

Рецензия на реферат ординатора Торгунаковой М.С. «ОВИН»

критерии	Положит/отриц.
Структурированность	положит
Отсутствие орфографических ошибок	положит
Соответствие заявленной теме	положит
Владение терминологией	положит
Раскрытие темы	положит
Круг использованной литературы	положит

Оценка: положительная/отрицательная

Подпись:

Савко

Дата: 23.10.20

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Общая переменная иммунная недостаточность

Выполнила: ординатор

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Введение

Первичные иммунодефициты — достаточно редкие, но тяжёлые врождённые заболевания, ранняя диагностика которых в большинстве случаев позволяет начать своевременную заместительную терапию и предупредить развитие угрожающих жизни больного осложнений: тяжело протекающих бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, аутоиммунных заболеваний и повышенной склонности к развитию злокачественных новообразований. В настоящее время описано более 80 форм первичных иммунодефицитов. Из первичных иммунодефицитов наиболее часто диагностируют группу заболеваний, характеризующихся дефектом синтеза антител и объединённых термином «общая переменная иммунная недостаточность».

ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД (приобретенного иммунодефицита) у взрослых, объединяя в себя гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов. В основе лежит нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM.

Эпидемиология

Частота ОВИН в общей популяции колеблется от 1:50 000 до 1:200 000, по данным L. Hammarström и C.I.E. Smith 1:10 000-100 000 населения. ОВИН является наиболее часто встречающимся гуморальным иммунодефицитом, одинаково распространённым среди мужчин и женщин. Характерной особенностью заболевания является возможность манифестации в любом возрасте у лиц любого пола. Исследователями выделяются несколько пиков заболевания: первый развивается в возрасте 1-5 лет (2-7, 6-10), второй в возрасте 16-20 лет (26-30), третий в возрасте 50-60 лет.

Этиология

ОВИН представляет собой сборную группу первичных иммунодефицитных состояний, и диагноз ставится после исключения других вариантов нарушения антителообразования, а также исключения всех прочих известных причин нарушения гуморального иммунитета. Встречаются различные типы наследования (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако чаще всего встречаются спорадические случаи, в которых наследование не прослеживается.

ОВИН характеризуется низким уровнем иммуноглобулинов, при этом количество В-лимфоцитов может быть нормальным или сниженным. Иногда при прогрессивном течении болезни В-клетки пропадают из периферической крови. Вместе с тем, до настоящего времени не обнаружен эндогенный В-клеточный дефект, приводящий к терминальным нарушениям дифференцировки, при котором В-клетки не дифференцируются в плазмочиты. Также поражаются макрофаги и обнаруживаются признаки нарушения функции Т-лимфоцитов, в частности нарушение экспрессии генов некоторых растворимых и мембраносвязанных молекул (МНС II и III классов, CD40L), участвующих в межклеточных взаимодействиях. Дефицит Т-клеточного иммунитета обычно прогрессирует с возрастом. Замечена тесная связь заболевания с селективным дефицитом IgA, который с высокой частотой встречается у членов семей больных ОВИН. Описаны случаи перехода селективного дефицита IgA в ОВИН.

Некоторыми исследователями рассматривается вирус Эпштейна-Барр как причина развития более позднего начала ОВИН, так как у некоторых пациентов ей предшествует мононуклеозоподобное заболевание.

Патогенез

Мутации генов, принимающих участие в формировании ОВИН удается выявить лишь у 5-10% больных.

Мутация гена *ICOS*, кодирующего молекулу **ICOS**:

- **ICOS - индуцируемый костимулятор Т-лимфоцитов**
- Регулирует синтез Т-клетками ИЛ-10, что позволяет В-лимфоцитам осуществить переключение синтеза классов Ig и дифференцировку в клетки памяти и плазмоциты, таким образом, ICOS индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференциацию в плазматические клетки
- ICOS-дефицит ассоциирован с аутосомно-рецессивным типом наследования ОВИН

Мутация гена *TNFRSF13B*, кодирующего трансмембранный активатор и модулятор кальция **TACI** :

- **TACI** является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNF
- экспрессируется В-лимфоцитами и важен для их взаимодействия с макрофагами и дендритными клетками

Дефицит CD19 :

- CD19 -трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор
- Дефицит CD19 ассоциирован с аутосомно-рецессивным типом наследования ОВИН

Диагностика:

Критерии диагноза ОВИН (ESID 2014)

1. ≥ 1 из следующих критериев:

- Повышенная приверженность инфекциям
- Аутоиммунные проявления
- Гранулематозная болезнь
- Необъяснимая поликлональная пролиферация
- ПИД с нарушением синтеза АТ у членов семьи

2. Выраженное снижение

- IgG и IgA с/без снижения IgM (в 2-х исследованиях, менее 450-500 мг/дл)

3. ≥ 1 из следующих критериев:

- Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов)
- Малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы)

4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии

5. Возраст > 4 лет (симптомы могут дебютировать раньше)

6. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена по

2-м критериям: CD4⁺/мкл: 2-6 лет <250, >12 лет <200

- % наивных CD4: 2-6 лет <25, 6-16 лет <20, от 16 лет <10
- Т-клеточная пролиферация отсутствует

Клинические особенности

I ≥ 1 из следующих критериев:

Повышенная подверженность инфекциям

- Аутоиммунные проявления
- Гранулематозная болезнь
- Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация
- ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи

II. выраженное снижение уровня IgG и IgA с/без снижения уровня IgM (в 2х повторных исследованиях);

III. ≥ 1 из следующих критериев :

- Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов)
- Малое количество переключенных В-клеток памяти

IV. исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии

V. Возраст > 4 лет (симптомы могут дебютировать раньше) VI. отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):

- CD4⁺/мкл: 2–6лет <300 , 6–12лет <250 , старше12лет <200
- % наивных CD4: 2–6лет $<25\%$, 6–16лет $<20\%$, старше 16лет $<10\%$
- Т-клеточная пролиферация отсутствует

Лечение

Лечение общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) похоже на лечение других нарушений, характеризуемых низкими уровнями иммуноглобулинов сыворотки крови. При отсутствии значительного нарушения Т-лимфоцитов или поражения органов заместительная терапия иммуноглобулинами почти всегда снижает тяжесть симптомов. Иммуноглобулины выделяют из больших объемов плазмы крови человека. Эти препараты состоят в основном из IgG и содержат все важные антитела, имеющиеся у здоровых людей. Пациенты с хроническим синуситом или хроническими заболеваниями легких могут также нуждаться в длительном лечении антибиотиками широкого спектра действия. При подозрении на инфекцию микроорганизмами родов *Mycoplasma* или *Chlamydia* могут быть назначены антибиотики, обладающие избирательным действием на эти микроорганизмы. При развитии бронхоэктазов необходима физиотерапия и ежедневные процедуры с принятием положений тела, способствующих выделению мокроты из легких и бронхов. Пациенты с желудочно-кишечными симптомами или нарушением всасывания следует обследовать для выявления кишечных лямблий *Giardia*, ротавируса или некоторых других инфекций желудочно-кишечного тракта. Большинство пациентов с иммунодефицитом и артритом дают благоприятные реакции на заместительную терапию иммуноглобулинами.

ОВИН представляет собой вариант, эквивалентный наследственной гипогаммаглобулинемии (D80.0), и требует такого же комплекса лечебно-диагностических мероприятий, как вышеописанные наследственные агаммаглобулинемии. Алгоритм ведения больных ОВИН в зависимости от фенотипа рис.4. 1. Заместительная терапия (см. выше). 2. Профилактика и лечение инфекций (см. выше) 3. Коррекция осложнений иммунной дисрегуляции (энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др.). Несмотря на то, что для большинства больных

ОВИН характерны тяжелые, рецидивирующие инфекции, около 10% пациентов могут не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях первым и единственным симптомом в течение длительного времени могут быть проявления иммунной дисрегуляции. Несмотря на отсутствие инфекций, при постановке диагноза ОВИН обязательным условием является проведение заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормальным. В большинстве случаев требуется назначение иммуносупрессивной терапии, которую следует начинать только после достижения целевых уровней IgG на фоне продолжающейся заместительной терапии иммуноглобулинами. Утвержденных международных рекомендаций на основании 26 доказательной медицины по лечению осложнений иммунной дисрегуляции нет. Большинство экспертов рекомендуют перед началом проведения биопсии, в качестве первой линии терапии использовать системные ГКС в среднетерапевтических дозах, при неэффективности рассматривать другие схемы лечения. Положительный эффект отмечается при использовании ритуксимаба, инфликсимаба, азатиоприна, микофенолата мофетила, сиролимуса [19]. При необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносупрессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторирование вирусных и бактериальных инфекций и при необходимости провести санацию. Начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы

Список литературы

1. Клинические рекомендации: Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител. 2018г.
2. Ягудина Л.А. Хакимова Д.М. Общая переменная иммунная недостаточность в клинической практике. Клинический медицинский журнал. 2015г. Т 96. №2.
3. РААКИ. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ С НАРУШЕНИЕМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА.2014г
4. Oksana Ussenova¹ , Dinara Gabdullina¹ , Marina Morenko¹ , Yelena Kovzel². ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ВЗРОСЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.. J Clin Med Kaz 2016; 1(39):16-19