

# СЛОЖНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ «ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ» (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Москалец О.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Резюме.** Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой одну из самых распространенных форм первичных иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью антител. В отличие от большинства других первичных иммунодефицитов, этот вариант достаточно часто дебютирует у взрослых, что создает определенные сложности в его выявлении. Проявления общей переменной иммунной недостаточности весьма многообразны: инфекционный синдром (инфекции респираторного тракта, септические артриты), диарейный синдром (как инфекционного, так и неинфекционного генеза), аутоиммунный синдром (аутоиммунные цитопении, системные ревматические заболевания), лимфопролиферативный синдром (доброкачественная лимфоидная пролиферация, лимфомы), достаточно часто встречается интерстициальная болезнь легких и гранулематозные изменения по типу саркоидоза. Из-за отсутствия характерной клинической картины диагноз «общая переменная иммунная недостаточность» часто устанавливается с большим опозданием, такие больные долго наблюдаются у разных специалистов, и отсутствие патогенетической терапии (внутривенные иммуноглобулины) приводит к неуклонному прогрессированию заболевания а, нередко, и к летальным исходам. В статье представлено клиническое наблюдение, иллюстрирующее сложности в постановке этого диагноза. У женщины, госпитализированной по поводу пневмонии, было выявлено объемное образование в подслизистой толстой кишке. После исключения туберкулеза и лимфомы на основании гистологического исследования был поставлен диагноз «липома толстой кишки». Через несколько лет у пациентки стали периодически увеличиваться подчелюстные лимфоузлы, при повторном гистологическом исследовании установлен диагноз «гранулематозный некротизирующий лимфаденит», пациентка была направлена к ревматологу для исключения системного васкулита. Данный диагноз не подтвердился, но при лабораторном обследовании было выявлено резкое снижение гамма-фракции белков, на этом основании рекомендована консультация иммунолога для исключения иммунодефицита. При дальнейшем обследовании в сыворотке крови выявлено крайне низкое содержание иммуноглобулинов G и M, отсутствие иммуноглобулина A, на основании чего был впервые поставлен диагноз «общая переменная иммунная недостаточность». Рекомендована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в больших дозах с контролем претрансфузионного уровня, с дальнейшим переходом на поддерживающую схему. Таким образом, можно констатировать, что практикующие врачи до сих пор еще слабо осведомлены о первичных иммунодефицитах, особенно если в клинической картине доминируют неинфекционные проявления.

## Адрес для переписки:

Москалец Оксана Владимировна  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»  
115054, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2.  
Тел.: 8 (495) 681-60-00.  
E-mail: 6816000@mail.ru

## Address for correspondence:

Moskalets Oksana V.  
M. Vladimirskiy Regional Research Clinical Institute  
115054, Russian Federation, Moscow, Shchepkin str., 61/2.  
Phone: 7 (495) 681-60-00.  
E-mail: 6816000@mail.ru

## Образец цитирования:

О.В. Москалец «Сложный путь к диагнозу «общая переменная иммунная недостаточность» (клиническое наблюдение)» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 461-464.  
doi: 10.46235/1028-7221-1173-CWO

© Москалец О.В., 2022

## For citation:

O.V. Moskalets "Complicated ways of diagnosing common variable immune deficiency (case report)", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 461-464.  
doi: 10.46235/1028-7221-1173-CWO

DOI: 10.46235/1028-7221-1173-CWO

Рутинный анализ содержания общего белка и белковых фракций может дать информацию, позволяющую заподозрить дефицит антител и на этом основании исследовать содержание сывороточных иммуноглобулинов для подтверждения диагноза.

*Ключевые слова:* ОВИН, клиническое наблюдение, лимфопролиферация, гранулематозный некротизирующий лимфаденит, гамма-фракция белков, иммуноглобулины

## COMPLICATED WAYS OF DIAGNOSING COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY (CASE REPORT)

Moskalets O.V.

*M. Vladimirskiy Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Common variable immunodeficiency (CVID) is one of the most frequent forms of primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency. Unlike most other primary immunodeficiencies, this variant often manifests in adults thus creating certain difficulties in its detection. Manifestations of common variable immune deficiency are very diverse: infectious syndrome (respiratory tract infections, septic arthritis), diarrheal clinical pattern of both infectious and non-infectious genesis, autoimmune syndrome (autoimmune cytopenias, systemic rheumatic diseases), lymphoproliferative syndrome (benign lymphoid proliferation, lymphomas), interstitial lung disease and sarcoidosis-like granulomatous changes are quite common. Due to the lack of a distinct clinical pattern, the common variable immunodeficiency is often diagnosed too late. Such patients are observed for a long time by various specialists, and the absence of pathogenetic therapy (intravenous immunoglobulins) leads to steady progression of the disease and, often, to lethal outcome. The article presents a clinical observation illustrating the difficulties in making this diagnosis. A woman hospitalized with pneumonia presented with a mass in colonic submucosa. After excluding tuberculosis and lymphoma, a diagnosis of colon lipoma was made on the basis of histological examination. A few years later, the patient's submandibular lymph nodes were periodically enlarged. Upon repeated histological examination, the diagnosis of granulomatous necrotizing lymphadenitis was established, the patient was referred to a rheumatologist to rule out systemic vasculitis. This diagnosis was not confirmed, but further examination revealed a sharp decrease in the gamma fraction of serum proteins. Therefore, an immunologist's counseling was recommended to rule out immunodeficiency. The following blood serum analysis revealed an extremely low IgG and IgM content, with absence of detectable immunoglobulin A. On the basis of these findings, the diagnosis of common variable immune deficiency was made for the first time. Replacement therapy with high-dose intravenous immunoglobulins with control of pre-transfusion Ig levels was recommended, with further transition to a supporting treatment schedule. Hence, one may state that general practitioners are still poorly aware of primary immunodeficiencies, especially if non-infectious manifestations dominating in the clinical pattern. Routine analysis of total protein content and protein fractions can provide information that allows to suspect deficiency of antibodies and, therefore, to assess contents of distinct serum immunoglobulins in order to confirm CVID diagnosis.

*Keywords:* CVID, case report, lymphoproliferation, granulomatous necrotizing lymphadenitis, protein gamma fraction, immunoglobulins

### Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) является одним из вариантов первичных иммунодефицитов (ПИД) с преимущественной недостаточностью антител. В отличие от большинства других форм ПИД, ОВИН часто дебютирует у взрослых (18-25 лет), а иногда и позже. Клинические проявления очень разнообразны. В большинстве случаев встречается

хроническая инфекционная патология бронхолегочной системы и ЛОР-органов (70-80%) [1, 2]. У 20-30% больных – аутоиммунные расстройства (аутоиммунные цитопении, системные ревматические заболевания [3, 6] Кроме того, основными клиническими проявлениями могут быть длительная диарея, как инфекционного генеза (энтеровирусы, лямблии, кампилобактер), так и неинфекционного (воспалительные заболевания кишечника, синдром мальабсорбции), а

также онкологические заболевания (чаще всего лимфомы и рак желудка), или патологическая лимфопрлиферация (лимфаденопатия различных групп лимфоузлов, спленомегалия, реже — гепатомегалия) [1, 6]. В ряде случаев у больного ОВИН может присутствовать одновременно несколько клинических синдромов [4]. Учитывая отсутствие типичной клинической картины, такие пациенты, особенно взрослые, сначала наблюдаются у других специалистов. Согласно данным литературы, задержка с постановкой диагноза в среднем составляет 10,5–14,5 лет, и лишь у 10,5% больных диагноз устанавливается в течение года после начала заболевания [1]. Для подтверждения этого, рассмотрим следующее клиническое наблюдение.

## Материалы и методы

Больная Т. 1984 г. р. обратилась к аллергологу-иммунологу с жалобами на увеличение подчелюстных лимфоузлов, слабость, снижение веса. Анамнез. В течение многих лет неоднократно отмечала эпизоды жидкого стула без патологических примесей, но по этому поводу к врачу не обращалась. 5 лет назад перенесла левостороннюю нижнедолевую пневмонию, по поводу чего была госпитализирована по месту жительства, при МСКТ брюшной полости выявлено объемное образование толстой кишки  $14 \times 16$  мм в области печеночного угла, спленомегалия  $138 \times 82$  мм. Далее обследовалась у гематолога, колопроктолога, онколога, фтизиатра. Данных за туберкулез и гемобластоз на тот момент получено не было. При колоноскопии в печеночном углу обнаружено подслизистое образование до 1,5 см в диаметре, при гистологическом исследовании биоматериала — фрагменты слизистой толстой кишки с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Был установлен диагноз «липома печеночного угла ободочной кишки», рекомендовано динамическое наблюдение (колоноскопия 1 раз в 1–2 года). Данную рекомендацию пациентка не выполняла, чувствовала себя удовлетворительно. Через 2 года отметила увеличение подчелюстных лимфоузлов, по поводу чего вновь была направлена к гематологу. Проведена трепанбиопсия, выявлены вторичные изменения гемопоэза, признаков поражения, характерных для лимфомы, не обнаружено. Биопсия лимфоузла: в пределах исследованного материала элементов злокачественного роста не выявлено, данных за лимфому не получено. Повторно консультирована фтизиатром — туберкулез исключен. Состояние расценили как реактивную лимфаденопатию, назначен амоксицилин, лимфомиазол, постепенно лимфоузлы уменьшились в размерах. Повторно данная группа лимфоузлов увеличилась че-

рез 1,5 года на фоне ОРВИ, проведена биопсия лимфоузла, при гистологическом исследовании обнаружены множественные мелкие очаги абсцедирования с перифокальными скоплениями эпителиодных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, что было расценено как гранулематозный некротизирующий лимфаденит, рекомендована консультация ревматолога. В течение нескольких месяцев лимфоузлы без лечения постепенно уменьшились в размерах, но в процессе обследования у ревматолога при электрофорезе белков сыворотки крови выявлено снижение содержания общего белка (58 г/л) и крайне низкое содержание гамма-фракции (1,8 г/л), в связи с чем пациентку направили к аллергологу-иммунологу для исключения иммунодефицита. На момент обращения у пациентки вновь без видимых причин увеличилась данная группа лимфоузлов.

### При осмотре

Состояние удовлетворительное. Рост 165 см, вес 46 кг. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы плотной консистенции диаметром 2 см, подвижные, безболезненные, не спаянные с кожей и окружающими тканями. Суставы визуально не изменены, движения в полном объеме. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 76 в мин, АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Рентгенограмма органов грудной клетки: Постпневмонический фиброз левого легкого.

### Лабораторные исследования

Общий анализ крови и мочи — в пределах нормы. ANA — отрицательные, анти-ДНК-17,2 ЕД/мл (0–30 ЕД/мл), анти-Scl-70 1,1 ЕД/мл (0–15 ЕД/мл), ANCA — отрицательные, РФ — отрицательный, СРБ — 2,5 мг/мл (< 5 мг/мл).

Результаты иммунологического исследования: CD3<sup>+</sup> 80,1% (55–80%), CD3<sup>+</sup> абс. 2120 (800–2200), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 49,8% (31–49%), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> абс. 1055 (600–1600), CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 38,1% (19–37%), CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> абс. 807 (300–800), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 1,3 (1,09–2,5), CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 13,7% (6–20%), CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> абс. 290 (150–600), CD19<sup>+</sup> 6,0% (5–19%), CD19<sup>+</sup> абс. 127 (100–500), IgG 0,01 г/л (7,7–18), IgA — 0 г/л (0,7–4,0), IgM 0,08 г/л (0,05–2,5).

## Результаты и обсуждение

Таким образом, данное клиническое наблюдение иллюстрирует сложности со своевременным подтверждением диагноза «ОВИН». У пациентки

одновременно отмечалось несколько синдромов: диарейный (о котором пациентка сообщила только при конкретном расспросе), инфекционный (пневмония) и лимфопролиферативный, который и доминировал в клинической картине. Образование в подслизистой толстой кишки, расцененное как липома, скорее всего тоже связано с патологической лимфоцитарной пролиферацией. Уже в этот период отмечалась спленомегалия, но на это никто внимания не обратил. В дальнейшем у пациентки периодически увеличивались подчелюстные лимфоузлы, что не совсем типично для ОВИН, обычно лимфаденопатия стойкая. При гистологическом исследовании сначала отмечались неспецифические изменения, а через несколько лет выявлен некротизирующий гранулематозный лимфаденит. Следует отметить, что гранулематозные изменения (особенно саркоидоподобные изменения в легких) тоже характерны для ОВИН [4, 7]. В итоге окончательный диагноз был установлен как минимум с 5-летней задержкой, хотя диарейный синдром отмечался значительно раньше, на момент постановки диагноза у пациентки отмечались крайне низкое содержание

IgG и IgM, отсутствовал IgA. Возможно, если бы не назначили исследование белковых фракций, она так бы и продолжала обследоваться у разных специалистов. Пациентке была рекомендована колоноскопия, от которой она отказалась, и заместительная терапия иммуноглобулином человека для внутривенного введения в насыщающем режиме (40 г) с контролем претрансфузионного уровня, после достижения уровня 5–6 г/л коррекция дозы из расчета 400 мг/кг ежемесячно. В настоящее время пациентка по месту жительства наблюдается у гематолога.

## Заключение

Данный клинический пример подтверждает, что практикующие врачи, особенно лечащие взрослый контингент, до сих пор при проведении дифференциального диагноза не рассматривают ПИД, особенно если речь идет о неинфекционных проявлениях. Хотя, если говорить об ОВИН, элементарный лабораторный анализ с оценкой фракции белков может стать отправной точкой для дальнейшего диагностического поиска.

## Список литературы / References

1. Abbot K.J., Gelfand E.W. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management and treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2015, Vol. 35, no. 4, pp. 637-658.
2. Ameratunga R., Allan C., Woon S.T. Defining common variable immunodeficiency disorders in 2020. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2020, Vol. 40, no. 3, pp. 403-420.
3. Azizi G., Adolhassani H., Asgardoost M.H., Alinia T., Yazdani R., Mohammadi J., Resaei N., Ochs H.D., Aghamohammadi A. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 13, no. 2, pp. 101-115.
4. Dimitrova A., Jensen M.D., Bock K., Hilberg O. CVID is a multifaceted disease. *Ugeskr. Laeger*, 2018, Vol. 180, no. 47, V02180105. (In Danish)
5. Kokron C.M., Errante P.R., Barros M.T., Baracho G.V., Camargo M.M., Kalil J., Rizzo L.V. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2004, Vol. 76, no. 4, pp. 707-726.
6. Maglione P.J. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2016, Vol. 16, no. 3, 19. doi: 10.1007/s11882-016-0597-6.
7. Park J.H., Levinson A.I. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 134, no. 2, pp. 97-103.

---

### Автор:

Москалец О.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских методов исследований ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

### Author:

Moskalets O.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Biomedical Studies, M. Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 11.07.2022  
Принята к печати 28.07.2022

Received 11.07.2022  
Accepted 28.07.2022