



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150

УДК [616-092:612.017.1]-07-085

EDN: MNOYFR



**В.Н. Ларина¹, Е.В. Кудина¹, Т.А. Матвейчук¹,
Е.Н. Шерегова¹, О.О. Винокурова²**

¹— Кафедра поликлинической терапии института клинической медицины
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия

²— Кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ
ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

МУЛЬТИМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

**V.N. Larina¹, E.V. Kudina¹, T.A. Matvejchuk¹,
E.N. Sheregova¹, O.O. Vinokurova²**

¹— Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

²— Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology.
RUDN University, Moscow, Russia

Multimorbid Patient with Primary Immunodeficiency. Diagnostics, Treatment

Резюме

Первичный иммунодефицит — патология иммунной системы, проявляющаяся в снижении либо отсутствии одного или нескольких звеньев системы иммунитета. Ранее считалось, что первичный иммунодефицит является редкой патологией, но последние статистические данные свидетельствуют об обратном. По этой причине врачам всех специальностей (особенно специалистам первичного звена) следует быть настороженным в вопросах диагностики и тактики ведения пациентов с данным заболеванием. Первичные иммунодефициты манифестируют различными клиническими проявлениями: инфекционными, онкологическими, аутоиммунными, аллергическими и др. Чаще всего дебют представлен рецидивирующими инфекциями и/или хронической диареей, но возможны и альтернативные варианты. В диагностике данных состояний стоит учитывать «настораживающие» признаки иммунодефицитов, а также результаты лабораторных исследований, таких как лимфо-/нейтропения, снижение сывороточных иммуноглобулинов и другие специфические тесты. Лечение первичного иммунодефицита базируется на пожизненной заместительной терапии иммуноглобулинами, а также лечении и профилактике клинических проявлений данного состояния. В статье приводится обсуждение клинического случая взрослого мультиморбидного пациента с первичным иммунодефицитом — несемейной агаммаглобулинемией. У пациента наблюдаются инфекционные (хронический бронхит), онкологические (базальноклеточный рак кожи) и другие клинические проявления заболевания (вторичная панкреатогенная энтеропатия). В разборе клинического случая делается акцент на ключевые детали в постановке диагноза «первичный иммунодефицит» у взрослых. Рассматривается вопрос ведения пациента в амбулаторных условиях с учетом основной патологии и обострения сопутствующих хронических заболеваний. Кроме этого, подчеркивается важность преемственности таких пациентов на амбулаторном и стационарном звеньях.

Ключевые слова: *первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Описание клинического наблюдения выполнено в рамках инициативного исследования «Изучение структуры заболеваемости, демографических особенностей и факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у мультиморбидных пациентов», одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 202 от 23 ноября 2020 г).

Статья получена 01.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 27.11.2024 г.

Принята к публикации 13.02.2025 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Кудина Е.В., Матвейчук Т.А. и др. МУЛЬТИМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 140-150. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150. EDN: MNOYFR

Abstract

Primary immunodeficiency is a pathological condition of immune system, expressed in the absence or decrease certain parts of immune system. It was generally believed that primary immunodeficiency is a rare pathology but recent findings indicate the opposite. For that matter all types of specialists (especially family doctors) should be well informed. Primary immunodeficiency manifests with various clinical forms, like infectious, oncological, autoimmune, allergic etc. It should be well-known that primary immunodeficiency often debuts with chronic infections and diarrhea, but other sparks are also possible. As for the diagnostics, "red flags" should be taken into account, in addition to laboratory findings, such as lympho-/neutropenia, decrease in immunoglobulins and other specific tests. The therapy for primary immunodeficiency is based on substantial, vital treatment with immunoglobulins, along with prevention and treatment of comorbidities. The article discusses clinical case of an adult multimorbid patient with primary immunodeficiency, non-hereditary agammaglobulinemia with an emphasis on complexity of stating the final diagnosis in adulthood. The peculiarity of the patient is an absence of family history in immunodeficiency. He suffers from infectious (chronic bronchitis), oncological (basal cell carcinoma) and others (pancreatogenic enteropatia) clinical manifestations. It is observed, how family doctors could approach the treatment of the main pathology considering the intensification of comorbid chronic diseases. Furthermore, such patients should be managed ambulatory with full awareness of the stationary treatment and vice versa.

Key words: *primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, agammaglobulinemia*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The description of the clinical observation was carried out within the framework of the initiative study «Study of the incidence structure, demographic characteristics and risk factors for major chronic non-communicable diseases (NCDs) in multimorbid patients», approved by the local ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 202 dated November 23, 2020).

Article received on 01.10.2024

Reviewer approved 27.11.2024

Accepted for publication on 13.02.2025

For citation: Larina V.N., Kudina E.V., Matvejchuk T.A. et al. Multimorbid Patient with Primary Immunodeficiency. Diagnostics, Treatment. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 140-150. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-140-150. EDN: MNOYFR

IgA — иммуноглобулин A, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, IRAK-4 — киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1, IUIS — International Union of Immunological Societies, NBN- Nijmegen breakage syndrome, Б/х — биохимический анализ крови, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГКБ — городская клиническая больница, ЕД — единиц, ИГ — иммуноглобулин, Л/у — лимфоузлы, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПИД — первичный иммунодефицит, ПИДС — первичные иммунодефицитные состояния, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВД — функции внешнего дыхания, ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких, ЭГДС- эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) — генетически детерминированные жизнеугрожающие заболевания, связанные с дефектами одного или нескольких компонентов: клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента. В настоящее время идентифицировано примерно 176 наследственных нарушений, приводящих к стойким иммунным дисфункциям.

Впервые ПИД упоминается О. Брутоном в середине 20 века. У его малолетнего пациента, страдающего рецидивирующими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, практически отсутствовали гамма-фракции белка в сыворотке. Состояние ребенка облегчила терапия иммуноглобулином в качестве заместительной терапии.

Для дальнейшего изучения первичных иммунодефицитов в 70-х годах 20 века был организован Международное общество иммунологических обществ (IUIS, International Union of Immunological Societies).

В мире около одного из 2000 человек страдает ПИД, что считается редким заболеванием. Редкие заболевания определяются в случае встречаемости менее одного на 2 000 случаев новорожденных [1]. Однако редкость данной патологии подвергается сомнению. По предварительным оценкам, в мире с ПИД могут жить шесть миллионов человек, в то время как на сегодняшний день выявлено только 27 000 по совокупным данным из регистров ПИД [2]. Распространенность этих заболеваний сильно варьирует и в некоторых странах превышает средний показатель, однако существует мнение, что выявляемость ПИД сильно преуменьшена. В Европе, по оценкам специалистов, число пациентов с ПИД составляет как минимум 638 000 случаев, но в настоящее время зарегистрировано только 15 052 случая (2,27 %). В Африке до 902 631 человека могут быть больны ПИД, в то время на данный момент зарегистрировано только 1016 случаев.

В 2020 году в Российской Федерации (РФ) был проведен анализ данных 2472 пациентов, зарегистриро-

ванных в базе данных первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), большинство из которых несовершеннoлетние (61 %) [3]. Установлено, что средняя распространенность всех ПИД в РФ составила 1,5 на 100 тыс. населения. Ежегодная рождаемость детей с ПИД составляет не менее одного на 16–17 тыс. новорожденных, а с 2010 г. число диагностированных пациентов с ПИД значительно выросло. Минимальная летальность для случаев с ПИД составляет 4–5,5 %, наиболее высокая смертность зафиксирована в группе детей раннего возраста [3].

В настоящее время описано 415 нозологических форм и синдромов, относящихся к ПИД. В клинической практике их принято разделять на 9 основных

- групп в зависимости от преимущественного поражения того или иного звена иммунитета [4]:
- 1) гуморальные дефекты (в т.ч. нарушение антителообразования)
 - 2) комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета
 - 3) качественные и количественные дефекты фагоцитов
 - 4) дефекты системы комплемента
 - 5) синдромальные формы ПИДС [в т.ч. дефекты репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)].
 - 6) ПИД с иммунной дисрегуляцией
 - 7) дефекты врожденного иммунитета
 - 8) аутовоспалительные заболевания
 - 9) фенокопии

Таблица 1. Классификация первичных иммунодефицитных состояний, основанная на иммунологических нарушениях в соответствии с Международным союзом иммунологических обществ

Патогенетические механизмы	Примеры нозологий
Гуморальные дефекты (в т.ч. нарушение антителообразования)	X-сцепленная агаммаглобулинемия Общий переменный иммунодефицит Дефицит субкласса IgG
Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета	Тяжелый комбинированный иммунодефицит Дефицит CD40 лиганда
Качественные и количественные дефекты фагоцитов	Тяжелые случаи нейтропении (синдром Костмана) Циклическая нейтропения Хронический гранулематоз
Дефекты врожденного иммунитета	Эктодермальная дисплазия Дефицит рецепторов ИЛ-1, ассоциированных с киназой-4 (дефицит IRAK-4) Хронический кожно-слизистый кандидоз
Дефекты системы комплемента	Наследственный ангионевротический отек Дефицит отдельных компонентов комплемента
Первичный иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией	Иммунодефицит с гипопигментацией Семейный гемофагоцитарный синдром X-сцепленный лимфопролиферативный синдром Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Аутовоспалительные заболевания	Семейная средиземноморская лихорадка Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF ГиперIgD синдром Криопирин-ассоциированный периодический синдром
Синдромальные формы ПИДС	синдром Вискотта-Олдриджа синдром Ниймеген синдром гиперIgE синдром Ди-Джорджи
Фенокопии ПИД	фенокопии, связанные с соматическими мутациями фенокопии, связанные с антителами

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; ПИДС — первичные иммунодефицитные состояния, ИЛ — интерлейкины. Адаптировано из Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7 [2].

Table 1. Classification of primary immunodeficient states based on immunological disorders according to the International Union of Immunological Societies

Pathogenetic mechanisms	Examples of nosologies
Humoral defects (e.g. abnormal antibody formation)	X-linked agammaglobulinemia Common variable immunodeficiency IgG subclass deficiency
Combined deficiency of cellular and humoral immunity	Severe combined immunodeficiency CD40 ligand deficiency
Qualitative and quantitative phagocytic cells defects	Severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome) Cyclic neutropenia Chronic granulomatous disease
Congenital immunity defects	Ectodermal dysplasia Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) deficiency Chronic mucocutaneous candidiasis
Defects of complement system	hereditary angioedema Deficiency of various components of complement
Primary immunodeficiency with immune dysregulation	Immunodeficiency with hypopigmentation Familial haemophagocytic syndrome X-linked lymphoproliferative syndrome Autoimmune lymphoproliferative syndrome
autoinflammatory diseases	familial Mediterranean fever TNF receptor associated periodic syndrome Hyper-IgD syndrome Criopyre-associated periodic syndrome
PIDS syndromic forms	Viscott-Aldridge syndrome Nijmegen syndrome Hyper-IgE syndrome DiGeorge syndrome
PID phenocopies	Phenocopies associated with somatic mutations Phenocopies associated with antibodies

Note. PID — primary immunodeficiency; PDS — primary immunodeficient states, IL — interleukins. Adapted from Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7 [2]

Характеристики различных вариантов ПИД представлены в таблице 1.

В РФ неонатальный скрининг на ПИД был введен только с 1 января 2023 года. (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»). Это явилось большим прорывом в вопросах раннего выявления врожденных иммунодефицитов и оказания своевременной медицинской помощи этим пациентам, хотя скрининговые исследования учитывают не все возможные варианты иммунодефицитов.

Клиническая картина первичных иммунодефицитов

Клинические признаки ПИД могут быть разделены на несколько групп. В большинстве случаев ПИД манифестирует инфекционными заболеваниями. При этом могут быть как необъяснимые хронические рецидивирующие инфекции, так и инфекции, вызванные низковирулентными или редкими возбудителями. Локализация инфекции возможна на коже и слизистых оболочках, в верхних и нижних дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте. Наиболее часто ПИД дебютирует хронической рецидивирующей диареей [5,6]. При этом существует связь между видом ПИД и клинической формой гастроинтестинального расстройства. Рецидивирующие синопульмональные инфекции с инкапсулированными бактериями, такими как Haemophilus influenzae типа В или Streptococcus pneumoniae, могут быть характерны для синдрома дефицита антител. Частые вирусные, грибковые или протозойные инфекции могут свидетельствовать о нарушении функции Т-лимфоцитов. Множественные стафилококковые инфекции кожи и грибковые инфекции встречаются при дисфункции нейтрофилов или синдроме повышенной концентрации иммуноглобулина Е (IgE), а рецидивирующее инфицирование бактериями рода Neisseria является характерным проявлением дефицита компонентов комплемента C5, C6, C7, C8, C9. Микобактериальные инфекции характерны для нарушений в системе интерлейкина-12.

К другим клиническим проявлениям ПИД относятся злокачественные новообразования. По сравнению с общей популяцией среди пациентов с ПИД злокачественные новообразования имеют более высокую распространенность.

Кроме этого, ПИД может проявляться различными аутоиммунными заболеваниями (до 22 % случаев) [7].

Отдельно стоит отметить ПИД, которые проявляются типичными синдромокомплексами (таблица 2).

Диагностика первичного иммунодефицита

Диагностика первичного иммунодефицита может представлять значительные трудности для врачей первичного звена в силу недостатка информации о них,

Таблица 2. Синдромальные формы ПИД со специфическим симптомокомплексом

Синдромы	Дефект в иммунной системе	Клинические проявления
Синдром Ди-Джорджи	Гипоплазия тимуса	Врожденные пороки сердца Гипопаратиреоз Аномалии лица
Синдром Вискотта-Олдрича	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов	Геморрагический синдром (петехии, экхимозы, носовые кровотечения, мелена) Экзема Повторные инфекционные заболевания
Синдром Луи-Бар	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов	Атаксия Телеангиэктазия
Синдром Ниймеген	Мутация NBN (NIMJEGEN BREAKAGE SYNDROME) с нарушением синтеза белка нибрина, связанным с репарацией двойных разрывов нитей	Микроцефалия Изменение лицевого скелета по типу “птичьего лица” Предрасположенность к развитию злокачественных новообразований

Table 2. Syndromal forms of PID with specific symptomatic complex

Syndromes	Defect in the immune system	Clinical features
DiGeorge syndrome	Thymus hypoplasia	congenital heart defects hypoparathyroidism facial abnormalities
Viscott-Aldridge syndrome	T- и B-lymphocytes dysfunction	Hemorrhagic syndrome (petechiae, ecchymosis, nasal bleeding, melena) eczema Recurrent infections
Louis Bar Syndrome	T- и B-lymphocytes dysfunction	Ataxia telangiectasia
Nijmegen syndrome	Mutation NBN (NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME) Breakdown of the synthesis of the protein nibrine, associated with double-strand repair	Microcephaly Change of facial skeleton by type “bird face” Predisposition to malignancy

а также редкостью некоторых форм [8]. Врачу первичного звена следует быть осведомленным о проявлениях первичного иммунодефицита для своевременного направления пациента к иммунологу.

В помощь практическим врачам фондом Джеффри Моделла в Соединенных Штатах Америки была опубликована книга «Десять тревожных признаков первичного иммунодефицита». Ниже перечислены следующие «настораживающие» признаки первичного иммунодефицита у взрослых [8].

- два или более случая ушной инфекций в течение 1 года
- два или более свежих случая инфекций околоносовых пазух в течение 1 года (при отсутствии аллергии)
- один и более эпизодов пневмонии ежегодно

- хроническая диарея с потерей веса
- рецидивирующие вирусные инфекции
- повторяющаяся потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
- персистирующий кандидозный стоматит или грибковые поражения кожи
- тяжелые абсцессы кожи или внутренних органов
- инфекции, вызванные обычно непатогенными микобактериями
- первичный иммунодефицит в семейном анамнезе

Анамнестические и лабораторные данные, которые необходимо учитывать для того, чтобы заподозрить ПИД и назначить прицельное обследование, представлены на рисунке 1.

Учитывая, что перечисленные признаки характерны не только для первичного, но и приобретенного иммунодефицита, взрослым пациентам перед проведением прицельного обследования для выявления ПИД, необходимо исключить синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и сахарный диабет.



Рисунок 1. Клинические и анамнестические основания для диагностического поиска первичных иммунодефицитов (ПИД)

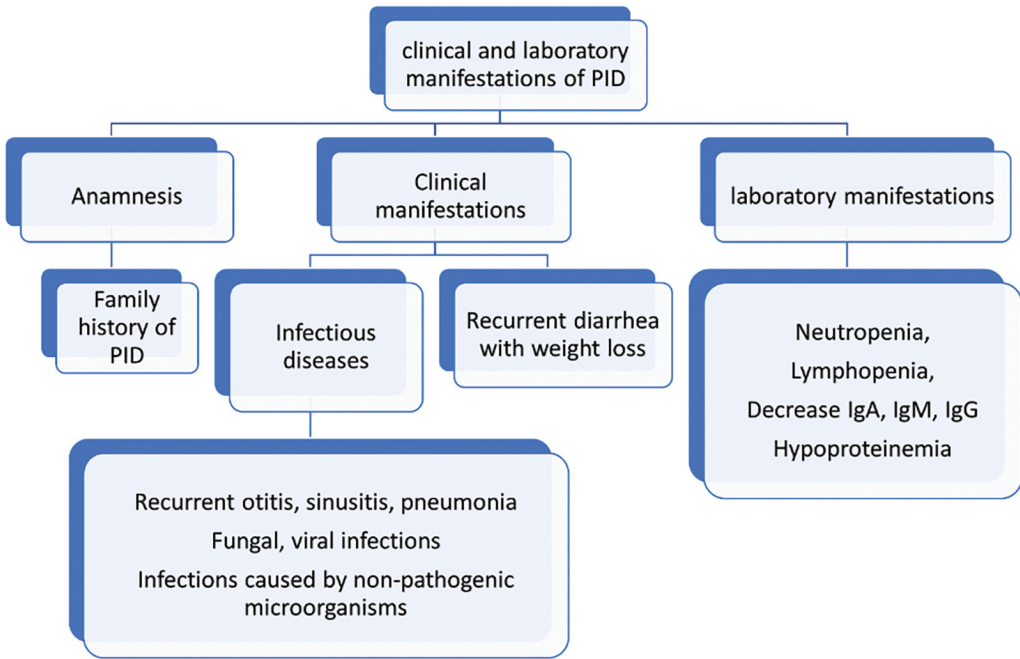


Figure 1. Clinical and anamnestic basis for primary immunodeficiency (PID) diagnostic search

Таблица 3. Скрининговые тесты для выявления ПИД

Предполагаемый дефект	Лабораторные отклонения, позволяющие заподозрить ПИД	Уточняющие методы для диагностики ПИД
Гуморальный иммунитет	Сывороточные иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) Титр поствакцинальных антител и/или изогемагглютининов Уровень общего белка в сыворотке крови	Определение подклассов IgG Определение содержания и фенотипирования В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD19 (CD20, CD21)
Клеточный иммунитет	Лимфопения Кожные тесты замедленной гиперчувствительности	Количество Т-лимфоцитов (CD4, CD8)
Фагоциты	Нейтропения или нейтрофилез	Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)
Комплемент	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG)	Общая гемолитическая способность сыворотки (CH50) Содержание компонентов комплемента в сыворотке

Примечание. ПИД — первичный иммунодефицит; IgG — иммуноглобулин G класса; IgA — иммуноглобулин A класса; IgM — иммуноглобулин M класса, CD19,20,21 — белки ко-рецепторы на поверхности В-лимфоцитов; CD4,8 — белки ко-рецепторы на Т-лимфоцитах

Table 3. Screening tests for PID detection

Suspected immune system defect	Laboratory abnormalities that make PID suspect	Clarifying methods of diagnostics
Humoral immunity	Serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG) Titer of post-vaccination antibodies and/or isohemagglutinins Serum total protein level	Detection of IgG subclasses Determination of B-lymphocytes content and phenotyping with the help of monoclonal antibodies CD19 (CD20, CD21)
cellular immunity	Lymphopenia Skin Delayed Hypersensitivity Tests	T-lymphocyte count (CD4, CD8)
phagocytes	Neutropenia or neutrophilia	Nitroblue tetrazolium test (NBT test)
complement	Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, reduction of serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG)	Total hemolytic capacity of serum (CH50) Content of complement components in serum

Note. PID — primary immunodeficiency; IgG — Immunoglobulin G class; IgA — Immunoglobulin A class; IgM — Immunoglobulin M class, CD19,20,21 — co-receptor proteins on the surface of B lymphocytes; CD4,8 — co-receptor proteins on T-lymphocytes

Кроме этого, существует ряд лабораторных скрининговых панелей для тестирования первичных иммунодефицитов, разработанных Рабочей группой Европейского общества по первичным иммунодефицитам (таблица 3) [8].

Терапия первичных иммунодефицитов

Общие принципы лечения ПИД представлены ниже:

- 1) Заместительная терапия иммуноглобулином для парентерального введения
- 2) Профилактика инфекционных проявлений
- 3) Терапия неинфекционных проявлений
- 4) Коррекция осложнений иммунной дисрегуляции

Представленное ниже клиническое наблюдение может служить иллюстрацией выявления ПИД по клинической симптоматике и лабораторным методам исследования, а также дальнейшего ведения пациента на стационарном и амбулаторном этапах.

Пациент С., 36 лет. В семье, со слов пациента, наследственных заболеваний не отмечалось, родственники здоровы. Имеет двух здоровых детей. В детстве часто болел острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). С детства диагностирован хронический риносинусит

с обострениями более 4 раз в год. Проводилась терапия антибактериальными препаратами с положительной динамикой, однако, стойкой ремиссии достичь не удавалось. В 2013 году проведена микрогайморотомия, в результате чего удалось достичь стойкой ремиссии. Последнее обострение гайморита зарегистрировано в 2019 году.

Помимо этого, с детского возраста отмечались эпизоды диареи до 4-6 раз в сутки с периодичностью 3-4 раза в год, сопровождавшиеся диффузными болями в животе. Купировалась данная симптоматика приемом кишечных антисептиков, рифамикина и пробиотиков.

В 1998 году была выявлена гипогаммаглобулинемия, лечение получал неспецифическое с незначительным улучшением, документального подтверждения не предоставлено. В 2013 году выявлено не подтвержденное генетически снижение IgA, IgG, IgM (со слов пациента, документальных подтверждений нет). При попытке проведения лечения иммуноглобулином развилась анафилактическая реакция, из-за чего терапия не была продолжена.

В ноябре 2017г. возникло тяжелое обострение диарейного синдрома с эпизодами жидкого стула несколько раз в сутки, появлением боли в эпигастрии, околопупочной области и по ходу толстой кишки, а также вздутием живота и периодическим повышением темпе-

ратуры тела до субфебрильных значений. Пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с подозрением на целиакию. По результатам лабораторных и инструментальных обследований диагноз «целиакия» не подтвердился, пациент был переведен в инфекционное отделение с диагнозом «сальмонеллезная инфекция, гастроинтестинальная форма». Проводилась терапия фуразолидоном, энтеросорбентами и инфузионной терапией, однако полного купирования симптоматики достичь не удалось.

При обследовании в инфекционном отделении были выявлены абсолютная лимфопения, снижение различных фракций иммуноглобулинов, а также патоморфологические изменения (см. таблицу 4), что свидетельствовало о наличии иммунодефицитных состояний. После купирования острой симптоматики

пациент был направлен в Консультативно-диагностическое отделение аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы (ГКБ) № 52 (г. Москва) с направительным диагнозом «Общая переменная иммунная недостаточность».

При дальнейшем обследовании в отделении аллергологии и иммунологии было выявлено снижение сывороточных иммуноглобулинов, а также проведено иммунофенотипирование лимфоцитов, т.е. поиск белка ко-рецептора на лимфоцитах (CD), специфичного для каждого семейства лимфоцитов. Результат был получен следующий: повышенное содержание CD3-, CD19+, умеренное снижение CD3+, CD19-; CB3+, CD4+; CD3-, CD8+.

В результате проведенного диагностического поиска установлен диагноз «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность — агаммаглобулинемия».

Рекомендована терапия внутривенным введением нормальных иммуноглобулинов человека в дозе 10 г белка в день на неопределенно долгий период. При проведении этой терапии аллергических реакций у пациента не наблюдалось.

После верификации диагноза ПИД во время стационарного лечения в 2017 году необходимость в госпитализации возникла лишь однократно в 2020 году в связи с выраженным обострением хронического бронхита. В дальнейшем пациент наблюдался в амбулаторных учреждениях.

В феврале 2018 г пациент С. был консультирован гастроэнтерологом по поводу рецидивирующей диареи, снижения массы тела на 10 кг (с ноября 2017 г), боль в левом подреберье. Пациент обследован амбулаторно. Уставлен диагноз «Хронический гастрит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; вторичная панкреатогенная энтеропатия с синдромом мальабсорции. Синдром избыточного бактериального роста». По результатам диагностики были назначены полиферментные препараты, а также обязательный курс пробиотиков и кишечных антисептиков. Препараты принимаются пациентом до временного положительного эффекта в виде нормализации стула через 7-8 дней, курс приема назначается повторно при рецидиве симптоматики. В результате проведенной периодической терапии отмечалось значительное улучшение, у пациента снизилась частота и тяжесть эпизодов диареи.

В марте 2019г. пациент обратился к терапевту по поводу кашля в течение дня с мокротой, наиболее обильной по утрам. Характер мокроты менялся от слизистого до слизисто-гнойного. Кашель отмечал периодически с 2016 года. Учитывая длительность данных жалоб, был установлен диагноз «Хронический бронхит». Рекомендации включали прием левофлоксацина 500 мг в течение 10 дней, в сочетании с небулайзерным введением препарата ипратропий/фенотерол. В сентябре 2019 года пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение с тяжелым обострением хронического бронхита, проявлявшимся лихорадкой, одышкой при ходьбе менее 100 метров, слабостью, кашлем

Таблица 4. Результаты исследований пациента С., 35 лет (в период обследования в инфекционном отделении, 2017 г.)

Методы исследования	Результаты
Клинический анализ крови	абсолютная лимфоцитопения относительный моноцитоз
Биохимический анализ крови	↑СРБ
Иммунограмма	↓IgG
Колоноскопия с биопсией	выраженное диффузное воспаление с укорочением ворсин; отсутствие или уменьшение плазматических клеток; ↑межэпителиальных лимфоцитов
Анализ кала на дисбиоз	нарушения бактериального равновесия: ↓бифидобактерий, лактобактерий ↑лактозонегативные эшерихии, стафилококки, условнопатогенная микрофлора, дрожжеподобные грибы
Антитела к глиадину	↓IgA (0,2 г/л)

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; IgG- иммуноглобулин G класса; IgA — иммуноглобулин A класса, ↓ понижение, ↑ повышение

Table 4. Patient's results of examination in infectious department in 2017

Methods	Results
complete blood count	absolute lymphocytopenia relative monocytosis
biochemical blood test	↑CRP
Immunogram	↓IgG
Colonoscopy with biopsy	significant diffuse inflammation with shortening of the intestinal villi; absence or reduction of plasma cells† interepithelial lymphocytes
Stool test for disbiosis	bacterial imbalance ↓bifidobacteria, lactobacteria ↑lactosonegative Escherichia, staphylococci, conditionally pathogenic flora, yeast-like fungi
Gliadin antibodies	↓IgA (0,2 г/л)

Note. CRP-C-reactive protein; IgG- immunoglobulins G class; IgA- immunoglobulins A class, ↓ decrease, ↑ increase

с отхождением мокроты жёлто-зеленого цвета. Было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, посев мокроты не выполнялся. На рентгенограммах грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок прослеживался по всем полям. По результатам исследования ФВД нарушений не отмечалось. Проведена терапия ванкомицином, бронходилататорами и муколитиками.

Пациент выписан после 6 дней госпитализации с положительной динамикой с рекомендациями по медикаментозному приему:

- Гликопиррония бромид 50 мкг/инг по 1 вдоху 1 раз в сутки 21 день
- Флюконазола 50 мг по 2 капсул. утром после еды в течение 10 дней.
- Амикацина 1 гр. + 10,0 мл физиологического раствора в форме раствора для небулайзерных ингаляций каждые 8 часов в течение одного месяца
- Азитромицина 250 мг по 1 таб. 1 раз в 3 дня в течение 3 месяцев (ссылка на КР) [9]
- Полиферментных препаратов 10000 Ед по 1 таб. 3 раза в сутки в течение 10 дней
- Тримексидин 200 мг по 1 капсул. 2 раза в сутки в течение 2-3 недель
- Ванкомицина 500 мг 4 раза в сутки перорально курсом до 14 дней.
- Бициллин-5 по 10 доз 3 раза в сутки в течение 2 недель

При обострении хронического бронхита показано проведение небулайзерной терапии под контролем спирометрии:

- ипратропия бромид\фенотерол будесонид 15-20 капель на 2,0 физраствора 2 раза в день
- будесонид 0,25 мг\мл 1 небула или 0,5 мг\мл 1\2 небулы 2 раза в день
- амброксол 40 капель на 2,0 физраствора 2 раза в день

В январе 2020г возникли жалобы на кашель со слизисто-гнойной мокротой, субфебрильную температуру тела. На рентгенографии органов грудной клетки — легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. По результатам исследования ФВД нарушений не выявлено (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 95 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕ) 98 %). Так как обострение было не тяжелым, курс антибиотикотерапии был проведен в амбулаторных условиях с положительной динамикой. После 2020 года пациент по поводу обострений хронических заболеваний в поликлинику не обращался, госпитализаций не было. Наблюдался у аллерголога-иммунолога, пульмонолога и отоларинголога.

В январе 2023г пациент обратился амбулаторно к дерматологу с жалобами на образование на коже правой щеки. При осмотре на коже правой щеки отмечался впалый рубец до 5 мм. При дерматоскопии по краям рубца наблюдались древовидные сосуды. Региональные л/у не пальпировались. Была выполнена биопсия; при гистологическом исследовании верифицирован базальноклеточный рак в начальной стадии, нодулярная

форма. Было проведено радикальное хирургическое лечение (иссечения образования). В настоящее время пациент наблюдается у дерматолога в поликлинике с плановым диспансерным осмотром раз в полгода. Рецидивов опухоли не возникало.

Окончательный диагноз: *первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность — агаммаглобулинемия. Хронический бронхит, стойкая ремиссия. Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью. Вторичная панкреатогенная энтеропатия с синдромом мальабсорбции. Синдром избыточного бактериального роста. Базальноклеточный рак кожи, нодулярная форма, состояние после хирургического лечения.*

Диагноз сформулирован в середине 2023 г. врачом общей практики поликлиники на основании медицинской документации врачей дерматолога, аллерголога-иммунолога, пульмонолога.

На момент динамического наблюдения данного пациента (сентябрь 2024г.) отмечаются жалобы на небольшой сухой кашель, периодически неустойчивый стул, тактика ведения заключается в следующих мероприятиях:

1. Наблюдение у терапевта, аллерголога-иммунолога, пульмонолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, онколога
2. Пожизненная заместительная иммунотерапия в/в иммуноглобулином 1 раз в месяц в дозе 0,4 г/кг
3. Контроль претрансфузионного уровня IgG, IgA, IgM 1 раз в 3 месяца в стационаре
4. Общий анализ мокроты, посев на рост бактериальной и грибковой флоры, определение чувствительности к химиотерапевтическим препаратам 1 раз в 3 месяца
5. Спирометрия, исследование диффузионной способности легких 1 раз в 3 месяца
6. Фиброколоноскопия 1 раз в год
7. Посев кала на наличие условно-патогенной и патогенной флоры при рецидиве диарейного синдрома
8. Клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, кальпротектин 1 раз в 3 месяца
9. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, забрюшинного пространства, всех групп лимфоузлов 1 раз в год
10. Профилактическая вакцинация против гриппа и пневмококка.

Обсуждение

Особенность представленного клинического случая заключается в длительности и сложности постановки диагноза первичного иммунодефицита с дебютом во взрослом возрасте, а также в разработке тактики ведения таких пациентов в амбулаторной практике, что может вызвать много вопросов у лечащих врачей.

Диагностическая сложность в данном случае заключалась в отсутствии отягощенного наследственного анамнеза (родители, сибсы и даже дети пациента не страдали от патологий иммунной системы), а также в позднем дебюте иммунной патологии.

Для корректной постановки диагноза следует помнить о клинических «масках» иммунодефицита: инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических и т.д. Необходимо обратить внимание на часто встречающийся клинический признак ПИДС помимо рецидивирующих инфекций, который в данном случае натолкнул врачей на мысль о правильном диагнозе. Речь идет о частых эпизодах диареи, сопровождающихся диффузными болями в животе. Это объясняется тем, что крупный лимфоидный аппарат желудочно-кишечного тракта, выступающий как первичный барьер защиты, истончается, что приводит поражению ворсинок тонкой кишки чужеродными микроорганизмами. В результате возникает диарея воспалительного или осмотического типа. Аутоиммунный характер поражения желудочно-кишечного тракта, также способствует развитию диареи. При исключении другой известной этиологии (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), инфекционный энтероколит, болезнь Крона, опухоли и туберкулёз кишечника, псевдомембранозный колит, целиакия и пр.) стоит заподозрить ПИД. [6]. В клиническом анализе крови характерным признаком ПИД будет абсолютная лимфоцитопения, в иммунограмме — снижение всех фракций иммуноглобулинов, при

биопсии толстой кишки — укорочение ворсин в сочетании с увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов, а также нарушение бактериального равновесия в анализе кала. Чтобы поставить окончательный диагноз ПИД необходимо провести ряд уточняющих методов исследования в зависимости от подозреваемой группы иммунодефицита (см. таблицу 3). В представленном клиническом случае было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов, что натолкнуло на мысль об общей вариательной иммунной недостаточности.

В терапии ПИД необходимо соблюдать принцип пожизненной непрерывной заместительной терапии иммуноглобулином с контролем иммунограммы раз в 3 месяца [10]. Кроме этого, следует проводить терапию всех сопутствующих заболеваний пациента, при появлении тяжелых обострений — немедленно госпитализировать. Стоит отметить, что в терапии пациентов с ПИДС большую роль играет слаженная работа между амбулаторным звеном и стационаром. Задача клиницистов на стационарном этапе — верификация диагноза ПИД и оказание квалифицированной помощи в экстренных состояниях. На амбулаторном этапе производится коррекция текущего состояния

Пациент. С, 36 лет, г. Москва. Наследственность неотягощена. В детстве часто болел ОРВИ, обострение хр. синусита более 4 р/год, диарея 3-4 р/год 4-6 р/день.



Рисунок 2. Временная шкала наблюдения за больным с первичным иммунодефицитом

Примечание. ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции, ГКБ — городская клиническая больница, Ig/ИГ — иммуноглобулин, б/х — биохимический анализ крови, СРБ — С-реактивный белок, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВД — функция внешнего дыхания, RgОГК — рентгенография органов грудной клетки

Patient S., 36 years old, Moscow. no hereditary diseases. He often suffered from infections as a child including chronic sinusitis and diarrhea

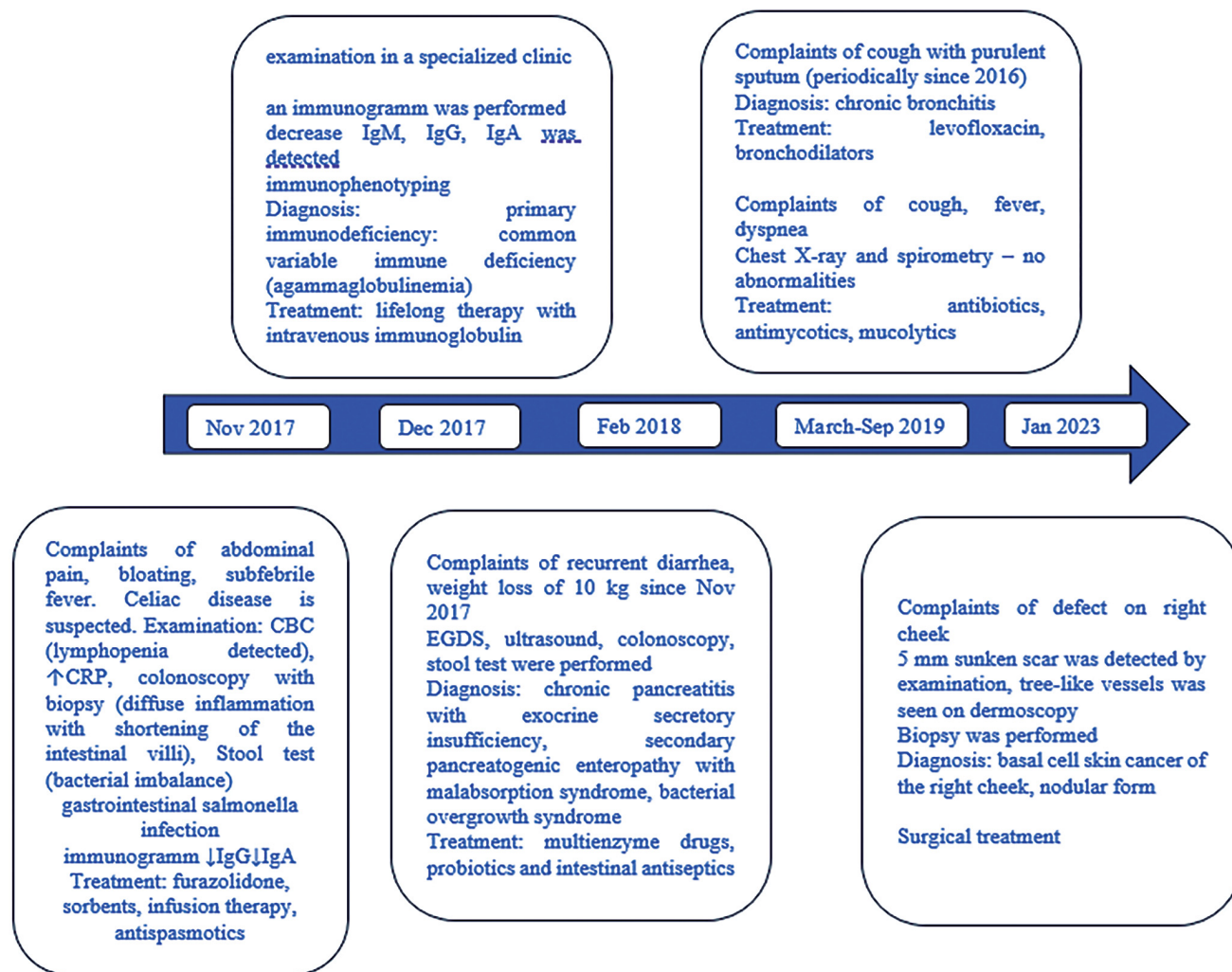


Figure 2. Timeline of observation of a patient with primary immunodeficiency

Note. Ig — immunoglobulin, CBC — clinic blood cells, CRP — C-reactive protein, EGDS — esophagogastroduodenoscopy

пациента и мониторинг лабораторных и инструментальных данных.

У данного пациента прогноз благоприятный, т.к. поддерживается оптимальный уровень сывороточных иммуноглобулинов путем ежемесячных внутривенных инфузий, серьезных обострений хронических заболеваний не отмечается, и пациент проявляет высокую приверженность к лечению.

Заключение

Подход к диагностике и лечению ПИДС является комплексной междисциплинарной задачей. Стоит помнить о вероятности позднего дебюта заболевания, возможных «масках» патологии, обязательной пожизненной заместительной терапии иммуноглобулином с контролем уровня иммуноглобулинов плазмы крови, а также регулярном наблюдении врачей-специалистов, занимающихся терапией сопутствующих заболеваний.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ларина В.Н.: разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретации данных, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

Кудина Е.В.: анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка текста рукописи, ответственная за все аспекты работы

Матвейчук Т.А.: обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, подготовка текста рукописи, работа с литературой, ответственная за все аспекты работы

Шерегова Е.Н.: обзор публикаций по теме статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, организационное и ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, итоговые выводы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Винокурова О.О.: редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственная за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vera N. Larina: Development of concept and design of manuscripts, data analysis and interpretation, edit the text, verification of critical intellectual content, final approval of manuscripts for publication, responsible for all aspects of the work

Ekaterina V. Kudina: data analysis and interpretation, verification of critical intellectual content, final approval of manuscripts for publication, drafting the core of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Taisiya A. Matveychuk: overview of key publications on the topic, data interpretation, drafting the core of the manuscript, work with literature, responsible for all aspects of the work

Elena N. Sheregova: overview of key publications on the topic, data collection, analysis and interpretation, supporting publication through organization and resources, responsible for all aspects of the work, final conclusion and approval of manuscripts for publication

Olga O. Vinokurova: text edit, verification of critical intellectual content, responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Rare diseases. In: Health-EU: The Public Health Portal of European Union. 2011. [Electronic resource]. URL: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en (date of the application: 25.12.2024)
2. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F. et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013; Jan;33(1):1-7. doi: 10.1007/s10875-012-9751-7.
3. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в российской федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 16-32. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (2): 16-32. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32 [in Russian].
4. Lewandowicz-Uszyńska A., Pasternak G., Świerkot J., et al. Primary Immunodeficiencies: Diseases of Children and Adults — A Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1289:37-54. doi: 10.1007/5584_2020_556.
5. Hartono S., Ippoliti M.R., Mastroianni M., Torres R., et al. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 57(2):145-165. doi: 10.1007/s12016-018-8689-9.
6. Deng F, Wang H., Wang X.. Chronic Diarrhea with Villous Blunting of the Small Intestine Under Capsule Endoscopy in Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Series. *J Asthma Allergy.* 2023; 22(16):997-1006. doi: 10.2147/JAA.S418996.
7. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):581-91. doi: 10.1067/mai.2002.122466.
8. Sewell W.A., Khan S., Doré P.C. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145(2):201-203. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03126.x.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *PULMONOLOGIYA.* 2022; 32(3):356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(3):356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392> [in Russian].
10. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [Электронный ресурс]. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html (дата обращения: 25.12.2024)
Clinical recommendations. Primary immunodeficiencies with exclusive deficiency of antibody synthesis. [Electronic resource]. URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/632.html (access date: 12/25/2024) [in Russian].

Информация об авторах:

Ларина Вера Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Кудина Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Матвейчук Таисия Андреевна — студент ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: 2735396@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4764-3822>

Шерегова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Винокурова Ольга Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, e-mail: vinokurova_oo@pfur.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

Authors Information

Vera N. Larina — M.D., professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Ekaterina V. Kudina — M.D., associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Taisiya A. Matveychuk — student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: 2735396@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4764-3822>

Elena N. Sheregova — associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Olga O. Vinokurova — associate professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology RUDN University, Moscow, e-mail: vinokurova_oo@pfur.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-7628>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author