

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у больного общей вариабельной гипогаммаглобулинемией

А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, Н.В. Орлова, С.Г. Хомерики, П.Л. Щербаков, Е.А. Сабельникова, О.В. Ахмадулина, Н.А. Фадеева

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ»

Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия (ОВГГГ) – наследственно передаваемая неспособность В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать основные классы иммуноглобулинов М, А и G. Заболевание возникает в любом возрасте: у детей после 2 лет, у взрослых – после 16, чаще – в третьем десятилетии жизни. ОВГГГ относится к редким болезням – частота ее в общей популяции составляет 4:106 для мужчин и 15:106 для женщин. Клинически этот вид нарушения гуморального иммунитета проявляется повторными бактериальными инфекциями, повышенной частотой аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей [1]. В поле зрения гастроэнтеролога больные ОВГГГ попадают в связи с рецидивирующей диареей и нарушением всасывания в тонкой кишке. Хроническая диарея обусловлена обсеменением тонкой кишки разнообразной кишечной микробиотой, включая вирусы, паразиты и простейшие. Часто обнаруживаются лямблии. Причиной мальабсорбции являются воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), вызываемые условно-патогенной микрофлорой [2].

Ключевые методы диагностики ОВГГГ – исследование иммуноглобулинов в сыворотке крови и оценка макро- и микроскопической картины СОТК. У всех больных в той или иной мере снижена концентрация IgG, IgA и IgM. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании выявляется необычный бугристый рельеф внутренней поверхности тонкой кишки. Он создается скоплениями лимфоцитов в собственной пластинке СОТК, именуемых диффузной узловой лимфоидной гиперплазией (ДУЛГ). Патогномичным признаком служит характерный клеточный инфильтрат, представленный лимфоцитами с уменьшением или полным отсутствием зрелых лимфоцитов (плазмочитов) [3]. Для лечения больных ОВГГГ применяют иммуноглобулины (400–600 мг/кг каждые 3–4 нед.), антибактериальные препараты, например, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 3–5 мг/кг/сут, а также иммуномодуляторы (полиоксидоний, аминоксидотетрагидрофталазиндион натрия и др.). Прогноз зависит от степени тяжести инфекций, возникновения аутоиммунных заболеваний и успешности профилактики инфекций [4].

В качестве примера приводим наше наблюдение, демонстрирующее успешную диагностику ОВГГГ с умеренной депрессией гуморального иммунитета, протекающей с преобладанием в клинической картине синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, с хорошим ответом на антибактериальную терапию.

Больной Б., 33 года, поступил в отделение патологии кишечника МКНЦ 12.02.2014 г. с жалобами на обильный жидкий стул 3 р./сут, боли вокруг пупка, стихающие после стула, иногда тошноту и рвоту съеденной пищей, похудение на 11 кг за 3 мес.

В детстве перенес сальмонеллез и гепатит А. В школьном возрасте часто болел бронхитом, пневмонией и пансинуситом. В ноябре 2013 г. появились подъемы температуры до 38°C, диарея и боли вокруг пупка. При обследовании в поликлинике обращено внимание на множественные участки гиперплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) до 0,2 см диаметром. С предположительным диагнозом «болезнь Крона» направлен в МКНЦ.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Правильного телосложения. Рост – 174 см, вес – 89 кг. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система – без особенностей. Грудная клетка правильной формы. При перкуссии границы легких в пределах нормы, легочный звук ясный. При аускультации дыхание везикулярное с рассеянными сухими хрипами. Пульс – 88 уд./мин. АД – 135/80 мм рт. ст. Границы сердца в норме, тоны ясные, ритм правильный. Язык влажный, не обложен. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка и почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Щитовидная железа не увеличена.

В общем анализе крови: гемоглобин – 157 г/л, эритроциты – $4,95 \times 10^6$, тромбоциты – 165×10^3 , лейкоциты – $4,1 \times 10^3$, п/я – 3,6%, с/я – 53,8%, эозинофилы – 2,2%, лимфоциты – 30,9%, моноциты – 9,5%, СОЭ – 1 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 63 г/л, альбумин – 44 г/л, α -1 глобулин – 2,9, α -2 глобулин – 6,4 г/л, β -глобулины – 4,9 г/л, γ -глобулины – 4,7 г/л (норма – 8–13,5 г/л), холестерин – 4,25 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 62 Ед/л, K^+ – 4,4 ммоль/л, Na^+ – 146 ммоль/л. В анализе мочи: белок – 0,3 г/л, лейкоциты – 0.

При глубокой антеградной энтероскопии обращал на себя внимание необычный рельеф слизистой оболочки ДПК и тощей кишки, напоминавший картину «бульжной мостовой» за счет многочисленных полушаровидных образований от 0,2 до 0,5 см диаметром (рис. 1), что давало основания для дифференциальной диагностики ДУЛГ с болезнью Крона и полипозом тонкой кишки.

При рентгенологическом исследовании тонкой кишки (после приема 400 мл бариевой взвеси) на всем ее протяжении определялись множественные полиповидные дефекты наполнения до 3–4 мм в диаметре, с четкими контурами. Заключение: рентгенологическая картина ДУЛГ тонкой кишки (рис. 2).

Диагностические трудности помогло разрешить морфологическое исследование биоптатов СОТК (рис. 3). Высота кишечных ворсин снижена, некоторые из них деформированы. Ворсины выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия с небольшим количеством бокаловидных клеток. Число межэпителиальных лимфоцитов увеличено. Крипты неглубокие. Соотношение ворсина/крипт = 2/1. В эпителии дна крипт встречаются панетовские клетки. Собственная пластинка отечна и сильно инфильтрирована лимфоцитами с существенной примесью нейтрофилов и эозинофилов. Плазматические клетки в инфильтрате отсутствуют. В собственной пластинке располагаются крупные лимфатические фолликулы со светлыми центрами размножения и гиперплазированные сосуды капиллярного типа, просветы которых часто дилатированы. Заключение: гистологическая картина очагового субатрофического юнита, вероятно, обусловленная патологией иммунной системы.

Больному выполнено иммунологическое исследование крови: IgG – 487 (норма – 751–1560 мг/дл), IgA – 6,67 (норма – 82–453 мг/дл), IgM – 17,7 (норма – 46–304 мг/дл). Общее количество иммуноглобулинов – 511 мг/дл (5,11 г/л). Антитела к тканевой трансглутаминазе (АтТГ) не определяются. Дыхательный водородный тест: концентрация H₂ в выдыхаемом воздухе – 237 (норма – 15–20).

Установлен диагноз: ОВГГГ, энтеропатия, ассоциированная с СИБР в тонкой кишке.

Лечение: диета № 4, антибактериальные препараты: цефотаксим в/м, нифуроксазид, бактисубтил, в/в капельно: кальция глюконат, витамины С 5%, В₁ 1% на физиологическом растворе глюкозы. После 2-недельного курса лечения диарея и боли в животе прекратились. Концентрация H₂ в выдыхаемом воздухе снизилась до 50%.

После выписки оставлен под наблюдение врача отделения патологии кишечника МКНЦ с рекомендацией продолжить повторные курсы антибактериальной терапии и лечение иммуномодуляторами в иммунологическом центре.



Рис. 1. Антеградная энтероскопия больного Б. Множественные подслизистые лимфоидные фолликулы – ДУЛГ



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма тонкой кишки больного Б. На рельефе множественные дефекты наполнения СОТК – узловая лимфоидная гиперплазия

Приведенное наблюдение имеет ряд особенностей. Во-первых, у больного ОВГГГ отличалась умеренным снижением уровня иммуноглобулинов (до 5,11 г/л). Во-вторых, эндоскопическая картина ДУЛГ создавала рельеф СОТК, подобный «булыжной мостовой», наблюдаемый при болезни Крона. Дифференциально-диагностические трудности были преодолены в т. ч. с помощью рентгенологического исследования, при котором наблюдалось тотальное распространение ДУЛГ на всю тонкую кишку. В-третьих, клиническая картина ОВГГГ у больного формировалась главным образом избыточным ростом микрофлоры в тонкой кишке. В то же время при гистологическом исследовании можно было также видеть признаки начальной атрофии ворсинок СОТК, что требовало дифференциальной диагностики с гипогаммаглобулинемической спру. Последняя была исключена на основании отсутствия АтТГ и хорошего ответа на антибактериальную терапию, но патогистологические изменения СОТК подтверждали формирование энтеропатии, ассоциированной с СИБР. Хороший эффект антибактериальной терапии подтвердил ведущую роль СИБР в патогенезе хронической диареи и лихорадки – основных клинических проявлений ОВГГГ у данного больного.

Позднее установление диагноза у больного (в возрасте 33 лет) обусловлено недостаточным информированием врачей, в т. ч. эндоскопистов, о данной патологии иммунной системы. Поэтому не были учтены многочисленные хронические инфекции, которым больной подвергался с самого раннего детства, не выполнялась биопсия СОТК при наличии ДУЛГ с целью исключения (или подтверждения) ОВГГГ.

Дальнейшая тактика ведения больного должна включать повторные курсы антибактериальной терапии с целью подавления СИБР в тонкой кишке, ежемесячные курсы лечения иммуноглобулином и иммуномодуляторами под наблюдением гастроэнтеролога и специалистов иммунологического центра.

Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009. 880 с.
2. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника // Фарматека. 2009. № 176 (2). С. 8–16.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. 496 с.
4. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки. М., 2014. 94 с.

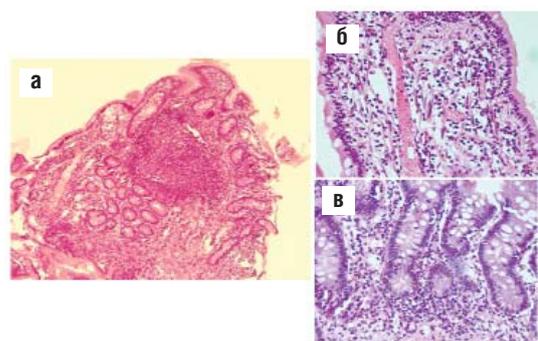


Рис. 3. Микрофотография СОТК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 90 (а), x 200 (б, в)