

роятно, в нашем случае снижение желудочковой стимуляции и, как следствие, пассивное ингибирование ЭКС привело к обратимым изменениям на ЭКГ от 27.10.2017 г.

### Выводы

1. У пациентов с имплантированными ЭКС при выявлении на ЭКГ депрессии сегмента ST и глубокого отрицательного з. Т., чаще в отведениях II, III, AVF, V2–V6, необходимо проводить дифференциальную диагностику на предмет выявления синдрома Шатерье.

2. С целью диагностики синдрома Шатерье первично должны быть исключены острые формы ИБС с оценкой клинической картины, биохимических маркеров повреждения миокарда и применены дополнительных инструментальных методов (например, Эхо-КГ).

3. При возможности оценки работы и проведения теста ингибирования ЭКС рекомендуется оценить степень стимуляции и в некоторых случаях — обратимость изменений конечной части СЖК.

4. Своевременная диагностика синдрома Шатерье имеет положительный социально-экономический аспект: позволяет избежать гипердиагностики заболеваний, потенциально влияющих на прогноз и качество жизни, а также снизить длительность, частоту госпитализаций пациентов и применение дорогостоящих инвазивных методов исследования [7].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Григоров СС, Вотчал ФБ, Костылева ОВ. Электрокардиограмма при искусственном водителе ритма. Москва, РФ: Медицина; 1990. 240 с. <http://bookre.org/reader?file=791159>
2. Chatterjee K, Harris A, Davies G, Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *British Heart Journal*. 1969 Nov;31(6):770-79. doi: 10.1136/hrt.31.6.770.

3. Oliveira M, Azevedo O, Calvo L, Faria B, Ribeiro S, Lourenco A. Cardiac Memory, an Underdiagnosed Condition. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017 Juli/Aug;30(4):558-66. doi: 10.5935/2359-4802.20170048.

4. Alessandrini RS, Pherson DD, Kadish AH, Kane BJ, Goldberger JJ. Cardiac memory: a mechanical and electrical phenomenon. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4):1952-59. doi: 10.1152/aipheart.1997.272.4.H1952.

5. Искендеров БГ, Лохина ТВ, Минкин АА. Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне постоянной электрокардиостимуляции. *Рос Кардиол Журн*. 2003;(3):15-18. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-15-18.

6. Gautschi O, Naegeli B. Cardiac memory mimicking myocardial ischaemia. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):131-32. doi:10.1258/jrsm.96.3.131.

7. Behera SK, Samal AK, Pradhan AK. Temporary cardiac pacing induced electrocardiographic changes simulating myocardial infarction. *Int J Res Med Sci*. 2017 Sep;5(9):4172-74. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174006.

### REFERENCES

1. Grigorov SS, Votchala FB, Kostyleva OV. Elektrokardiogramma pri iskusstvennom voditele ritma: Moskva, RF: Meditsina; 1990. 240 p. <http://bookre.org/reader?file=791159>. (in Russ.)
2. Chatterjee K, Harris A, Davies G, Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *British Heart Journal*. 1969 Nov;31(6):770-79. doi: 10.1136/hrt.31.6.770
3. Oliveira M, Azevedo O, Calvo L, Faria B, Ribeiro S, Lourenco A. Cardiac Memory, an Underdiagnosed Condition. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017 Juli/Aug;30(4):558-66. doi: 10.5935/2359-4802.20170048.
4. Alessandrini RS, Pherson DD, Kadish AH, Kane BJ, Goldberger JJ. Cardiac memory: a mechanical and electrical phenomenon. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4):1952-59. doi: 10.1152/aipheart.1997.272.4.H1952.
5. Iskenderov BG, Lohkina TV, Minkin AA. Differentsial'naya diagnostika ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda na fone postoyannoy elektrokardiostimulyatsii. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2003;(3):15-18. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-15-18. (in Russ.)
6. Gautschi O, Naegeli B. Cardiac memory mimicking myocardial ischaemia. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):131-32. doi: 10.1258/jrsm.96.3.131.
7. Behera SK, Samal AK, Pradhan AK. Temporary cardiac pacing induced electrocardiographic changes simulating myocardial infarction. *Int J Res Med Sci*. 2017 Sep;5(9):4172-74. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174006.

Поступила 05.07.2018

УДК 616-006.441:616.98:578.828]-079.4

## СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И ЛИМФОМЫ

И. А. Новикова<sup>1</sup>, А. П. Саливончик<sup>2</sup>, Н. М. Плотникова<sup>2</sup>,  
С. А. Ходулева<sup>1</sup>, К. С. Макеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлен сложный случай дифференциальной диагностики первичного иммунодефицита и лимфомы у 29-летнего пациента. Показана диагностическая тактика постановки диагноза первичного иммунодефицита (общая переменная иммунная недостаточность). Дано описание клинических проявлений, а также лабораторно-инструментальных исследований и проведенного лечения.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, ОВИН, лимфома.

## A COMPLEX CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY AND LYMPHOMA

*I. A. Novikova<sup>1</sup>, A. P. Salivonchik<sup>2</sup>, N. M. Plotnikova<sup>2</sup>,  
S. A. Hoduleva<sup>1</sup>, K. S. Makeyeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,  
Gomel, Republic of Belarus

The article presents a complex case of differential diagnosis of primary immunodeficiency and lymphoma in a 29-year-old patient, shows the diagnostic tactics of forming the diagnosis of primary immunodeficiency (general variable immune deficiency) and describes the clinical manifestations, as well as laboratory and instrumental studies and the performed therapy.

**Key words:** primary immunodeficiency, general variable immune deficiency, GVID, lymphoma.

### **Введение**

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой сборную группу первичных иммунодефицитных состояний, характеризующихся нарушением продукции всех классов иммуноглобулинов при нормальном или сниженном числе В-лимфоцитов, клинически проявляющихся повторными бактериальными инфекциями [1]. Частота ОВИН в популяции, по данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), колеблется от 1:10000 до 1:100 000 [2]. ОВИН имеет два пика манифестации: первый в возрасте 1–5 лет, второй — в возрасте 20–30 лет, заболевание одинаково распространено среди мужчин и женщин. Встречаются различные типы наследования (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако более 70 % диагностированных случаев ОВИН считаются спорадическими и наследование в них не прослеживается [1]. Описаны несколько генетических дефектов при ОВИН: дефицит ICOS, дефект CD19, дефицит TAC1, BAFF-R, дефект CD81, дефект CD20, TWEAK дефицит, NFKB2-дефицит и другие. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение дифференцировки В-лимфоцитов вследствие различных причин: нарушения передачи сигнала с активированных Т-лимфоцитов (например, при дефиците ICOS), нарушения переключения синтеза классов иммуноглобулинов (при дефиците TAC1), нарушения передачи сигнала с В-клеточного рецептора (дефект CD81), нарушения дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки (дефект CD20) и др. либо неизвестного происхождения. Некоторыми исследователями рассматривается вирус Эпштейна-Барр как причина ОВИН (чаще у взрослых пациентов), на что указывает предшествующее заболеванию моноклеозоподобное состояние [1, 3]. Замечена тесная связь заболевания с селективным дефицитом IgA, описаны случаи перехода селективного дефицита IgA в ОВИН.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ОВИН являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов со склонностью к быстрой хронизации, тяжелому течению, фиброзу, формированию бронхоэктазов, склеротическим изменениям. Интересной особенностью больных с ОВИН, особенно с нарушениями функции Т-клеток, является частое формирование неказеозных гранулем в легких, иногда принимаемых за саркоидоз. Данные поражения возможны и в других органах и тканях: печени, лимфатических узлах, коже, селезенке, мозге. Приблизительно у 1/3 пациентов имеется упорный диаррейный синдром, иногда другие поражения желудочно-кишечного тракта: гепатит, первичный билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит и др. Для пациентов с ОВИН характерна повышенная частота развития лимфом и аутоиммунных заболеваний (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, алоpecia, ревматоидный артрит и др) [3, 4].

Иммунные нарушения при ОВИН характеризуются стойким снижением уровня иммуноглобулинов основных классов (А, М, G), нормальным (чаще) или сниженным (реже) уровнем В-лимфоцитов. При анализе этапов созревания В-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии частой находкой является снижение или полное отсутствие «изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти» (CD19 + IgM-IgD-CD27+ лимфоциты). Критериями диагноза являются: снижение (по крайней мере 2 SD ниже среднего значения для данного возраста) в 2 из 3 показателей иммуноглобулинов (А, М, G); начало иммунной недостаточности более 2 лет назад, отсутствие гемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию; исключение других причин гипогаммаглобулинемии [1, 4].

### **Случай из клинической практики**

Пациент Б., 29 лет, обратился в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в

апреле 2017 года с жалобами на выраженную общую слабость, недомогание, кашель, повышение температуры тела, прогрессирующее снижение веса, частые инфекции респираторного тракта (бронхиты, рецидивирующие пневмонии).

Значительное ухудшение самочувствия отмечает с января 2014 года, когда впервые появились необъяснимая слабость, повышенная утомляемость и увеличение периферических лимфатических узлов. Обследовался и лечился по месту жительства без выраженного эффекта. При рентгенографии легких выявлен диссеминированный процесс неясной этиологии. Была проведена биопсия подмышечного лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием, злокачественный лимфопролиферативный процесс исключен. В марте 2014 г. пациенту проведена спленэктомия (причины неизвестны), одновременно выполнена краевая биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. При этом данных, указывающих на наличие злокачественного лимфопролиферативного процесса, не получено.

В августе-сентябре 2015 года пациент госпитализирован в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с диагнозом: «Диссеминированный процесс в легких. Этиология?».

Данные осмотра при поступлении: состояние удовлетворительное. Шейные, подмышечные, надключичные лимфоузлы увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца чистые, ясные, ритмичные. Пульс — 76 уд/мин, АД — 130/100 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень — +2 см от края реберной дуги. На рентгенограмме органов грудной клетки: деформация легочного рисунка, увеличение лимфоузлов средостения, затемнение правого синуса. ЭКГ: изменена фаза реполяризации в миокарде левого желудочка. Спирограмма: вентиляционная функция легких удовлетворительная. Пульсоксиметрия: SpO<sub>2</sub> в норме (98 %).

Общий анализ крови: Hb — 182 г/л, эритроциты —  $6,2 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 0,5 мм/час, лейкоциты —  $8,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 8 %, палочкоядерные нейтрофилы — 7 %, сегментоядерные нейтрофилы — 42 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 17 %, тромбоциты —  $315 \times 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: общий белок — 70 г/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, мочевины — 4,8 ммоль/л, холестерин — 5,4 ммоль/л, общий билирубин 3 23,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 10,5 мкмоль/л, АСТ — 16 ЕД/л, АЛТ — 13 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 104 ЕД/л, ГГТП — 198 ЕД/л, калий — 5,2 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, кальций — 2,8 ммоль/л, хлор — 100 ммоль/л.

Микобактерии туберкулеза в мокроте бактериоскопически не обнаружены, ДНК мико-

бактерий (Genexpert) не обнаружена. ИФА ВИЧ отрицательный. Проведена атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия лимфоузла средостения. Заключение: микроскопически в легочной ткани определяется гранулематозное воспаление, участки некроза; данных о наличии злокачественного лимфопролиферативного процесса не получено. Выписан с диагнозом: «Диссеминированный процесс в легких, генез требует уточнения».

В августе 2016 года состояние пациента значительно ухудшилось, появилась выраженная одышка, отечность левой голени. Трижды (с августа по ноябрь 2016 г.) проходил обследование и стационарное лечение в пульмонологическом отделении по месту жительства с диагнозом: «Двусторонний плеврит неясного генеза. Диссеминированный процесс в легких». На рентгенограммах органов грудной клетки в этот период подтверждено наличие двустороннего плеврального выпота, объемного образования левого легкого. Проведена компьютерная томография органов грудной клетки, заключение: картина в большей степени соответствует воспалительным изменениям обоих легких (видимо, на фоне иммунодефицита); гидроторакс с обеих сторон. Фибробронхоскопия: двусторонний катаральный эндобронхит. УЗИ сердца: камеры сердца имеют нормальные размеры и сократимость, клапаны не изменены, функционируют нормально; перикард не изменен. УЗИ органов брюшной полости: очаговые изменения поджелудочной железы, гепатомегалия, диффузные изменения печени. УЗИ сосудов нижних конечностей: выраженная индурация и лимфостаз мягких тканей, стопы, голени, нижней трети бедра левой нижней конечности. ФГДС: пищевод без особенностей, эритематозная гастропатия, дуодено-гастральный рефлюкс.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: Hb — 204 г/л, эритроциты —  $6,2 \times 10^{12}$ /л, СОЭ не определяется, лейкоциты —  $7,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 14 %, сегментоядерные нейтрофилы — 41 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 29 %. В биохимическом анализе крови — без существенных изменений, СРП не повышен. Показатели гемостазиограммы в пределах референтных значений. По результатам исследования пунктата костного мозга данных о наличии патологии со стороны системы крови не выявлено, при этом отмечалось содержание лимфоцитов на нижней границе нормы (4,5 % при норме 4,5–13,7 %), расширение эритроидного ростка (общая сумма клеток эритропоэза — 50,75 % при норме 14,5–26,5 %), снижение лейко/эритробластического соотношения (0,97:1 при норме 2,5–4,5:1).

Анализ крови методом ИФА на маркеры вирусного гепатита и ВИЧ отрицательны. Анализ мокроты (трижды): кислотоустойчивых бактерий не обнаружено, единичные лейкоциты. Анализ мокроты методом ПЦР: микобактерии туберкулеза не выявлены. Анализ плевральной жидкости: цвет соломенно-желтый, мутная, белок — 30 г/л, реакция Ривальта положительная; при микроскопии осадка в нативных препаратах — эритроциты в значительном количестве в поле зрения, единичные лейкоциты; в окрашенных препаратах — лимфоциты 100 %, клетки мезотелия, единичные комплексы (конгломераты) клеток резко варьирующих размеров с выраженным клеточным полиморфизмом; кислотоустойчивые бактерии не обнаружены. За период госпитализации у пациента развилась клиника венозного тромбоза нижних конечностей. По результатам УЗИ диагностирован тромбоз левой бедренной вены. В плане лечения пациент получал: эуфиллин, преднизолон, фуросемид, верошпирон, арикстра, фраксипарин, цефотаксим, амброксол, троксерутин, аспирин, омепразол, варфарин, нимесулид, эналаприл. Состояние пациента без положительной динамики.

С целью уточнения диагноза в условиях РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в ноябре 2016 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Заключение: признаки патологического метаболически активного процесса с поражением лимфоузлов грудной клетки, средостения, забрюшинных, малого таза, обоих легких, обоих надпочечников, костного мозга. Нельзя исключить поражение перикарда. Двусторонний гидроторакс.

С учетом имеющихся результатов обследования пациенту выставлен заключительный клинический диагноз (ноябрь 2016 г.): «Лимфопролиферативное заболевание с преимущественным поражением лимфатических узлов грудной клетки, средостения, забрюшинных, малого таза. Поражение обоих легких, обоих надпочечников, костного мозга, перикарда». Осложнения основного диагноза: двусторонний экссудативный плеврит. Сопутствующие заболевания: посттромбофлебитический синдром левой нижней конечности.

С результатами обследования пациент проконсультирован в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». Учитывая трехкратное исключение лимфопролиферативного заболевания, был предположен диагноз: «Недифференцированный аутоиммунный синдром». Рекомендована консультация ревматолога, исследование кро-

ви на аутоантитела (ANA иммуноблоттинг, антинейтрофильные антитела — ANCA), иммунограмма, обследование на антифосфолипидный синдром, развернутая коагулограмма. Результаты обследования на системное заболевание соединительной ткани оказались отрицательными.

Дальнейшее обследование и лечение пациент проходил на базе ревматологического отделения в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (январь-март 2017 г.). Дополнительно к вышеописанным объективным данным обнаружен гиперинтенсивный очаг в белом веществе правой теменной области (МРТ головного мозга), инфильтрат на глазном дне (осмотр нейроофтальмологом). В общем анализе крови сохранялся эритроцитоз ( $6,69 \times 10^{12}/л$ ), увеличение содержания гемоглобина (207 г/л), низкие значения СОЭ (1 мм/час по Панченкову). В биохимическом анализе крови отмечалось снижение концентрации общего белка (51 г/л), повышение активности ГГТП (161 МЕ/л), уровня ферритина (479 мкг/л), D-димера (25 мг/л). По результатам иммунологического исследования методом проточной цитофлуориметрии выявлялось повышение процентного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (62 %) со смещением значений иммунорегуляторного индекса (ИРИ 0,29 при норме 1,1–1,4), НКТ-клеток (23 %), уменьшение количества Т-регуляторных лимфоцитов (0,31 %). Концентрация иммуноглобулинов составила: IgM — 0,25 г/л (норма 0,22–2,93 г/л), IgA — 0,49 г/л (норма 0,63–4,84 г/л), IgG — 3,2 г/л (норма 5,4–18,2 г/л). Анализ плевральной жидкости: белок — 27,5 г/л, проба Ривальта — отрицательная; лейкоциты — 2–3 в поле зрения, эритроциты — 8–12 в поле зрения; в окрашенном препарате — лимфоциты 96 %. Анализ цереброспинальной жидкости: бесцветная, прозрачная, без осадка, белок — 0,57 г/л (норма 0,22–0,33 г/л), глюкоза — 2,8 ммоль/л (норма 2,5–4,4 ммоль/л), хлориды — 108 ммоль/л (норма 120–130 ммоль/л), цитоз —  $1 \times 10^6/л$  (норма до  $5 \times 10^6/л$ ). ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, простого герпеса 1, 2 типа методом ПЦР не выявлено.

Проведено лечение: тигацил, аспикард, варфарин, флуконазол, амброксол, сонекс, флустоп, эритромицин, кларитромицин, левофлоксацин. Пациент выписан без улучшения с диагнозом: «Первичный иммунодефицит (гипогаммаглобулинемия). Хроническое грануломатозное воспаление в легких, печени, лимфоузлах. Двусторонний экссудативный плеврит. Остаточные явления тромбоза нижних конечностей. Хроническая хламидийная инфекция (*Chlamydia pneumoniae*).

Симптоматический эритроцитоз. Гемосидероз внутренних органов. Гиперплазия надпочечников». Для решения вопроса о характере иммунодефицита пациент направлен в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

Повторно проведены инструментальные и лабораторные методы обследования: рентгенография органов грудной клетки (картина двусторонней полисегментарной пневмонии, двусторонний гидроторакс); УЗИ органов брюшной полости (гепатомегалия, объемное образование правого надпочечника); УЗИ сосудов нижних конечностей (тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, посттромбофлебитический синдром обеих нижних конечностей). Общий анализ крови: эритроцитоз ( $6,1 \times 10^{12}/л$ ); моноцитоз (25 %); низкая СОЭ (1 мм/час); отмечался сдвиг формулы влево (миелоциты — 3 %, юные — 1 %), выраженный микро-макроцитоз эритроцитов, эритроциты с тельцами Жолли (1–2 в п/зрения). По результатам иммунологического обследования сохранялся пониженный уровень IgG, повышение относительного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+ лимфоциты — 56 %; ИРИ — 0,3); количество В-лимфоцитов было сниженным незначительно (7,1 % при норме 9,1–12,4 %), но при углубленном обследовании выявлено нарушение дифференцировки В-лимфоцитов (изотип-переключенные В-лимфоциты CD19+ IgD-CD27+ составили 0,5 % при норме 9–35 %). Учитывая клинические проявления (инфекционный анамнез, гранулематозное поражение легких) и результаты иммунологического обследования (подтвержденное в динамике снижение концентрации 2 классов иммуноглобулинов, снижение содержания в крови изотип-переключенных В-клеток памяти, увеличение относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов) в качестве основного установлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность». Проведена заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения, при этом пациент отмечал некоторое улучшение общего состояния.

В октябре 2017 года с целью дообследования пациент повторно консультирован в ревматологическом отделении 9-й городской клинической больницы г. Минска, где была проведена биопсия очагового образования головного мозга, а также пересмотрены ранее проведенные (2014–2015 гг.) биопсии лимфатических узлов, костного мозга, легких, печени, селезенки. Микроскопическое описание и заключение: в ткани головного мозга имеются

патологические очаги, представленные пролиферирующими сосудами мелкого и среднего калибра с очаговым сегментарным фибриноидным некрозом их стенки, периваскулярными круглоклеточными инфильтратами в виде «муфт»; реактивная пролиферация глиальных элементов, геморрагии различной степени давности. С учетом клинических и лабораторных данных (длительность и полисистемность поражения, неэффективность кортикостероидной терапии, наличие гипогаммаглобулинемии и морфологии системного некротического тромбоваскулита с негативными результатами лабораторных исследований на системные васкулиты и отсутствие клинических проявлений поражения почек) следует исключать редкие формы первичных иммунодефицитов из группы иммунодисрегуляции, в том числе CTLA-4 мутаций.

Для дальнейшего обследования и в связи с ухудшением самочувствия пациент в конце октября 2017 года вновь поступил в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека». По результатам лабораторных исследований у пациента в этот период отмечалось выраженное повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП (714, 548, 222 Ед/мл соответственно), снижение концентрации общего белка (41,8 г/л). Количество эритроцитов в периферической крови нормализовалось ( $4,08 \times 10^{12}/л$ ), как и содержание моноцитов (8 %); появился нормобластоз (17 на 100 лейкоцитов). В иммунограмме отмечалось нарастающее увеличение относительного количества Т-цитотоксических (82,3 %; ИРИ 0,1), практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови (CD19<sup>+</sup> — 0,5 %,  $0,004 \times 10^6/л$ ), сниженные концентрации IgG (3,25 г/л) и IgA (0,52 г/л). По данным коагулограммы отмечались признаки гиперкоагуляции: фибриноген — 5,3 г/л (при норме не более 4 г/л); Д-димер — 3 240 нг/мл (при норме не более 500 нг/мл). По результатам УЗИ диагностирован тромбоз левой яремной и плечевой вен. Проведено обследование на наличие наследственной и приобретенной тромбофилии: антифосфолипидные антитела; уровень гомоцистеина, антитромбина III, протеина С; молекулярно-генетический анализ.

Выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунологическая недостаточность. Вторичный лимфоцитарный васкулит с поражением головного мозга, легких (множественные очаги с обеих сторон), полисерозит (рецидивирующий плеврит, перикардит, асцит), печени (гепатит высокой степени активности), лимфоузлов, костного мозга (инфаркты Th 12-L5 позво-

ков. Наследственная тромбофилия: мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготный вариант; полиморфизм гена PAI-I (4G/4G). Рецидивирующие венозные тромбозы. Тромбоз внутренней яремной, брахиоцефальной вен справа. Анемии легкой степени тяжести смешанного генеза».

Осложнение основного: радикулопатия смешанного генеза (компрессионно-ишемическая, герпетическая с выраженным стойким болевым и мышечно-тоническим синдромом. Герпес зостер, рецидивирующее течение. Хроническая герпетическая инфекция. Несахарный диабет в стадии медикаментозной компенсации.

Сопутствующий: спленэктомия. Посттромбофлебитический синдром вен обеих нижних конечностей.

Пациент получал лечение: варфарин, валациклоvir, габагамма, биовен-моно, альбумин, флуконазол, пантопразол, метипред, трамадол, минирил, цефазидим, азитромицин, сонекс, эссенцикапс, диклофенак, фраксипарин, гептрал, пентоксифиллин, фуросемид.

Однако несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, что привело к летальному исходу.

Патологоанатомический диагноз:

Первичный иммунодефицитный синдром — общая вариабельная иммунная недостаточность с нарушением иммунного ответа к вирусу Эпштейна-Барр.

Осложнения: хроническая герпетическая инфекция. Герпес зостер, рецидивирующее течение. Радикулопатия с выраженным стойким болевым и мышечно-тоническим синдромом. Инвазивный аспергиллез бронха. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард дисонкотического генеза. Анемия легкой степени тяжести. Диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома с поражением головного мозга, щитовидной железы, легких, печени, почек и надпочечников. Организованные инфаркты в легких и организованные гематомы в головном мозге. Острая дыхательная, почечная, печеночная и надпочечниковая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: наследственная тромбофилия: мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготный вариант; полиморфизм гена PAI-I (4G/4G). Пристеночный тромб в правой плечеголовной вене и обтурирующий тромб в правой внутренней яремной вене. Канальцевая киста левой почки.

Таким образом, на аутопсии пациента Б., страдавшего от общего вариабельного иммунодефицита, выявлена диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома с пора-

жением внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности, которая явилась смертельным осложнением и оказалась нераспознанной.

Основанием для установления диагноза: «Общий вариабельный иммунодефицит» у данного пациента послужили следующие признаки: наличие клинических проявлений в виде часто рецидивирующих инфекций респираторного тракта, стойкое снижение концентрации двух классов иммуноглобулинов (IgG и IgA), характерные изменения субпуляционного состава лимфоцитов: выраженное снижение количества В-лимфоцитов с нарушением их дифференцировки в виде практически полного отсутствия изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти, повышение Т-цитотоксических клеток. Другие причины гипогаммаглобулинемии посчитали исключенными в связи с трехкратным получением отрицательного ответа при гистологическом исследовании биопсийного материала лимфоузлов на предмет злокачественного лимфопролиферативного процесса. Тем не менее именно этот процесс (диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома) был смертельным осложнением заболевания у данного пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов РМ, Ильина НИ. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 656 с.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, Bodo Grimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advances in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Vale AM, Schroeder HW. Clinical consequences of defects in B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):778-787. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.018.
4. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.

#### REFERENCES

1. Haitov RM, Il'ina NI. Allergologiya i immunologiya: nacional'noerukovodstvo. Moskva, RF: GEHOTAR-Media; 2009. 656 p. (in Russ.)
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, Bodo Grimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advances in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Vale AM, Schroeder HW. Clinical consequences of defects in B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):778-787. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.018.
4. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.