

Энтеропатия, ассоциированная с общей переменной гипогаммаглобулинемией

Л. М. Крумс

Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения общей переменной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ).

Материалы и методы. Обследованы 25 больных с нарушением функции кишечника, из них 17 женщин и 8 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет. У пациентов определяли содержание Ig классов А, М, G в сыворотке крови, им проводили эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки с биопсией из залуковичного отдела и последующим морфологическим исследованием биоптата и рентгенологическое исследование тонкой кишки.

Результаты. У всех больных обнаружены хронические воспалительные заболевания, чаще всего встречались бронхиты, отиты, гаймориты. У большинства развивались диарея, синдром нарушенного всасывания, в большинстве случаев III степени тяжести. Основной диагностический признак — снижение уровней Ig всех классов. В биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки отмечено отсутствие или резкое снижение плазматических клеток, продуцирующих Ig. При эндоскопическом и рентгенологическом исследованиях выявлена диффузная узловая гиперплазия. Лечение воспалительных заболеваний осуществляли антибиотиками; Ig или γ -глобулин назначали пожизненно для коррекции иммунитета.

Заключение. ОВГГ — тяжелое заболевание, обусловленное дефицитом иммунной системы, характеризующееся повторными инфекционными и вирусными заболеваниями, снижением количества плазматических клеток в слизистой оболочке тонкой кишки, диффузной узловой гиперплазией слизистой и требующее пожизненного применения Ig или γ -глобулина.

Ключевые слова: иммуноглобулины, плазматические клетки, узловая лимфоидная гиперплазия.

Enteropathy Associated with Common Variable Immunoglobulin Deficiency

L. M. Krums

Moscow Clinical Scientific and Practical Center at the Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To investigate the specific features of the clinical course, diagnosis and treatment of common variable immunoglobulin deficiency (CVID).

Materials and Methods: We examined 25 patients with intestinal dysfunction, aged 17 to 60 (17 women and 8 men). The study examinations included measuring serum immunoglobulin (Ig) A, M, and G levels, duodenal endoscopy with biopsy of the duodenal retrobulbar segment followed by morphology of biopsy specimens, and X-ray examination of the small intestine.

Results: All patients had chronic inflammatory disorders, with bronchitis, otitis, and maxillary sinusitis being the most common. Most patients had diarrhea and malabsorption (grade III in most cases). The main diagnostic marker is reduced levels of all types of Ig. The examination of biopsy samples obtained from the small-intestine mucosa showed extremely low numbers or absence of plasmatic cells producing Ig. Endoscopy and X-ray revealed diffuse nodular hyperplasia. Antibiotics were used to treat the inflammatory disorders, and immunoglobulin or γ -globulin agents were used as life-long treatment to correct the immune deficiency.

Conclusion: Common variable immunoglobulin deficiency is a severe disorder caused by a defect in the immune system. It is characterized by recurrences of infectious and viral diseases, low counts of plasmatic cells in the small-intestine mucosa, and diffuse nodular hyperplasia in the intestinal mucosa. It requires life-long treatment with immunoglobulin or γ -globulin agents.

Keywords: immunoglobulins, plasmatic cells, nodular lymphoid hyperplasia.

В основе общей переменной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ) лежит дефицит иммунной системы, при котором отмечают низкие уровни Ig всех классов, дефекты антителообразования и функций Т-лимфоцитов, в некоторых случаях — несколько сниженный уровень В-лимфоцитов. Заболевание может возникать в любом возрасте: как у детей после 2 лет, так и у взрослых, чаще в третьем десятилетии жизни. ОВГГ относится к редким заболеваниям: его частота в общей популяции составляет 4 : 10⁶ у мужчин и 15 : 10⁶ у женщин [3, 5, 6].

Около 60% больных ОВГГ имеют нарушения со стороны органов пищеварения: дисахаридазную недостаточность, недостаточность функции поджелудочной железы, болезни печени, злокачественные новообразования. Наибольший интерес представляют патологические нарушения функций кишечника, который играет важную роль в иммунной защите организма от пищевых антигенов, вирусов, бактерий, токсинов и лекарственных препаратов.

Для изучения особенностей клинического течения, диагностики и лечения ОВГГ мы обследовали 25 больных с нарушением функции кишечника, среди которых было 17 женщин и 8 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет. У 9 больных заболевание началось в детском возрасте, у остальных после 20 лет. У всех участников определяли содержание IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, им проводили эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки (ДПК) с биопсией из залуковичного отдела и последующим морфологическим исследованием биоптата и рентгенологическое исследование тонкой кишки.

На первый план в *клинической картине* выступали рецидивирующие инфекции дыхательных путей: хронические бронхиты, пневмонии. В младшем детском возрасте часты были инфекции верхних дыхательных путей (6–10 раз в год).

Постоянными симптомами при ОВГГ являлись хроническая диарея, тяжелый синдром нарушенного всасывания (СНВ) [4, 7].

Крумс Лариса Матисовна — д. м. н., старший научный сотрудник отделения невоспалительной патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: Krums1932@gmail.com

У больных отмечали приступообразные боли, обусловленные выраженным увеличением лимфатических узлов в просвете кишки, в некоторых случаях сопровождавшиеся явлениями инвагинации и симптомами кишечной непроходимости (табл.).

Основным методом диагностики ОВГГ является определение содержания Ig в сыворотке крови. У больных ОВГГ отмечается снижение концентрации сывороточного IgG. У большинства больных снижаются концентрации IgA, IgM [4] (рис. 1).

Наряду со снижением уровней Ig крови нарушается выработка в слизистой оболочке тонкой кишки секреторного IgA — основного барьера для развития условно-патогенной флоры и паразитарной инвазии в проксимальных отделах тонкой кишки (см. рис. 1). В результате развиваются бактериальное обсеменение тонкой кишки (*Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами, например ротавирусами или цитомегаловирусом), паразитарные инвазии (чаще всего лямблиоз), являющиеся причиной хронической диареи [2, 3].

При эндоскопическом исследовании в ДПК обнаруживали диффузную узловую лимфоидную гиперплазию — лимфоидные узелки в виде мелких полиповидных образований (1–3 см в диаметре), покрытых неизмененным эпителием (рис. 2).

При рентгенологическом исследовании на слизистой оболочке тонкой кишки определялось множество мелких полиповидных сливающихся образований (рис. 3).

В ходе морфологического исследования тонкой кишки было выявлено, что высота ворсинок нормальная или незначительно снижена. Характерным признаком являлось отсутствие или резкое уменьшение в строме количества плазматических клеток, ответственных за выработку Ig. В собственной пластине слизистой располагались скопления лимфоцитов в виде фолликулов, создававших узловую лимфоидную гиперплазию (рис. 4), что объясняется накоплением плазматических клеток из-за врожденного дефекта их созревания [1].

Таким образом, причиной диареи, паразитарных инвазий (лямблиоза) является дефицит секреторного IgA вследствие нарушения его образования при отсутствии плазматических клеток. Патогенез СНВ обусловлен повреждением слизистой тонкой кишки метаболитами желчных кислот, образующимися под влиянием анаэробов при микробной контаминации тощей кишки, а также повреждением слизистой тонкой кишки лямблиями и продуктами жизнедеятельности микрофлоры.

В диагностике первичных иммунодефицитов важную роль играют подробные сведения о перенесенных заболеваниях и проводившемся ранее лечении. Аллергические заболевания, муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том,

Рис. 1. Показатели иммуноглобулинов сыворотки крови и уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) у больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией, г/л

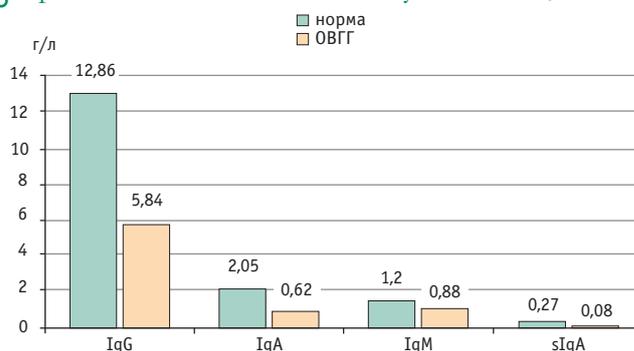


Рис. 2. Эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки: диффузная узловая лимфоидная гиперплазия. Фото автора

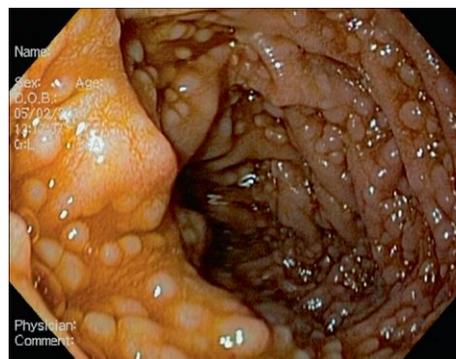


Рис. 3. Диффузная узловая лимфоидная гиперплазия при рентгенологическом исследовании тонкой кишки. Фото автора



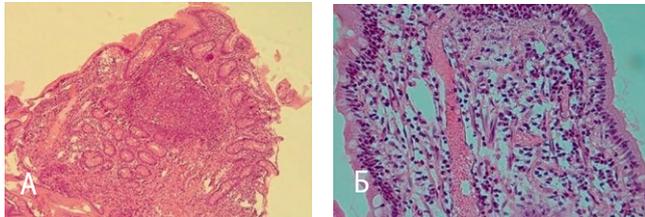
Таблица

Частота клинических симптомов, синдромов и сопутствующих заболеваний у обследованных больных (n = 25), n (%)

Клинические симптомы, синдромы и заболевания	Частота выявления
Хронические очаговые инфекции	25 (100,0)
Хроническая диарея, полифекалия, стеаторея	20 (80,0)
Лямблиоз	15 (60,0)
Дефицит массы тела	19 (76,0)
Симптомы гиповитаминозов	25 (100,0)
Гипопротеинемия	16 (64,0)
Отеки	10 (40,0)
Анемия	16 (64,0)
Симптомы дефицита калия	16 (64,0)
Симптомы дефицита кальция	16 (64,0)
Синдром нарушенного всасывания:	
• I степени тяжести	3 (12,0)
• II степени тяжести	4 (16,0)
• III степени тяжести	18 (72,0)

Рис. 4. Морфологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки у больных общей вариабельной гипогаммаглобулинемией (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином). Фото автора.

Примечание. А — лимфоидный фолликул; Б — отсутствие плазматических клеток



что рецидивирующие инфекции у ребенка, скорее всего, связаны с первичным иммунодефицитом. Перенесенная во время беременности краснуха также приводит к недостаточности гуморального иммунитета.

Значение имеют возраст и вес ребенка при рождении. У недоношенных детей, возраст которых составляет менее 30–32 недель, из-за недостатка материнских IgG, поступающих через плаценту, отмечают гипогаммаглобулинемию, поэтому грудные дети с малым весом при рождении более восприимчивы к инфекциям.

Дифференциальную диагностику проводят с другими причинами желудочно-кишечных нарушений — лактазной недостаточностью, целиакией.

Основными диагностическими критериями ОВГГ являются:

- снижение уровней сывороточных Ig;
- повторные бактериальные и вирусные инфекции, а также хронические инфекционные заболевания;
- упорная диарея, чаще водная, реже с полифекалией и стеатореей;
- развитие СНВ II и III степени тяжести;

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
2. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8–16.
3. Кондратенко И. В., Бологов А. А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005. 231 с.
4. Крумс Л. М., Сабельникова Е. А. Хронические болезни тонкой кишки. М.: Буки Веди, 2014. 94 с.

Библиографическая ссылка:

Крумс Л. М. Энтеропатия, ассоциированная с общей вариабельной гипогаммаглобулинемией // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Часть I. С. 41–43.

- отставание в физическом развитии больных с началом заболевания в детском возрасте;
- выявление узловой лимфоидной гиперплазии в тонкой кишке с преимущественно лимфоидно-клеточной инфильтрацией слизистой тонкой кишки и значительным уменьшением или даже отсутствием плазматических клеток.

Лечение. Диета механически и химически щадящая; антибактериальные препараты: нифуроксазид, метронидазол, бактисубтил — для восстановления эубиоза кишечника; коррекция метаболических расстройств, водно-электролитных нарушений, витаминного, белкового обмена: внутривенное капельное вливание препаратов калия, кальция, витаминов С (5%-ного), В₁ (1%-ного), В₆ (1%-ного) на физиологическом растворе или 5%-ном растворе глюкозы; для лечения сопутствующих воспалительных заболеваний антибиотики широкого спектра действия: цефалоспорины внутримышечно; заместительная терапия Ig или γ -глобулином по схеме: 5 доз ежедневно в течение 5 дней каждый месяц пожизненно [4, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническая картина общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ) с поражением кишечника характеризуется сочетанием очаговых инфекций с рецидивирующей диареей, синдромом нарушенного всасывания.
2. Наиболее достоверным диагностическим признаком является нарушение гуморального иммунитета, выражающееся уменьшением содержания IgA, IgG, IgM в сыворотке крови и снижением выработки антител.
3. Морфологические признаки — уменьшение или полное отсутствие плазматических клеток, наличие лимфоидных фолликулов, образующих узловую лимфоидную гиперплазию.
4. Особенности терапии ОВГГ заключаются в проведении повторных курсов антибиотиков, пожизненной заместительной терапии Ig или γ -глобулином.

5. Парфенов А. И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009. 880 с.
6. Aspalter R. M., Eibl M. M., Wolf H. M. Defective T-cell activation due to impairment of the TNF-R2 co stimulatory pathway in common variable immunodeficiency // 12th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Budapest, 2006. P. 100.
7. Schejbel L., Marquart H., Permin H., Svejgard A. Low frequency of TNFRSF8 — mutations among 43 unrelated Danish Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID) // 12th Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Budapest, 2006. P. 139. 