

Первичные иммунодефициты (ПИД)

- **Нарушения в иммунной системе, связанные с генетическими дефектами.**

Известно 250 клинических форм ПИД, в 170 открыты генетические дефекты

Регистр пациентов с ПИД

- В Российском регистре более 1700 пациентов.
- Наиболее часто выявляется селективный дефицит IgA (1:300-700).

Классификация 2007 года

- 8 групп ПИД
- С учетом уровня нарушения, преимущественного дефицита и преимущественной клинической картины

Первичные иммунодефициты - классификация

- 1. Связанные с дефектами фагоцитов
- 2. Дефицит системы комплемента
- 3. Т-клеточные иммунодефициты
- 4. В-клеточные иммунодефициты
- 5. Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)

ПИД с поражением фагоцитарного звена

- Отмечаются такие дефекты как нарушение подвижности, хемотаксиса, адгезии, эндоцитоза, киллинга, секреции цитокинов.
- Выделяют более 20 вариантов нозологических форм.

ПИД с поражением фагоцитарного звена

- **Хронический гранулематоз**
- **Синдром Чегиак-Хигаши (Чедиак-Хигаси)**

Дефицит системы фагоцитов, хронический гранулематоз

- 10-12% от общей частоты встречаемости ПИД

Хронический гранулематоз

(в большинстве случаев связан с X-хромосомой)

Нарушение работы НАДФ-оксидазы, отсутствие цитохрома b
нарушение продукции супероксиданион радикала



Нарушение внутриклеточного киллинга

Клинические проявления хронического гранулематоза

- Рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции (органы дыхания, кожа, лимфатические узлы).
- Лимфаденит, гепатоспленомегалия.
- Образование в тканях гранулем (за счет незавершенного фагоцитоза) – **отличительная черта!**
- У 80-100% выявляются абсцессы в печени, легких, параректальные абсцессы.
- Проявляется, как правило, в детском возрасте

Синдром Чегиак-Хигаши (Чедиак-Хигаси)

- Потеря нейтрофилами способности высвободить лизосомальные ферменты
- Нарушение хемотаксиса
- Нарушение противоопухолевого иммунитета

Клинические проявления

- Пиогенные рецидивирующие инфекции
- Альбинизм (высокая фоточувствительность кожи)
- Средний возраст больных- 6-7 лет, смерть от тяжелых бактериальных инфекций или опухолевых заболеваний

Дефицит системы комплемента

- 1% от общего количества перв.ИД
- Генетические дефекты описаны для всех компонентов комплемента
- C1q -иммунокомплексная патология
- C3 – пиогенные инфекции, СКВ
- C5- C6 - рецидивирующая гонококковая инфекция
- Дефицит C1 ингибитора – врожденный ангионевротический отек

T-клеточные ИД

- Синдром Ди Джорджи
- Синдром Незелофа
- Хронический слизисто-кожный кандидоз

T-клеточный ИД, Синдром Ди-Джорджи

- **порок развития первого и второго жаберных карманов** – порок развития лицевых структур
(синдром делеции 22 хромосомы)
- **порок развития третьего-четвертого глоточных карманов** – агенезия или дисгенезии паращитовидных желез и тимуса
- **порок развития пятого кармана** – широкий спектр врожденных пороков сердца с частым вовлечением дуги аорты

Синдром Ди Джорджи

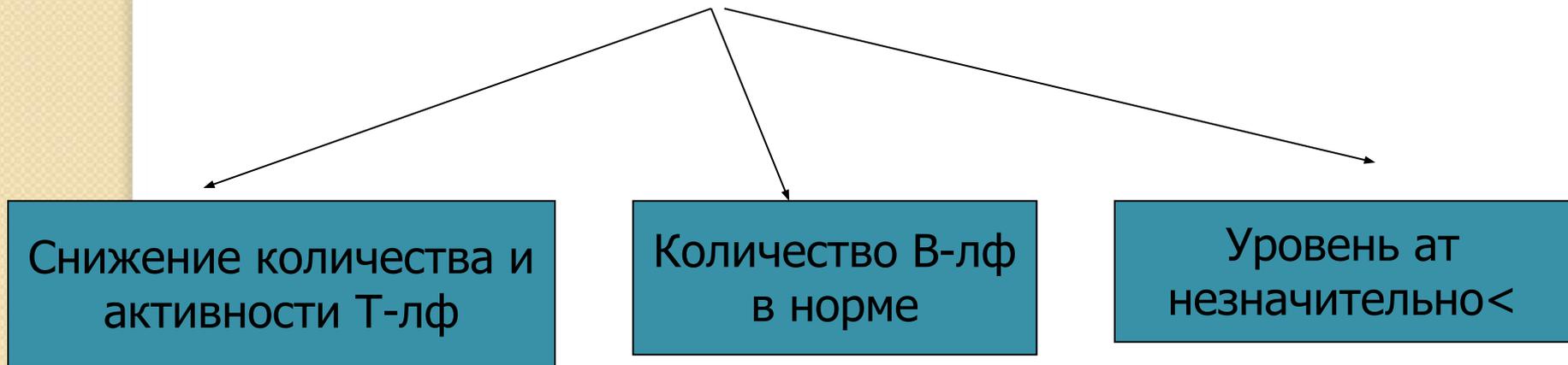
триада

- недоразвитие тимуса
- отсутствие паращитовидных желез
- аномалия развития сердечно-сосудистой системы

Классификация синдрома Ди Джорджи:
Аплазия(полный) или
гипоплазия (частичный) тимуса

Синдром Ди Джорджи

- Иммунологические последствия



Синдром Ди Джорджи

Клиника:

- Рецидивлирующие вирусные, паразитарные, вирусные **инфекции**
- **Судороги (полный Ди Джорджи)**
- **Дисморфия лица** – неправильно сформированные низкопосаженные уши, недоразвитая нижняя челюсть
- **Другие пороки развития** – атрезия пищевода, недоразвитие почек, полых вен

Больная с синдромом Ди-Джорджи 11 лет

- ОРВИ 4-5 раз в год
- 10 лет – аутоиммунная
- тромбоцитопеническая пурпура
- При обследовании выявлено снижение
- сывороточных IgG, IgM, IgA
- Значительно снижено количество Т-лимфоцитов

(лимфоцитарная дисгенезия,
нормоплазмоцитарная и
нормогаммаглобулинемическая

Гипоплазия тимуса
АТ – в норме

Синдром Незелофа



КЛИНИКА:

замедление роста

рецидивирующие
инфекции

кожи и легких

кандидоз

лимфаденопатия

Хронический слизисто-кожный кандидоз

- Селективный дефицит ответа Т-клеток на Аг *Candida albicans*
- Ответ на другие аг может быть не нарушен
- Общее количество Т-лф в норме
- Гуморальный ответ на аг *Candida albicans* не нарушен
- Характеризуется хроническим поражением кожи, ногтей, волосистой части головы, слизистых оболочек

Хронический кандидоз слизистых и кожи



Дефицит В-клеточного звена

- Составляет 50-70% общего количества ПИД
- Как правило, протекают в более легкой форме по сравнению с Т-клеточными ИД

Дефицит В-клеточного звена болезнь Брутона

- Агамма (гипогамма) глобулинемия (болезнь Брутона) рецессивный тип наследования, Х-сцепленный

Дефицит цитоплазматической
тирозинкиназы



Нарушение дифференцировки В-лф в
АОК

Клинические проявления

- Определяется на 5-9 месяце жизни (когда материнские АТ перестают защищать организм ребенка)
- Рецидивирующие гнойные инфекции легких, среднего уха, кожи
- Менингиты
- Отсутствие реакции лф.узлов и селезенки на инфекцию
- Возможно развитие вялотекущего артрита

Иммунологические признаки

- Очень низкие уровни Ig всех классов
- Отсутствие циркулирующих В лимфоцитов
- Гипоплазия миндалин
- Отсутствие плазматических центров в лимфоузлах
- Сохранная функция Т лимфоцитов

ТКИД

- Швейцарский тип
- Синдром Вискотта-Олдрича) сцепленный с X хромосомой)
- Атаксия-телеангиэктазия (Синдром Луи-Бара)
- Сцепленный с X-хромосомой ИД с повышенным уровнем IgM

ТКИД – основные клинические особенности

- • Раннее начало (обычно между 3-9 месяцами жизни)
- • Гипоплазия лимфоидной ткани
- • Персистирующая диарея, с-м мальабсорбции
- • Инфекции кожи и слизистых
- • Прогрессирующее поражение респираторного тракта
- • Отставание в физическом и моторном развитии
- • Кожные сыпи

ТКИД (швейцарский тип)

- X-сцепленный тип
- Дефект на уровне стволовой клетки
- нежизнеспособность

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) - ТКИД

- В основе лежит мутация гена, который кодирует белок (WASP), отвечающий за полимеризацию актина и формирование цитоскелета.
- Отсутствие белка WASP в лимфоцитах → нарушения функций Т-клеток и регуляции синтеза антител

Комбинированные ИД Синдром Вискотта-Олдрича

- Нарушение активации T-h и T-s
- **<концентрация IgM, (IgA, IgE >**
- Врожденный дефект **тромбоцитов**
- Нарушение способности макрофагов презентировать АГ

Синдром Вискотта-Олдрича

Клиника:

- Экзема
- Тромбоцитопения
- Бактериальные и вирусные инфекции

Больной с СВО 4-х лет

- • С 3 месяцев до 3-х лет
- Тяжелый распространенный атопический дерматит
- • В 1,5 лет – аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, тяжелый криз
- • В 3 года спленомегалия, спленэктомия
- • В 3 г 9 мес – аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелый криз

Синдром Вискотта-Олдрича



Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)

- Гипоплазия тимуса
- Гипоплазия лимф. узлов, селезенки
- Количественная и функциональная недостаточность Т-лимфоцитов
- Снижение количества IgA, IgE, IgG2, IgM.

Синдром Луи-Бар

Клиника:

Атаксия

Телеангиэктазы

(на носу, ушах, конъюктиве) могут
появляться в возрасте от 2 до 6 лет.

Рецидивирующие инфекции

Опухолевые заболевания

Синдром Луи-Бар



Где ошибки?



12

НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ВЗРОСЛЫХ

Первичные иммунодефициты — многочисленная группа тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. Генетические дефекты иммунной системы являются причиной повышенной восприимчивости к широкому кругу инфекций, поражающих кожу, уши, легкие, кишечник и другие части тела.

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов поддерживает разработанные Европейским сообществом иммунологов и медицинскими экспертами фонда JMF рекомендации, включающие в себя основные клинические признаки, на которые должны ориентироваться врачи практического здравоохранения при постановке диагноза «Первичный иммунодефицит» и своевременно направлять больных на консультацию к клиническому иммунологу-аллергологу. Это позволит своевременно выставить диагноз и назначить адекватную терапию, что сохранит жизнь многим пациентам.

При наличии двух и более из 12 настораживающих признаков больному необходима консультация специалиста-иммунолога.

- 1 Частые гнойные отиты (не менее 3-4 раз в течение одного года)
- 2 Частые синуситы, протекающие в тяжелой форме.
- 3 Тяжелое течение бронхо-легочной патологии с частыми рецидивами.
- 4 Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
- 5 Необходимость в длительной иногда внутривенной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев и дольше).
- 6 Перенесенные не менее 2 раз глубокие инфекции, такие как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис.
- 7 Атипичное течение гематологических заболеваний.
- 8 Атипичное течение аутоиммунных заболеваний.
- 9 Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.
- 10 Рецидивирующие оппортунистические инфекции (Pneumocystis carinii и др.)
- 11 Повторные диареи.
- 12 Наличие у родственников первичных иммунодефицитов, ранних смертей от тяжелых инфекций или одного из вышеперечисленных симптомов.

ВТОРИЧНЫЕ ИД

- ВИД – клинико-иммунологический синдром.

Особенности:

- 1. нарушения иммунитета вторичны (изначально иммунная система нормально сформирована и ранее нормально функционировала)
- 2. нарушения в иммунной системе носят устойчивый и выраженный характер

Классификация ВИД:

- **По темпам развития:** острый ИД, хронический ИД.
- **По уровню нарушения:** Т-клеточный, В-клеточный, нарушение фагоцитов, нарушение системы комплемента, комбинированные дефекты.
- **По тяжести:** компенсированный (легкий), субкомпенсированный (средней степени тяжести), декомпенсированный (тяжелый)

Причины развития ВИД:

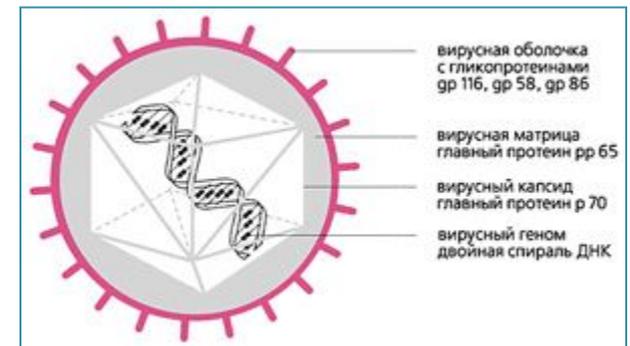
- 1. Инфекции: вирусные, бактериальные, протозойные.
- 2. Нарушения питания.
- 3. Злокачественные новообразования.
- 4. ИД после ионизирующего облучения, химиотерапии, отравлений.
- 5. Стрессовые воздействия.
- 6. Травмы.
- 7. Физиологические ИД.

ИД, вызванные цитомегаловирусом

- **Цитомегаловирус человека**
(*Cytomegalovirus hominis*, Вирус Герпеса Человека 5 типа).
Краткое название: ЦМВ, ВГЧ-5, CMV

Строение цитомегаловируса

- Сферической формы
- Геном представлен 2-нитевой ДНК
- Тип симметрии кубический (p65, p70)
- Суперкапсид gp 116, gp58, gp86

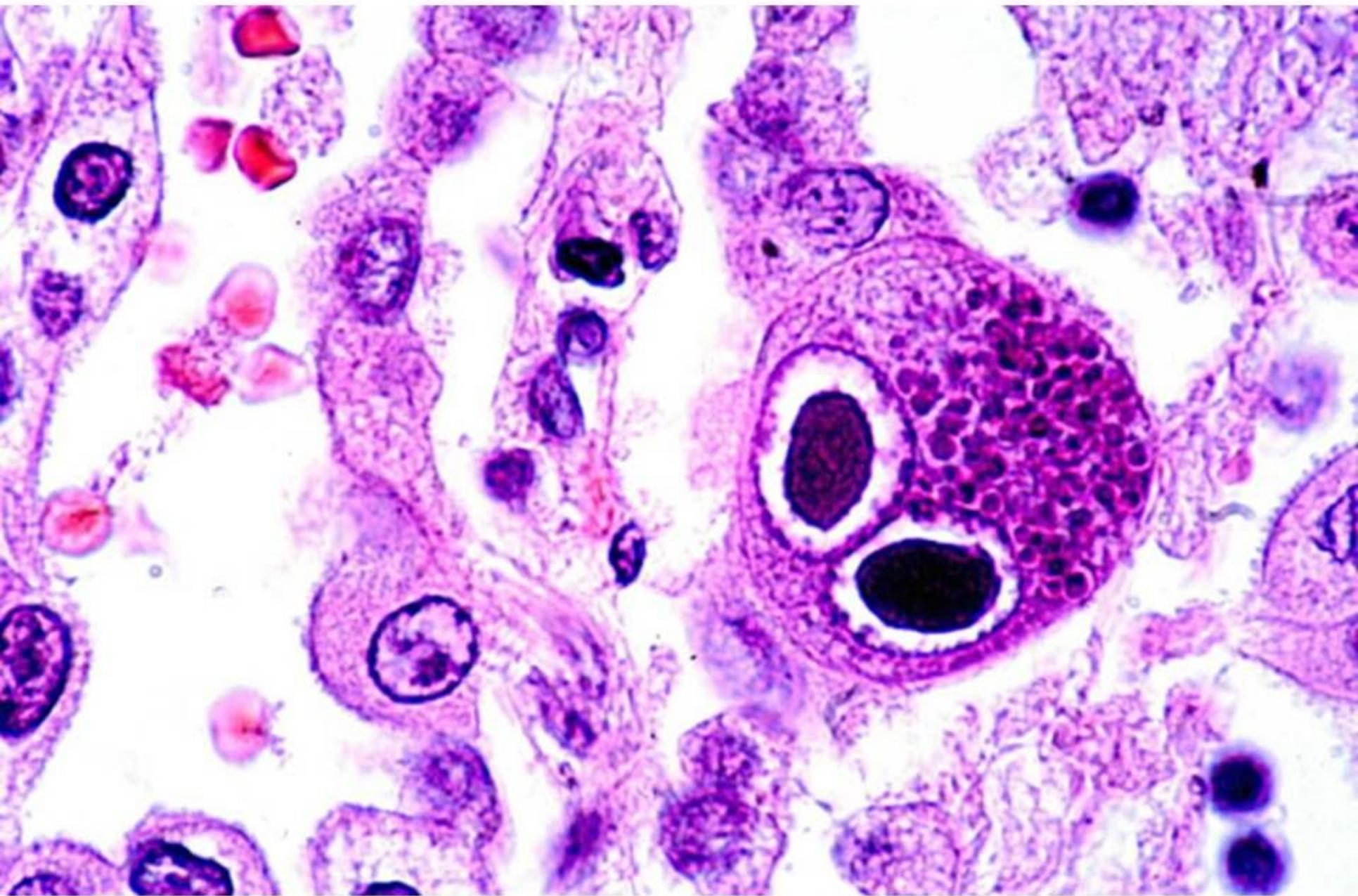


Патогенез

- Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Заражение происходит воздушно-капельным, контактным, пищевым, парентеральным, транспланцентарным путем.

Иммунопатогенез

- Репликация вируса происходит в лейкоцитах, клетках системы мононуклеарных фагоцитов.
- Процесс репликации заканчивается формированием дочерних вирусных частиц, которые после выхода из клетки взаимодействуют с рецепторами соседних клеток и, внедряясь в последние, поражают их - развивается иммунодефицит.



Клинические формы

- Скрытая форма
- Субклиническая форма
- Манифестная форма

- Со временем – нарастание ИД
состояния

Вирус Эпштейна-Барра

- **Вирус Эпштейна-Барр** (Epstein-Barr virus - EBV), так же называемый человеческим герпесвирусом вирусом 4 (Human herpesvirus 4 -(HHV- 4) это вирус из семейства герпеса

Вирус Эпштейна—Барра

- Вирус содержит ДНК; вирион состоит из капсида диаметром 120—150 нм, окруженного оболочкой, содержащей липиды.
- **Вирус Эпштейна—Барра** обладает тропизмом к В-лимфоцитам, которые обладают поверхностными рецепторами для этого вируса (рц С3b).

Патогенез

- Источник инфекции — больной человек, в том числе и больные стертыми формами болезни.
- Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной, возможна передача инфекции при переливаниях крови.

Клиника

- Скрытая инфекция в 70 и более % случаев
- Слабость, быстрая утомляемость, плохой сон, головная боль, боли в мышцах, у некоторых умеренное повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов
- В крови отмечается лейкопения, тромбоцитопения.
- Со временем нарастание ИД состояния.