

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© С.С. ПРОКОПОВИЧ<sup>1</sup>, И.А. НОВИКОВА<sup>1</sup>, А.П. САЛИВОНЧИК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гу «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить клинико-лабораторные особенности общей вариабельной иммунологической недостаточности (ОВИН) в различных возрастных группах пациентов.

**Материалы и методы.** Изучены клинико-анамнестические особенности 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст  $37 \pm 12,7$  года) с установленным диагнозом ОВИН.

**Результаты.** Среди наблюдаемых пациентов заболевание манифестировало в зрелом возрасте у 25 человек (69,4 %) – 1-я группа, тогда как у 11 человек (30,5 %) дебют заболевания приходился на детский возраст (от 4 до 17 лет) – 2-я группа. Среди пациентов первой группы наибольшее количество случаев манифестации (10 случаев, 40,0 %) приходилось на возраст 20-30 лет; в детской возрастной группе наибольшее количество случаев (8 случаев, 72,7 %) приходилось на период 13-17 лет. У взрослых пациентов в дебюте заболевания чаще встречались неинфекционные проявления (64,0 %;  $\chi^2 = 15,68$ ;  $p < 0,001$ ). Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта с одинаковой частотой отмечались в обеих группах. У детей чаще, чем у взрослых (72,7 %;  $\chi^2 = 26,6$ ;  $p < 0,001$ ) наблюдался дефицит по трем классам иммуноглобулинов (Ig) (IgA, IgM и IgG), тогда как у пациентов с манифестацией ОВИН в зрелом возрасте преимущественно была снижена концентрация IgA и IgG, но при этом степень снижения уровня иммуноглобулинов оказалась более выраженной (72,0 %;  $\chi^2 = 14,47$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выявлены значимые различия клинико-лабораторных параметров пациентов в зависимости от возраста манифестации ОВИН.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунная недостаточность, иммуноглобулин.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Прокопович СС, Новикова ИА, Саливончик АП. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с общей вариабельной иммунологической недостаточностью. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;64(2):52-56

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

© SVETLANA S. PROKOPOVICH<sup>1</sup>, IRINA A. NOVIKOVA<sup>1</sup>, ANDREY P. SALIVONCHIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to identify clinical and laboratory features of common variable immune deficiency (CVID) in different age groups of patients.

**Material and methods.** The clinical and anamnestic characteristics of 36 patients (16 men and 20 women) aged 15 to 65 (the average age was  $37.0 \pm 12.7$ ) diagnosed with CVID were studied.

**Results.** Among the examined patients the disease was manifested at the mature age in 25 people (69.4 %) – the 1st group, while in 11 people (30.5 %) the debut of the disease occurred during childhood (from 4 to 17) – the 2nd group. Among the patients of the first group, the greatest number of cases (10 cases, 40.0 %) was found at the age of 20-30; in the children's age group, the greatest number of cases (8 cases, 72.7%) occurred at the age of 13-17. Non-infectious manifestations were significantly more common in adult patients at the onset of the disease (64 %;  $\chi^2 = 15.68$ ;  $p < 0.001$ ). Infectious and inflammatory diseases of the ENT organs and respiratory tract were observed with the same frequency in both the groups. Children significantly more often than adults (72.7 %;  $\chi^2 = 26.6$ ;  $p < 0.001$ ) observed a deficit in the three classes of immunoglobulins (Ig) (IgA, IgM, and IgG), whereas in patients with CVID manifestation in adulthood, the concentrations of IgA and IgG were mainly reduced, and meanwhile the degree of the decrease in the immunoglobulin level was more pronounced (72.0 %;  $\chi^2 = 14.47$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Significant differences in the clinical and laboratory parameters of CVID manifestation in the patients depending on age have been revealed.

**Key words:** primary immunodeficiency, common variable immune deficiency, immunoglobulin.

### FOR CITATION:

Prokopovich SS, Novikova IA, Salivonchik AP. Clinical and laboratory characteristics of patients with common variable immune deficiency. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2020;64(2):52-56. (In Russ.)

## Введение

ОВИН – это группа клинически и генетически гетерогенных нарушений, характеризующихся стабильным снижением сывороточного уровня различных классов иммуноглобулинов (Ig) (более 2 стандартных отклонений от медианы), клинически проявляющихся повторными бактериальными инфекциями. ОВИН является одним из наиболее распространенных первичных иммунодефицитов, его частота в популяции колеблется от 1:10 000 до 1:100 000 населения [1, 2].

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение антиген-зависимой дифференцировки В-лимфоцитов на этапе переключения классов ИГ и их превращения в плазматические клетки [3, 4]. Результатом вышеописанных изменений является нарушение синтеза антиген-специфических антител. При этом эндогенный В-клеточный дефект, приводящий к нарушениям терминальной дифференцировки, обнаруживается не более чем в 15,0 % случаев. Количество В-лимфоцитов в периферической крови пациентов может быть нормальным (иногда снижено). Описаны нарушения функции макрофагов и Т-лимфоцитов при данном заболевании. В частности, продемонстрировано нарушение экспрессии генов некоторых растворимых и мембраносвязанных молекул (МНС II и III классов, CD40L), участвующих в межклеточных взаимодействиях.

Характерной особенностью ОВИН является возможность манифестации в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц любого пола. Выделяют несколько пиков заболевания: первый – в возрасте от 2 до 10 лет, второй – в возрасте 20-30 лет, третий – в возрасте 50-60 лет [2, 5, 6].

Описаны различные типы наследования заболевания (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако чаще всего (более 70,0 %) встречаются спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

Клиническая картина ОВИН чрезвычайно разнообразна и неспецифична. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются рецидивирующие бактериальные инфекции респираторного тракта, характеризующиеся тяжелым течением, склонностью к хронизации процесса, устойчивостью к антибактериальной терапии, а также поражения ЖКТ в виде стойкого диарейного синдрома. Основными этиологическими факторами респираторных инфекций являются *Haemophilus influ-*

*enae, Streptococcus pneumonia, Mycobacteria, Pneumocystis jiroveci*; поражений ЖКТ – *Salmonella, Campylobacter, Giardia Lamblia, Cytomegalovirus, Cryptosporidium enteritis, Helicobacter pylori*. Отмечается также склонность к аутоиммунным заболеваниям (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), которые могут быть первыми проявлениями ОВИН. Для заболевания характерна повышенная частота развития лимфом, а также других злокачественных новообразований [4].

Учитывая разнообразие клинических проявлений ОВИН, низкую настороженность и осведомленность врачей различных специальностей, своевременное выявление заболевания представляет значительные сложности. В максимальной степени это касается взрослых пациентов в связи с распространенным заблуждением о том, что генетически детерминированные заболевания всегда дебютируют в детстве. Это обуславливает длительные сроки задержки постановки диагноза у пациентов с ОВИН и отсутствие в связи с этим своевременной заместительной терапии. Кроме того, у пациентов различного возраста имеются свои особенности манифестации и течения заболевания, знание которых может способствовать повышению эффективности диагностики.

## Цель работы

Выявить клинико-лабораторные особенности ОВИН в различных возрастных группах пациентов.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет (средний возраст  $37 \pm 12,7$  года) с установленным диагнозом ОВИН. Критериями постановки диагноза являлись клинико-анамнестические данные и результаты лабораторных исследований: стойкое снижение уровня IgA, IgM, IgG, результаты иммунофенотипирования, отсутствие других причин гипогаммаглобулинемии (ожоговая болезнь, энтеропатия, нефротическая протеинурия, злокачественные новообразования, прием некоторых лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, препаратов для лечения эпилепсии и др.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatSoft «Statistica», 13.0 (Trial-версия). Оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения числовых значений результаты исследования представлялись в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), а в случаях значений, отличающихся от нормального распределения – медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Различия частот встречаемости признаков оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [7].

### Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых пациентов у 25 человек (69,4 %) (1-я группа) заболевание манифестировало в зрелом возрасте, тогда как у 11 человек (30,5 %) (2-я группа) дебют заболевания наблюдался в детстве (от 4 до 17 лет). Среди пациентов 1-й группы наибольшее количество случаев манифестации (10 случаев, 40,0 %) приходилось на возраст 20-30 лет, что соответствует мировым данным [5]. В то же время у 4 человек (16,0 %) ОВИН манифестировал, когда им было более 50 лет – 53-64 года. В настоящее время имеются сообщения о возможном дополнительном пике ОВИН, который приходится именно на возраст 50-60 лет [6]. Заболевание отмечалось с одинаковой частотой у лиц любого пола. В детской возрастной группе наибольшее количество случаев (8 случаев, 72,7 %) приходилось на период 13-17 лет. Однако следует отметить, что при тщательном сборе анамнеза у всех пациентов вне зависимости от сроков манифестации ОВИН отмечалась склонность к частым простудным заболеваниям в раннем детском возрасте. В дальнейшем клинические проявления у пациентов 1-й группы становились менее выраженными (не вызывали жалоб пациента) или исчезали вовсе, однако в более старшем возрасте манифестировали вновь.

Известно, что клинические проявления ОВИН чрезвычайно многообразны и включают рекуррентные инфекции ЛОР-органов, респираторного тракта, поражения ЖКТ в виде стойкого диарейного синдрома, лимфаденопатию, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования [3, 4, 8].

У наблюдаемых нами пациентов наиболее часто первыми проявлениями ОВИН бы-

ли рецидивирующие инфекции ЛОР-органов, прежде всего, риносинуситы: в 1-й группе они наблюдались в 19 случаях (76,0 %), во 2-й группе – в 8 случаях (72,7 %).

В группах наблюдения в 32 случаях (94,1 %) отмечалась политопность поражения: наиболее часто выявлялись сочетанные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (26 случаев, 72,2 %); респираторных инфекций и поражений кожи в виде распространенного дерматита (15 случаев, 41,7 %), а также сочетание инфекционного синдрома с синдромом мальабсорбции (12 пациентов, 33,3 %), аутоиммунной патологией (9 случаев, 25,0 %), лимфаденопатией – 6 (16,7 %). В целом неинфекционные проявления ОВИН отмечались у 16 пациентов (64 %) 1-й группы и 4 пациентов (36,3 %) 2-й группы (различия значимы,  $\chi^2 = 15,68$ ;  $p < 0,001$ ). У всех пациентов из детской группы с неинфекционными проявлениями отмечалась лимфаденопатия.

Причины обращения к специалисту-иммунологу у пациентов были разнообразны: в детском возрасте преобладали часто рецидивирующие острые респираторные заболевания с длительным субфебрилитетом (7 случаев, 63,6 %); в группе взрослых пациентов – необычайно тяжелое течение пневмонии, протекающей с осложнениями и резистентной к традиционной терапии (14 случаев, 56,0 %). В 6 случаях (по 3 в каждой группе) пациенты впервые обратились к иммунологу по поводу аутоиммунного заболевания.

Одним из показателей эффективности клиничко-иммунологического обследования является срок постановки диагноза первичного иммунодефицита, который колеблется в широких пределах в разных странах и существенно зависит от характера патологического процесса. В среднем в европейских странах срок постановки диагноза ПИД занимает 1 год [2]. В наблюдаемой нами группе пациентов от момента явной манифестации заболевания до установления диагноза ОВИН проходило в среднем 1,0 (0; 4,0) года в детской возрастной группе и 2,0 (1,0; 6,0) – у взрослых.

Известно, что ведущим лабораторным критерием для установления диагноза ОВИН является значительное снижение содержания двух и более классов иммуноглобулинов в крови (суммарная концентрация менее 3 г/л) [1, 4, 7]. У наблюдаемых нами пациентов обнаруживалось снижение концентрации IgA и IgG в 16 случаях (44,4 %), а у 20 пациентов (55,5 %) отмечался дефицит всех основных классов им-

муноглобулинов – IgA, IgM и IgG. При этом следует отметить, что дефицит двух классов иммуноглобулинов наиболее часто встречался в 1-й группе (16 случаев, 64,0 %), тогда как во 2-й группе с дебютом в детском возрасте чаще (8 случаев, 72,7%) (различия значимы,  $\chi^2 = 26,6$ ;  $p < 0,001$ ) регистрировалось снижение трех классов Ig. Степень снижения уровня Ig варьировала в значительных пределах. Согласно существующим критериям, диагноз ОВИН правомочен при стойком снижении суммарной концентрации Ig по крайней мере на 2 SD ниже среднего значения для данного возраста при исключении других причин гипогаммаглобулинемии [9, 10]. У находящихся под наблюдением пациентов такие значения Ig имелись в 23 случаях (63,9 %), в 3 случаях определялись экстремально низкие цифры Ig. Суммарная концентрация Ig менее 3 г/л в детской группе выявлена в 5 случаях (45,0 %), тогда как во взрослой группе таких случаев было 18 (72,0 %) (различия значимы,  $\chi^2 = 14,47$ ;  $p < 0,001$ ). Считается, что клинические проявления ОВИН обусловлены дефицитом продукции антител, однако значимой корреляции между частотой и тяжестью инфекционно-воспалительных заболеваний и сывороточной концентрацией Ig нами выявлено не было.

### Заключение

Проведенные исследования показали различия клинико-лабораторных параметров пациентов в зависимости от возраста манифестации ОВИН. У взрослых пациентов в дебюте заболевания чаще встречались неинфекционные проявления (64,0 %;  $\chi^2 = 15,68$ ;  $p < 0,001$ ). У всех пациентов из детской группы с неинфекционными проявлениями отмечалась лимфоаденопатия. Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта с одинаковой частотой отмечались в обеих группах. У детей чаще, чем у взрослых (72,7 %;  $\chi^2 = 26,6$ ;  $p < 0,001$ ) наблюдался дефицит по трем классам Ig (IgA, IgM и IgG), тогда как у пациентов с манифестацией ОВИН в зрелом возрасте преимущественно была снижена концентрация IgA и IgG, но при этом степень снижения уровня Ig оказалась более выраженной (72,0 %;  $\chi^2 = 14,47$ ;  $p < 0,001$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов НИ, Ильина РМ. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва, РФ: ГЭОТАР Медиа; 2009. 656 с. ISBN 978-5-9704-0903-9.
2. King J, Hammastrom L. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x
3. Aggarwal V, Banday AZ, Jindal AK, Das J, Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes & Diseases*. 2019;6(4). doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.002
4. Cunningham-Rundles C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable. *Immunol Rev*. 2019;287(1):145-161. doi: 10.1111/imr.12728
5. Kozlov AV, Bykova TA, Borovkova A S, Averjanova MYu, Ovechkina VN, Morozova EV, Zubarovskaya LS, Mamaev NN, Afanasyev BV. Common variable immunodeficiency in a child. A case report. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4(21)):60-64. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-60-66
6. Bergbreiter A, Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(2):167-180. doi: 10.1586/1744666X.5.2.167
7. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2002. 512 с. ISBN 5-89084-013-4
8. Resnick ES, Moshier EL, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-57. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
9. Ameratunga R, Storey P, Barker R, Jordan A, Koopmans W, Woon ST. Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):257-66. doi: 10.1586/1744666X.2016.1126509
10. Tam J, Rautes J. Common Variable Immunodeficiency. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013;27(4):260-65. doi:10.2500/ajra.2013.27.3899
1. Khaitov NI, Il'ina RM. Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moskva, RF: GEOTAR Media; 2009. 656 p. (in Russ.) ISBN 978-5-9704-0903-9
2. King J, Hammastrom L. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):56-66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x
3. Aggarwal V, Banday AZ, Jindal AK, Das J, Rawat A. Recent advances in elucidating the genetics of common variable immunodeficiency. *Genes & Diseases*. 2019;6(4). doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.002
4. Cunningham-Rundles C. Common Variable Immune Deficiency: Dissection of the Variable. *Immunol Rev*. 2019;287(1):145-61. doi: 10.1111/imr.12728
5. Kozlov AV, Bykova TA, Borovkova A S, Averjanova MYu, Ovechkina VN, Morozova EV, Zubarovskaya LS, Mamaev NN, Afanasyev BV. Common variable immunodeficiency in a child. A case report. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4(21)):60-64. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-60-66
6. Bergbreiter A, Salzer U. Common variable immunodeficiency: a multifaceted and puzzling disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(2):167-180. doi: 10.1586/1744666X.5.2.167
7. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Prime-nenie prikladnykh program Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. ISBN 5-89084-013-4, OCR. (in Russ.)



8. Resnick ES, Moshier EL, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012; 119(7):1650-57. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945
9. Ameratunga R, Storey P, Barker R, Jordan A, Koopmans W, Woon ST. Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016; 12(3):257-66. doi: 10.1586/1744666X.2016.1126509
10. Tam J, Rautes J. Common Variable Immunodeficiency. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013;27(4):260-65. doi:10.2500/ajra.2013.27.3899.

Поступила 14.02.2020

Received 14.02.2020

Принята в печать 24.06.2020

Accepted 24.06.2020

#### Сведения об авторах:

Прокопович Светлана Сергеевна – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail – clinlab@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

Новикова Ирина Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

Саливончик Андрей Павлович – к.б.н., заведующий отделением Иммунопатологии и Аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический Центр Радиационной Медицины и Экологии Человека», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>

#### Автор, ответственный за переписку:

Прокопович Светлана Сергеевна – e-mail – clinlab@gsmu.by

#### Information about authors:

Svetlana S. Prokopovich – Assistant professor at the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; e-mail – clinlab@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

Irina A. Novikova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

Andrey P. Salivonchik – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Immunopathology and Allergology of the state institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Associate professor of the Department of Clinical laboratory diagnostics, allergology and immunology, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>

#### Corresponding author:

Svetlana S. Prokopovich – e-mail - clinlab@gsmu.by