УДК 616-036; 616-097
ББК 52.7

Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, С.И. КУДРЯШОВ, Н.П. АНДРЕЕВА

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕБЮТА ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (клинический случай)

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, общая переменная иммунная недостаточность.

Описан клинический случай первичного иммунодефицитного состояния – общей переменной иммунной недостаточности (ОВИН). Особенностью данного случая является ранний клинический дебют ОВИН у ребенка в 7 месяцев жизни в форме гнойного отита. Диагноз был выставлен лишь в 2 года. В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики данной патологии и других первичных иммунодефицитов (ПИД) гуморального иммунного ответа. Относительно редкая встречаемость ПИД, разнообразие клинических форм и недостаточная осведомленность практических врачей о данной патологии нередко приводят к тому, что больные длительное время не получают патогенетической терапии из-за поздней диагностики заболевания, в результате ухудшается прогноз заболевания. Своевременно начатая заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином уменьшает риск формирования необратимых изменений в органах и системах, вызванных хроническим течением инфекционного процесса, значительно уменьшает количество эпизодов острых инфекций и частоту развития других осложнений.

T. LUTKOVA, L. KARZAKOVA, S. KUDRYASHOV, N. ANDREEVA

DESCRIPTION OF THE CLINICAL ONSET OF COMMON VARIABLE IMMUNE INSUFFICIENCY (Clinical Case)

Key words: primary immunodeficiencies, common variable immune deficiency.

A clinical case of a primary immunodeficiency state – Common Variable Immune Deficiency (CVID) is described. The peculiarity of this case is the early clinical CVID onset in a child aged 7 months of life in the form of purulent otitis. The diagnosis was made only at the age of 2 years. The paper discusses issues of differential diagnosis of this pathology and other primary immunodeficiencies (PID) of the humoral immune response. Relatively rare occurrence of PID, a variety of clinical forms and lack of awareness in practicing doctors about this pathology often result in the fact that patients do not receive pathogenetic therapy for a long time because of late diagnosis of the disease, as a result, the prognosis of the disease worsens. Timely initiation of replacement therapy by intravenous immunoglobulin administration reduces the risk of irreversible changes in organs and systems caused by the chronic course of the infectious process, significantly reduces the incidence of acute infections and the incidence of developing other complications.

Главной функцией иммунной системы являются распознавание и элиминация из организма чужеродных веществ, проникающих в организм из окружающей среды. Эта функция осуществляется с помощью факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Однако под влиянием различных причин в механизмах иммунной системы могут возникнуть нарушения, обусловленные генетическими дефектами одного или даже нескольких звеньев иммунной системы. Считается, что первичные иммунодефициты (ПИД) являются относительно редкой патологией, встречающейся во всем мире примерно с частотой 1:100 000 [3]. Однако анализ национальных регистров ПИД в разных странах показывает, что за последние годы произошло значительное увеличение распространенности данной патологии. В частности, исследова-

ния, проведенные в 78 странах мира, демонстрируют увеличение показателя заболеваемости ПИД за 2003–2013 гг. в 10 раз [7].

По данным национальных регистров ПИД, в мире зарегистрировано более 27 тыс. случаев ПИД, хотя, по расчетным данным, в настоящее время должно насчитываться около 6 млн больных различными формами данной иммунопатологии [5]. Среди всех врожденных иммунных дефектов значительно чаще, с частотой 1:500–1:700, выявляется селективный дефицит IgA. В то же время X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), разновидность ПИД с преимущественным нарушением антителообразования встречается исключительно у мальчиков и наблюдается примерно у 1-5 человек из миллиона новорожденных независимо от расы и этнической группы [3].

В Республиканском регистре ПИД в Чувашской Республике по состоянию на 08.03.2017 г. состоит 16 детей и подростков (от 0 до 18 лет) со следующими нозологиями: агаммаглобулинемия Брутона – 1, общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) – 2, синдром Ди Джорджи – 2, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – 2 (после пересадки костного мозга), гипер IgE-синдром (синдром Джоба) – 1, селективный дефицит IgA – 8. Постоянную заместительную терапию иммуноглобулинами из них получают 5 человек.

Относительно редкая встречаемость ПИД, а также большое разнообразие клинических форм и недостаточная осведомленность практических врачей по проявлениям, принципам диагностики данной патологии иммунной системы способствуют поздней диагностике заболевания. У детей с ПИД могут быстро формироваться множественные очаги хронической инфекции, которые значительно ухудшают прогноз заболевания. К тому же дебют клинических симптомов у отдельных больных ПИД, несмотря на врожденную патологию, может происходить не на первом году жизни, а значительно позднее, после того как произойдет утилизация материнских иммуноглобулинов (IgG), попадающих в организм ребенка трансплацентарно в период внутриутробного развития. Для больных ПИД, за исключением пациентов с селективным дефицитом IgA, характерны высокие цифры летальности (при тяжелых формах – 35,5%) и инвалидизации (96%) [4].

С учетом больших финансовых затрат на проведение больным ПИД пожизненной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) во многих странах созданы фонды для решения возникающих финансовых проблем. Так, фонд Jeffrey Modell Foundation (США) поддерживает образовательные программы, научно-исследовательские работы по ПИД. В 2011 г. на территории Российской Федерации создана сеть центров ПИД при поддержке Jeffrey Modell Foundation – так называемые JMF-центры [2]. В помощь практикующим врачам, по инициативе Jeffrey Modell Foundation (США) и Европейского общества была разработана информация, содержащая 10стораживающих признаков, позволяющих заподозрить наличие ПИД – это:

- 1) частые заболевания отитом (не менее 6–8 раз в течение года);
- 2) несколько подтвержденных серьезных риносинуситов (не менее 4-6 раз в течение года);
- 3) более двух подтвержденных пневмоний в течение года;
- 4) повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов;
- 5) потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (в течение 2 месяцев или более);

6) потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции;

7) не менее двух глубоких инфекций, таких, как менингит, остеомиелит, сепсис;

8) отставание грудного ребенка в росте и массе тела;

9) персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года;

10) отягощенность семейного анамнеза наличием ПИД, случаями ранних смертей от тяжелых инфекций или наличием одного из перечисленных выше симптомов.

В случае выявления у ребенка даже одного или более из перечисленных симптомов необходимо провести иммунологическое дообследование для исключения иммунодефицита.

При X-сцепленной агаммаглобулинемии, описанной О. Брутоном в 1952 г., инфекционный синдром является основным и ведущим на фоне выраженного и стойкого снижения содержания в крови трех основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и зрелых В-клеток (менее 1%). Снижение уровней IgG (ниже 500 мг/дл) и IgA (ниже 20 мг/дл) может наблюдаться и у детей с поздним «иммунным стартом», в то время как снижение уровня IgM нехарактерно для позднего «иммунного старта» и свидетельствует в пользу болезни Брутона. При агаммаглобулинемии Брутона симптомы заболевания обычно проявляются уже на первом году жизни. Однако у 10-15% пациентов возможен поздний дебют болезни, и тогда очень важно исключить ещё один вариант нарушения гуморального звена иммунитета – общую вариабельную иммунную недостаточность (ОВИН). ОВИН проявляется гетерогенным лабораторно-клиническим синдромом, при котором врожденный дефект Т-лимфоцитов обуславливает нарушение функции В-лимфоцитов, хотя число самих В-клеток может быть как сниженным, так и нормальным. В иммунограмме таких пациентов выявляют снижение синтеза иммуноглобулинов IgG (ниже 450 мг/дл) в сочетании с нарушением продукции еще одного класса иммуноглобулинов – чаще IgA, реже IgM. Уровень последнего класса иммуноглобулинов в отдельных случаях может быть и вполне нормальным [3]. ОВИН считается одним из наиболее распространенных гуморальных иммунодефицитов в мире [6], в том числе и в Чувашской Республике [1]. Важной особенностью данного ПИД является то, что он может стартовать одинаково часто как у мужчин, так и у женщин в любом возрасте. Эти люди до начала проявлений болезни, как правило, считают себя абсолютно здоровыми и за медицинской помощью не обращаются.

В последние годы прогноз для жизни больных с нарушениями в гуморальном звене иммунитета значительно улучшился в связи с тем, что стали доступными препараты ВВИГ, являющиеся жизненно необходимыми для лечения многих форм ПИД, в том числе болезни Брутона и ОВИН. Клиническое улучшение состояния больных, получающих ВВИГ, связано с активными молекулами специфических антител (иммуноглобулинов), способных связывать различные антигены (микроорганизмы), а также, возможно, с иммуномодулирующим эффектом на клетки врожденного и адаптивного иммунитета [3].

Представляем данные по ПИД, полученные при собственном наблюдении за больным ребенком с ОВИН.

Клинический случай. Мальчик Г. консультирован врачом-иммунологом в возрасте 1 год 11 месяцев по поводу длительного периода субфебрильной температуры тела (до 37,2–37,5°C), повторных респираторных заболеваний, рецидивирующего гнойного отита (проявившегося впервые в 7 месяцев жизни ребенка), длительно сохраняющейся заложенности носа, плохой прибавки в массе тела.

Ежемесячно по поводу респираторных инфекций получал антибактериальную терапию. С началом посещения детского дошкольного учреждения (с 1 года 8 месяцев) стал болеть ещё чаще, эпизоды заболевания протекали в затяжной форме, длительно (до 3 недель и более), сохранялись малопродуктивный кашель, заложенность носа и повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Анамнез жизни: Ребенок Г. рожден от четвертой беременности, протекавшей с угрозой выкидыша на фоне трех несостоятельных рубцов на матке, дефицита массы тела и хронического пиелонефрита у беременной матери. Женщина на учете в женской консультации не состояла, имела вредные привычки (курение, возможно, и алкоголизм). Роды срочные, четвертые на 37-й неделе беременности, оперативные. Околоплодные воды отошли в родах, светлые. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов, масса плода при рождении 2826 г при длине 48 см. Вакцинация БЦЖ-М, против гепатита «В» проведены в роддоме, патологических реакций не отмечено. Анализы крови на маркеры таких инфекций, как сифилис, ВИЧ-инфекция, демонстрировали отрицательные результаты. Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg – отрицательный, HCV – отрицательный, антитела к Hb cor Ag – реакция положительная.

На 2-й день жизни ребенок был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных, выписан в возрасте 20 дней с диагнозом: «Церебральная ишемия I степени; мелкие двухсторонние псевдокисты головного мозга; задержка внутриутробного развития, степень I, по гипотрофическому типу; открытое овальное окно 3,6 мм; синдром соединительнотканной дисплазии: аневризма межпредсердной перегородки; пиелозктазия левой почки. Деформация желчного пузыря. Врожденный дакриостеноз слева».

Со 2-го месяца жизни мальчик развивался с значительной задержкой физического развития, с 4 месяцев стали наблюдаться частые респираторные заболевания.

Перенесенные заболевания:

В 3 месяца – стационарное лечение с диагнозом: Последствия перинатального поражения центральной нервной системы.

В 4 месяца мальчик перенес острый гастроэнтерит.

В 7 месяцев – левосторонний гнойный отит (1-й эпизод).

В 10 месяцев – острое респираторное заболевание (ОРЗ).

В 1 год – ОРЗ.

В 1 год 3 месяца – ОРЗ.

В 1 год 4 месяца – ОРЗ, острый назофарингит, острый левосторонний гнойный отит (2-й эпизод).

В 1 год 5 месяцев – ОРЗ.

В 1 год 6 месяцев – ОРЗ.

В 1 год 8 месяцев – ОРЗ.

В 1 год 9 месяцев – острый бронхит.

В 1 год 10 месяцев – острый бронхит.

В 1 год 10 месяцев – левосторонний средний острый гнойный отит (3-й эпизод) на фоне ОРЗ.

С 1 года 10 месяцев наблюдаются периодические подъемы температуры тела, ежемесячно получает антибактериальную терапию по поводу респираторных заболеваний.

Наследственность: в семье четверо детей (две девочки здоровы, старший брат умер в возрасте 6 лет 2 месяцев из-за осложнений менингита).

В момент осмотра иммунологом у пациента отмечался малопродуктивный кашель. Объективный статус: рост – 81,5 см, масса – 8,9 кг, индекс массы тела – 13,69 кг/м² (норма 15,04–19,97 кг/м²), артериальное давление – 90/60 мм рт. ст., температура тела – 37,3°C, число сердечных сокращений – 96 ударов в мин, число дыхательных движений – 28 в мин.

Ребенок пониженного питания, правильного телосложения. Кожа бледная, умеренной влажности. Явления конъюнктивита в виде гиперемии век. Зев: язык «географический», густая слизь по задней стенке глотки. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Костно-суставная система без деформаций. Периферические лимфатические узлы: затылочные, шейные, подмышечные – 0,4 см, 0,6 см и 0,8 см в диаметре соответственно, при пальпации подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями. Перкуторный звук над легкими не изменен. Данные аускультации легких: дыхание пуэрильное, выслушиваются единичные хрипы проводного характера без четкой локализации. Тоны сердца ритмичные, громкие. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Живот умеренно вздут, при пальпации безболезненный. Стул ежедневный. Мочеиспускание не нарушено.

Диагноз: Иммунодефицитное состояние (ИДС)? Реконвалесцент острого трахеобронхита, конъюнктивита. Белково-энергетическая недостаточность.

В 2 года вновь повысилась температура тела, усилился сухой кашель, присоединились серозные выделения из носа. В связи с ухудшением состояния ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение многопрофильной детской больницы, где была диагностирована правосторонняя среднедолевая пневмония. Проведено лечение: антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам 350 мг 2 раза в день – 2 недели, цефоперазон/сульбактам 235 мг 4 раза в день – 6 дней, циластатин 132 мг 4 раза в день – 8 дней), бронхолитики, флуконазол, антигистаминные препараты, пульмикорт в ингаляциях в небулайзере, инфузионная терапия.

Показатели иммунограммы: лейкоциты – $19,9 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,5-9,5 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – 50%, Т-лимфоциты – 40% (норма 58–75%), Т-хелперы (CD4⁺) – 19% (норма 35–45%), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) – 24% (норма 24–34%), CD4/CD8 – 0,79 (норма 1,5–2,2), В-лимфоциты – 12% (норма 7–15%), IgA – 0 мг/дл (возрастная норма для 2-х лет 14–125 мг/дл), IgM – 15,1 мг/дл (норма: 50–170 мг/дл), IgG – 13 мг/дл (норма 425–1100 мг/дл), циркулирующие иммунные комплексы – 1 ЕД (норма 8–37 ЕД), фагоцитарный индекс – 67% (норм: 40–85%), фагоцитарное число – 4,3 (норма 2–4). Заключение по имму-

нограмме: агаммаглобулинемия, снижение показателей клеточного звена адаптивного иммунного ответа, лейкоцитоз.

Проведен повторный осмотр иммунологом, выставлен основной клинический диагноз: Первичное ИДС: общая вариабельная иммунная недостаточность (D83). Сопутствующие диагнозы: пневмония внебольничная вирусно-бактериальная, правосторонняя среднедолевая, тяжелая форма, дыхательная недостаточность 0-1 ст. Белково-энергетическая недостаточность (дефицит массы тела степень 1). Анемия легкой степени смешанного генеза. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно. Дисфункция синусового узла (брадикардия). Аффективно-респираторные пароксизмы. Двусторонний евстахеит острый. Дисфункции билиарного тракта.

Рекомендована пожизненная заместительная терапия ВВИГ. Ребенку была проведена внутривенная инфузия 1 г иммуновенина из расчета 0,1 г/кг/сут. На фоне лечения состояние улучшилось, катаральный синдром и синдром дыхательной недостаточности купированы, отмечена положительная динамика на рентгенограммах органов грудной клетки. Переведен в пульмонологическое отделение для дальнейшего лечения и обследования.

Особенностью данного случая ОВИН является раннее его клиническое проявление – в 7 месяцев жизни ребенка, когда произошел дебют инфекционного синдрома в форме гнойного отита.

Обычно ОВИН манифестирует на третьем десятке жизни пациента, что может быть связано со значительной физиологической инволюцией центрального органа клеточного звена адаптивного иммунного ответа тимуса, происходящей к этому периоду жизни человека и облегчающей развитие вторичной недостаточности клеточного звена иммунной системы. Собственные наблюдения показывают, что в условиях сохранения нормальных показателей клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперные клетки, иммунорегуляторный индекс – CD4/CD8) у пациентов с ОВИН, несмотря на расстройство гуморального иммунного ответа, обеспечивается достаточный уровень противоинфекционной резистентности. Отрицательно действующие на функционирование иммунной системы провоцирующие факторы (смена климато-географического пояса проживания, психоэмоциональные стрессы, вирусные инфекции, техногенное загрязнение окружающей среды) способны вызвать срыв иммунологической компенсации и клиническую манифестацию заболевания в виде рецидивирующих бактериальных инфекций (пневмонии, риносинуситы, отиты, бактериальные энтероколиты, пиодермии). Возвращаясь к описанному выше клиническому случаю ОВИН, следует отметить, что помимо нарушения антителопродукции у больного ребенка обнаруживается значительное расстройство клеточного звена адаптивного иммунитета, о чем свидетельствует существенное снижение иммунорегуляторного индекса – CD4/CD8 до 0,79 (при нижней границе нормального предела – 1,5). Скорее всего, последнее изменение в иммунном статусе ребенка и явилось фактором декомпенсации иммунобиологического надзора и нарушения противоинфекционной резистентности. С целью предотвращения развития в дальнейшем инфекционных эпизодов больной ребенок должен пожизненно получать заместительную терапию ВВИГ.

Литература

1. Карзакова Л.М., Мучукова О.М., Рассказова Н.Л. Первичные и вторичные иммунодефициты // Здравоохранение Чувашии. 2008. № 2. С. 72–80.
2. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 6. С. 73–77.
3. Латышева Е.А., Мясникова Т.Н., Латышева Т.В. и др. Клиническая иммунология и аллергология // Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова и Н.И. Ильиной М.: Фармарус Принт Медиа, 2015. 92 с.
4. Троицкая Е.В., Софронова Л.В., Цветкова Т.Ю. Первичные иммунодефициты: актуальная проблема современной медицины // Терапевтический архив. 2014. № 11. С. 12–15.
5. Bousfiha A., Jeddane L., Ailal F. et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *Journal of Clinical Immunology*. 2013, vol. 33, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
6. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2012, vol. 301–305, pp. 1–10. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.301.
7. Modell V., Knaus M., Modell F. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol. Res.* 2014, vol. 60, no. 1, pp. 132–144. doi: 10.1007/s12026-014-8498-z.

References

1. Karzakova L.M., Muchukova O.M., Rasskazova N.L. *Pervichnye i vtorichnye immunodefitsity* [Primary and secondary immunodeficiencies]. *Zdravookhranenie Chuvashii* [Healthcare of Chuvashia]. 2008, no. 2, pp. 72–80.
2. Latysheva E.A. *Pervichnye immunodefitsity: sostoyanie problemy na segodnyashniy den'. JMF-tsentry v Rossii* [Primary immunodeficiencies: the current state of the problem. JMF-centers in Russia]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2013, vol. 12, no. 6. pp. 73–77.
3. Latysheva E.A., Myasnikova T.N., Latysheva T.V. et al. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. In: Khaitov R.M., Ilyina N.I., ed. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii* [Federal Clinical Recommendations]. Moscow, Pharmarus Print Media Publ., 2015, 92 p.
4. Troitskaya E.V., Sofronova L.V., Tsvetkova T.Yu. *Pervichnye immunodefitsity: aktual'naya problema sovremennoy meditsiny* [Primary immunodeficiencies: an urgent problem of modern medicine]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2014, no. 11, pp. 12–15.
5. Bousfiha A., Jeddane L., Ailal F. et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
6. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2012, vol. 301–305, pp. 1–10. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.301.
7. Modell V., Knaus M., Modell F. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol. Res.*, 2014, vol. 60, no. 1, pp. 132–144. doi: 10.1007/s12026-014-8498-z.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (Its21@mail.ru).

LUTKOVA TATYANA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (luizak58@mail.ru).

KARZAKOVA LOUISA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – аспирант кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (medicpro21@mail.ru).

KUDRYASHOV SERGEY – Post-Graduate, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (gdb3-priem@med.cap.ru).

ANDREEVA NATALIYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.