

Селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом иммуноглобулина G4 у взрослого пациента

О.В. Москалец

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Продемонстрировать возможность развития первичного иммунодефицита с нарушением синтеза антител у взрослого пациента и обсудить алгоритм лабораторной диагностики и тактику лечения.

Основные положения. Первичные иммунодефициты — группа заболеваний, связанных с моногенными мутациями. У них нет типичной клинической картины. Представлено клиническое наблюдение, когда у пациента с хронической бронхолегочной патологией был выявлен селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом субкласса иммуноглобулина G. Обсуждаются клинико-лабораторные критерии постановки диагноза, тактика лечения.

Заключение. Первичные иммунодефициты часто скрываются под инфекционными масками. Необходимо исследование сывороточных иммуноглобулинов, при их нормальных уровнях или селективном дефиците иммуноглобулина А дополнительно следует определять содержание субклассов иммуноглобулина G.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, селективный дефицит иммуноглобулина А, субклассы иммуноглобулина G.

Для цитирования: Москалец О.В. Селективный дефицит иммуноглобулина А в сочетании с селективным дефицитом иммуноглобулина G4 у взрослого пациента. Доктор.Ру. 2024;23(1):82–85. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-82-85

Selective Immunoglobulin A Deficiency Associated with Immunoglobulin G4 Deficiency in Adult Patient

O.V. Moskalets

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 129110

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the possibility of developing primary immunodeficiency with impaired antibody synthesis in an adult patient and discuss the algorithm for laboratory diagnostics and treatment tactics to demonstrate the possibility of developing primary hypogammaglobulinemia after a course of immunosuppressive therapy.

Key points. Primary immunodeficiencies are a group of diseases associated with monogenic mutations. They do not have a typical clinical picture. A clinical observation is presented, when a selective deficiency of immunoglobulin A in combination with a selective deficiency of the subclass of immunoglobulin G was detected in a patient with chronic bronchopulmonary pathology. Clinical and laboratory criteria for diagnosis and treatment tactics are discussed.

Conclusion. Primary immunodeficiencies are often hidden by infectious masks. It is necessary to study serum immunoglobulins, with their normal levels or selective deficiency of immunoglobulin A, to additionally investigate the content of subclasses of immunoglobulin G.

Keywords: primary immunodeficiency, selective immunoglobulin A deficiency, immunoglobulin G subclass deficiency.

For citation: Moskalets O.V. Selective immunoglobulin A deficiency associated with immunoglobulin G4 deficiency in adult patient. Doctor.Ru. 2024;23(1):82–85. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-82-85

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты, или врожденные ошибки иммунитета, представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые связаны с моногенными мутациями, приводящими к отсутствию экспрессии кодируемых ими белков либо к утрате или усилению функции данных белков. Это сопровождается нарушениями иммунных реакций, в которых они играют ключевую роль, а клинически проявляется предрасположенностью к инфекционным заболеваниям (нередко с тяжелым течением), аутоиммунной, аутовоспалительной, аллергической патологией и неоплазиям [1]. В классификации Международного союза иммунологических сообществ 2019 г. насчитывается 406 вариантов первичных иммунодефицитов, описаны 430 генетических мутаций. В то же время в ряде случаев конкретный генетический дефект так и остается неизвестным, и диагноз устанавливают только на основании клинико-лабораторных критериев [2].

В структуре первичных иммунодефицитов преобладают варианты с преимущественным нарушением синтеза антител (до 60%) [2–4]. При этом может отмечаться как дефицит всех классов иммуноглобулинов (X-сцепленная агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность — ОВИН), так и нарушения синтеза отдельных классов и субклассов, дефицит продукции специфических антител (например, к пневмококку, столбнячному токсину), а также сюда относят транзиторную младенческую гипогаммаглобулинемию и отдельные генетические дефекты (дефицит TAC1, V α 1-рецептора, NF- κ B и др.).

Клинические проявления сильно зависят от степени нарушения продукции антител. Для ОВИН характерны хроническая инфекционная патология бронхолегочной системы и лор-органов (70–80%), аутоиммунные заболевания (20–30%), а также инфекционная или неинфекционная диарея, лимфомы, интерстициальные заболевания легких,

✉ Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — E-mail: 6816000@mail.ru

патологическая лимфопролиферация (лимфаденопатия различных групп лимфоузлов, спленомегалия, реже — гепатомегалия). Согласно данным эпидемиологических исследований, ОВИН встречается с частотой 1 : 10 000–1 : 70 000 [2, 3, 5, 6].

Селективный дефицит иммуноглобулина А (СД IgA) считается самым распространенным первичным иммунодефицитом: по данным литературы, в Европе и Латинской Америке его частота колеблется от 1 : 163 до 1 : 965, в Азии он встречается реже [7]. Эта нозология интересна тем, что примерно в 70% случаев протекает бессимптомно и может оказаться случайной лабораторной находкой, например при обследовании доноров крови. У остальных больных отмечаются рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, повторные средние отиты, лямблиоз, но в целом инфекционный синдром менее тяжелый, чем при ОВИН. Кроме того, для него характерны аутоиммунные заболевания, реже — аллергическая патология. У таких пациентов выше риск развития неоплазий [7, 8].

Лабораторным критерием СД IgA является уровень IgA в сыворотке крови менее 7 мг/дл при двукратном определении у лиц старше 4 лет при нормальных уровнях IgM и IgG и нормальном ответе на вакцинацию при исключении Т-клеточных первичных иммунодефицитов и других причин снижения концентрации IgA (например, приема противовирусных, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, терапии моноклональными антителами, иммунодепрессантами и, возможно, длительного приема антибиотиков широкого спектра действия) [2, 7].

Существует четыре субкласса иммуноглобулина G (IgG), которые различаются по строению своей шарнирной области и некоторым биологическим свойствам (в частности, способностью активировать комплемент). IgG1 составляет большую часть всего пула иммуноглобулинов (70%), и его дефицит ассоциируется с рецидивирующими тяжелыми бактериальными инфекциями. Как правило, он связан с гипогаммаглобулинемией или ОВИН.

При СД IgG2 и IgG3 отмечается повышенная склонность к инфекциям, вызванным инкапсулированными микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*), нередко — сниженный ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной (чаще при дефиците IgG2), кроме того, СД IgG3 ассоциируется с рецидивирующими вирусными инфекциями верхних отделов респираторного тракта, инфицированием *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Для дефицита IgG2 типичны такие заболевания, как средний отит, синусит, хронический бронхит, в более тяжелых случаях — пневмонии, менингококцемия. Он выявлен у 10% больных с бронхоэктазами.

Дефицит IgG3 связан с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, рецидивирующими пневмониями, инфекционной патологией желудочно-кишечного тракта, герпетической инфекцией.

На долю IgG4 приходится не более 4% от общего количества иммуноглобулинов этого класса, его дефицит, вероятно, широко распространен в популяции, но выявляется редко, т. к. часто протекает бессимптомно, поствакцинальный иммунитет не нарушен. Однако если он сочетается с дефицитами других классов и субклассов, течение бронхолегочной патологии — более тяжелое, чаще возникают осложнения в виде бронхоэктазов, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [9–13].

До последнего времени считалось, что при СД субклассов Ig неинфекционные проявления наблюдаются редко, но недавно появились данные, что частота системных ревматических заболеваний и интерстициальной болезни легких сопоставима с таковой ОВИН [9, 14]. Лабораторными критериями являются снижение уровня одного или нескольких субклассов IgG на два и более стандартных отклонения от средних значений, также при двукратном определении [9, 10]. Возможны различные сочетания дефицитов субклассов IgG, а популяционная частота этого первичного иммунодефицита составляет 1 : 10 000 [15].

В классификации Европейского общества по иммунодефицитам 2019 г. сочетания СД IgA с СД одного или более субклассов IgG выделены в особую нозологическую форму. Этот вариант первичного иммунодефицита, как правило, ассоциируется с более частыми эпизодами острых и/или более тяжелым течением хронических респираторных инфекций, нередко больным требуется госпитализация [9, 13].

Ниже приводится клиническое наблюдение, когда у взрослого пациента с хронической бронхолегочной патологией был выявлен СД IgA в сочетании с СД IgG4.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент О., 36 лет, направлен пульмонологом на консультацию аллерголога-иммунолога в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2019 г. для исключения иммунодефицитного состояния.

Жалобы: небольшой малопродуктивный кашель.

Анамнез заболевания. В детстве до 14 лет болел острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) до 6–8 раз в год, без осложнений. До 25 лет болел редко, в дальнейшем его стал часто беспокоить кашель, иногда со светлой мокротой. Был установлен диагноз хронического бронхита. В последние несколько лет обострения 3–4 раза в год, в течение последнего года дважды перенес пневмонию (рентгенологически подтвержденную), получал цефтриаксон, амброксол, карбоцистеин с положительным эффектом.

Анамнез жизни. Рос и развивался нормально, привит по возрасту. Курит около 20 лет. Аллергоанамнез не отягощен.

Осмотр. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не пальпировались. В легких дыхание с жестким оттенком, единичные сухие хрипы на форсированном выдохе. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 72 в мин. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Нижняя граница печени — по краю реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления в норме.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: слева в S9 определялся участок деформации легочного рисунка по типу «матового стекла» как результат поствоспалительных изменений, легочный рисунок в прикорневой зоне обогащен.

Функция внешнего дыхания: бронхиальная обструкция легкой степени.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологию не выявило.

По заключению после консультации пульмонолога, у больного диагностированы внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония в фазе разрешения, хронический обструктивный бронхит.

Лабораторные исследования. Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. Иммунологические исследования

субпопуляции лимфоцитов: CD3+ — 80% (норма — 55–85%), CD3+CD4+ — 50,1% (норма — 31–49%), CD3+CD8+ — 31,8% (норма — 19–37%), CD3-CD16/56+ — 6,1% (норма — 6–20%), CD19+ — 11% (норма — 5–19%). IgG — 13,5 г/л (норма — 7,5–18,0 г/л), IgM — 0,32 г/л (норма — 0,5–2,5 г/л), IgA — 0 г/л (норма — 0,7–3,5 г/л).

При повторном определении (через 3 недели) IgG — 14,3 г/л, IgM — 0,56 г/л, IgA — 0 г/л. Субклассы IgG: IgG1 — 9,4 г/л (норма — 4,2–12,9 г/л), IgG2 — 3,8 г/л (норма — 1,2–7,5 г/л), IgG3 — 0,7 г/л (норма — 0,4–1,3 г/л), IgG4 — 0,016 г/л (норма — 0,03–2,0 г/л).

В результате был установлен диагноз первичного иммунодефицита: СД IgA в сочетании с дефицитом IgG4.

Пациенту рекомендована заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным (ЗТИГ) в дозе 0,4 г/кг ежемесячно. Назначены также общеукрепляющая терапия (витаминно-минеральный комплекс, адаптогены) и короткие профилактические курсы азоксимера бромида перорально в соответствии с инструкцией к препарату в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. При обострении очагов хронической инфекции — антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, увеличение ее продолжительности в 1,5–2 раза по сравнению с таковой стандартного курса. Рекомендованы ежегодный мониторинг содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови, КТ органов грудной клетки, вакцинация против пневмококка, ежегодная вакцинация от гриппа, наблюдение пульмонолога и терапевта по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе идет активное обсуждение того, что истинная распространенность первичных иммунодефицитов в популяции выше, чем показано в различных эпидемиологических исследованиях, и может достигать 1% [15]. В первую очередь это связывают с гиподиагностикой, особенно у взрослых, т. к. у них нередко встречаются бессимптомные (как при СД IgA) или малосимптомные формы, и такие больные длительное время наблюдаются у терапевтов, врачей общей практики или узких специалистов. Задержка от начала манифестации первичного иммунодефицита до установки диагноза может достигать 10 и более лет для ОВИН [16, 17] и 7–11 лет для СД субклассов IgG, особенно если первые симптомы появились в зрелом возрасте [11].

У некоторых больных с СД IgA, СД отдельных субклассов IgG или их сочетанием в дальнейшем может развиваться более тяжелый вариант первичного иммунодефицита — ОВИН [7, 13], что требует назначения ЗТИГ, а также, в зависимости от клинической картины, других препаратов (колониестимулирующих факторов, гормональной терапии и др.). Как уже говорилось выше, эти пациенты находятся в группе риска по развитию онкологических заболеваний.

В данном клиническом примере у пациента в анамнезе отмечались частые обострения хронического бронхита, дважды были пневмонии, что клинически больше соответствует диагнозу ОВИН, а не СД IgA. В этом случае, а также

при нормальных результатах определения иммуноглобулинов в сыворотке крови рекомендуется дополнительно исследовать содержание субклассов IgG [10, 13].

Вопрос о тактике ведения больных с таким сочетанным дефицитом продукции антител остается дискуссионным. При СД субклассов IgG предлагается длительное профилактическое назначение антибактериальных препаратов (ко-тримоксазола, азитромицина) или ЗТИГ. Особенно ЗТИГ показана при дефиците субклассов IgG2 и IgG4 [9, 18, 19]. Тем не менее однозначных рекомендаций по ЗТИГ (назначать ли ее сразу или при отсутствии эффекта профилактической антибактериальной терапии, в каких дозах и с какой продолжительностью) на сегодняшний день нет, подход должен быть индивидуальным.

При СД IgA, за исключением единичных случаев, ЗТИГ не показана. Более того, у небольшого количества больных со временем вырабатываются анти-IgA антитела, которые могут спровоцировать неблагоприятные реакции при переливании крови или плазмы вплоть до анафилаксии, частота которой, по данным литературы, составляет 1 : 20 000–1 : 47 000 гемотрансфузий [7].

Отрицательной стороной назначения антибактериальной терапии с профилактической целью, особенно длительных (год и более) курсов, является угроза антибиотикорезистентности.

С учетом тяжести инфекционного синдрома (частых обострений хронического бронхита, двух эпизодов пневмонии в течение года) было принято решение начать ЗТИГ. Препаратами выбора в данном случае должны быть лекарственные средства с минимальным содержанием IgA. Пациент также был предупрежден о риске гемотрансфузионных реакций. Динамическое наблюдение показало, что лечение переносится удовлетворительно, в течение года обострений хронического бронхита и пневмоний не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные иммунодефициты с нарушением продукции антител являются наиболее частыми формами врожденных ошибок иммунитета. Они могут манифестировать не только в раннем детском возрасте, но и у взрослых. В большинстве случаев диагноз устанавливается спустя годы и даже десятилетия, т. к. данная патология протекает под разными клиническими масками: хронические инфекции респираторного тракта и лор-органов, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативный синдром и т. д. При СД IgA часто встречаются бессимптомные формы, а инфекционный синдром обычно протекает легче, чем при других формах дефицита антител.

Основным лабораторным критерием является исследование содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако следует помнить, что при их нормальных уровнях или наличии СД IgA достаточно тяжелое течение инфекций, особенно нижних отделов респираторного тракта, может быть обусловлено дефицитом одного или нескольких субклассов IgG, поэтому в таких случаях рекомендуется их определение в качестве лабораторного теста второй линии.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. The author declares no conflict of interests.

Информированное согласие / Informed consent

Пациент подписал информированное согласие на публикацию данных. The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторе / About the author

Москалец Оксана Владимировна / Moskalets, O.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4708-7552. E-mail: 6816000@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(1):66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I. et al. The European society for immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(6):1763–70. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
3. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(3): 51–7. Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(3):51–7. (in Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
4. Gupta A. Primary immunodeficiency disorders: where do we stand? *Indian J. Pediatr.* 2019;86(10):873–4. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1
5. Васильева М.М., Сай И.А. Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2021;4:24–32. Vasilyeva M.M., Sai I.A. Primary immunodeficiencies with predominant impairment of antibody synthesis. *Public Health of the Far East.* 2021;4:24–32. (in Russian). DOI: 10.33454/1728-1261-2021-4-24-32
6. Ягудина Л.А., Хакимова Д.М. Общая переменная иммунная недостаточность в клинической практике. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(2):249–52. Yagudina L.A., Khakimova D.M. Common variable immune deficiency in clinical practice. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(2):249–52. (in Russian). DOI: 10.17750/KMJ2015-249
7. Swain S., Selmi C., Gershwin M.E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J. Transl. Autoimmun.* 2019;2:10025. DOI: 10.1016/j.jtaut.2019.100025
8. Москалец О.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):790–5. Moskalets O.V. A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):790–5. (in Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795
9. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Пульмонология.* 2017;27(3):311–19. Chuchalin A.G. IgG-related diseases. *Pulmonologiya.* 2017;27(3):311–19. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319
10. Parker A.R., Shold M., Ramsden D.B., Ocejo-Vinyals J.G. et al. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab. Medicine.* 2017;48(4):314–25. DOI: 10.1093/labmed/lmx058
11. Barton J., Barton C., Bertoli L. Duration of frequent or severe respiratory tract infection in adults before diagnosis of IgG subclass deficiency. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216940. DOI: 10.1371/journal.pone.026940
12. Lee S-H., Ban G-Y., Kim S-C., Chung C-G. et al. Association between primary immunodeficiency and asthma exacerbation in adult asthmatics. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35(2):449–46. DOI: 10.3904/kjm.2018.413
13. Kim J-H., Jang J-H., Lee S-Y., Yang E-M., Jang S.H. et al. Specific antibody deficiency in adult patients with IgG or IgG subclass deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021;13(2):271–83. DOI: 10.4168/aaar.2021.13.2.271
14. Shin J.J., Liauw D., Siddiqui S., Lee J. et al. Immunological and clinical phenotyping in primary antibody deficiencies: a growing disease spectrum. *J. Clin. Immunol.* 2020;40(4):592–601. DOI: 10.1007/s10875-020-00773-y
15. Barton J.C., Barton J.C., Bertoli L.F., Acton R.T. Characterization of adult patients with IgG subclass deficiency and subnormal IgG2. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240522. DOI: 10.1371/journal.pone.0240522
16. Modell V., Orange J.S., Quinn J., Modell F. Global report of primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Model Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities and physician reported outcomes. *Immunol. Res.* 2018;66(3):367–80. DOI: 10.1017/s12026-018-8996-5
17. Dong J., Liao H., Wen D., Wang J. Adult common immunodeficiency. *Am. J. Med. Sci.* 2016;351(3):239–43. DOI: 10.1016/j.amjms.2015.12.010
18. Abrahamian J., Agrawal S., Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 2010;159(3):344–50. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04062-x
19. Smith B.M., Buddle I.K., deVries E., Berge I.J.M. et al. Immunoglobulin replacement therapy versus antibiotic prophylaxis as treatment for incomplete primary antibody deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2021;41(2):382–92. DOI: 10.1007/s108575-020-00841-3

Поступила / Received: 19.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2024