическую недостаточность, отставали от сверстников по физическому развитию.

Центральное место в лечении ОВИН и болезни Брутона занимает заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ). В исследуемой когорте пациентов регулярно получали заместительную терапию 14 (46,6%) человек. В преобладающем большинстве случаев больным вводили Пентаглобин и Иммуновенин (из расчета 0,3-0,4 г/кг в месяц). У 6 пациентов отмечено развитие аллергических реакций на ВВИГ. Наиболее аллергичным оказался Пентаглобин, он вызывал реакции у 1/4 пациентов, которым назначался этот препарат. На втором месте по частоте вызываемых реакций был Имбиоглобулин, он вызвал реакцию у 2 пациентов. Лучше всего переносились такие препараты, как Габриглобин, Привиджен и Гамулекс. На них не отмечено ни одного случая развития непереносимости. Пациенты детского возраста получали преимущественно Привиджен. Помимо заместительной терапии ВВИГ, дети с болезнью Брутона получают антибиотикотерапию — азитромицин (10 мг/кг через день) или Бисептол (120 мг по 5 дней в неделю) на фоне противогрибкового препарата — Дифлюкана (3 мг/кг 1 раз в неделю).

Иммуно-лабораторные показатели

В таблицах 2 и 3 приведены средние лабораторные показатели на момент постановки диагноза у больных различными формами ПИДЗ.

Показатели контрольных групп рассматривали как референсные значения, характерные для региона. В контрольные группы включали практически здоровых лиц, не имеющих хронических заболеваний, связанных с нарушениями

ТАБЛИЦА 2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИМИСЯ ФОРМАМИ ПИДЗ, Me (Q_{0,10}-Q_{0,90})

TABLE 2. LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH THE MOST COMMON FORMS OF PID, Me (Q_{0,10}-Q_{0,90})

Показатель Indicator	Контрольная группа 1 Control group 1 n = 115	Контрольная группа 2 Control group 2 n = 115	ОВИН CVID n = 26	Селективный дефицит IgA Selective IgA deficiency n = 10	Х-сцепленная агамма-глобулинемия X-linked agammaglobulinaemia n = 4
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /l	5,2 (4,12-7,12)	8,2 (6,45-9,10)	9,4*** (6,2-12,6)	6,2 (3,8-9,8)	8,3 (4,9-12,0)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	131,4 (123-151)	118,4 (105-134)	106,2*** (88,4-124,0)	132,4 (97,0-167,8)	110,7 (75,7-135,2)
Сывороточное железо, нг/мл Serum iron, ng/ml	15,2 (9,6-27,3)	11,5 (7,4-23,3)	4,4*** (3,3-6,6)	14,6 (11,2-16,2)	5,2 ^{ooo} (3,4-9,1)
Тромбоциты, × 10 ⁶ /л Platelets, × 10 ⁶ /l	230 (170-290)	302 (180-420)	238,8 (152-320)	241,5 (162-322)	310,0 (240-362)
Гамма-глобулины, % Gamma globulins, %	18,2 (15-22)	15,1 (10-21)	7,6*** (2,1-8,1)	16,4 (9,2-23,9)	6,4 ^{ooo} (2,1-7,6)
Т-лимфоциты T lymphocytes (CD3 ⁺), %	63,4 (52-72)	68,2 (56-79)	55,2*** (42-69)	72,2 (62-79)	69,2±14,6 (55-78)
Т-лимфоциты (CD3), абс (× 10 ⁹ /л) T lymphocytes (CD3 ⁺), abs (× 10 ⁹ /l)	1,25 (0,90-1,60)	2,1 (1,6-2,3)	1,13 (0,62-1,60)	1,35 (0,73-1,90)	1,17 ^{oo} (0,62-1,77)
Т-хелперы T helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	38,2 (32-45)	34,3 (28-43)	28,5*** (22-34)	34,9 (27-44)	32,3 (26-39)
Цитотоксические Т-лимфоциты Cytotoxic T lymphocytes (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	25,0 (18-30)	27,4 (20-32)	26,3 (20-33)	18,9** (12-25)	28,9 (22-32)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,56 (1,2-2,3)	1,31 (1,2-1,8)	1,09*** (0,7-1,5)	1,7 (1,4-2,5)	1,2 (1,0-1,5)
В-лимфоциты B lymphocytes (CD20), %	13,0 (5-23)	14,2 (8-20)	11,0* (5-15)	15,0 (11-17)	1,0 ^{ooo} (0-2)
В-лимфоциты (CD20), абс (× 10 ⁹ /л) B lymphocytes (CD20), abs (× 10 ⁹ /l)	0,26 (0,1-0,4)	0,41 (0,20-0,58)	0,22 (0,15-0,29)	0,27 (0,15-0,36)	0,01 ^{ooo} (0,006-0,014)

Примечание. Звездочками обозначены степени различия значений показателей относительно значений контрольной группы 1 по критерию Манна–Уитни (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001), кружочками обозначены степени различия значений показателей относительно значений контрольной группы 2 (^{oo} – p < 0,01; ^{ooo} – p < 0,001).

Note. Asterisks denote the degree of difference in the values of indicators relative to the values of control group 1 according to the Mann–Whitney test (*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001), circles indicate the degree of difference in values indicators relative to the values of the control group 2 (^{oo}, p < 0.01; ^{ooo}, p < 0.001).

ТАБЛИЦА 3. СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИМИСЯ ФОРМАМИ ПИДЗ, Me (Q_{0,10}-Q_{0,90})

TABLE 3. SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN PATIENTS WITH THE MOST COMMON FORMS OF PID, Me (Q_{0,10}-Q_{0,90})

Показатель Indicator	Контрольная группа 1 Control group 1 n = 220	Контрольная группа 2 Control group 2 n = 115	ОВИН CVID n = 26	Селективный дефицит IgA Selective IgA deficiency n = 10	Х-сцепленная агаммаглобулинемия X-linked agammaglobulinaemia n = 4
IgA, г/л IgA, g/l	1,63 (0,7-2,1)	0,8 (0,25-1,10)	0,06*** (0,02-0,10)	0,002*** (0,000-0,008)	0,06 ^{ooo} (0,00-0,13)
IgG, г/л IgG, g/l	11,7 (7,0-16,0)	8,1 (4,5-12,2)	2,9*** (2,1-3,4)	15,0*** (13,1-18,2)	2,1 ^{ooo} (1,5-2,3)
IgM, г/л IgM, g/l	1,28 (0,4-1,3)	1,23 (0,4-1,7)	0,03*** (0,01-0,05)	1,6** (1,2-1,9)	0,03 ^{ooo} (0,01-0,05)

Примечание. Звездочками обозначены степени различия значений показателей относительно значений контрольной группы 1 по критерию Манна–Уитни (** – p < 0,01; *** – p < 0,001), кружочками обозначены степени различия значений показателей относительно значений контрольной группы 2 (^{ooo} – p < 0,001).

Note. Asterisks indicate the degree of difference between the values of indicators relative to the values of the control group 1 according to the Mann–Whitney test (** – p < 0.01; *** – p < 0.001), circles indicate the degree of difference between the values of indicators relative to the values of the control group 2 (^{ooo}, p < 0.001).

в иммунной системе (аутоиммунные и аллергические заболевания, инфекционно-воспалительные заболевания, лимфопролиферативные заболевания), а также случаи острой патологии (острые респираторные инфекции, ангины и др.) в течение последнего месяца перед исследованием и не получавших лечение препаратами, способными влиять на иммунологические показатели (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, противоэпилептические средства). С целью исключения сезонных влияний на показатели иммунного статуса, забор крови для исследований проводили в летние месяцы и зимние. В образцах крови летних исследований индивидуальные значения IgA колебались от 0 до 1,9 г/л в контрольной группе 1 и от 0 до 1,0 г/л в контрольной группе 2, в каждой из контрольных групп было обнаружено по одному человеку с полным отсутствием в сыворотке крови IgA. В зимней серии исследований не было обнаружено нулевых значений IgA ни в одной контрольной группе, при этом диапазон колебаний индивидуальных значений показателя составил 0,9-2,7 г/л в контрольной группе 1 и 0,3-1,4 г/л в контрольной группе 2.

В связи с имеющимися возрастными различиями в группах больных с различными формами ПИДЗ, показатели пациентов с ОВИН (средний

возраст – 30,4±16,1 года) и селективным дефицитом IgA (27,5±10,6 года) сравнивали со значениями контрольной группы 1 (средний возраст – 28,2±9,3 года), а показатели больных детей с болезнью Брутона (3,5±3 года) – со значениями контрольной группы 2 (3,8±3,2 года). У больных ОВИН к моменту постановки диагноза обнаруживались лейкоцитоз, анемия, гипоферремия и гипогаммаглобулинемия. Последние два лабораторных признака (гипоферремия и гипогаммаглобулинемия) отмечались и у детей с болезнью Брутона.

У больных выявлялись существенные изменения в показателях иммунограммы. Так, у пациентов с ОВИН обнаруживали существенное снижение уровней 3 основных классов иммуноглобулинов – IgA, IgG, IgM, уменьшение относительного числа В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (за счет уменьшения числа клеток хелперной субпопуляции). В группе больных селективным дефицитом IgA отмечалось уменьшение процентного содержания цитотоксических Т-клеток, выраженное снижение содержания IgA в сыворотке крови с полным его отсутствием у 8 из 10 пациентов и повышение уровней других двух классов иммуноглобулинов – IgG и IgM. У детей с болезнью Брутона установлено уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов при сохранении их относительного содержания на уровне здоро-

вых лиц. Более выраженными были изменения в показателях В-системы иммунитета: содержание В-лимфоцитов было резко снижено как по абсолютному, так и относительному значениям, уровни всех 3 исследуемых классов иммуноглобулинов оказались существенно сниженными по сравнению с показателями здоровых детей соответствующего возраста.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что частота распространенности ПИДЗ в Чувашии составляет 3,4:100 000, что укладывается в диапазон распространенности ПИДЗ в европейских странах, составляющий от 1,3 до 5, согласно Европейскому Регистру первичных иммунодефицитов [4]. Заболеваемость наиболее распространенной формы ПИДЗ в Чувашии — ОВИН с клиническими проявлениями заболевания составила 1,58 на 100 000 населения, что соответствует общеизвестным данным о распространенности данного заболевания [6, 19]. Средний возраст на момент постановки диагноза ОВИН у больных Чувашии (30,4 года) приближается к значениям, известным из литературы — 31 год у мужчин и 34 года у женщин [12]. Возраст дебюта заболевания, среднее значение которого составило 11,3 года, практически совпадает с показателем — 10,3 года, определенным группой отечественных исследователей у больных данным ПИДЗ [3] и значительно меньше значения данного показателя — 18 лет, представленного в Европейском Регистре ПИД [12].

Для больных ОВИН было характерно сочетание нескольких клинических синдромов — инфекционного, лимфопролиферативного, аутоиммунного и аллергического. Ведущим клиническим синдромом ОВИН являлись хронические и/или рецидивирующие респираторные инфекции. Известные из литературы результаты исследования также подтверждают преобладание среди клинических проявлений данного заболевания инфекций бронхолегочной системы и ЛОР-органов [20]. У половины пациентов выявлялись бронхоэктазы. В публикациях других авторов также сообщалось о том, что повторные тяжелые инфекционно-воспалительные процессы в органах дыхания способствуют развитию необратимых процессов в легких с формированием бронхоэктазов, которые встречаются более чем у 1/3 больных ОВИН [15]. Большая часть больных, имея в анализах крови изменение уровня гаммаглобулинов на протяжении более десятка лет, не была подвергнута иммунологическому обследованию и не консультирована иммунологом, что

обусловило задержку постановки диагноза с момента клинической манифестации заболевания в среднем на 17,9 лет (от 2 до 52 лет). Другие отечественные авторы отмечают задержку с выставлением диагноза ОВИН в среднем от 12,6 года (от 2 до 45 лет) [3] до 19 лет [2], в то время как общеевропейский показатель диагностической задержки составил всего 4 года (от 0 до 69 лет) [12]. Очевидно, задержка выставления диагноза ОВИН связана с плохой осведомленностью врачей первичного звена с проявлениями ПИДЗ, а также с выраженной гетерогенностью данного заболевания и диагностическими трудностями. Большая задержка в диагностировании ОВИН в Чувашии объясняется тем, что 5 случаев (19,2%) заболевания были распознаны еще в 90-е годы прошлого века, когда практические врачи мало знали об иммунопатологических состояниях, и иммунологические методы диагностики не были доступны в практическом здравоохранении. В этих условиях больные с недиагностированными ПИДЗ погибали от инфекционных осложнений. Когда в начале 90-х годов прошлого века появилась возможность проведения иммунологических исследований, благодаря открытию иммунологических лабораторий в Чувашии, было распознано 5 случаев ОВИН у пациентов, страдавших рецидивирующими пневмониями, риносинуситами и другими проявлениями иммунодефицитов. На момент диагностики заболевания средний возраст больных данной группы достиг 35,2 года, а средняя длительность предшествовавшего периода рецидивирующих инфекций составила 26,5 лет. Среднее значение возраста больных ОВИН на момент смерти равнялось 44,6 годам (при минимальном значении — 17 лет и максимальном — 65 лет), что очень близко к данным Resnick E.S. и соавт., согласно которым возраст умерших от ОВИН больных женщин составил 44 года (10-90 лет), мужчин — 42 года (9-79 лет) [14].

Показатель распространенности селективного дефицита IgA в Чувашии составил 0,83 на 100 000 населения. Очевидно, данный показатель не отражает фактическую распространенность рассматриваемого дефекта иммунной системы, составляющую, по данным литературы, 1:134 — 1:18500, в зависимости от рассматриваемой популяции [11]. Известно, что 90% случаев селективного дефицита IgA имеет бессимптомное течение [21]. Правильнее было бы рассчитывать показатель распространенности селективного дефицита IgA в отдельности для «бессимптомной» формы и формы, проявляющейся клинически из-за нарушения противоинфекционного иммунитета и повышения восприимчивости к

инфекциям. Наши исследования показали, что в общей когорте 335 практически здоровых лиц (220 взрослых и 115 детей) оказались два человека с полным отсутствием IgA. Причем случаи дефицита IgA в образцах крови у представителей контрольных групп выявлялись лишь в летней серии исследований. В тестах, проведенных в зимний период, в числе практически здоровых людей, не оказалось ни одного человека с дефицитом IgA. Данные факты свидетельствуют о том, что состояние здоровья лиц с бессимптомной формой селективного дефицита IgA в летний период не отличаются от такового здоровой популяции населения, в то время как в зимний период лица с данным дефектом иммунной системы, хоть и условно «бессимптомным», не выдерживают критериев включения в контрольную группу, видимо из-за имеющейся повышенной чувствительности к сезонным респираторным инфекциям. Другие авторы используют для обозначения повышенного риска инфекций у лиц с асимптомным селективным дефицитом IgA понятие «субклиническое проявление селективного дефицита IgA» [17]. В соответствии с исследованиями летнего периода, распространенность селективного дефицита IgA среди практически здоровых людей составляет 2 случая на 335 человек (1:167). Чтобы оценить истинную распространенность селективного дефицита IgA среди жителей Чувашии, требуется исследование с использованием более крупной когорты исследуемых лиц. Полученные нами данные о сезонном влиянии на частоту обнаружения селективного дефицита IgA подтверждаются результатами исследования Weber-Mzell D. и соавт. [18], свидетельствующими об обнаружении 8 случаев селективного дефицита IgA среди 2087 обследованных в летний период лиц европейской популяции и отсутствия случаев выявления селективного дефицита IgA среди 3595 обследованных в зимнее время. Из данных этих же авторов следует, что сывороточный уровень IgA у человека в зимний период выше, чем в весенний, летний и осенний периоды.

Диагноз селективного дефицита IgA выставлялся в регионе со значительной задержкой, хотя и с меньшей, чем у больных ОВИН. Данный факт находит объяснение в том, что большая часть случаев селективного дефицита IgA выявлена в последние годы, когда врачи стали более осведомленными в вопросах диагностики ПИДЗ.

На момент выставления диагноза ОВИН у больных обнаруживалось выраженное снижение уровней иммуноглобулинов 3-х или 2-х классов (IgG и IgA) и содержания в периферической крови Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$). Такой

же спектр изменений в иммунограммах больных ОВИН находили и другие исследователи [5]. У пациентов с селективным дефицитом IgA также обнаруживалось нарушение в Т-клеточной системе, проявляющееся уменьшением относительного числа цитотоксических Т-клеток, а сывороточные уровни IgG и IgM оказались повышены, что подтверждает известные из литературы данные о компенсаторном повышении продукции данных классов иммуноглобулинов при селективном дефиците IgA [10, 13]. У больных детей с X-сцепленной агаммаглобулинемией помимо нарушения в гуморальном звене адаптивного иммунитета выявлялось уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов. Выявленные изменения в Т-системе у больных с дефектами в антителопродукции, возможно, являются приобретенными. Можно предположить, что условием клинического проявления бессимптомно протекающих ОВИН и селективного дефицита IgA является присоединение вторичной недостаточности клеточного звена адаптивного иммунитета. Основанием для такого предположения является то, что большинство случаев ПИДЗ впервые проявлялись клинически, когда пациенты оказывались в условиях повышенного риска развития вторичных иммунодефицитов. Так, в роли провоцирующего фактора, обуславливающего манифестацию ОВИН и селективного дефицита IgA, в наших наблюдениях часто выступал переезд пациента из одного географического региона проживания в другой, что является фактором риска срыва адаптационных реакций организма и развития Т-клеточной недостаточности. Вторым по частоте встречаемости провоцирующим фактором являлось проживание в экологически неблагоприятных зонах региона, в частности в промышленно насыщенном Калининском административном районе г. Чебоксары и в г. Новочебоксарск, в котором долгие годы функционирует химический комбинат. Нами ранее было показано, что проживание на этих территориях Чувашии обуславливает развитие вторичной иммунологической недостаточности Т-системы [1]. Основным механизмом делеции Т-клеток является апоптоз, к которому более чувствительны $CD4^+$ клетки. Возможно, уменьшение числа $CD4^+$ клеток у больных ОВИН связано с активацией апоптоза этих клеток. В пользу данного предположения свидетельствует обнаружение Azizi G. и соавт. повышенной экспрессии у больных ОВИН маркера $CD95$ на $CD4^+CD45RA^+$ Т-клетках, содержащих преимущественно наивные $CD4^+$ Т-клетки, и активации спонтанного апоптоза данных клеток [5]. В других исследованиях

у больных ОВИН выявлено снижение содержания Т-регуляторных (Treg)-клеток фенотипа $CD4^+CD127^{low}CD25^{high}FoxP3^+$, что может иметь патогенетическую роль в развитии аутоиммунных проявлений ОВИН [22]. Наряду с приобретенными расстройствами у больных ОВИН могут иметь место врожденные изменения в Т-системе иммунитета, в частности такие, которые вызывают дефект рекрутирования $CD4^+$ клеток и их взаимодействия с В-лимфоцитами [8].

Описание нарушения формирования поствакцинального иммунитета у пациентки с ОВИН

Известно, что у больных ПИДЗ нарушено формирование поствакцинального иммунитета, и прививка живыми вакцинами таких пациентов запрещена из-за возможных поствакцинальных осложнений. В большинстве наблюдаемых нами случаев ОВИН и селективного дефицита IgA иммунодефицит не был распознан в детском возрасте, и прививки, в том числе и живыми вакцинами, были проведены в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации. К счастью, поствакцинальных осложнений не наблюдалось. Мы столкнулись с нарушением формирования поствакцинального иммунитета к краснухе у молодой женщины с ОВИН. Наш опыт ведения данной пациентки, с которым мы делимся в ниже приведенном описании клинического случая, может быть полезен как для врачей акушер-гинекологов, так и врачей-иммунологов.

Пациентка К., 1985 года рождения, в 2005 г. в возрасте 20 лет прошла стандартное обследование в связи с впервые наступившей беременностью. При этом были обнаружены специфические IgM к краснухе при отрицательном титре специфических антител IgG. Ситуация была расценена как первичное инфицирование вирусом краснухи, хотя пациентка указывала на то, что ранее была привита вакциной против краснухи. Беременность была прервана на сроке 20 недель из-за риска развития врожденной краснухи у плода и тератогенного действия на плод вируса краснухи. Спустя 6 месяцев, в июне 2006 г., женщина была вакцинирована против краснухи. Спустя 4 месяца при исследовании сыворотки крови на специфические антитела к краснухе вновь обнаружены лишь антитела класса IgM при полном отсутствии специфических IgG. Пациентка была консультирована врачом-инфекционистом, который расценил отсутствие специфических антител IgG как слабый иммунный ответ на вакцину, в связи с чем рекомендовал консультацию иммунолога. При объективном исследовании органов и систем организма пациентки иммунологом не

было выявлено никаких патологических изменений, кроме дефицита массы тела (индекс массы тела – 17 кг/м^2). В детстве с 3-го месяца жизни до 5 лет отмечался аллергический дерматит, болела гастритом. Пациентка беременна, срок беременности – 4 недели. При анализе показателей иммунограмм от 19.10.06 г. и от 08.11.06 г. обращало внимание резкое снижение концентрации IgG и IgA на фоне нормального содержания IgM (табл. 4). Суммарная концентрация иммуноглобулинов основных трех классов – IgG, IgA и IgM составила 2,16 г/л и 2,2 г/л по данным первой и второй иммунограмм соответственно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено умеренное увеличение размеров селезенки до $120 \times 48 \text{ мм}$. Площадь селезенки составила 57 см^2 при норме менее 50 см^2 . На основании анамнеза заболевания, данных клинико-лабораторного обследования выявлен ведущий лабораторный синдром – агаммаглобулинемия (суммарная концентрация IgG, IgA и IgM ниже 3 г/л), что стало поводом для проведения дифференциального диагноза в пределах патологических состояний, проявляющихся данным синдромом – 1) гипогаммаглобулинемии с повышенным уровнем IgM, 2) болезни Брутона, 3) общей вариабельной иммунологической недостаточности, 4) вторичной агаммаглобулинемии. Гипогаммаглобулинемия с повышенным уровнем IgM была исключена на основании того, что уровень данного класса иммуноглобулинов во всех иммунограммах не выходил за пределы референсных значений. Сохранение нормальных значений содержания В-лимфоцитов в периферической крови позволило исключить болезнь Брутона. В качестве причинных факторов развития вторичной агаммаглобулинемии могут выступать нефротический синдром, миеломная болезнь, ожоговая болезнь, белковое голодание, последствия применения некоторых медикаментов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, противоэпилептических средств, нестероидных противовоспалительных препаратов) [7], отсутствовавшие у пациентки, что позволило отвергнуть вторичную форму агаммаглобулинемии. Все типы агаммаглобулинемии, кроме общей вариабельной иммунологической недостаточности, были исключены. В результате дифференциального диагноза был выставлен пациентке диагноз: «Первичное иммунодефицитное состояние: агаммаглобулинемия по типу общей вариабельной иммунной недостаточности. Спленомегалия. Дефицит массы тела. Беременность 4 недели».

ТАБЛИЦА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТКИ К.

TABLE 4. IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENT K.

Показатель Indicator	Референсные значения ($Q_{0,10}$ - $Q_{0,90}$) Reference values ($Q_{0,10}$ - $Q_{0,90}$)	Дата исследования Study dates							
		1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*
IgA, г/л IgA, g/l	0,7-2,1	0,05	0,05	0,29	0,28	0,05	1,36	0,46	0,05
IgG, г/л IgG, g/l	7,0-16,0	1,06	1,1	4,8	2,9	1,3	4,89	3,94	4,3
IgM, г/л IgM, g/l	0,4-1,3	1,05	1,05	0,72	0,9	0,92	1,89	1,11	0,76
Т-клетки T cells (CD3 ⁺), %	52-72	62	71	55	68	64	58	58	54
В-клетки B cells (CD20 ⁺), %	5-23	13	11	15	11	14	11	9	13

Примечание. Звездочками отмечены даты последовательных исследований, проведенных на фоне заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), накануне очередного введения ВВИГ: 1* – 19.10.2006, 2* – 08.11.2006, 3* – 03.03.2007 (беременность 17 недель), 4* – 12.09.2007 (после родов), 5* – 11.03.2009, 6* – 27.09.2011 (беременность 5-6 недель), 7* – 14.11.2013 (беременность 5-6 недель), 8* – 13.08.2020.

Note. Asterisks indicate the dates of consecutive studies carried out against the background of replacement therapy with intravenous immunoglobulins (IVIg), on the eve of the next IVIg administration: 1*, 19.10.2006; 2*, 08.11.2006; 3*, 03.03.2007 (pregnancy 17 weeks); 4*, 12.09.2007 (after childbirth); 5*, 11.03.2009; 6*, 27.09.2011 (pregnancy 5-6 weeks); 7*, 14.11.2013 (pregnancy 5-6 weeks); 8*, 13.08.2020.

Пациентке были даны рекомендации по пожизненной заместительной терапии ВВИГ. На первом этапе был назначен Габриглобин в режиме насыщения по 5 г внутривенно капельно на физиологическом растворе хлорида натрия через день трижды. Рекомендовано через 3 недели провести контрольное иммунологическое исследование для решения вопроса о дозе назначения иммуноглобулина в режиме поддерживающей терапии. Проведенный в составе главных специалистов-экспертов Минздрава Чувашии терапевтический консилиум разрешил пролонгацию беременности. На протяжении всей беременности и в период грудного вскармливания ребенка пациентка получала Габриглобин по 15 г ежемесячно. В течение последующих 4 лет пациентка К. продолжала наблюдаться иммунологом, состояние пациентки оставалось контролируемым, пациентка отказалась от заместительной терапии ВВИГ. В 2011 г. наступила 3-я беременность, которая на сроке 5 недель неожиданно осложнилась «замершим плодом». При детальном сборе анамнеза было обнаружено, что ухудшению состояния предшествовало осложненное течение кариеса, завершившееся экстракцией

коренного зуба. С 2011 г. самочувствие женщины оставалось удовлетворительным, ВВИГ не получала. В 2013 г. наступила 4-я беременность, в связи с чем пациентка самостоятельно возобновила заместительную терапию ВВИГ. На фоне ежемесячного введения Габриглобина в режиме поддерживающей терапии родила второго здорового доношенного ребенка. В последние 3 года заместительную терапию не получала, участились респираторные заболевания до 3-4 раз в год. Состояние ухудшилось 1 ноября 2018 г., когда возникли боли и отечность в правой половине лица, повышение температуры, снижение слуха на правое ухо. Обратилась к оториноларингологу, лечилась амбулаторно без эффекта, в связи с чем была госпитализирована для стационарного лечения в оториноларингологическое отделение с диагнозом «обострение хронического гнойного среднего отита справа». Выписалась с улучшением, но сохранялась заложенность в правом ухе при глотании, шум в ухе, временами стреляющие боли, головные боли. В феврале 2019 г. госпитализирована повторно в связи с затяжным течением хронического воспалительного процесса для проведения заместительной иммунотерапии.

После проведенного лечения состояние улучшилось: прошли заложенность и боли в правом ухе, головные боли. При выписке даны рекомендации: регулярная пожизненная заместительная терапия ВВИГ каждые 3-4 недели в режиме поддерживающей терапии в дозе 0,4 г на 1 кг массы тела (при массе пациентки 50 кг показано введение 400 мл 5% ВВИГ). При перерывах в лечении более 2 месяцев, а также во время или после тяжелых эпизодов обострения инфекционного синдрома предписано возобновление терапии в режиме насыщения в дозе 1-1,5 г/кг. В качестве целевого уровня иммуноглобулинов при проведении заместительной терапии обозначено достижение концентрации основного класса иммуноглобулинов – IgG уровня 7 г/л.

Особенностью описанного случая является то, что к моменту выставления диагноза ОВИН отсутствовали клинические проявления иммунодефицита, и пациентка считала себя практически здоровой. К диагнозу привело обнаружение лабораторных признаков нарушения формирования поствакцинального иммунитета к краснухе. В сыворотке крови пациентки обнаруживались из специфических антител к краснухе лишь IgM при полном отсутствии IgG, что можно объяснить сохранением у пациентки продукции антител класса IgM на фоне нарушения продукции других классов антител – IgG и IgA. Подтверждением тому является то, что уровень IgM в сыворотке крови больной находился в пределах референсных значений, составляя 1,05 г/л перед постановкой диагноза ОВИН, когда еще не проводилась заместительная терапия иммуноглобулинами. При этом содержание IgG колебалось на уровнях 1,06-1,0 г/л, что в 7 раз меньше значения нижнего порога референсных значений, а уровень IgA был в 14 раз меньше нижнего порога референсных значений, составляя лишь 0,05 г/л. Похоже, что нарушение переключения синтеза антител с класса IgM на IgG у пациентки обусловило отсутствие специфических IgG в сыворотке крови. Благодаря результатам иммунологических исследований и консультации врача-иммунолога был выставлен диагноз ОВИН и сохранена пациентке вторая беременность. Представляя данный клинический случай, авторы преследовали цель – обратить внимание практикующих врачей на возможность нарушения поствакцинального иммунитета у пациентов с ПИДЗ, что может привести к ложной трактовке показателей серологических маркеров инфекций и ошибкам в тактике ведения таких пациентов.

ПИДЗ, являясь редко встречающимися заболеваниями, доставляют массу проблем врачам

разных специальностей. Широкое варьирование клинических проявлений данных заболеваний, недостаточная осведомленность врачей разных специальностей о критериях их диагностики обуславливают отсроченную диагностику заболеваний. Несвоевременное назначение иммунотерапии и/или нерегулярное ее применение вызывают развитие необратимых повреждений органов, осложнений и высокую смертность. Особого внимания заслуживают больные ПИДЗ в гестационном периоде. Наличие ПИДЗ у беременных требует привлечения иммунолога к трактовке серологических маркеров ТОРЧ-инфекций и к корректировкам в ведении пациенток.

Итак, анализ данных Республиканского регистра ПИДЗ в Чувашии показывает, что в последнее десятилетие улучшилась диагностика данных заболеваний: снизились показатели задержки выставления диагноза заболевания и возраста пациентов на момент постановки диагноза. 46,6% больных получают регулярно заместительную терапию ВВИГ. Требуются дальнейшие исследования для оценки реальной распространенности различных форм ПИДЗ, в первую очередь, селективного дефицита IgA с клиническими проявлениями, показатель заболеваемости которого в Чувашии имеет выраженное отличие от российских и мировых показателей.

Преобладание взрослых пациентов среди больных ПИДЗ в регионе может свидетельствовать о высоком уровне их выявляемости благодаря хорошей осведомленности врачей взрослой сети о данных заболеваниях. Немаловажное значение имеет учет пациентов с ПИДЗ, начатый еще в 1993 г. на кафедре внутренних болезней с курсом клинической иммунологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, а также неоднократная демонстрация больных ОВИН на заседаниях и клинических разборах научных обществ врачей (терапевтов, оториноларингологов, пульмонологов, аллергологов-иммунологов, гематологов).

Благодарности

Авторы выражают благодарность студентам медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»: Мельниковой Марии Алексеевне, Шошориной Марии Сергеевне и Егорову Льву Валерьевичу за внесение базы данных пациентов Чувашии с различными формами ПИДЗ в таблицу Excel для проведения статистической обработки.

Список литературы / References

1. Карзакова Л.М., Ванькина Н.Н., Борисова Л.В., Мучукова О.М., Андреева И.И. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно насыщенной зоне Чувашии. В кн.: Артемьева Е.Г., Батраков С.Н., ред. Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1999. С. 38-41. [Karzakova L.M., Vankina N.N., Borisova L.V., Muchukova O.M., Andreeva I.I. Study of the immune status of the population living in the industrially saturated zone of Chuvashia. In: Immunodeficiency conditions in the clinic of internal diseases. Ed. Artemieva E.G., Batrakov S.N.]. Cheboksary: Chuvash University printing house, 1999, pp. 38-41.
2. Сизьякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // Педиатрическая фармакология, 2013. Т. 10, № 5. С. 94-96. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I. Register of patients as an effective method of diagnosing primary immunodeficiencies. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2013, Vol. 10, no. 5, pp. 94-96. (In Russ.)]
3. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 367-374. [Tuzankina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Analysis of initial clinical features of primary immunodeficiencies in adults. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 367-374. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2014-4-367-374.
4. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L., Yazdani R., Mohsenzadegan M., Delavari S., Sohani M., Shirmast P., Chavoshzadeh Z., Mahdavian S.A., Kalantari A., Tavakol M., Jabbari-Azad F., Ahanchian H., Momen T., Sherkat R., Sadeghi-Shabestari M., Aleyasin S., Esmailzadeh H., Al-Herz W., Bousfiha A.A., Condino-Neto A., Seppänen M., Sullivan K.E., Hammarström L., Modell V., Modell F., Quinn J., Orange J.S., Aghamohammadi A. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 16, no. 7, pp. 717-732.
5. Azizi G., Rezaei N., Kiaee F., Tavakolinia N., Yazdani R., Mirshafiey A., Aghamohammadi A. T-Cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 26, no. 4, pp. 233-243.
6. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., Costa-Carvalho B.T., Cunningham-Rundles C., de la Morena M.T., Espinosa-Rosales F.J., Hammarström L., Nonoyama S., Quinti I., Routes J.M., Tang M.L., Warnatz K. International consensus document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 1, pp. 38-59.
7. Chapel H. Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) – diagnoses of exclusion, especially combined immune defects. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, pp. 1158-1159.
8. Compeer E.B., Janssen W., van Royen-Kerkhof A., van Gijn M., van Montfrans J.M., Boes M. Dysfunctional BLK in common variable immunodeficiency perturbs B-cell proliferation and ability to elicit antigen-specific CD4⁺ T-cell help. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 13, pp. 10759-10771.
9. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin. Immunol.*, 1999, Vol. 93, no. 3, pp. 190-197.
10. Litzman J., Bartonková D., Pikulová Z., Pazdírková A., Sevcíková I., Lokaj J. IgG subclasses and autoantibodies in adult patients with selective IgA deficiency. *Vnitr. Lek.*, 2000, Vol. 46, no. 3, pp.170-173. (In Czech)
11. McGowan K.E., Lyon M.E., Butzner J.D. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin. Chem.*, 2008, Vol. 54, pp. 1203-1209.
12. Odnoletkova I., Kindle G., Quinti I., Grimbacher B., Knerr V., Gathmann B., Ehl S., Mahlaoui N., van Wilder P., Bogaerts K., de Vries E.; Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2018, Vol. 13, no. 1, 201. doi: 10.1186/s13023-018-0941-0.
13. Plebani A., Mira E., Mevio E., Monafó V., Notarangelo L.D., Avanzini A., Ugazio, A.G. IgM and IgD concentrations in the serum and secretions of children with selective IgA deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 1983, Vol. 53, no. 3, pp. 689-696.
14. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 7, pp. 1650-1657.
15. Schussler E., Beasley M.B., Maglione P.J. Lung disease in primary antibody deficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2016, Vol. 4, no. 6, pp.1039-1052.
16. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 24-64.
17. Urbonas V., Sadauskaitė J., Cerkauskienė R., Kaminskas A., Mäki M., Kurppa K. Population-based screening for selective immunoglobulin A (IgA) deficiency in lithuanian children using a rapid antibody-based fingertip test. *Med. Sci. Monit.*, 2016, Vol. 22, pp. 4773-4778.

18. Weber-Mzell D., Kotanko P., Hauer A.C., Goriup U., Haas J., Lanner N., Erwa W., Ahmaida I.A., Haitchi-Petnehazy S., Stenzel M., Lanzer G., Deutsch J. Gender, age and seasonal effects on IgA deficiency: a study of 7293 Caucasians. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 34, no. 3, pp. 224-228.
19. Westh L., Mogensen T.H., Dalgaard L.S., Bernth Jensen J.M., Katzenstein T., Hansen A.E., Larsen O.D., Terpling S., Nielsen T.L., Larsen C.S. Identification and characterization of a nationwide danish adult common variable immunodeficiency cohort. *Scand. J. Immunol.*, 2017, Vol. 85, no. 6, pp. 450-461.
20. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M., Shaghghi M., Modaresi M., Azizi G., Aghamohammadi A. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 27, no. 4, pp. 213-224.
21. Yel L. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 30, pp. 10-16.
22. Yesillik S., Agrawal S., Gollapudi S.V., Gupta S. Phenotypic analysis of CD4⁺ Treg, CD8⁺ Treg, and Breg cells in adult common variable immunodeficiency patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2019, Vol. 180, no. 2, pp. 150-158.

Авторы:

Карзакова Л.М. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Мучукова О.М. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; врач аллерголог-иммунолог поликлиники БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Луткова Т.С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Кудряшов С.И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Журавлева Н.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Authors:

Karzakova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Muchukova O.M., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University; Clinical Allergologist/Immunologist, Ambulance Department, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Lutkova T.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Kudryashov S.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Zhuravleva N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Ухтерова Н.Д. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Гаврилова Э.С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Сидоров И.А. — д.м.н., врач отделения оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии БУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Одинцова А.В. — студентка ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

Ukhterova N.D., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Gavrilova E.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Clinical Immunology, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Sidorov I.A., PhD, MD (Medicine), Clinician, Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Republican Pediatric Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Odintsova A.V., Student, I. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation

Поступила 03.11.2020
Принята к печати 10.01.2021

Received 03.11.2020
Accepted 10.01.2021