

## Общая переменная иммунная недостаточность у взрослых

Н.В. ШАБАШОВА, Л.В. ФИЛИППОВА, А.Е. УЧЕВАТКИНА, Е.В. ФРОЛОВА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

В статье приводится анализ 7 случаев общей переменной иммунной недостаточности (ОВИН) — первичного иммунодефицита. Все случаи выявлены у пациентов в возрасте после 40 лет амбулаторно. Диагноз установлен на основании подробных анамнестических сведений, общеклинических данных с учетом результатов ранее проведенных функциональных исследований, заключений специалистов и результатов иммунологических исследований, включающих количественные и функциональные параметры Т- и В-клеток, фагоцитов, уровни иммуноглобулинов. Анализ показал, что ранние признаки дефектов иммунитета у всех пациентов наблюдали врачи разных специальностей как амбулаторно, так и в условиях стационара. Обобщение всех сведений о больном могло стать основанием для простого и доступного в практическом здравоохранении исследования уровней иммуноглобулинов гораздо раньше, чем верифицирован данный диагноз. Это свидетельствует о неполном представлении врачами разных специальностей клинических признаков иммунодефицитных состояний и о необходимости специалиста — клинического иммунолога даже в практических медицинских учреждениях взрослой сети. Это тем более важно, поскольку первоначальные симптомы как первичных, все чаще выявляющихся, так и ненаследственных — вторичных иммунодефицитов по клиническим проявлениям могут быть очень схожи. Своевременная верификация диагноза необходима для назначения адекватной терапии внутривенными иммуноглобулинами с целью предотвращения тяжелой хронической гнойно-воспалительной патологии легких и профилактики инвалидности у пациентов с ОВИН.

*Ключевые слова:* общая переменная иммунная недостаточность, гипогаммаглобулинемия, первичный иммунодефицит.

## Common variable immunodeficiency in adults

N.V. SHABASHOVA, L.V. FILIPPOVA, A.E. UCHEVATKINA, E.V. FROLOVA

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

The paper analyzes 7 cases of common variable immune deficiency (CVID), a primary immunodeficiency disease. All the cases were detected in outpatients over the age of 40 years. The diagnosis was based on their history data and general clinical findings with due regard for the results of previously conducted functional studies, expert opinions, and the results of immunological studies including the quantitative and functional indices of T and B cells, phagocytes and the levels of immunoglobulins. The analysis showed that the early signs of impaired immunity in all the patients were seen by physicians of various specialties in both outpatient and inpatient settings. Generalizing of all information about the patient could become the basis for a simple and accessible practical public-health study of immunoglobulins levels significantly sooner than this diagnosis being verified. This testifies that the physicians of various specialties are partially aware of the clinical signs of immunodeficiency states and that there is a need for a clinical immunologist in adult healthcare facilities. This is especially important since the early clinical manifestations of both primary immunodeficiency disorders that are increasingly frequently detected and nonhereditary – secondary ones can be very similar. The timely verification of the diagnosis is necessary for prescribing adequate therapy with intravenous immunoglobulins to prevent severe chronic pyoinflammatory lung disease and disability in patients with CVID.

*Keywords:* common variable immunodeficiency (CVID), hypogammaglobulinemia, primary immunodeficiency.

ВДП — верхние дыхательные пути  
ЖВП — желчевыводящие пути  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИД — иммунодефицит

НСТ — нитросиний тетразолий  
ОВИН — общий переменный иммунодефицит  
ПИД — первичные иммунодефициты  
IFN — интерферон

Привычным является представление о первичных иммунодефицитах (ПИД) как о патологии, свойственной детскому возрасту [1–4]. При этом распространенность таких заболеваний может быть разной в зависимости от

пенетрантности мутантных генов — виновников ПИД и вида наследования: от 1:500 до 1:5 000 000 новорожденных [1–4]. В настоящее время появились данные о большей распространенности таких наследственных заболеваний [2, 3] и увеличивающемся числе случаев регистрации ПИД у взрослых пациентов [2,3, 5–8]. В частности, к ним

### Сведения об авторах:

Филиппова Лариса Вячеславовна — с.н.с. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина  
Учеваткина Александра Евгеньевна — с.н.с. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина  
Фролова Екатерина Васильевна — зав. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина

### Контактная информация:

Шабашова Надежда Венедиктовна — каф. клинической микологии, аллергологии и иммунологии; 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28; тел.: +7(812)303-5149; e-mail: shabashova@bk.ru

относится общий переменный иммунодефицит (ОВИН, англ. — common variable immunodeficiency — CVID). Этот термин обозначает группу генетических, но не до конца дифференцированных ПИД, характеризующихся разнообразными иммунными нарушениями, среди которых преимущественными считают дефекты синтеза антител, обусловленные повреждениями регуляторных функций как Т-клеток, так и/или В-клеток [1, 2, 3–8]. Распространенность ОВИН составляет от 1:25 000 до 1:70 000, хотя приводятся и другие цифры (до 1:200 000) [1, 3–8]. В отечественной литературе в последние годы опубликован целый ряд работ, качественно и скрупулезно представляющих все клинические особенности этой патологии, ее патогенеза, лечения и прогноза. Несмотря на это, верификация диагноза зачастую запаздывает на месяцы и годы, что ухудшает качество жизни пациентов и прогноз, способствует развитию тяжелой хронической патологии, особенно дыхательной системы, и инвалидности у больных ввиду несвоевременности и неадекватности лечения.

Цель работы: анализ 7 случаев ОВИН, выявленных нами в последние 5 лет у взрослых пациентов.

В исследование включили 7 пациентов с ОВИН (2 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 44 до 57 лет (табл. 1).

Амбулаторное обследование больных включало сбор анамнестических данных (первые симптомы заболевания и время их появления, динамика развития, предшествующая терапия и ее эффективность, обращение к специалистам и т.д.), а также оценку результатов общеклинических, лабораторных, инструментальных исследований и заключения врачей — специалистов разного профиля. Диагноз установлен амбулаторно на основании полученных сведений и в дальнейшем неоднократно подтвержден иммунологическими показателями. Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли иммуноцитохимическим методом CD-типирования с использованием моноклональных антител («ДАКО», США). Определяли относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, Т-хелперов CD4<sup>+</sup>, цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, В-лимфоцитов CD19<sup>+</sup>, естественные киллеры CD56<sup>+</sup> в периферической крови. Для оценки гуморального иммунного ответа исследовали уровни иммуноглобулинов классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови нефелометрическим методом на анализаторе белков Turbo plus («Orion Diagnostica», Финляндия). Для оценки функциональной активности нейтрофилов, обусловленной зависимыми от кислорода механизмами, использовали спон-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОВИН

Показатель	Пациент						
	К.Р.И.	П.А.А.	С.Т.В.	О.Т.И.	Т.Л.Г.	К.А.Л.	В.Л.Г.
	Начальные признаки						
Детский возраст	+						
20–30 лет			+				+
30–40 лет				+	+	+	
После 40 лет		+					
Заболевания начального периода							
Частые ОРВИ	+	+	+	+	+	+	+
Заболевания ВДП с бактериальными осложнениями	+		+	+	+	+	+
Синуситы и отиты	+	+				+	+
Гастродуоденит	+		+		+	+	
Заболевания ЖВП	+		+	+		+	
Дисбиоз, СРК	+		+	+	+		
Лямблиоз	+						
Фурункулез	+				+		
Тромбоцитопения				+			
Артроз						+	
Удаление вторичных иммунных органов	Аденоэктомиа, тонзиллэктомиа		Аппендэктомия	Аппендэктомия			
	Клинические признаки при верификации диагноза						
Возраст, годы	48	44	57	55	56	48	53
Хронические заболевания ВДП и ЛОР-органов	+	+	+	+	+	+	+
Хронический бронхит		+	+	+	+		+
Пневмония	+	+		+			
Бронхоэктатическая болезнь		+	+	+	+		+
ХНЗЛ			+		+		+
Абсцесс легких					+		
Заболевания ЖКТ	+		+	+	+	+	+
Спленомегалия	+	+		+			

Примечание. ВДП — верхние дыхательные пути; ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции; ЖВП — желчевыводящие пути; СРК — синдром раздраженного кишечника; ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких.

танную и индуцированную зимозаном («Sigma», США) реакцию восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Фагоцитарную и киллерную активность нейтрофилов изучали с использованием референтного штамма *Candida albicans*. Киллинг оценивали числом убитых клеток гриба на 100 дрожжевых форм, выраженном в процентах. Продукцию интерферонов (IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$ ) определяли с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем («Цитокин», Россия) в супернатантах клеток крови после 24-часовой индукции фитогемагглютинином («Sigma», США). Чувствительность метода при использовании тест-систем составляла 5–30 пг/мл. В качестве контрольных показателей использованы референтные значения, а также результаты иммунологического обследования 20 практически здоровых людей (медиана возраста 29 лет).

Как считают, первые клинические признаки ОВИН могут проявляться в любом возрасте, но диагностическое значение имеют 3 пика: в детском возрасте с началом развития симптомов в 2–7 лет и у взрослых — в 25–30 и 50–60 лет [1, 5–7]. Поэтому следует остановиться на этих временных интервалах и особенностях клинической симптоматики в анализируемых случаях (см. табл. 1). У всех больных ОВИН верифицирован в возрасте старше 40 лет. Однако у 6 человек начальные признаки заболевания в форме часто рецидивирующих инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлены в более ранний период. Это, учитывая возраст, свидетельствует о возможных нарушениях иммунной системы [2, 5, 7]. Однако, по-видимому, у большинства больных прогрессирование клинических проявлений заболевания связано с началом возрастных изменений иммунной и эндокринной систем. Ухудшение состояния, возможно, способствовало частым визитам к врачам и как следствие явилось причиной дальнейшего обращения к иммунологу. Констатируя возраст верификации диагноза ОВИН, в каждом отдельном случае мы можем только предполагать время появления первых симптомов иммунодефицита (ИД). Поэтому, с нашей точки зрения, отнесение времени начала проявлений ОВИН у пациента к тому или иному пику более важно для статистики и создания регистра больных ПИД. Гораздо важнее своевременно предположить наличие ИД у часто болеющего человека молодого возраста (до 40 лет) и провести первичный дифференциальный диагноз на основании клинико-anamnestических данных. В целом, как свидетельствуют данные табл. 1, клинические особенности пациентов совпадают с описаниями ОВИН в литературе [1–11]: типичны частые и различающиеся по тяжести и длительности течения инфекционно-воспалительные заболевания носоглотки, нередко осложняющиеся синуситами и отитами, а в этиологии этих нозологий преобладает бактериальная микробиота. Инфекции плохо поддаются традиционной антибиотикотерапии, что, как правило, обусловлено резистентностью бактерий или присоединением грибов. При этом не всегда учитывается, что выделенные возбудители не относятся к облигатным патогенам. В результате заболевания ВДП, синуситы и отиты приобретают хроническое течение. У 5 больных быстро развивались бронхиты, склонные к хроническому течению и образованию ателектазов. У 3 больных на момент верификации имелись часто рецидивирующие пневмонии, трудно поддающиеся лечению, вплоть до абсцессов, обуславливающих необходимость хирургического вмешательства (1

пациентка). У 1 пациента в течение длительного времени диагностировали различные виды хронической патологии ЖКТ, включая упорный лямблиоз, а также рецидивирующий фурункулез. У 7 больных выявлены в единичных случаях артрит, тромбоцитопеническая пурпура, чаще — дисбиозы кишечника с СРК, заболевания ЖВП. В литературе отмечаются также аутоиммунная гемолитическая анемия, мальабсорбция или колиты бактериальной этиологии. Все заболевания ЖКТ сочетаются с поражениями респираторного тракта [1, 3–5, 7–11]. Течение ОВИН характеризовалось во всех случаях отсутствием острого начала, постепенностью развития симптомов, но склонностью заболеваний к затяжному и хроническому течению, быстрым присоединением осложнений и неэффективностью традиционных методов лечения. Именно эти особенности течения заболевания свидетельствуют о наличии ИД [1, 2], который должен быть подтвержден результатами исследования иммунитета, что и сделано неоднократно у наших пациентов (табл. 2, 3). При этом должна быть исключена ВИЧ-инфекция.

Как известно, ОВИН характеризуется разнообразными иммунными нарушениями, которые, как считают, обусловлены генетическими причинами [1, 3–5, 7]. Генетические нарушения в большинстве случаев затрагивают рецессивные гены, детерминирующие формирование и функционирование В-лимфоцитов (*ICOS*, *CD19+*, *CD81+*, *CD20+*, *BAFF-R*, *TAC1*), а также вариации генов репарации ДНК (*MSH2*, *RAD50*, *RAD52*, *MLH1*, *NBS1*, *MSH5*). Только в 15% случаев генетические нарушения считают доказанными, среди них мутации генов В-лимфоцитов (*CD19+*, *TAC1*) и Т-лимфоцитов (*ICOS*), а оставшиеся 85% причин возникновения ОВИН считают возможными. В большей степени их связывают с генами, ответственными за функции дендритных клеток и Т-лимфоцитов. При этом более 70% диагностированных случаев ОВИН рассматривают как спорадические [1, 3, 4, 7]. В любом случае в разной степени снижены уровни иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, IgG.

Уже при первичном обследовании во всех анализируемых случаях у больных выявлена гипогаммаглобулинемия: IgG (0,20–3,58 при норме 7–15 г/л), IgM (0,03–0,14 при норме 0,4–2,6 г/л) и IgA (0,06–0,17 при норме 0,7–4 г/л). Результаты подтверждены неоднократно в процессе наблюдения и лечения и являются патогномичным признаком ОВИН, а также исключают другой ПИД — селективный дефицит синтеза IgA. Однако и на этом этапе обследования приходится исключить возможность вторичного ИД. В нашей практике их причинами служили аспленический синдром, «синдром исчезающих иммуноглобулинов» у профессиональных спортсменов и при психогенной анорексии у молодых женщин [2], что выявлено клинико-anamnestически. У всех 7 обследованных пациентов содержание CD19<sup>+</sup> В-клеток превышало 1%, в связи с чем они могут быть отнесены к типу В (В<sup>+</sup>) по классификация ESI (European Society for Immunodeficiencies). В соответствии с ней ОВИН разделен на 2 типа: тип А (В<sup>-</sup>), когда число циркулирующих В-клеток составляет менее 1% (недифференцированный); тип В (В<sup>+</sup>), когда определяется более 1% циркулирующих В-лимфоцитов. Однако у 4 больных содержание В-лимфоцитов оказалось ниже нормы.

Признано, что у больных ОВИН имеются нарушения и в Т-клеточном звене иммунитета. У обследованных па-

Таблица 2. Содержание лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови

Показатель	Пациент, возраст, годы							Норма
	К.Р.И., 48	П.А.А., 44	С.Т.В., 57	О.Т.И., 60	Т.Л.Г., 56	К.А.Л., 48	В.Л.Г., 53	
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,8	14,3	4,1	6,1	2,1	7,1	5,7	4–9
Моноциты, %	7	3	6	6	6	8	7	3–11
Нейтрофилы, %	67	86	46	36	61	63	27	47–72
Лимфоциты, %	24	9	46	57	33	29	64	20–39
CD3 <sup>+</sup> , абс. (%)	79 (1,29)	59 (0,76)	80 (1,51)	86 (2,99)	68 (0,47)	60 (1,24)	85 (3,10)	50–76 (0,8–2,0)
CD4 <sup>+</sup> , абс. (%)	27 (0,44)	23 (0,30)	33 (0,62)	31 (1,08)	18 (0,13)	33 (0,68)	30 (1,09)	32–44 (0,68–1,10)
CD8 <sup>+</sup> , абс. (%)	52 (0,85)	36 (0,46)	49 (0,92)	56 (1,95)	47 (0,33)	27 (0,56)	59 (2,15)	18–30 (0,28–0,70)
CD19 <sup>+</sup> , абс. (%)	5 (0,08)	9 (0,12)	14 (0,26)	7 (0,24)	13 (0,09)	24 (0,49)	9 (0,33)	11–20 (0,230–0,35)
CD56 <sup>+</sup> , абс. (%)	14 (0,23)	19 (0,25)	13 (0,25)	8 (0,28)	10 (0,07)	15 (0,31)	11 (0,40)	11–23 (0,20–0,40)
ИРИ	0,5	0,6	0,7	0,6	0,4	1,2	0,5	1,5–2,0

Таблица 3. Показатели фагоцитоза и синтез интерферонов у больных ОВИН

Показатель	Пациенты, возраст, годы							Норма
	К.Р.И., 48	П.А.А., 44	С.Т.В., 57	О.Т.И., 60	Т.Л.Г., 56	К.А.Л., 48	В.Л.Г., 53	
НСТ-тест, %:								
С.	1	48	10	21	9	20	26	11–18
И.	52	83	33	62	65	41	49	40–60
С./И.	0,02	0,58	0,30	0,34	0,14	0,49	0,53	
Фагоцитарная активность, %	70	73	85	74	78	69	—	66–74
Коэффициент киллинга, %	9	—	10	30	10	28	—	25–45
IFN- $\alpha$ , пг/мл:								
С.	8	17	12	22	0	20	9	0–30
И.	143	86	64	60	166	61	140	100–500
IFN- $\gamma$ , пг/мл:								
С.	13	119	3	105	35	51	38	0–50
И.	403	371	1019	595	234	321	1207	500–2000

Примечание. С — спонтанный; И — индуцированный.

циентов не выявлено существенных отклонений количества Т-клеток CD3<sup>+</sup> (см. табл. 2), но в 6 случаях соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> значительно ниже 1 за счет повышения относительного числа цитотоксических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> и умеренного снижения Т-хелперов CD4<sup>+</sup>. Эти сдвиги также считаются одними из клинически значимых иммунологических признаков ОВИН [1, 3, 4, 7], что связывают с нарушением передачи сигнала через мембрану Т-хелперов CD4<sup>+</sup> (дефекты генов *CD40L*, цитокинов, главного комплекса гистосовместимости) [1, 2]. Это согласуется с полученными нами данными о повышении спонтанной продукции IFN- $\gamma$  у 2 обследованных больных и отсутствии выраженного снижения индуцированной продукции этого цитокина (см. табл. 3). Это указывает на потенциальное сохранение способности лимфоцитов к продукции IFN- $\gamma$ , что также считается отличительным признаком ОВИН [1, 2–4, 7]. Получены весьма неоднородные результаты исследования функциональной активности нейтрофилов (см. табл. 2). Тем не менее у 71% обследованных больных установлено снижение киллерной активности нейтрофилов. По-видимому, дефицит антимикробной защиты в большей мере зависит от уменьшения синтеза антител. Снижение способности клеток кро-

ви к продукции IFN- $\alpha$  в ответ на стимуляцию (у 4 человек) свидетельствует о дефиците одного из механизмов противовирусной защиты [1, 2]. Это могло предрасполагать к рецидивирующим вирусным инфекциям с повреждением слизистых оболочек дыхательных путей, что способствует усилению патогенных свойств биоты и развитию осложнений в условиях дефицита синтеза антител.

В учреждениях практического здравоохранения часто отсутствует возможность иммунологического мониторинга. Однако исследование уровня иммуноглобулинов является вполне доступным методом для своевременной верификации диагноза ОВИН, хотя дополнительным критерием могут быть исследования уровней антител к прививочным материалам, если вакцинации были качественными [1, 3–5, 7, 8]. Более подробные иммунологические исследования, как показывают приведенные результаты, у конкретного больного могут мало отличаться от среднестатистических. Поэтому следует отметить еще раз, что прежде всего анамнестические и клинические особенности заболевания у часто болеющих и имеющих несколько очагов инфекционно-воспалительной патологии пациентов могут и должны стать основанием для обобщения всех симптомов и направления на консульта-

цию к иммунологу с целью уточнения вида ИД. С этой точки зрения возрастает необходимость участия в диагностике клинического иммунолога в учреждениях практического здравоохранения.

Таким образом, общая переменная иммунологическая недостаточность нередко встречается у взрослых людей, несмотря на то что является первичным, генетически обусловленным нарушением функций иммунной системы. Верификация диагноза часто бывает поздней, поскольку отсутствуют своевременное обобщение и анализ ранних клинических признаков и причин частых заболеваний у людей молодого возраста. Клинические анализы крови также не дают конкретной клинически значимой информации. Однако частые эпизоды заболеваний дыхательных путей, протекающие длительно, с осложнения-

ми, со слабым эффектом от традиционной терапии у достаточно молодых (до 30—40 лет) людей должны направить мысль врача на возможность ИД как причины подобного состояния. В любом случае наличие перечисленных особенностей в анамнезе жизни и болезни должны стать основанием для иммунологического исследования, в частности уровня иммуноглобулинов основных классов, и консультации клинического иммунолога. Своевременная верификация диагноза необходима для назначения адекватной терапии внутривенными иммуноглобулинами с целью предотвращения тяжелой хронической гнойно-воспалительной патологии легких и профилактики инвалидности у пациентов с ОВИН.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хайтов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Шабашова Н.В. *Лекции по клинической иммунологии*. СПб.: Изд-во СЗГМУ; 2014.
3. Congenital and Acquired Immunodeficiencies. In: Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai eds. *Cellular and Molecular Immunology*. Canada: Elsevier; 2015.
4. Strober W. Common Variable Immunodeficiency Disease. In: Strober W, Gottesman S. R.S. *Immunology*. USA: Wiley-Blackwell; 2009.
5. Сетдикова Н.Х. Диагностика и лечение врожденных иммунодефицитов. *Лечащий врач*. 2006;1:22-24.
6. Сибгатуллина Ф.И., Фатхуллина Р.С. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан. *Практическая медицина*. 2009;3:46-51.
7. Караулов А.В., Сидоренко И.В., Капустина А.С. Совершенствование верификации и тактики ведения первичного иммунодефицита — общей переменной иммунной недостаточности у взрослых. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2011;3:32-41.
8. Прилуцкий А.С., Ткаченко К.Е., Прилуцкая И.С., Присташ Н.И. Клинические и лабораторные особенности случая общей переменной иммунной недостаточности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(4):291-295.
9. Блохина Е.В., Лебедева М.Ю., Нуднов Н.В., Самойленко В.В., Скаморина О.П., Филатов А.В. Фолликулярный бронхит у пациентки с общей переменной иммунной недостаточностью. *Фарматека*. 2012;5:65-68.
10. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Ахмадулина О.В., Щербаков П.Л., Хомерики С.Г., Орлова Н.В., Сабельникова Е.А., Фадеева Н.А. Общая переменная гипогаммаглобулинемия: собственное наблюдение. *Терапевтический архив*. 2015;1:97-99.
11. Парфенов А.И. *Энтерология: Руководство для врачей*. 2-е изд., М.: МИА; 2009.

Поступила 11.03.16