

Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования

Р.Ф. Хакимова¹, А.В. Лунцов², О.В. Скороходкина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия

Characteristic of clinical syndromes in patients with primary defects in antibody production

R.F. Khakimova¹, A.V. Luntsov², O.V. Skorokhodkina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Первичные иммунодефициты — редкие заболевания, имеющие высокую медико-социальную значимость. Цель: характеристика ведущих клинических синдромов у 35 пациентов в возрасте от 12 до 37 лет с первичным иммунодефицитом, связанным с нарушением антителообразования. Наиболее значимым является инфекционный синдром, который отмечался у всех пациентов, в ряде случаев сочетался с аутоиммунным, атопическим и лимфопролиферативным синдромами, что подчеркивает необходимость информированности врачей различных специальностей о данной патологии.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, инфекционный синдром, общая переменная иммунная недостаточность.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Лунцов А.В., Скороходкина О.В. Характеристика клинических синдромов у пациентов с первичными дефектами антителообразования. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 46–50. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–46–50

Primary immunodeficiency is a rare disease with a high medico-social significance. **Objective:** to characterize principal clinical syndromes in 35 patients from 12 to 37 years old with primary immunodeficiency associated with an abnormal antibody production. The infectious syndrome is the most significant syndrome, it was revealed in all the patients, in some cases it was combined with autoimmune, atopic and lymphoproliferative syndrome. Thus, there is the need to inform physicians of various specialties about this pathology.

Key words: children, primary immunodeficiency, infectious syndrome, general variable immune deficiency.

For citation: Khakimova R.F., Luntsov A.V., Skorokhodkina O.V. Characteristic of clinical syndromes in patients with primary defects in antibody production. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(6): 46–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–46–50

Первичные иммунодефициты — врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно факторов врожденного иммунитета и/или клеточного, гуморального звеньев иммунного ответа [1–3]. Первичные иммунодефициты манифестируют преимущественно в детском возрасте и, несмотря на то, что встречаются относительно редко (их частота в среднем составляет 1/25 000–1/100 000), совокупность клинических проявлений, частота и тяжесть рецидивов инфекционного синдрома определяют эту проблему как весьма актуальную, в первую очередь для врачей педиатров.

В структуре первичных иммунодефицитов одно из ведущих мест по частоте возникновения и перспективности лечения занимают иммунодефициты

с нарушением антителообразования (общая переменная иммунная недостаточность; агаммаглобулинемия, или болезнь Брутона; селективный дефицит иммуноглобулина А, IgA). Общий переменный иммунодефицит представляет собой иммунодефицитное состояние, которое имеет различные типы наследования и проявляется у лиц любого пола повторными бактериальными инфекциями. Лабораторным критерием диагностики служит выявление снижения сывороточной концентрации IgG (минимум двукратное) в сочетании со снижением уровня хотя бы еще одного изотипа иммуноглобулинов, как правило, IgA, реже IgM. Частота общей переменной иммунной недостаточности в общей популяции колеблется от 1:50 000 до 1:200 000, при этом возрастные пики манифестации дебюта заболевания отмечаются между 1–5-м и 18–25-м годами [1, 4, 5].

Агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) представляет собой иммунодефицит, в основе которого лежит нарушение процессов дифференцировки и созревания В-лимфоцитов. Причиной X-сцепленной формы заболевания является мутация гена *ВТК*, расположенного на X-хромосоме и кодирующего специфическую для В-лимфоцитов протеинкиназу (названную в честь Брутона брутоновской тирозинкиназой — *Vtk*). Болезнь Брутона встречается с частотой 1–5:1 000 000 новорожденных [4].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидаилловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605
Скороходкина Олеся Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Лунцов Алексей Владимирович — к.м.н., зав. Республиканским центром клинической иммунологии Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-2552-2107420064
420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д.138

Селективный (избирательный) дефицит IgA выявляется с частотой 1:100–1:700 (одна из наиболее частых форм первичных иммунодефицитов), при этом у 2/3 лиц протекает бессимптомно, а среди часто и длительно болеющих детей встречается в 6–20% случаев. В основе заболевания лежит блок дифференцировки В-лимфоцитов в продуцирующие IgA плазматические клетки.

Известно, что основными синдромами, клинически характеризующими первичные иммунодефициты, являются: инфекционный, атопический, аутоиммунный, лимфопролиферативный. Среди них особое место занимает инфекционный синдром, который в той или иной форме наблюдается у всех больных. Европейским обществом по изучению иммунодефицитов предложены признаки,сторажающие в отношении первичных иммунодефицитов: частые заболевания отитом (не менее 6–8 раз в течение года); несколько подтвержденных серьезных синуситов (4–6 раз в течение года); не менее двух глубоких инфекций (менингит, целлюлит, остеомиелит, сепсис); более двух подтвержденных случаев пневмонии; персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года; потребность в длительной антибиотикотерапии для купирования инфекции (до 2 мес и более), потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции, отставание грудного ребенка в росте и массе; наличие случаев первичных иммунодефицитов в семье [2, 4]. Таким образом, характеристика инфекционного синдрома, анализ особенностей его клинического течения позволяют врачу заподозрить иммунодефицит, своевременно установить диагноз и назначить адекватную комплексную терапию.

Общепринятым подходом к лечению пациентов, страдающих первичным иммунодефицитом с дефектом антителообразования, является назначение заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина. Многочисленные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, и клинические наблюдения убедительно показали эффективность этого способа лечения, продемонстрировали возможность достижения хорошего контроля инфекционного синдрома, профилактики развития осложнений инфекционных процессов (сепсис, бронхоэктатическая болезнь).

Заместительная терапия больным с первичным иммунодефицитом назначается незамедлительно после установления диагноза и проводится пожизненно. Важно отметить, что целью заместительной терапии является достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови более 5 г/л. Протокол заместительной терапии предполагает введение препарата в начале лечения в дозе 1–1,5 г/кг (режим насыщения), в последующем поддерживающая доза составляет 0,3–0,5 г/кг 1 раз в 3–4 нед. При перерывах в лечении более 2 мес, а также во время или после тяжелых эпизодов обострения инфекционного

синдрома следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии в режиме насыщения. Современные исследования эффективности заместительной терапии, а также собственные клинические наблюдения продемонстрировали возможность достижения контроля проявлений инфекционного синдрома у ряда пациентов с первичным иммунодефицитом и при более низких значениях претрансфузионного уровня IgG. Тем не менее в настоящее время рекомендуется соблюдение вышепредставленного протокола лечения во всех случаях [5]. В то же время, вследствие широкого внедрения заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов, приводящей к нивелированию инфекционного синдрома, в дальнейшем около половины пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью могут иметь симптоматику аутоиммунного генеза, а также злокачественные новообразования, что может являться причиной смерти [6, 7]. Подобные проявления также требуют пристального внимания врача и назначения своевременной адекватной терапии.

Цель настоящей работы: охарактеризовать ведущие клинические синдромы у больных с первичным иммунодефицитом, связанным с нарушением антителообразования.

Характеристика больных и методы исследования

Под наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии Республиканской клинической больницы с 2008 г. находились 35 пациентов в возрасте от 12 до 37 лет с первичным иммунодефицитом, в основе которого лежит тот или иной дефект антителообразования. Среди них 25 пациентов с диагнозом общей вариабельной иммунной недостаточности, у 1 диагностирована X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), у 9 – селективный дефицит IgA.

Общеклиническое обследование пациентов включало: детальный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови и др.). Инструментальные методы исследования применялись в соответствии с нозологической формой заболевания, по поводу которого больной находился в стационаре (рентгенография органов грудной клетки при наличии пневмонии и т.д.). Наряду с этим проведено исследование иммунного статуса с использованием тестов первого уровня: подсчет относительного и абсолютного количества CD3+, CD19+, CD16+CD56+ лимфоцитов, основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+ клеток), определение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, определение гемолитической активности системы комплемента и показателей фагоцитоза с подсчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что инфекционный синдром является ведущим в клинической картине заболевания у всех пациентов. При этом инфекционные проявления со стороны респираторной системы у всех больных отмечались как в дебюте, так и в последующем. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства пациентов — у 26 (74,3%) в клинической картине наблюдались тяжелые инфекционные проявления в виде рецидивирующих ежегодно пневмоний, а эпизоды острых респираторных инфекций в виде рецидивирующего бронхита, синусита у всех обследованных отмечались с частотой более 4 раз в год. Соответственно характерной особенностью течения заболевания была частая потребность в применении антибактериальных препаратов. В свою очередь результатом повторных воспалительных процессов легочной ткани является формирование деформации бронхиального дерева и развитие бронхоэктатической болезни, которая была выявлена у 5 (19,2%) пациентов. Наличие бронхоэктатической болезни повышает тяжесть клинических проявлений и ассоциируется с непрерывным рецидивированием инфекционного процесса, развитием пневмосклероза, снижением функциональных способностей легких и в настоящее время рассматривается как маркер поздней диагностики первичного иммунодефицита.

Инфекционный синдром с поражением кожи и подкожной клетчатки в виде рецидивирующего фурункулеза, пиодермии наблюдался у 7 пациентов, у 4 из них отмечались осложнения в виде флегмон, лимфаденита. Кроме того, в анамнезе заболевания у 2 пациентов были эпизоды септических состояний, у 1 — развитие гнойного артрита, 1 пациент перенес гнойный менингоэнцефалит.

Таким образом, как показал анализ клинических проявлений инфекционного синдрома, у подавляющего большинства пациентов наблюдался как минимум один или более эпизод серьезных глубоких инфекций или осложненное течение респираторных инфекционных процессов.

Несомненно, инфекционный синдром в клинической картине первичного иммунодефицита является ведущим симптомом, определяющим тяжесть заболевания, и служит основным критерием постановки диагноза. С другой стороны, у пациентов отмечались неинфекционные проявления в виде аутоиммунного и лимфопролиферативного синдромов. Так, 5 (19,2%) больных страдали хроническим артритом. Тяжесть суставного синдрома превалировала над инфекционным у 2 больных, которым по этому поводу дополнительно назначалась иммуносупрессивная терапия сульфасалазином. Наблюдались другие клинические признаки аутоиммунного синдрома, такие как полирадикулонейропатия (1 случай), цитопения (3 случая), склеродермия (1 случай). У 2 больных с дебю-

том общей вариабельной иммунной недостаточности имела место алопеция, которая в настоящее время рассматривается как признак аутоиммунного синдрома. Следует отметить, что синдром лимфоидной пролиферации, описанный в клинике общей вариабельной иммунной недостаточности, наряду с инфекционным синдромом в ряде случаев может быть ведущим и определять тяжесть заболевания. Неинфекционные поражения легких, манифестирующие интерстициальным легочным процессом и дыхательной недостаточностью, наблюдались у 2 больных, а клинические проявления поражения кишечника с синдромом мальабсорбции — у 3. У 2 пациентов с селективной недостаточностью IgA атопический синдром характеризовался наличием атопического дерматита, атопической бронхиальной астмы. Таким образом, у 16 (45,7%) пациентов наряду с инфекционным синдромом в клинической картине первичного иммунодефицита присутствовали неинфекционные проявления.

Клинические признаки инфекционного синдрома явились основанием для проведения исследования иммунного статуса. Анализ полученных результатов показал, что у 26 пациентов наблюдалось снижение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови до следовых значений, при этом в 3 случаях дополнительно было отмечено снижение относительного (менее 2%) и абсолютного количества В-лимфоцитов. У 9 больных выявлен дефицит IgA в сыворотке крови при нормальном содержании других классов иммуноглобулинов и нормальном абсолютном количестве В-лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, у 8 пациентов наблюдалась некоторая депрессия фагоцитарного звена иммунной системы.

Таким образом, совокупность клинико-лабораторных данных позволила установить диагноз первичного иммунодефицита у 35 пациентов: общая вариабельная иммунная недостаточность диагностирована у 25, агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) — у 1, селективный дефицит IgA — у 9 больных. Следует отметить, что период с момента развития инфекционного синдрома до установления диагноза варьировал от 1 года до 30 лет в одном случае.

В качестве примера, демонстрирующего особенности клинических проявлений инфекционного синдрома при первичном иммунодефиците и возможности терапии, приводим описание следующего клинического случая.

Пациент Ш., 1981 г. рождения, находится под наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии с 1993 г. Впервые консультирован аллергологом-иммунологом в возрасте 12 лет после перенесенного менингоэнцефалита. Согласно анамнезу дебют инфекционного синдрома наблюдался в возрасте 8 мес в виде ОРВИ, осложненного сепсисом, что явилось основанием для включения в комплексную терапию наряду с антибактериальными

препаратами, заместительной терапии (нативная плазма, иммуноглобулин человека нормальный, антистафилококковый иммуноглобулин). В 2 года 7 мес впервые перенес катаральный отит, в 2 года 9 мес — двусторонний гнойный отит, который осложнился сепсисом. В последующем двусторонний гнойный отит рецидивировал практически ежемесячно, с присоединением в возрасте 5 лет двустороннего гнойного гайморита и фронтита. В возрасте 9 лет по жизненным показаниям проведена радикальная операция правого уха. Рецидивы заболеваний ЛОР-органов характеризовались необычным течением, необходимостью проведения неоднократных курсов антибактериальной, в ряде случаев — противогрибковой терапии.

В связи с тяжестью течения каждый эпизод инфекционного синдрома требовал подключения заместительной терапии: ребенок получал препараты свежзамороженной плазмы и иммуноглобулиновые препараты с частотой до 1–2 раз в месяц. Несмотря на это, мальчик дважды (в возрасте 9 и 12 лет) перенес отогенный менингоэнцефалит, который привел к формированию атрофических изменений в теменно-затылочной области правого полушария и ишемических очагов в стволе мозга, что привело к левостороннему гемипарезу, глазодвигательным нарушениям. Параллельно рецидивам заболеваний ЛОР-органов, впервые в возрасте 6 лет ребенок перенес правостороннюю очагово-сливную, пневмонию, в дальнейшем повторные пневмонии — в возрасте 7 лет (дважды), 8 лет (однократно), 10 лет (трехкратно), 12 лет (однократно). После 10-летнего перерыва (в 22 и 24 года) на фоне нарушения кратности проведения заместительной терапии наблюдались повторные эпизоды пневмонии правосторонней средненижнедолевой с исходом в фиброателектаз средней доли легкого. Наряду с этим с 14 лет отмечались эпизоды рецидивирующего фурункулеза.

Таким образом, с 8-месячного возраста у пациента четко прослеживался рецидивирующий инфекционный синдром, характеризовавшийся наличием повторных глубоких инфекций различной локализации и отсутствием эффекта от адекватной терапии. Учитывая особенности клинико-anamnestических данных, принято решение для проведения иммунологического исследования с целью исключения первичного иммунодефицита. Выявлено резкое снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов всех классов (IgA — не определялся, IgM — 0,17 г/л, IgG — 1,95 г/л)

при снижении содержания CD19+ лимфоцитов в периферической крови (1%, $0,07 \cdot 10^9$ /л). Клиническое наблюдение ребенка и динамический мониторинг уровня сывороточных иммуноглобулинов явились основанием для установления клинического диагноза: первичный иммунодефицит; агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). При этом четко прослеживалась связь уровня сывороточных иммуноглобулинов и выраженности инфекционного синдрома при нарушении кратности проведения заместительной терапии. Необходимо отметить, что диагноз был установлен в возрасте 12 лет, что подтверждает отсутствие осторожности врачей различных специальностей (педиатры, оториноларингологи, инфекционисты, пульмонологи) в отношении первичных иммунодефицитов.

Наблюдение пациента в динамике показало, что адекватная заместительная терапия позволяет эффективно контролировать инфекционный синдром и достичь хорошего качества жизни. В течение последних трех лет у него не отмечалось тяжелых инфекционных проявлений, которые требовали бы подключения длительной антибактериальной терапии. Кроме того, после выявления вирусного гепатита С в 2017 г. проведена противовирусная терапия, которую пациент перенес хорошо, без побочных реакций. На фоне противовирусной терапии не наблюдалось ухудшения течения инфекционного синдрома.

Заключение

Обобщая приведенные данные, можно сделать следующий вывод: при первичных иммунодефицитах клиническими признаками инфекционного синдрома в подавляющем большинстве случаев являются заболевания бронхолегочной системы, а также патология ЛОР-органов. Тяжесть и упорность инфекционного синдрома, склонность к осложнениям, сочетание в ряде случаев с аутоиммунными, атопическими заболеваниями и синдромом лимфоидной пролиферации, резистентность к проводимой стандартной терапии должны фокусировать внимание врача на возможности наличия у пациента иммунодефицита. Установление диагноза, назначение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами в соответствии с рекомендациями обеспечивает профилактику манифестации в первую очередь инфекционного синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов с первичным иммунодефицитом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology. National Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 656 (in Russ)]
2. www. European Society for Immunodeficiencies esid.org/ Ссылка активна на 07.09.2018.
3. Колхир П.В. Доказательная иммунология-аллергология. Практическая медицина 2010; 528. [Kolhir P.V. Evidence-based Immunology-Allergology. Prakticheskaya meditsina 2010; 528. (in Russ)]
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 640. [Kovalchuk L.V.,

- Gankovskaya L.V., Meshkova R.Y. Clinical Immunology and Allergology with the Basics of General Immunology. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 640. (in Russ)]
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. Москва 2014; 35. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with humoral primary immunodeficiency. Moscow 2014; 35. (in Russ)]
 6. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010; 137(1): 21–30. DOI: 10.1016/j.clim.2010.06.012
 7. 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; 119(7): 1650–1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945

Поступила 11.09.2018

Received on 2018.09.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.