

УДК 616.216.1-002:57.083:615.37
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-100-106>

Клиническое наблюдение пациента с хроническим риносинуситом и редкой формой первичного иммунодефицита

Д. М. Савватеева¹, В. М. Свистушкин¹, В. П. Соболев¹, У. В. Назарова¹, М. В. Виноградова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, 119435, Россия

Case report of patient with chronic rhinosinusitis and rare type of primary immunodeficiency

D. M. Savvateeva¹, V. M. Svistushkin¹, V. P. Sobolev¹, U. V. Nazarova¹, M. V. Vinogradova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russia

В статье предварительно проведен обзор таких редких иммунозависимых состояний, как: IgG4-связанный первичный иммунодефицит (ПИ) и общий переменный иммунодефицит. В течение последних двух десятилетий накапливалось все больше данных на эту тему, благодаря чему в новую группу IgG4-связанных заболеваний (IgG4-C3) были объединены несколько ранее известных нозологических форм, при этом для установления диагноза IgG4-связанного системного заболевания требуется поражение двух или более органов. У этой группы заболеваний имеется общий серологический признак – повышение концентрации IgG4-субкласса в сыворотке. Гистологически в органах и тканях формируются инфильтрации из плазмочитов, секретирующих IgG4, эозинофилов, развивается фибросклероз и облитерирующий флебит. Лабораторно-иммунологическое обследование пациентов с ПИ помогает идентифицировать конкретное нарушение иммунной системы. Первичная диагностика обычно осуществляется при помощи панели скрининговых лабораторных тестов. Высокий риск развития IgG4-C3 имеется у пациентов с панкреатитами неизвестной этиологии, склерозирующим холангитом, двусторонним увеличением слюнных и слезных желез, при наличии множественных узлов в легких. Предрасполагающими факторами являются средний возраст и мужской пол. В статье приведено клиническое наблюдение пациента, страдающего редким сочетанием первичного иммунодефицита и хронического двустороннего риносинусита, особо уделено внимание лабораторным и инструментальным обследованиям, а также лечению.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, хронический риносинусит, внутривенные иммуноглобулины.

Для цитирования: Савватеева Д. М., Свистушкин В. М., Соболев В. П., Назарова У. В., Виноградова М. В. Клиническое наблюдение пациента с хроническим риносинуситом и редкой формой первичного иммунодефицита. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):100–106. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-100-106>

The article tentatively reviewed such rare immuno-dependent conditions as: IgG4-linked primary immunodeficiency (PI) and general variable immunodeficiency. Over the past two decades, more and more data has been accumulating about this subject, due to which several previously known nosological forms were combined into a new group of IgG4-associated diseases (IgG4-SZ), and in order to establish a diagnosis of IgG4-related systemic disease, two or more lesions of organs are required. This group of diseases has a common serological sign – an increase in the concentration of IgG4 subclass in serum. Histologically in organs and tissues, plasmocytes infiltration secreting IgG4, eosinophils are formed, fibrosclerosis and obliterating phlebitis develop. Laboratory and immunological examination of patients with PI helps to identify a specific violation of the immune system. Primary diagnosis is usually done using a panel of screening laboratory tests. A high risk of developing IgG4-C3 is in patients with pancreatitis with unknown etiology, sclerosing cholangitis, bilateral enlargement of the salivary and lacrimal glands, in the presence of multiple nodes in the lungs. Predisposing factors are middle age and male gender. The article presents a clinical observation of a patient suffering from a rare combination of primary immunodeficiency and chronic bilateral rhinosinusitis, special attention on laboratory and instrumental examinations and treatment.

Keywords: primary immunodeficiency, chronic rhinosinusitis, intravenous immunoglobulines.

For citation: Savvateeva D. M., Svistushkin V. M., Sobolev V. P., Nazarova U. V., Vinogradova M. V. Case report of patient with chronic rhinosinusitis and rare type of primary immunodeficiency. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(2):100–106. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-100-106>

Список сокращений

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, или иммуноглобулин для внутривенного введения
ВЧП – верхнечелюстная пазуха
КТ ОНП – компьютерная томография околоносовых пазух
ОАК – общеклинический анализ крови
ПИ – первичный иммунодефицит
ХРС – хронический риносинусит

В практике врача амбулаторного звена довольно часто встречаются заболевания, дебютирующие с поражения носа и околоносовых пазух (ОНП). К таким заболеваниям относятся различные инфекции вирусной и бактериальной этиологии, АНЦА-ассоциированные васкулиты: микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Строс) [1, 2]. Нередко с поражения верхних отделов респираторного тракта, в частности полости носа, области орбит и слюнных желез начинаются: болезнь Микулича (доброкачественное увеличение в размере слюнных желез), опухоль Кютнера (индурация и увеличение в размере слюнных желез с последующей метаплазией ткани железы), болезнь Хашимото (хронический аутоиммунный тиреоидит), питуитарный гипопизит [3, 4]. У таких пациентов достаточно часто имеет место изменение слизистой оболочки полости носа и развиваются клинические и рентгенологические признаки синусита. К таким редким заболеваниям с начальными проявлениями в виде хронического риносинусита (ХРС) относятся также IgG4-связанный первичный иммунодефицит (ПИ) и общий вариабельный иммунодефицит.

Впервые IgG4-связанное заболевание было описано у пациента со склерозирующим панкреатитом в 2001 году [1]. В течение последних двух десятилетий накапливалось все больше данных на эту тему, благодаря чему в новую группу IgG4-связанных заболеваний (IgG4-C3) были объединены несколько ранее известных нозологических форм, при этом для установления диагноза IgG4-связанного системного заболевания требуется поражение двух или более органов.

У этой группы заболеваний имеется общий серологический признак – повышение концентрации IgG4-субкласса в сыворотке. Гистологически в органах и тканях формируются инфильтрации из плазмочитов, секретирующих IgG4, эозинофилов, развивается фибросклероз и облитерирующий флебит [5, 6].

Высокий риск развития IgG4–C3 имеется у пациентов с панкреатитами неизвестной этиологии, склерозирующим холангитом, двусторонним увеличением слюнных и слезных желез, при наличии множественных узлов в легких. Предрасполагающими факторами являются средний возраст и мужской пол.

Общий вариабельный иммунодефицит (CVID) представляет собой заболевание крови, при котором имеют место следующие признаки: низкие уровни большей части или всех классов иммуноглобулина (Ig); отсутствие В-лимфоцитов или плазматических клеток, которые могли бы продуцировать антитела; часто возникающие инфекции бактериальной природы.

Диагноз CVID обычно ставится пациентам с неопределенными дисфункциями В-клеток, причина их смерти – лимфома.

Лабораторно-иммунологическое обследование пациентов с ПИ помогает идентифицировать конкретное нарушение иммунной системы. Первичная диагностика обычно осуществляется при помощи панели скрининговых лабораторных тестов. Это можно сделать в любой областной или городской больнице при наличии клинико-диагностической лаборатории. Более глубокий анализ можно провести в специализированном лечебно-профилактическом учреждении с современной лабораторией.

Этапы лабораторного иммунологического обследования таковы: определение формулы крови (при этом особенно важны количественные показатели лимфоцитов), определение содержания иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA в сыворотке крови, определение специфического ответа на контрольные антигены (дифтерию, столбняк), для детей от трех лет – определение ответа на пневмококковую вакцину, анализ субклассов IgG.

Клиническое наблюдение. Пациент Б., 31 год, обратился в оториноларингологическое отделение Сеченовского университета в феврале 2017 г. с жалобами на заложенность носа, слизисто-гнойные выделения из носа (больше справа), дискомфорт в проекции обеих верхнечелюстных пазух (ВЧП), головную боль, слабость, недомогание.

Считает себя больным с детства, когда впервые отметил жалобы на заложенность носа. В 2005 г. – операция на перегородке носа без значительного эффекта. Ухудшение состояния с октября 2016 г., когда неоднократно несколько раз подряд возникали эпизоды острого двустороннего верхнечелюстного синусита; лечился консервативно пункциями ВЧП по месту жительства.

В январе 2017 г. повторное обострение с госпитализацией в городской стационар, проводился курс консервативного лечения с незначительным эффектом. В марте 2017 г. рецидив верхнечелюстного синусита. При конусно-лучевой КТ ОПН (от 23.03.2017 г.) обнаружены тотальное затемнение левой ВЧП, субтотальное затемнение клеток решетчатого лабиринта (рис. 1).

Пациенту была выполнена эндоскопическая операция на левой ВЧП, иссечение синехий полости носа справа под местной анестезией. В мае 2017 г. вновь появились жалобы на слизисто-гнойное отделяемое из правой половины носа, заложенность. Была выполнена пункция ВЧП, получено слизисто-гнойное отделяемое. Проведены промывание левой ВЧП через расширенное естественное соустье, анемизация слизистой оболочки средних носовых ходов, физиотерапия, эндоназально «Назонекс», «Исмиген» 1 табл. в день – с кратковременным положительным эффектом. В течение следующих двух месяцев жалобы возобновились. Учитывая неэффективность консервативного и хирургического лечения, пациенту была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

28 августа 2017 г. пациент консультирован в «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Выявлено значительное снижение всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgA < 6,67 мг/дл (100–350), IgG < 33,3 мг/дл (900–1800), IgM < 5,48 мг/дл (80,0–250). Данных о сенсibilизации к ингаляционным аллергенам не получено. В течение недели после контакта с больной ОРВИ пациент отметил усиление явлений ринита с гнойно-слизистым отделяемым, продуктивный кашель, одышку при усилении физической нагрузки. Госпитализирован 23.10.2017 г. для обследования и лечения.

В общеклиническом анализе крови (ОАК) на момент поступления патологических изменений не выявлено. В ОАК от 30.10.17 обращает на себя внимание лейкоцитоз $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я 2%, с/я 70,5%, эоз. 0,5%, баз. 0%, лимф. 18%, мон. 8,5%, плазматические клетки 0,5%, СОЭ 2 мм/ч по Вестергрену. Иммуноглобулины в сыворотке крови от 29.09.2017 до заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами: IgA < 6,67 мг/дл (100–350), IgG3 = 3,3 мг/дл (900–1800), IgM < 5,48 мг/дл (80,0–250).

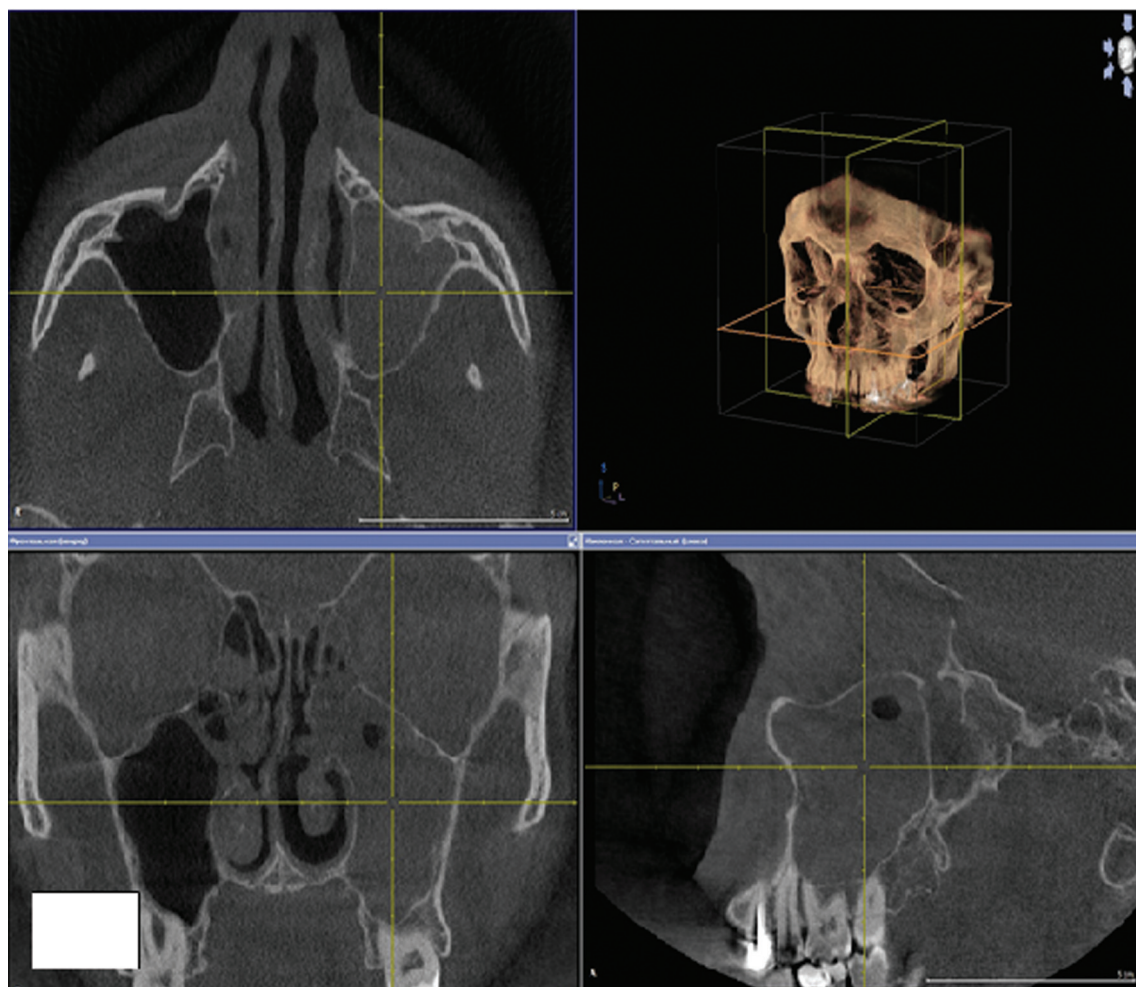


Рис. 1. КЛКТ ОПН пациента от 23.03.2017 г.
Fig. 1. Cone-beam CT of paranasal sinuses. 23.03.2017.

Иммуноглобулины в сыворотке крови от 02.11.2017 г. после переливания ВВИГ (внутривенные иммуноглобулины) в дозе 35 г: IgG 968 мг/дл (900–1800).

Исследование иммунного статуса по программе «ОВИН» от 12.10.2017 г.: у пациента наблюдается инверсия иммунореактивного инсулина, изменен субпопуляционный состав В-лимфоцитов. Несколько снижена экспрессия ВАFF-рецептора.

Микробиологическое исследование на неспецифическую флору мазка из полости носа амбулаторно от 10.10.2017 г.: посев материала дал рост нормальной микрофлоры.

УЗИ органов брюшной полости от 30.10.2017 г.: незначительное увеличение размеров селезенки, дистрофические изменения поджелудочной железы. УЗИ регионарных лимфоузлов от 30.10.2017 г.: данных о патологически измененных лимфоузлах не получено.

КТ органов грудной клетки от 25.10.2017 г.: фиброзные изменения в легких.

Конусно-лучевая КТ от 22.06.2017 г.: клетки решетчатого лабиринта: отмечается утолщение слизистой в передних и средних клетках до

3,6 мм. Единичные клетки полностью заполнены мягкотканым содержимым. Правая ВЧП: визуализируется утолщение слизистой до 2,2 мм. Соустье сужено за счет утолщенной слизистой. Левая ВЧП субтотально заполнена мягкотканым содержимым. Соустье заполнено мягкотканым содержимым. Конусно-лучевая КТ от 06.07.2017 г.: по сравнению с исследованием от 22.06.2017 г. динамики не отмечено (рис. 2).

Конусно-лучевая КТ от 14.07.2017 г.: по сравнению с исследованием от 06.07.2017 г. отмечается следующая динамика. Правая ВЧП: визуализируется утолщение слизистой. Соустье сужено за счет утолщенной слизистой. Левая ВЧП: без изменений (рис. 3).

Пациенту назначен спрей «Полидекса» с фенилэфрином по 1 впрыскиванию 3 раза в день (5–10 дней), Синупрет 2 драже 3 раза в день (14 дней).

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов проведенного обследования больному поставлен диагноз: ПИ: общая вариабельная иммунная недостаточность.

В отделении проведено лечение: системная антибактериальная терапия: джозамицин 500 мг 3

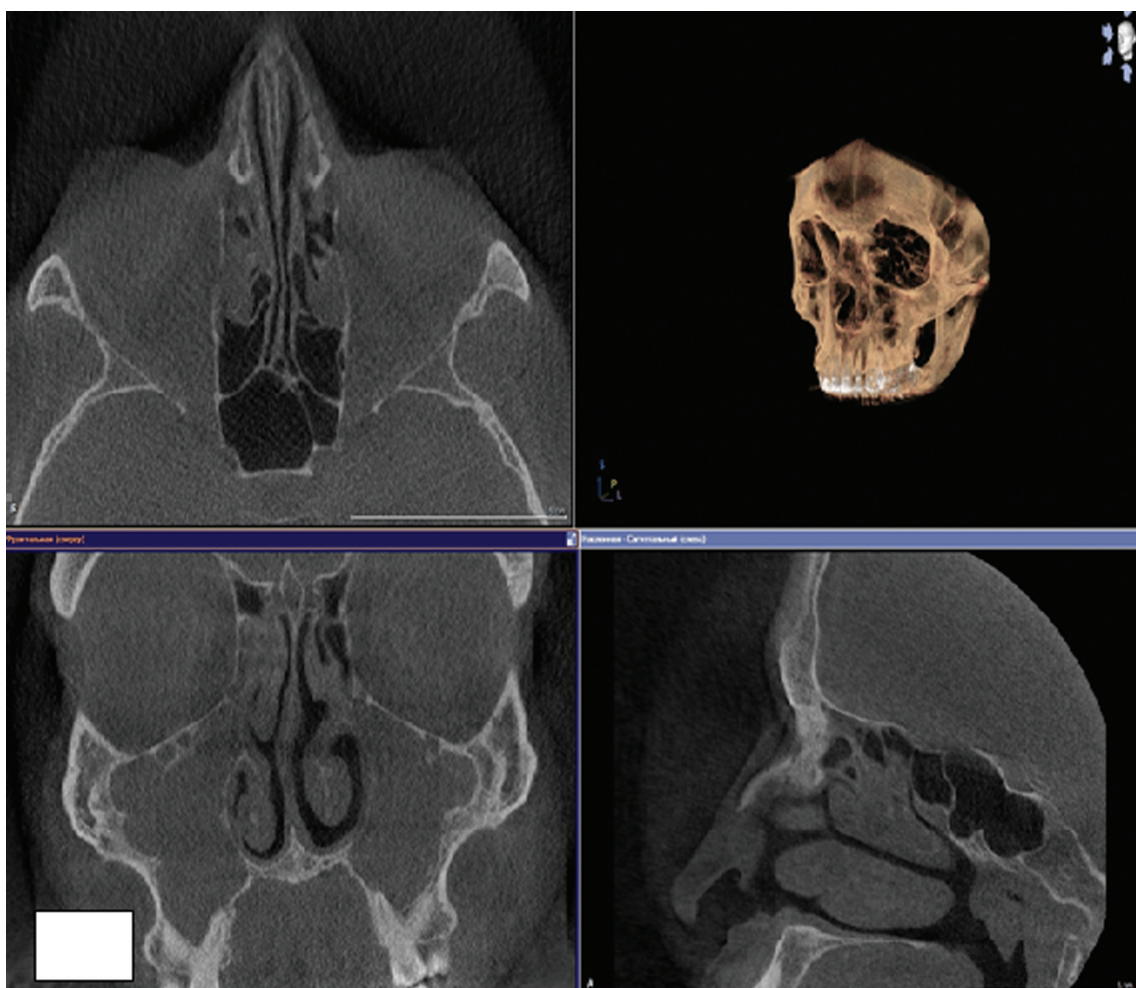


Рис. 2. КЛКТ ОНП пациента от 06.07.2017 г.
Fig. 2. Cone-beam CT of paranasal sinuses. 06.07.2017.

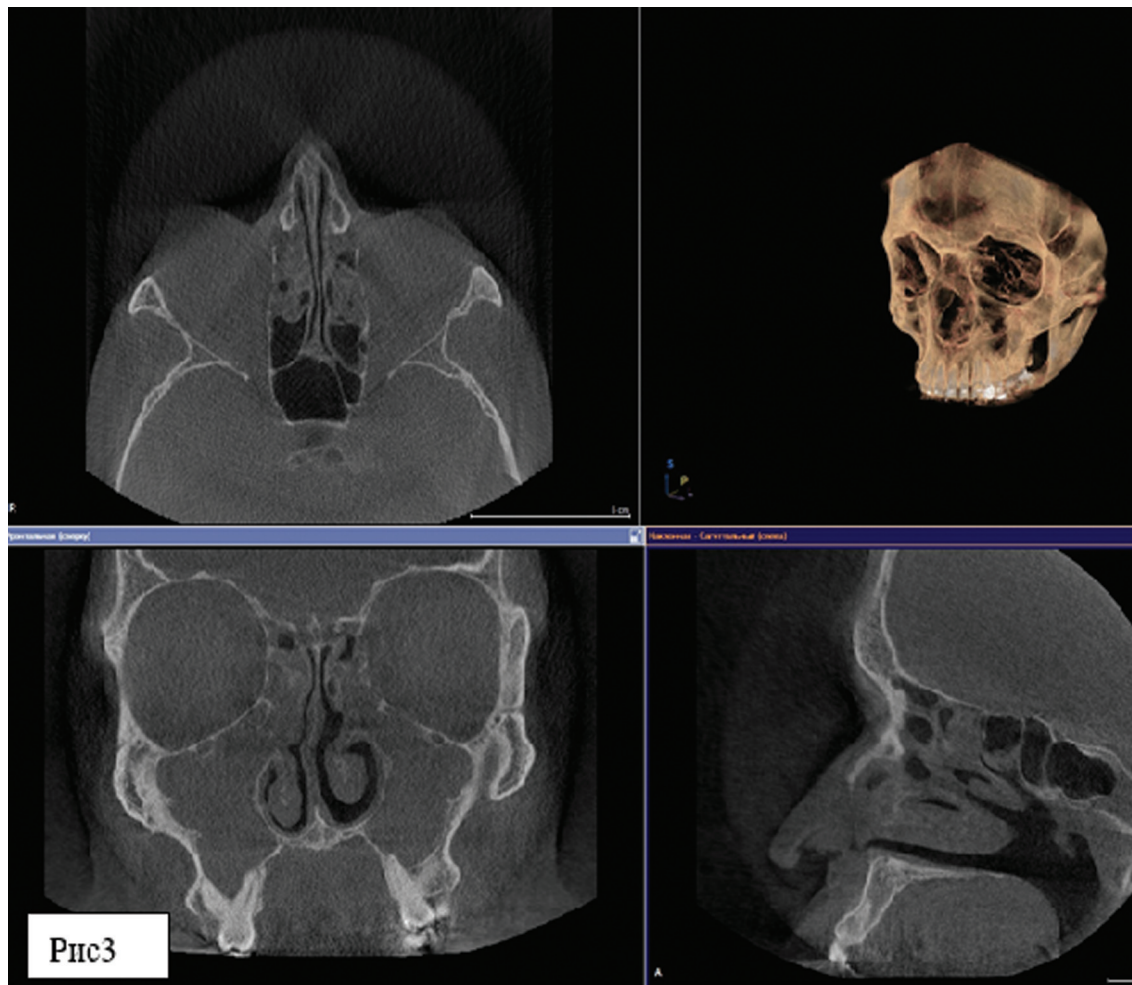


Рис. 3. КЛКТ ОНП пациента от 14.07.2017.
Fig. 3. Cone-beam CT of paranasal sinuses. 14.07.2017.

раза в сутки в течение 7 дней, Полидекса с фенилэфрином, небулайзерная терапия: флуимуцил а/б 100 мг в течение 20 мин, беродуал 1 мл. В целях заместительной терапии по жизненным показаниям пациенту было назначено переливание ВВИГ. 25.10.2017 г. после проведения биологической пробы с предшествующей премедикацией было начато переливание препаратами ВВИГ – иммуноглобулин человека нормальный. Через 50 мин после начала в/в введения препарата (доза 2,5 г) пациент стал жаловаться на ухудшение самочувствия: чувство жара, затруднение дыхания. При объективном осмотре отмечалось снижение АД до 80/50 мм рт. ст., тахикардия. Однократно отмечалась рвота съеденной пищей. Было прекращено введение препарата. Дополнительно в/в капельно введено 4 мг дексаметазона с последующим улучшением состояния. В дальнейшем проведена заместительная терапия ВВИГ И. Г. Вена с предшествующей премедикацией – без реакции. Суммарная доза ВВИГ составила 35 г.

На фоне лечения отмечена положительная динамика: кашель прошел, повысилась толерантность к физической нагрузке, отмечена поло-

жительная аускультативная динамика в легких, температуры тела. Больной отметил улучшение общего самочувствия. Носовое дыхание улучшилось, заложенность носа значительно уменьшилась, отделяемого из носа приобрело слизистый характер, его количество значительно уменьшилось.

Пациенту была рекомендована пожизненная, ежемесячная заместительная терапия стандартными ВВИГ, содержащими IgG (И. Г. Вена, октагам, интартект, габриглобин, гамунекс и т. д.). Здесь следует подчеркнуть, что отказ от данного лечения буквально может привести к смерти пациента вследствие прогрессирования заболевания. Плохая переносимость иммуноглобулинов также не служит причиной отмены лечения: таким больным следует проводить премедикацию перед инфузией. Введение иммуноглобулина проводится и в ремиссию, и при обострении инфекционного процесса. При этом курс антибактериальной терапии рекомендовано сочетать с увеличением дозы планового ВВИГ на 10–15 г, а срок, на который назначается антибактериальная терапия, должен в 2–3 раза превышать про-

должительность стандартной терапии у иммунокомпетентных больных. Диагностика инфекций (например, ВИЧ) должна проводиться при помощи ПЦР, потому что серологическая диагностика неинформативна. Вакцинация живыми вакцинами строго запрещена.

Пациент был направлен на МСЭК для получения инвалидности.

Данное клиническое наблюдение интересно сочетанием двух патологий: ПИ и ассоциированного с ним двустороннего ХРС. Необходимо ска-

зать, что врачи амбулаторно-поликлинического звена нередко продолжают наблюдать таких пациентов с диагнозом «двусторонний ХРС» при наличии ПИ, при этом даже не стараясь выяснить причину синусита. В такой ситуации следует напомнить о важности исследования иммунного статуса пациента для уточнения степени иммунодефицита и выбора дальнейшей тактики лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yuan J., Chen M., Zhao M.-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:642–645. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0700-9>
2. Васильев В. И., Логвиненко О. А., Седышев С. Х. Раденска-Лоповок С. Г., Родионова Е. Б., Александрова Е. Н., Пробатова Н. А., Кокосадзе Н. В., Сафонова Т. Н., Насонов Е. Л. IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(5):578–585. [Vasil'ev V. I., Logvinenko O. A., Sedyshev S. Kh. Radenska-Lopovok S. G., Rodionova E. B., Aleksandrova E. N., Probatova N. A., Kokosadze N. V., Safonova T. N., Nasonov E. L. IgG4-related disease. Clinical notes. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):578–585. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1552> (in Russ.)].
3. Седышев С. Х., Васильев В. И., Ковригина А. М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):48–53. [Sedishev S. H., Vasilyev V. I., Kovrigina A. M. et al. IgG4-associated disease: characteristics of patient group and therapy with rituximab. *Therapeutic archive.* 2013;85(2):48–53. (in Russ.)]
4. Khosroshahi A., Stone J. H. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(1): 67-71. DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e328341a240>.
5. Masaki Y., Shimizu H., Sato Nakamura T., et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(2):95–101. doi: <https://doi.org/10.3960/jslrt.54.95>.
6. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease. Chapter in book *IgG4-related diseases.* Springer (Japan). 2013:35–39. doi: https://doi.org/10.1007/978-4-431-54228-5_6.

Информация об авторах

Савватеева Дарья Михайловна – кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии Университетской клинической больницы № 1, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); тел.: 8-926-279-07-11, 8-977-113-61-46, e-mail: savvateeva83@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-7496>

Свистушкин Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); тел. 8-499-248-58-78, e-mail: svvm3@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Соболев Василий Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (119435, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); тел.: 8-916-118-90-93, e-mail: sobolev1972@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Назарова Ульяна Валерьевна – студентка 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (119435, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); e-mail: ulibu@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>

✉ **Виноградова Мария Вячеславовна** – студентка 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (119435, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4); e-mail: mvinogradova20@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2651-1442>

Information about the authors

Dar'ya M. Savvateeva – PhD (Medicine), ENT specialist, Department of Otorhinolaryngology, University Clinical Hospital No.1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia); phone: 8-926-279-07-11, +7 977-113-61-46, e-mail: savvateeva83@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1293-7496>

Valerii M. Svistushkin – MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinolaryngology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia); phone: +7 499-248-58-78, e-mail: svvm3@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Vasilii P. Sobolev – PhD (Medicine), Associate Professor of the Chair of Otorhinolaryngology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia); phone: +7 916-118-90-93, e-mail: sobolev1972@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Ul'yana V. Nazarova – 6th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia); e-mail: ulibu@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>

✉ **Mariya V. Vinogradova** – 6th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia); e-mail: mvinogradova20@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2651-1442>