

ОВИН – диагноз
исключения.
Клинические
примеры

Латышева Е.А., к.м.н.

ФГБУ ГНЦ-Институт иммунологии ФМБА России

Определение (описан в 1973 году¹)

- ✓ ПИД с нарушением синтеза и функции антител
- ✓ Нарушение формирования постинфекционного и посвакцинального иммунного ответа
- ✓ Повторные инфекции, торпидные к терапии

Характеристики ОВИН

- ✓ Одна из наиболее часто встречающихся форм ПИД у взрослых (распространенность 1:25000 – 1:50000¹)
- ✓ Дебют в любом возрасте
- ✓ Полиморфизм клинических проявлений
- ✓ Полиморфизм иммунологических изменений:
Различаются по
 - количеству В-лимфоцитов
 - степени снижения иммуноглобулинов
 - изменениям в Т-клеточном звене и др.

Диагностические критерии ОВИН (ESID/PAGID)¹

- ✓ Рецидивирующие бактериальные инфекции тяжелого течения
- ✓ Снижение уровня IgG и еще хотя бы одного класса иммуноглобулинов ниже возрастной нормы (IgA и/или IgM)
- ✓ Возраст старше 4х лет
- ✓ Исключение другой причины гипо-/агаммаглобулинемии

¹ Conley M et al. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93: 190-197.

Клиническая картина ОВИН

- ✓ Рецидивирующие инфекции тяжелого течения
- ✓ Энтеропатия
- ✓ Лимфопролиферация и лимфоаденопатия
- ✓ Аутоиммунные заболевания
(цитопении и органо-специфические)
- ✓ Злокачественные образования

Рецидивизирующие инфекции

- Лор-органы и нижние дыхательные пути
- Инкапсулированные бактерии
- Частые и затяжные обострения
- Необходимость длительного приема антибиотиков (часто парентерального введения)
- Эпизоды тяжелых инфекций (сепсис, менингит и др.)

Энтеропатия

- ✓ Многократный водянистый стул (до 10-15 раз в сутки)
- ✓ Торпидность к терапии
- ✓ Снижение плазматических клеток в lamina propria
- ✓ Целиакия-подобные и кроно-подобные изменения по данным ФКС

Лимфопролиферация

- ✓ Лимфоидные интерстициальные пневмониты
- ✓ Гранулемы (не являющиеся признаком других заболеваний, подтвержденные биопсией)
- ✓ Гепатомегалия, не имеющая клинического объяснения
- ✓ Спленомегалия (11 и более см по данным УЗИ)
- ✓ Выраженная и стойкая лимфоаденопатия

Злокачественные опухоли

В первую очередь - лимфомы

Аутоиммунные заболевания

- Цитопении (тромбоцитопении, анемии, лейкопении)
- Органо-специфические заболевания (сахарный диабет, ревматоидный артрит, СКВ и др.)

Диагностика ОВИН

Клиника + снижение уровня общего белка
и/или гамма-фракции

↓
Снижение уровня иммуноглобулинов

↓
Исключение других причин гипогаммаглобулинемии

←
Оценка
поствакцинального
или постинфекционного
ответа:

- Исходный уровень специфических АТ
- Нарастание титра после вакцинации

→
Фенотипирование
В-лимфоцитов:

- Количество В-лимфоцитов
- Количество переключенных клеток
- Количество клеток памяти

Оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета

- Используются тесты для определения титра антител к инкапсулированным бактериям (пневмококк, гемофильная палочка, дифтерия, столбняк и др.)
- Отсутствие адекватного синтеза АТ к 2 и более инфекционным агентам
- 4х кратное нарастание титра

Оценка постинфекционного и поствакцинального иммунитета (2)

Сложности:

- У ряда пациентов может сохраняться частичная способность синтеза АТ – целесообразно повторить исследование через 1.5-2 мес
- Лабораторные сложности
- Нежелание пациентов вакцинироваться
- Необходимость длительного периода без терапии (не менее 2х месяцев)

Генетическая диагностика в настоящее время малоинформативна

- Только в 10% случаев выявляются известные в настоящее время мутации
- Наличие здоровых носителей мутаций
- Доминантный тип наследования – гены, локализованные в 4q и 16q хромосоме
- Рецессивный тип наследования –
 - ✓ Гены В-лимфоцитов - CD19
 - ✓ Гены Т-лимфоцитов – ICOS
 - ✓ Полиморфизм генов, обуславливающих «выживание» В-лимфоцитов – TAC1 (чаще у пациентов с ОВИН, чем в здоровой популяции)
 - ✓ и др.

Другие причины снижения уровня иммуноглобулинов

- Тяжелые острые и хронические инфекционные процессы (бронхоэктатическая болезнь, пневмонии, абсцессы и др.)
- Другие иммунодефициты (в том числе, ВИЧ)
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей
- Опухоли лимфоидной ткани
- Лекарственные препараты (противомаларийные, противосудорожные, НПВП)
- Потери белка (нефротический синдром, амилоидоз, экссудативная энтеропатия и др.)

Согласно последнему пересмотру критериев диагностики¹

диагноз ОВИН окончательно может быть установлен
через 2 года наблюдения при исключении всех
возможных причин,
в первую очередь, лимфомы

www.iuisonline.org/iuis/index.php/primary-immunodeficiency-expert-committee.html

Неоднородность пациентов ОВИН

- До 10% составляют лица со стертыми формами и поздним дебютом комбинированных иммунодефицитов
- Часть пациентов – с недиагностированными X-сцепленными заболеваниями
- Другие болезни под маской ОВИН

К., 33 года, мужчина

Жалобы:

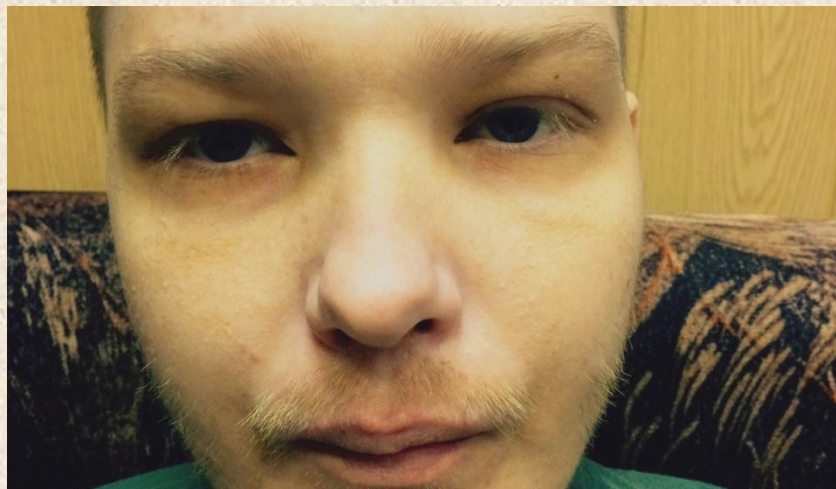
- Жидкий стул до 10 раз в день
- Боль в животе; вздутие
- Отеки стоп и голеней, лица
- Боли в суставах

Анамнез

- С детства часто болеет (до 2х пневмоний в год)
- С 5 лет беспокоит ежедневный жидкий стул, вздутие живота, частые пищевые токсикоинфекции. Неоднократно проходил обследование и лечение у гастроэнтеролога (в том числе биопсия кишки). Диагноз не установлен, проводимая терапия без эффекта.
- В 28 лет при обследовании у гастроэнтеролога выявлено снижение гамма-фракции **белка до 1г** (норма 7-16), **IgA 0, IgM 0, IgG снижено в 10 раз**
- В 30 лет ухудшение самочувствия сильные боли в животе, стул до 15 раз в сутки, повторно обследовался у гастроэнтеролога, в связи с отсутствием эффекта от терапии направлен в Институт иммунологии

Задержка постановки диагноза – 25 лет!

Данные осмотра



Кожные покровы иктеричные, чистые

Отеки голеней и стоп

Пастозность лица

УЗИ брюшной полости –
гепатоспленомегалия, лимфаденопатия
внутрибрюшных и забрюшинных
лимфоузлов

Данные обследования

Данные лабораторных обследований:

- ОАК: **Нв 69** г/л (норма 130-165), гипохромия, анизоцитоз, формула крови б/о
- Биохимический анализ крови **общий белок 37** (63-85) г/л, **АЛТ 75** (5-40) Ед/л, **АСТ 60** (5-37) Ед/л, **железо 1,98** мкмоль/л (8,1-30,6), **кальций 1,46** мкмоль/л (2,1-2,6), **фолиевая кислота 1,9** нг/мл (4,5-32,2), **витамин Д** нг/мл **7** (30-100)
- ПЦР на гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ 1,2 - отрицательные
- Иммуноглобулины : **IgA <6.67** мг/дл (100-300), **IgM <4.17** (80-250), **IgG 58** (900-1800)
- Субпопуляции Т-л: лимфоциты 2800 (1200-3000), **CD4+ 12%** (31-49), **336** в мкл (600-1600), **ИРИ 0.14** (1.5-3) и **NK-0.9** (6-20).
- Фенотипирование В-лимфоцитов: **CD19+ 2.8%** (5-19) **78** в мкл (100-500), **переключенные В-л памяти 4.0** (6.5-29), **плазмабласты – 0.2** (0.4-3.6).

Диагноз

Основной диагноз: Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность.

Осложнения: Гепатоспленомегалия. Мезентериальная лимфаденопатия. Синдром мальабсорбции. Гипопротеинемические отеки.

Сопутствующая патология:

Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Рекомендации

- **Заместительная иммунотерапия ВВИГ в режиме насыщения: 30г 1 раз в 2 недели.**
- Верошпирон 50 мг 1т. Ежедневно
- Креон 40000ЕД. 1к. 3 раза в сутки.
- Буденофальк 1к. 2 раза в сутки
- Лактофильтрум по 2т. 3 раза в сутки
- Неосмектин 1 саше 3 раза в сутки
- Белковое питание (эншур, глюцерна, нутризон).
- Венофер

Особенности ведения

- Переливание ВВИГ 1 раз в 2 недели в связи с низким насыщением и быстрой потерей
- Совместное ведение с гастроэнтерологами, гематологом, эндокринологом

Больная С, 17 лет

Жалобы

- 0 Диплопия
- 0 Косоглазие
- 0 слабость

Анамнез

- 0 в возрасте 1 года – пневмония, анемия
- 0 до 13 лет болела часто, не тяжело
- 0 с 13 лет частые бронхиты, длительный кашель
- 0 в 16 лет КТ ОГК в связи с бронхитом –
инфильтративные изменения в легких,
увеличение внутригрудных л/у
- 0 исключен Tbs, гемобластозы
- 0 через 2 месяца бактериальный менингит (без
осложнений)
- 0 через 6 месяцев – ангина, гемоитическая анемия

Анамнез (продолжение)

Через 2 месяца остро возникло:

- 0 Косоглазие
- 0 Двоение в глазах
- 0 Шаткость походки
- 0 Нечеткость речи
- 0 Парез левой стороны

При обследовании

- Офтальмолог – парез левого глазодвигательного нерва
- МРТ ГМ – опухоль ствола (глиома?).
Каудальная дистопия мозжечка

Пациентка направлена в Институт Рентгенорадиологии в Москве, введено 8 мг дексаметазона, диуретики

Анамнез (продолжение)

- В связи с быстрым регрессом симптомов направлена на ПЭТ – диагноз: опухоль ствола с высокой метаболической активностью
- Проведен консилиум – назначена радиотерапия

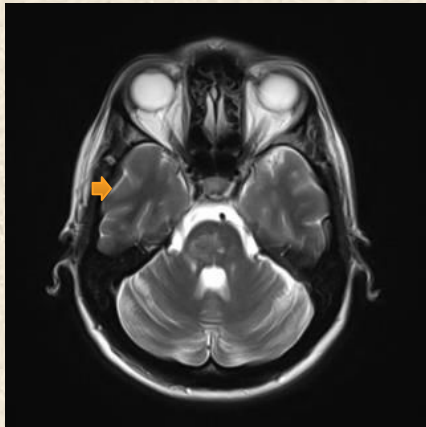
НО...

Радиолог отказался проводить рекомендованную терапию

Пациентка направлена в Институт
иммунологии с диагнозом:
Псевдотуморозный энцефаломиелит.
ПВД (?)

Обследование

- Умеренное левостороннее сходящееся косоглазие
- Аускультация легких – без особенностей
- УЗИ – увеличение селезенки, доступных осмотру лимфатических узлов
- КТ ОГК – очагово-инfiltrативные изменения



Данные лабораторных исследований

○ ОАК, ОАМ – без патологии

○ Биохимический анализ крови – общий белок 65 г/л

Альбумин 44,6 г/л (н. 43,7-54,8)

Альфа-1 2,0 г/л (н. 0,9-2,3)

Альфа-2 8,7 г/л (н. 5,2-9,0)

Бета-1 5,9 г/л (н. 3,6-7,0)

Бета-2 2,6 г/л (н. 1,2-4,1),

Гаммаглобулины 3,2 г/л, (н. 5,2-11,1)

Остальные показатели в пределах нормы

Иммунный статус:

- 0 **IgA 48,0 mg/dl** (n. 100-350);
- 0 **IgG 388 mg/dl** (n. 900-1800);
- 0 **IgM 30 mg/dl** (n. 80-250),
- 0 **Ig E <5 mg/dl** (n. 15-130)

0 Субпопуляции Т-лимфоцитов –
без клинически-значимых изменений

Фенотипирование В-л

- o CD19+ 1,5%
- o IgD-CD27+(переключенные В-л) 0.8% (6.5-29)
- o IgM+CD38 ++ (переходные В-л) 2.2%
- o IgM-CD38+++ (плазмобласты) 0.2% (0.4-3.6)
- o CD21low 9.6%

ДИАГНОЗ:

Общая переменная иммунная
недостаточность

Осложнения: Псевдотуморозный
энцефаломиелит. Лимфоцитарная
инфильтрация легких.
Лимфоаденопатия.

Назначена терапия

0 ВВИГ

0 Метипред 12мг/сут

После лечения:

1. Двоение в глазах исчезло
2. Осмотр офтальмолога – данных за парез глазодвигательного нерва нет
3. Невролог – без особенностей
4. Через 6 месяцев – положительная динамика КТ легких и МРТ головного мозга

Заключение:

1. Диагноз ОВИН сложен, тк клинические проявления многообразны
2. Путь пациента с ОВИН в течение многих лет лежит через смежных специалистов – необходимо повышение осведомленности не только среди иммунологов
3. Отдельное спасибо врачам, которые лечат не анализы, а пациента (радиотерапия могла закончиться фатально)



Спасибо за внимание!