

Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета

Т.В. ЛАТЫШЕВА, Е.А. ЛАТЫШЕВА, И.А. МАРТЫНОВА, Г.Э. АМИНОВА

ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Россия

Аннотация

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 230 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев. В виду распространенного заблуждения, что это крайне редкие заболевания, которые встречаются только у детей и приводят к их смерти в раннем возрасте, ПИД нередко исключается врачами смежных специальностей из круга дифференциальной диагностики. Наиболее часто встречающиеся формы ПИД — дефекты гуморального звена иммунитета (общая переменная иммунная недостаточность — ОВИН, X-сцепленная агаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA и др.) — имеют более легкое течение по сравнению с другими вариантами ПИД, позволяя пациентам доживать до взрослого возраста, и даже могут манифестировать во взрослом возрасте. Поражения бронхолегочной системы — наиболее частые проявления заболевания у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. Таким образом, терапевт и пульмонолог в большинстве случаев являются первыми врачами на пути этих пациентов и играют ключевую роль в их судьбе, так как только своевременно поставленный диагноз и вовремя начатая адекватная терапия позволяют сохранить не только жизнь больного, но и ее качество, предотвращая формирование необратимых осложнений. Большую роль в постановке диагноза играют изменения, выявляемые при компьютерной томографии органов грудной клетки. Они не являются специфичными для ПИД, однако существует ряд характерных признаков, позволяющих предположить этот диагноз.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, респираторный тракт, инфекционные осложнения, неинфекционные осложнения, интерстициальная легочная болезнь, бронхоэктазы, пневмония.

Pulmonary manifestations in adult patients with a defect in humoral immunity

T.V. LATYSHEVA, E.A. LATYSHEVA, I.A. MARTYNOVA, G.E. AMINOVA

National Research Center «Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a group of congenital diseases of the immune system, which numbers more than 230 nosological entities associated with lost, decreased, or wrong function of its one or several components. Due to the common misconception that these are extremely rare diseases that occur only in children and lead to their death at an early age, PIDs are frequently ruled out by physicians of related specialties from the range of differential diagnosis. The most common forms of PIDs, such as humoral immunity defects, common variable immune deficiency, X-linked agammaglobulinemia, selective IgA deficiency, etc., are milder than other forms of PID, enabling patients to attain their adult age, and may even manifest in adulthood. Bronchopulmonary involvements are the most common manifestations of the disease in patients with a defect in humoral immunity. Thus, a therapist and a pulmonologist are mostly the first doctors who begin to treat these patients and play a key role in their fate, since only timely diagnosis and initiation of adequate therapy can preserve not only the patient's life, but also its quality, avoiding irreversible complications. Chest computed tomography changes play a large role in diagnosis. These are not specific for PID; however, there are a number of characteristic signs that permit this diagnosis to be presumed.

Keywords: primary immunodeficiency, respiratory tract, infectious complications, noninfectious complications, interstitial lung disease, bronchiectases, pneumonia.

ВВИГ — иммуноглобулины для внутривенного введения
ГБЛ — гранулематозная болезнь легких
ИБЛ — интерстициальная болезнь легких
КТ — компьютерная томография

ЛУ — лимфатические узлы
ОВИН — общая переменная иммунная недостаточность
ПИД — первичный иммунодефицит
X-CA — X-сцепленная агаммаглобулинемия

С тех пор, как в 1952 г. O. Bruton впервые официально опубликовал в научной литературе случай первичного иммунодефицита (ПИД) [1], прошло более 60 лет. За это время многое изменилось: представление о распространенности этой группы заболеваний и клинических проявлениях, расширились знания о патогенезе, появились новые методы диагностики и терапии. ПИД считаются редкими заболеваниями, однако данное предположение является лишь относительно верным: отдельные формы ПИД действительно имеют единичные описания литературы, но все вместе эти заболевания встречаются нередко [2, 3].

Группа ПИД с каждым годом становится все более и более гетерогенной [2]. Классификация ПИД обновляется каждые 2 го-

да и претерпевает изменения, обусловленные открытием новых форм заболеваний или механизмов их развития. В настоящее время принято выделять 8 основных групп ПИД по пораженному звену иммунной системы, отдельной группой классификации выделяют фенокопии ПИД [3, 4]:

1. Комбинированные В- и Т-клеточные иммунодефициты.
2. Четко охарактеризованные синдромы, сопровождающиеся иммунодефицитом.
3. Дефекты гуморального звена иммунитета.
4. Болезни иммунной системы, отдельные группой классификации выделяют фенокопии ПИД [3, 4]:
5. Дефекты фагоцитоза.
6. Дефекты врожденного иммунитета.

7. Аутовоспалительные синдромы.
8. Дефекты в системы комплемента.
9. Фенокопии ПИД.

Более тяжелые формы ПИД, манифестирующие в раннем детском возрасте и имеющие более развернутую клиническую картину, характеризуются небольшой задержкой в постановке диагноза в виду настороженности педиатров по поводу ПИД [5]. Дефекты гуморального звена иммунитета (общая вариабельная иммунная недостаточность — ОВИН, X-сцепленная агаммаглобулинемия — X-CA, селективный дефицит IgA и др.), имеющие более легкое течение и нередко манифестирующие во взрослом возрасте, представляют собой непростую диагностическую задачу [6]. Для того чтобы эта патология не была пропущена в повседневной практике, Международным сообществом иммунологов сформулировано 10 настояраживающих признаков ПИД [7, 8]:

- 1) 4 отита в год и более;
- 2) 2 тяжелых обострения синусита в год и более;
- 3) антибиотикотерапия в течение 2 мес и более с недостаточным эффектом;
- 4) 2 пневмонии в год и более;
- 5) отставание ребенка в росте и физическом развитии;
- 6) повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов;
- 7) рецидивирующая молочница на слизистой оболочке рта и грибковое поражение кожи;
- 8) необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса;
- 9) 2 эпизода тяжелой генерализованной инфекции и более, включая септицемию;
- 10) наличие ПИД у членов семьи.

При наличии у пациента 2 настояраживающих признаков и более рекомендуется дополнительное обследование для исключения ПИД [7, 8].

Из 450 пациентов с различными формами ПИД, наблюдающихся в клинике Института иммунологии, у 282 (62,7%) имеется дефект гуморального звена иммунитета (**рис. 1**): из них у 167 (59%) установлен диагноз ОВИН, значительную группу составляют также пациенты с X-CA — 16 (6%). Селективный дефицит IgA (у 35% больных) чаще всего не имеет ярких клинических проявлений и является случайной находкой во время обследования. Таким образом, в нашем отделении, как и во всем мире, накоплен наибольший опыт ведения пациентов с ОВИН и X-CA, и в дальнейшем в статье речь пойдет именно об этих патологиях как о наиболее часто встречающихся в практике врача.

X-CA (болезнь Брутона) — дефект гуморального звена иммунитета, вызванный нарушением синтеза брутоновской тирозинкиназы, которая принимает участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге из преВ-лимфоцитов в зрелые клетки. Это приводит к практически полному отсутствию В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и, как следствие, к критическому снижению продукции антител всех классов иммуноглобулинов. Эта форма ПИД развивается только у мужчин, а женщина может являться носителем. Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 мес до 1 года жизни ребенка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно антител от матери, а синтез собственных не начинается в адекватном количестве. Для X-CA характерно практически полное отсутствие В-клеток (<1%) и резкое снижение содержания иммуноглобулинов всех классов при лабораторном обследовании (**табл. 1**). В 15% случаев агаммаглобулинемия может иметь аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинические проявления схожи с болезнью Брутона, но, как правило, болезнь имеет более тяжелое течение, в связи с более ранним блоком созревания В-лимфоцитов [6, 9].

ОВИН — наиболее частый диагноз в случаях клинически значимого ПИД у взрослых. В основе заболевания лежит дефект дифференцировки В-клеток в клетки, секретирующие антитела, и, как следствие, резкое снижение концентрации IgG (условной диагностической величиной принято считать снижение концентрации IgG <450 мг/дл у взрослых и на 2 стандартных отклонения у детей) и IgA и/или IgM (**см. табл. 1**). Мужчины и женщины страдают с равной частотой; заболевание может манифестировать не только в детском, но и во взрослом возрасте [6, 9].

Как в случае ОВИН, так и при X-CA наиболее частыми клиническими проявлениями служат рецидивирующие инфекции. Однако для ОВИН в отличие от X-CA характерны неинфекционные осложнения заболевания. Осложнениями ОВИН являются энтеропатия с выраженной диареей вплоть до развития синдрома мальабсорбции и гипопропротеинемических отеков, лимфоцитарная инфильтрация органов и лимфаденопатия, образование гранулем, аутоиммунные проявления, повышенный риск развития опухолей, в первую очередь лимфом. Перечисленные осложнения обусловлены нарушением дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов, в том числе процесса отрицательной селекции аутореактивных клонов, синтезирующих анормальные аутоантитела, а также нарушением взаимодействия В-лимфоцитов с другими клетками иммунной системы [6]. Полиморфизм клинических проявлений затрудняет постановку диагноза, а развитие осложнений определяет качество жизни и прогноз больных.

Неинфекционные и инфекционные осложнения, возникающие у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета, можно разделить в соответствии с пораженной системой на следующие:

- отоларингологические
- бронхолегочные
- гастроэнтерологические
- гепатобилиарные
- ревматологические
- дерматологические
- гематологические.

Главной темой данной статьи являются бронхолегочные осложнения, наблюдаемые у пациентов с X-CA и ОВИН, так как именно эти осложнения наиболее часто встречаются в клинической практике у данной группы пациентов [4, 7, 9].

Поражения бронхолегочной системы характеризуются широким разнообразием клинических проявлений, что приводит к множеству диагностических ошибок. Так, большинство больных, наблюдающихся на базе клиники Института иммунологии, попали в наше поле зрения спустя многие годы лечения у пульмонологов и терапевтов с диагнозом хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, рецидивирующая пневмония, туберкулез и др. Развитие неинфекционных осложнений ОВИН еще в большей степени усложняет диагностический поиск, маскируя ПИД такими диагнозами, как саркоидоз, онкологические заболевания и др. К сожалению, низкая настороженность врачей по поводу ПИД у взрослых приводила к тому, что в течение многих лет пациенты не получали жизненно необходимой терапии и подвергались серьезному риску, получая курсы иммуносупрессивных препаратов [2, 5].

Условно изменения бронхолегочной системы у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета могут быть разделены на инфекционные и неинфекционные (**рис. 2**) [5, 10].

Респираторные инфекции у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета обычно имеют тяжелое персистирующее рецидивирующее течение, торпидное к стандартным схемам антибиотикотерапии. На начальных этапах ведущую роль играют инкапсулированные бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus* spp.). При прогрессировании заболевания большее клиническое значение приобретают *Pseudomonas* и *Staphylococcus aureus*. Согласно данным литерату-

Сведения об авторах:

Аминова Гулюмхан Эльвировна — зав. отд. лучевой диагностики
Латышева Елена Александровна — к.м.н., с.н.с. отд. иммунопатологии взрослых
Мартынова Ирина Александровна — врач-ординатор отд. иммунопатологии взрослых

Контактная информация:

Латышева Татьяна Васильевна — д.м.н., проф., зав. отд. иммунопатологии взрослых; 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2; e-mail: tvlat@mail.ru

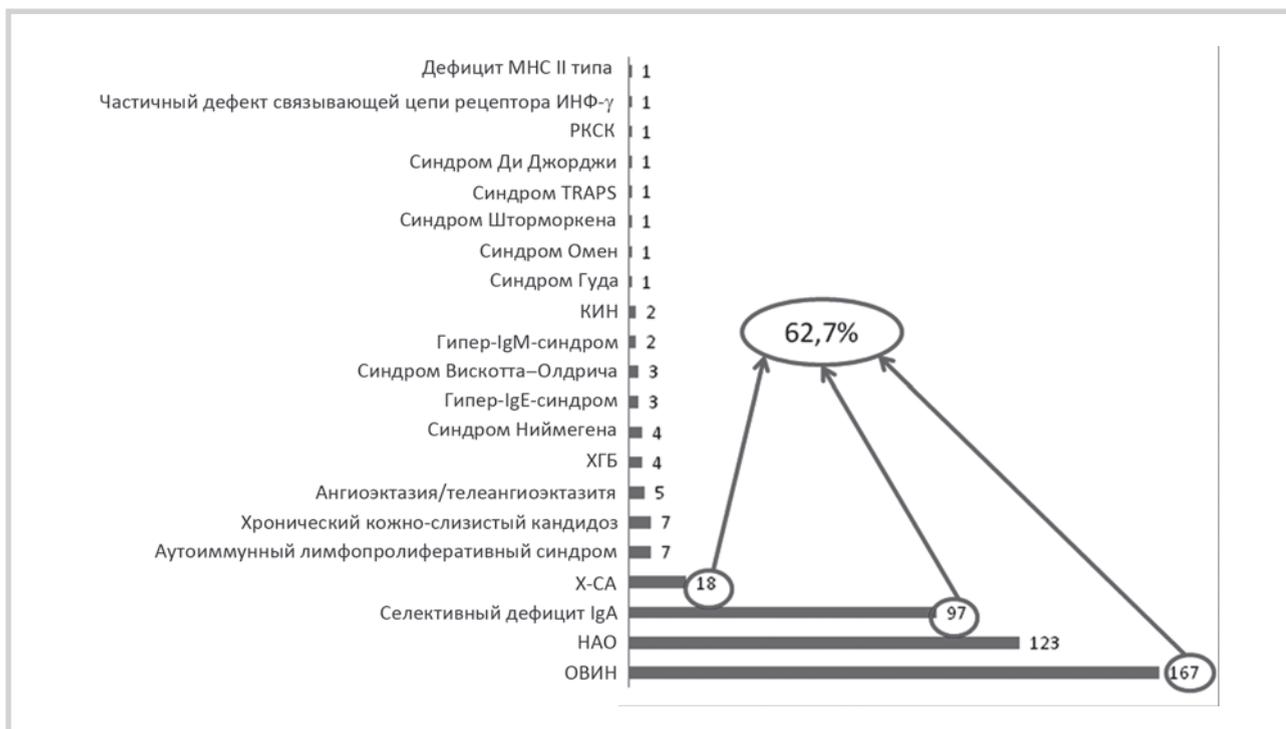


Рис. 1. Данные регистра Института иммунологии о распределении наблюдающихся 450 пациентов по формам ПИД. МНС — главный комплекс гистосовместимости; ИНФ-γ — интерферон-γ; РКСК — распространенный кожно-слизистый кандидоз; ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; НАО — наследственный ангионевротический отек.



Рис. 2. Классификация бронхолегочных осложнений у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета [5, 10]. ИБЛ — интерстициальная болезнь легких.

Таблица 1. Лабораторная диагностика ОВИН и X-SA [6]

Показатель	Норма для взрослых	ОВИН	X-SA
IgA, мг/дл	100–350	Снижение или норма	<20
IgM, мг/дл	80–250	Снижение или норма	<20
IgG, мг/дл	900–1800	<450	<200
В-лимфоциты, %	5–19	Изменения переменны (от нормы до резкого снижения <1%)	
			<1



Рис. 3. Уплотнение легочной ткани верхнего сегмента правого легкого и верхней доли правого легкого (черная стрелка) и бронхоэктазы (белая стрелка) у 35-летнего пациента с гипогаммаглобулинемией [10].

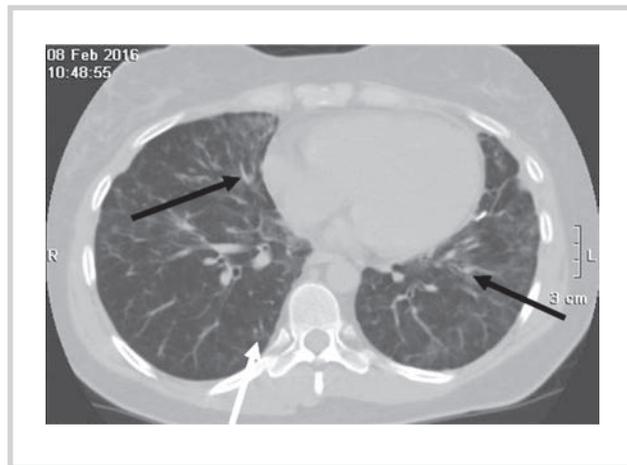


Рис. 4. Множественные очаги (в том числе бронхогенные), перибронхиальные уплотнения (черные стрелки) и участки уплотнения легочной ткани инфильтративного характера (белая стрелка) на фоне выраженных фиброзных изменений у пациентки 37 лет с ОВИН.

ры, у этих пациентов также повышена восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям: описаны тяжелые инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом. Характерны инфекционные поражения, вызванные атипичными возбудителями. Например, *Mycoplasma* может вызвать хронический пневмонит у пациентов с X-CA [5, 11].

Начало формы. Особое внимание при сборе анамнеза следует обращать на отсутствие факторов (например, курения, профессиональных вредностей), предрасполагающих к развитию таких тяжелых инфекционных процессов [5, 10, 11]. Рецидивирующие бронхиты и пневмонии — один из самых важных и патогномичных признаков ПИД с дефектом гуморального звена иммунитета, большинство больных переживают хотя бы одну пневмонию до постановки диагноза. У этих пациентов как бронхит, так и пневмония имеет ряд отличительных клинических признаков: отсутствие эффекта от адекватной антибиотикотерапии, необходимость проведения нескольких курсов антибиотикотерапии с включением препаратов «запаса», в том числе для парентерального введения. Характерно наличие многократных пневмоний в анамнезе. Особое значение в постановке диагноза имеет компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, позволяющая определить не только особенности пневмонического очага (зачастую имеется мультифокальная пневмония), но и выявить не всегда заметные при обычной рентгенографии бронхоэктазы (рис. 3). Сочетание бронхоэктазов и пневмонии является важным диагностическим критерием ПИД [11]. По нашим данным, для пациентов с ПИД характерно наличие многочисленных очагов фиброза от перенесенных в прошлом пневмоний.

К неинфекционным бронхолегочным осложнениям относятся воспалительные изменения легочной ткани и опухолевые процессы (см. рис. 2) [5, 10].

Одним из наиболее тяжелых неинфекционных воспалительных бронхолегочных осложнений является ИБЛ. Распространенность ИБЛ среди пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета в 240 раз выше, чем в общей популяции [10, 12]. В широком понимании ИБЛ включает целую группу разнообразных респираторных заболеваний, характеризующихся воспалением и фиброзом интерстициальной ткани легких. Выделяют более 200 подтипов этого заболевания. Среди наиболее часто встречающихся ИБЛ — саркоидоз, ИБЛ, ассоциированная с системными заболеваниями; ИБЛ, вызванная приемом лекарственных препара-

тов; пневмокониозы [13]. ИБЛ в контексте ПИД — одно из наиболее грозных осложнений, относящихся к поздним последствиям заболевания и ассоциирующихся с худшим прогнозом. Среди пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета в большинстве случаев ИБЛ наблюдается у пациентов с ОВИН. До сих пор причины этого осложнения остаются неясными, предполагается, что наибольшую роль в патогенезе этого осложнения играет иммунная дисрегуляция, а не инфекционные процессы [5, 12]. Иммуноглобулины играют важную роль в осуществлении фагоцитарной функции. Из-за нарушения их синтеза у пациентов с дефектами гуморального звена иммунитета создаются условия для поддержания инфекционного процесса вследствие незавершенного фагоцитоза, несмотря на многократные курсы антибиотикотерапии. В свою очередь незавершенный фагоцитоз вызывает привлечение в очаг новых иммунокомпетентных клеток из кровеносного русла. В конечном итоге воспаление в легочной ткани поддерживается уже не инфекционным агентом, а миграцией и персистенцией клеток иммунной системы и их цитокинов в легочной паренхиме, приводя к развитию ИБЛ и образованию гранулем [12, 13].

На начальных этапах развития ИБЛ может не иметь клинических проявлений. Поэтому для предотвращения прогрессирования этого тяжелого осложнения ПИД необходимо скрининговое обследование пациентов с помощью КТ, так как рентгенологическое в большинстве случаев малоинформативно [14].

Проявления ИБЛ очень вариабельны. Под этим термином объединены такие патогистологические единицы, как лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхолит, гранулематозная болезнь легких (ГБЛ), организующаяся пневмония и др. [5]. И хотя для подтверждения диагноза ИБЛ необходимо патогистологическое исследование биоптатов, данные, полученные при КТ органов грудной клетки, также имеют огромную диагностическую ценность. Отличительной чертой лимфоцитарной интерстициальной пневмонии на КТ является наличие участков в виде матового стекла, которые локализуются или билобарно диффузно, или преимущественно в нижней доле [10].

Изменения, выявляемые на КТ при организующейся пневмонии, варьируют от изменений в виде матового стекла до консолидаций (рис. 4). Эти изменения распределяются перибронхиально или на периферии и наиболее часто поражают нижние доли. Они могут иметь размеры от нескольких сантиметров до целой доли и могут мигрировать. В нашей клинической практике мы столкнулись с трудностью дифференциальной диагностики

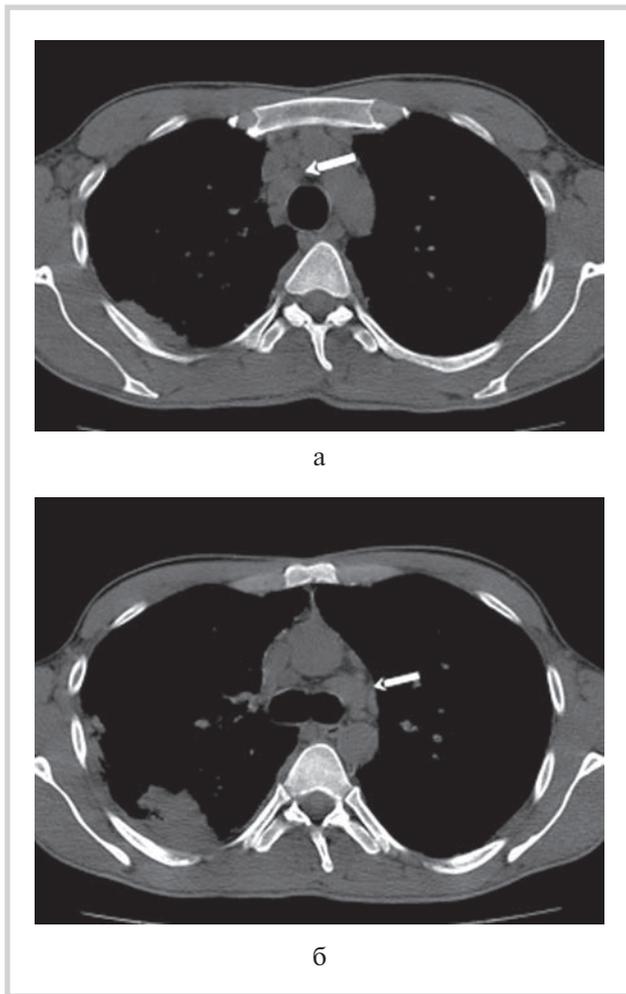


Рис. 5. Множественные умеренно увеличенные ЛУ (а, б) переднего и среднего средостения у пациента И., 46 лет с ОВИН.

между лимфоцитарной интерстициальной пневмонией и обычной интерстициальной пневмонией, так как результаты КТ не дают представления о характере инфильтрации. При выявлении подобных изменений на КТ первым этапом всегда является проведение курса антибиотикотерапии в комплексе с заместительной иммунотерапией иммуноглобулинами с последующим контролем изменений. Отсутствие ожидаемого эффекта, а также диссоциация рентгенологических и клинических проявлений (наличие очаговых и инфильтративных изменений в отсутствие клинических признаков активного инфекционного процесса) позволяет предположить диагноз ИБЛ. Дополнительным признаком, настораживающим относительно ИБЛ, являются генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. С целью окончательной верификации диагноза в отсутствие противопоказаний желательное выполнение пункционной биопсии с последующим микроскопическим исследованием пунктата и фенотипированием клеток [5, 10, 15].

ГБЛ — еще один морфологический вариант ИБЛ, подразумевающий формирование неинфекционных гранулем. Предполагается, что низкий уровень Т-клеток может вызвать формирование гранулем в виду неполного секвенирования антигенов. Гранулематозные изменения выявляются до постановки диагноза ОВИН в 40% случаев [14].

Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) частая находка на КТ органов грудной клетки у пациентов с ОВИН (рис. 5). По разным данным, увеличенные ЛУ обнаружи-

ваются у 30—65% больных [5, 10]. По нашим наблюдениям, наиболее характерным является увеличение ЛУ средостения (преимущественно переднего и среднего отделов). Реже наблюдается увеличение прикорневых ЛУ и, как правило, увеличение носит односторонний характер либо более выражено с одной из сторон. Кроме того, часто выявляются увеличенные ЛУ подмышечных и подключичных областей.

Сочетание ГБЛ у пациентов с ОВИН с лимфоидной гиперплазией, фолликулярным бронхолитом и лимфоцитарной интерстициальной пневмонией объединяется понятием гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких [5, 14, 15]. Наличие неказеозных гранулем в легких пациентов с ОВИН, а также некоторых других изменений, выявляемых при КТ органов грудной клетки (зоны консолидации, участки матового стекла, лимфаденопатия средостения), зачастую становится причиной ведения пациентов с ОВИН под диагнозом саркоидоза с назначением неверного лечения, включающего высокие дозы иммуносупрессивных препаратов. Следствием назначения иммуносупрессоров (например, системных глюкокортикостероидных препаратов) в отсутствие заместительной терапии иммуноглобулинами является активизация инфекционных очагов с развитием тяжелых вирусных и бактериальных осложнений, приводящих к угрозе жизни больного. Несмотря на то что эти два заболевания действительно имеют ряд похожих морфологических черт (например, ряд авторов называют гранулемы при ОВИН — «саркоидоподобными»), они также имеют выраженные отличия (табл. 2). В отличие от саркоидоза для ОВИН характерны частые инфекции, гипогаммаглобулинемия, гепато- и/или спленомегалия, аутоиммунная патология, при этом нехарактерно повышение индекса $CD4^+/CD8^+$ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и развитие спонтанной ремиссии, что часто может наблюдаться при саркоидозе [5, 16]. Большую помощь при проведении дифференциальной диагностики между ОВИН и саркоидозом имеют также изменения, наблюдаемые на КТ органов грудной клетки (табл. 3). При ОВИН чаще поражаются нижние доли легких, узелки заметные, большие, в большинстве случаев локализируются хаотично, характерно наличие бронхоэктазов. При саркоидозе узелки небольших размеров, локализируются перилимфатически, типична лимфаденопатия прикорневых ЛУ [16].

Злокачественные новообразования — это еще одна группа неинфекционных осложнений у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. Пациенты с ОВИН и ИБЛ имеют повышенный риск развития лимфомы: примерно в 300 раз выше, чем в обычной популяции. Чаще встречается неходжскинская лимфома. При КТ грудной клетки лимфомы могут определяться в виде образования переднего средостения или в виде расширенных прикорневых и медиастинальных ЛУ, которые обычно асимметричны и сдавливают соседние структуры [5, 17].

Еще одно злокачественное новообразование, ассоциированное с ПИД, и в частности с дефектами гуморального звена иммунитета, — тимомы (сочетание любой формы ПИД и тимомы известно как синдром Гуда). При КТ тимома появляется как хорошо отграниченная масса в переднем средостении. Синдром Гуда ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [18].

Развитие структурных бронхолегочных осложнений является итогом как инфекционных, так и неинфекционных процессов. Наиболее вероятно, что у этих пациентов структурные изменения легких являются следствием неконтролируемого инфекционного процесса и персистирующего воспаления в нижних отделах респираторного тракта (см. рис. 2). Их наличие представляет собой необратимую стадию заболевания и обуславливает неблагоприятный прогноз [5, 10].

К структурным изменениям бронхов относятся утолщение стенки бронхов и бронхоэктазы — патологическая дилатация одного или нескольких бронхов. ПИД являются одной из самых частых причин развития бронхоэктазов как у детей, так и у взрослых [19, 20]. Степень развития бронхоэктазов имеет четкую корреляцию с тяжестью клинических проявлений и снижением качества жизни. В ряде исследований показано, что своевременное начало адекватной терапии у пациентов с ПИД чаще всего позволяет остановить прогрессирование данного осложнения [2, 4, 5, 10]. По результатам КТ органов грудной клетки можно выде-

Таблица 2. Клинические и лабораторные различия гранулематозно-лимфоцитарной ИБЛ у пациентов с ОВИН и саркоидозом [16]

Показатель	ОВИН	Саркоидоз
Реккурентные инфекции	++++	±
Аутоиммунная патология	+++	+
Спленомегалия	+++	±
Гепатомегалия	++	±
Низкий уровень IgG	++++	—
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	++++	++
Фолликулярный бронхиолит	++++	++
Гранулема	++++	++++
Спонтанная ремиссия	±	+++
Повышенный индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости	+	+++

Таблица 3. Радиологические маркеры гранулематозно-интерстициальной ИБЛ у пациентов с ОВИН и саркоидозом [16]

Показатель	ОВИН	Саркоидоз
Изменения паренхимы	Нижние доли легких	Верхние доли легких
Прикорневая лимфаденопатия	+ (чаще односторонняя или более выраженная с одной из сторон)	+++
Узелки	Различных размеров, в большинстве случаев локализуются хаотично, возможно наличие вокруг зоны матового стекла	Мелкие, локализуются в легочной интерстициальной ткани
Бронхоэктазы	++++	+

лить несколько характерных особенностей бронхоэктазов у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. Бронхоэктазы, как правило, цилиндрические, билатеральные, диффузные. Они наиболее часто локализуются в средних и нижних отделах легких. Характерно поражение сегментарных бронхов и бронхов более мелкого калибра [21, 22].

По нашим наблюдениям, к типичным структурным изменениям легочной ткани, наблюдаемым у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета, относятся фиброзные изменения, эмфизема, неравномерная воздушность легочной ткани, шварты (рис. 6).

Установление верного диагноза и назначение адекватной терапии кардинально меняет течение и прогноз заболевания. «Золотым стандартом» терапии является заместительная иммунотерапия препаратами нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения (ВВИГ) [2, 4, 6, 9]. ВВИГ — это продукт крови, преимущественно состоящий из иммуноглобулина G (IgG), получаемый из плазмы большого числа здоровых доноров. На фармакологическом рынке представлен широкий выбор препаратов ВВИГ. Несмотря на то что существуют четкие критерии для изготовления ВВИГ, каждый из препаратов является оригинальным в виду особенностей производства: популяция доноров, стабилизатор, консервант, pH, содержание IgA, IgG и их подклассов, осмолярность, степень очистки, а также процент белка в растворе (5% или 10%) [23, 24]. Не так давно в арсенале российских врачей появился новый 10% ВВИГ — Привиджен (CSL Behring), эффективность которого успешно доказана за рубежом в лечении пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. Привиджен не только соответствует всем критериям, предъявляемым к современным ВВИГ, но и имеет ряд преимуществ по сравнению другими препаратами. Немаловажным плюсом, безусловно, является возможность хранить препарат в течение 3-х лет при комнатной температуре без потери эффективности и без ухудшения переносимости, в отличие от других ВВИГ, требующих соблюдения «холодовой цепи». Ряд инновационных технологий производства (отбор доноров с низким уровнем гематининов, введение иммуноаффинной хроматографии) и состав Привиджена (L-пролин в качестве стабилизатора, низкое содержание натрия, физиологический уровень осмолярности) позво-

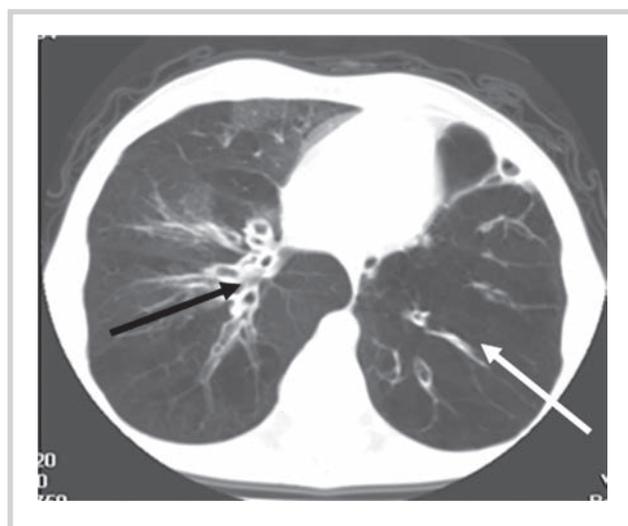


Рис. 6. Фиброзные изменения легких, парасептальная буллезная эмфизема (белая стрелка), бронхоэктазы у пациента Д., 42 года, с X-СА.

ляют значительно повысить скорость введения, снизить риск возникновения побочных эффектов и делают предпочтительным назначении препарата пациентам с сочетанной патологией, в частности с болезнями почек, сахарным диабетом, гипертонической болезнью. При этом самое низкое среди всех препаратов иммуноглобулинов, доступных в нашей стране, содержание IgA (не более 0,025 мг/мл) сводит к минимуму риск развития анафилактики у пациентов, получающих заместительную терапию ВВИГ [25].

Кроме заместительной иммунотерапии ВВИГ в комплексной терапии пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета огромное значение имеет адекватная по продолжительности и выбору препарата терапия сопутствующих инфекций. Курсы антибиотикотерапии по длительности должны в 2–3 раза превышать курсы для иммунокомпетентных пациентов. Кроме того, при необходимости антибактериальные препараты могут назначаться на месяцы и даже годы [2, 4, 6, 9]. Из-за невозможности проведения многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на больших выборках пациентов не разработаны стандарты терапии и контроля эффективности по поводу ИБЛ, ассоциированной с ОВИН. В качестве препарата первого ряда, как правило, используются системные ГКС, также описаны случаи и серии клинических случаев использования азатиоприна, циклофосфана, ритуксимаба. Любой из перечисленных препаратов может применяться у пациентов с ПИД только на фоне регулярной заместительной иммунотерапии и при необходимости базисной антибиотикотерапии. [4]

Таким образом, ПИД с нарушением гуморального звена иммунитета является наиболее частой формой ПИД с дебютом в любом возрасте (в когорте наших пациентов 72% имели дебют от 10 до 40 лет) (рис. 7).

Основным проявлением данного заболевания служат рецидивирующие тяжелые инфекции респираторного тракта. Осложнения инфекционных и неинфекционных процессов в бронхолегочной системе наблюдаются как у детей, так и у взрослых и являются главным прогностическим критерием продолжительности и качества жизни больных. Более того, терминальная стадия поражения легких с развитием легочной недостаточности и легочного сердца служит самой частой причиной смерти этих пациентов. Своевременное установление диагноза и адекватная, вовремя начатая терапия позволяет сохранить больных ПИД с нарушением синтеза антител трудоспособными членами общества с продолжительностью жизни близкой к общепопуляционной [2, 4–6, 9, 10]. Немаловажную роль в своевременной постановке диагноза играют пульмонолог, терапевт и рентгенолог. Наиболее чувствительным методом для обнаружения, оценки и характеристики поражения легких является КТ органов грудной клетки. Этот метод должен быть включен в стандарт обязательного обследования пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета [10, 15]. Таким образом, наличие рецидивирующих тяжелых

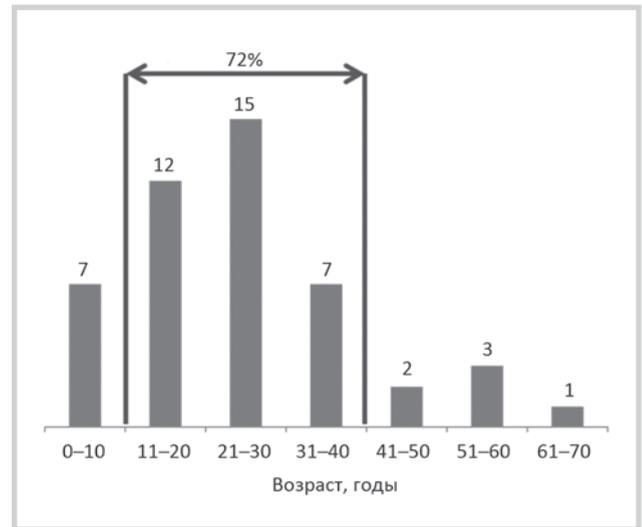


Рис. 7. Возраст появления первых симптомов заболевания у 47 пациентов с ОВИН, наблюдающихся на базе клиники Института иммунологии.

инфекционных заболеваний, торпидных к стандартным схемам антибиотикотерапии в анамнезе, в сочетании с данными КТ органов грудной клетки (хронический бронхит с формированием бронхоэктазов с пневмонией, лимфаденопатией, очаговыми изменениями легких неясной этиологии), сниженным уровнем белка в рутинном биохимическом анализе крови и другими симптомами (например, увеличение размеров печени и/или селезенки) должны быть поводом для лечащего врача назначить пациенту анализ на уровень иммуноглобулинов крови с последующей консультацией иммунолога [6, 9].

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9:722-728.
2. Chapel H. Primary Immune Deficiencies — Principles of Care. *Front Immunol*. 2014;5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
3. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162. doi:10.3389/fimmu.2014.00162
4. Bonilla FA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205.e1-78. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.049
5. Milos J, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders in Children. *Front Pediatr*. 2014;2:77. doi:10.3389/fped.2014.00077
6. *Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: Фармус Принт Медиа; 2015.
7. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
8. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. *ЖМФ-центры в России. Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(6):73-77. doi:10.15690/vsp.v12i6.877
9. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство, краткое издание*. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
10. Biery G, Boileau J, Barnig C, Gasser B, Korganow AS, Buy X et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. *Radiographics*. 2009;29:1909-2010. doi:1148/rg.297095717
11. Costa-Carvalho BT1, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU, Condino-Neto A.: Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22. doi:10.1007/s10875-013-9954-6
12. Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest*. 2002;122:1594-1603.

13. Amoras AL, Kanegane H, Miyawaki T, Vilela MM. Defective Fc-, CR1- and CR3-mediated monocyte phagocytosis and chemotaxis in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):181-188.
14. Bates CA. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):415-421.
15. Paul J Maglione, Jessica R Overbey, Lin Radigan, Emilia Bagiella, Charlotte Cunningham-Rundles: Pulmonary Radiologic Findings in CVID: Clinical and Immunological Correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Author manuscript. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):452-459.
doi:10.1016/j.anai.2014.04.024
16. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):330-335.
doi:10.1055/s-0034-1376862
17. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res*. 2015;39(4):389-396.
doi:10.1016/j.leukres.2015.02.002
18. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:185-190.
19. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(6):1163-1170.
20. Bouyahia O, Essadem L, Matoussi N, Gharsallah L, Fitouri Z, Mrad Mazigh S et al. Etiology and outcome of bronchiectasis in children: a study of 41 patients. *Tunis Med*. 2008;86:996-999.
21. Martinez Garcia MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD et al. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2001;95:191-195.
22. Feydy A, Sibilia J, De Kerviler E, Zagdanski AM, Chevret S, Ferman JP, Brouet JC, Frija J. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol*. 1996;69(828):1108-1116.
23. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahirniak S, Nantel S, Pineo G and Rock G. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21(2)Suppl 1:S9-S56.
doi:10.1016/j.tmr.2007.01.001
24. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция). *Детская больница*. 2010;4:56-60. Доступно по: <http://www.rdkb.ru/files/file217.pdf>
25. Привиджен. Монография по продукту.

Поступила 24.05.2016