

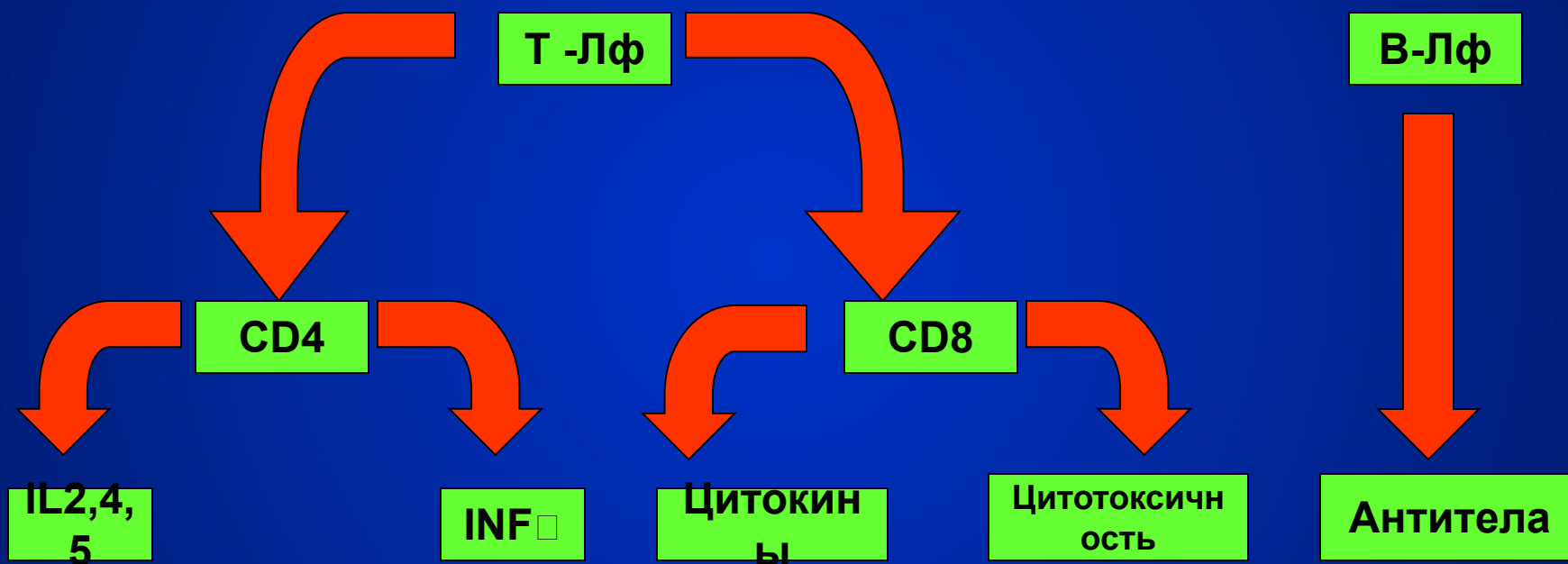
Кафедра Общей патологии КГМУ

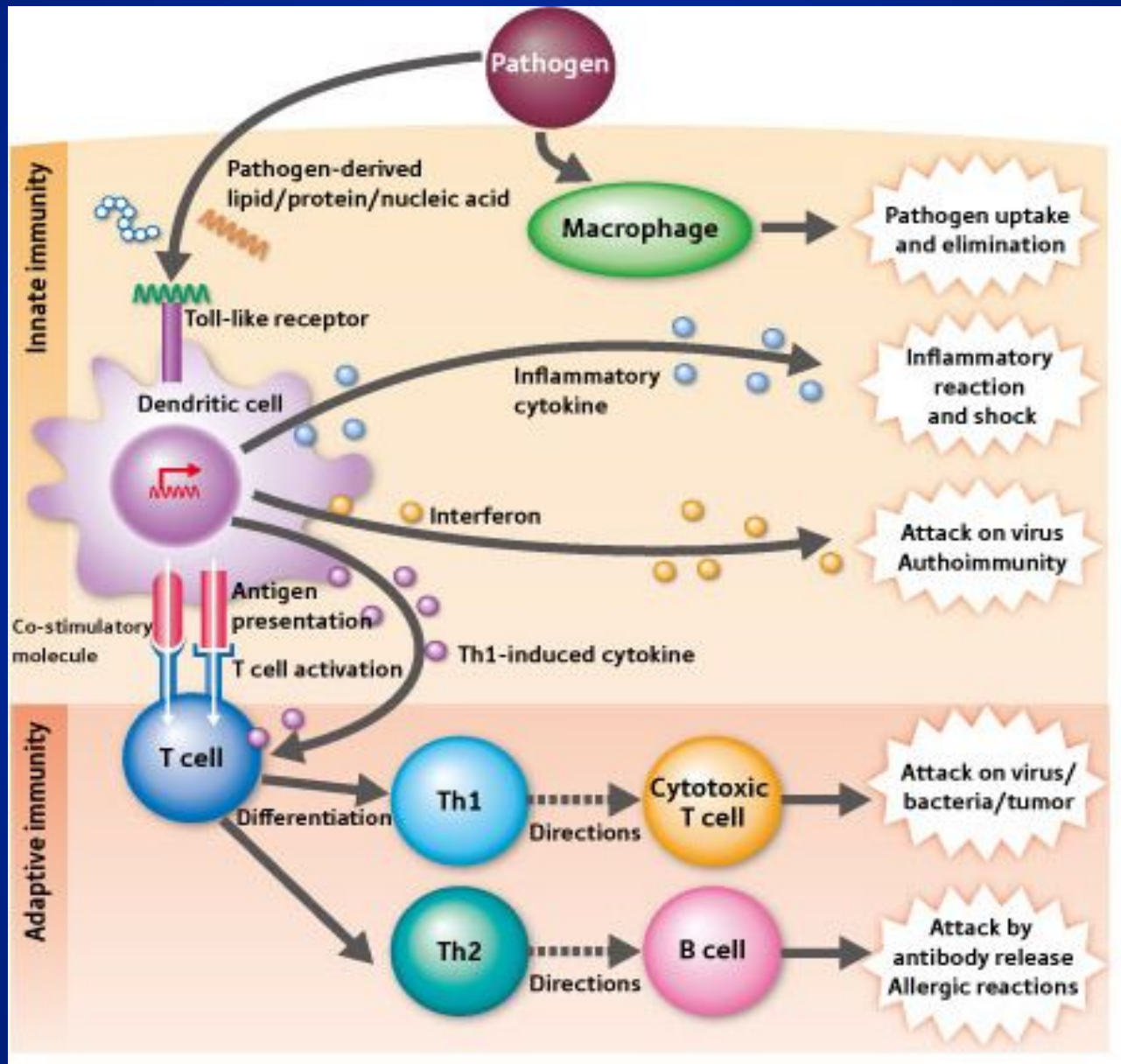
Иммунодефициты

Основные звенья иммунного ответа



Компоненты приобретенного (антиген-специфичного) иммунитета





Определение

- **Иммунодефицит** — это понижение функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Иммунодефициты делятся на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты

это врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно:

- комплемента,
- фагоцитоза,
- гуморального и клеточного иммунитета.

рецидивирующие, хронические инфекции вызываемые оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами.

Часто бывают ассоциированы с анатомическими и функциональными нарушениями других систем организма.

Особенности инфекций при первичных иммунодефицитах

- Повторные (чаще обычного) или хронические
- Мультифокальные
- Необычно протекающие
- Необычные возбудители

Сопутствующие неинфекционные синдромы:

- Грубое отставание в физическом развитии
- Гастроэнтерологические нарушения
- Гематологические расстройства
- Эндокринопатии
- Онкологические заболевания
- Аутоиммунные расстройства

Вторичные иммунодефициты

- Нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и, как принято считать, не являются результатом какого-то генетического дефекта.
- Три формы:
 - Приобретенная,
 - Индуцированная
 - Спонтанная.

Хронические, рецидивирующие, инфекционно-воспалительные процессы бронхолегочного аппарата и околоносовых придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами и часто с наличием множественной устойчивости к антибиотикам.

Актуальность проблемы

- Первичные иммунодефициты – более частое заболевание, чем это предполагается врачами
- Частота может в быть сопоставимой с частотой острого лейкоза и лимфом у детей
- ✓ Гиподиагностика

Классификация первичных иммунодефицитов.

- 1. Недостаточность гуморального звена иммунитета (50-60%)**
- 2. Недостаточность Т – клеточного звена иммунитета (5-10 %)**
- 3. Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального звена иммунитета. Синдромы тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) (20-25 %)**
- 4. Недостаточность системы комплемента (не более 2%)**
- 5. Недостаточность системы фагоцитоза (10-15%)**

Первичные иммунодефициты гуморального звена

- *Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона)*
- *Общий переменный иммунодефицит*
- *Селективный иммунодефицит (IgA, IgG)*
- *Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей*

Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой

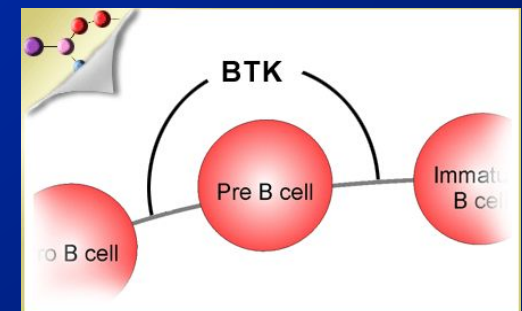
□ Впервые описана О. Брутоном (1952 г.)

клин. случай – 8 летний мальчик (частые гнойные инфекции - начиная с 4-летнего возраста 14 раз переболел пневмонией, неоднократные случаи сепсиса, вызванного одним и тем же серотипом *Pneumococcus*, отиты,

синуситы, менингиты – повторные случаи паротита (отсутствие АТ против данных патогенов в сыворотке)

Мутация гена тирозинкиназы Btk (Bruton's tyrosine kinase) приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки пре-B-клеток, что выражается в отсутствии зрелых В-Лф и плазматических клеток

□ Повышенная частота менингитов, отитов, синуситов, заболеваний дых. путей, вызванных инкапсулированными патогенами: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b, *S. aureus*, and *Neisseria meningitidis*



Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой: **Диагностика**

- Резкое снижение в плазме крови IgG, IgM и IgA;
- Содержание АГ-специфичных АТ в сыворотке резко снижено
- Значительное снижение в периферической крови зрелых В-лимфоцитов
- Количество Т-клеток в пределах нормы, их функция не нарушена

Общий переменный иммунодефицит: Диагностика

- Низкий уровень IgG (50%)
- Уровень IgM и IgA снижен в меньшей степени
- Нарушение синтеза АТ в ответ на все типы антигенов
- Количество В-клеток в норме
- Повышенная частота развития злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний

Селективный дефицит IgA:

□ Частота: 1:500

Причина: Молекулярный дефект точно не известен. Блок дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-продуцирующие плазматические клетки

Возраст проявления: ранний детский, подростковый

□ Клинические варианты

бессимптомный

повторные инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей (ОРВИ, риниты, синуситы, бронхиты), реже - пиодермии, инфекции мочевыводящих путей, энтериты

аллергические проявления (пищевая, пыльцевая аллергия)

аутоиммунные заболевания (склеродермия, витилиго, аутоиммунный тиреоидит)

Селективный дефицит IgA: Диагностика

- IgA < 5mg / л

Селективный иммунодефицит IgG:

- Распределение – IgG1 (60-70%); IgG2(20-30%); IgG3 (5-8%); IgG4 (1-3%)
- IgG 2 & 4 ---- белковые антигены
- IgG 1 и 3 ---- полисахариды антигены (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b, *Pneumococci* и *N. meningitidis*)
- Дефицит IgG1 (крайне редко); IgG2 – преимущественно у детей; IgG3 – у взрослых; IgG4 – в сочетании с IgG2

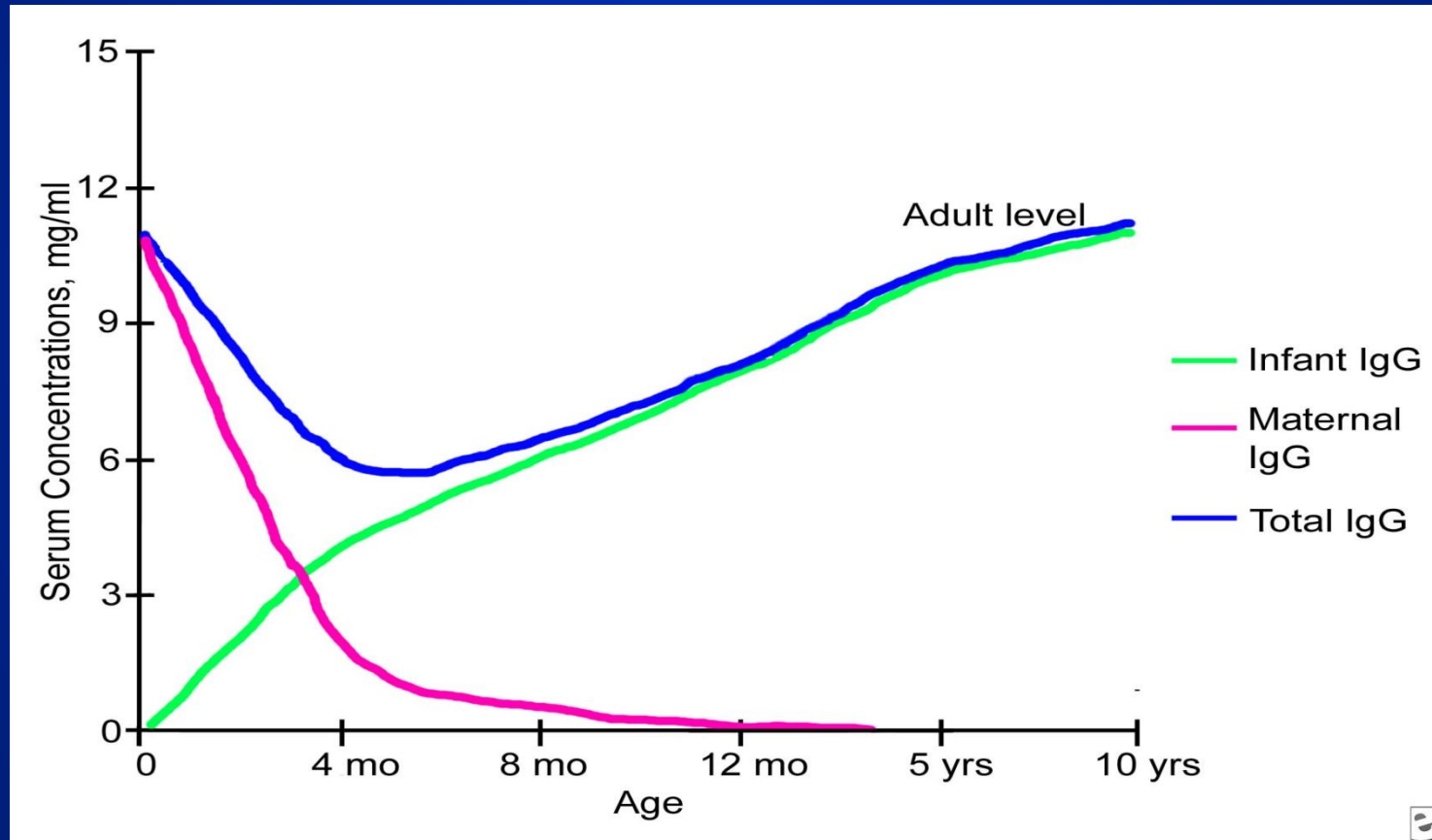
Селективный иммунодефицит IgG:

- **Дефицит IgG1** - рецидивирующие бактериальные инфекции преимущественно дыхательных путей (ринит, бронхит, пневмония). ХОБЛ. Дефицит *IgG1* часто сочетается с дефицитом *IgG3*-антител.
- **Дефицит IgG2** – инфекции (синуситы, отиты и пневмонии), возбудителями которых являются бактерии, в состав оболочки которых входят липополисахариды (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Pneumococci* и *Neisseria meningitidis*). Дефицит *IgG2* часто сочетается с дефицитом *IgA* и /или дефицитом *IgG4*.
- **Селективный дефицит IgG3** способствует развитию инфекций респираторного тракта (риниты, бронхиты, пневмонии) и синуситов. Комбинированный дефицит *IgG3* и *IgG1*-АТ - рецидивирующие инфекции, вызванных вирусом простого герпеса.

Транзиторная гипогаμμαглобулинемия у детей

- Начинается с 6 месяца жизни
- Заканчивается к 4 году
- Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, среднего уха, кожи, слизистых ЖКТ и мочеполовых путей
- Задержка созревания Т-клеток – нарушение синтеза АТ(??)

Изменения содержания IgG



Лабораторная диагностика первичных гуморальных иммунодефицитов

- Уровень антител в сыворотке
- Уровень антител на вакцинацию, проведенную ранее
- Гуморальный ответ на вакцинацию (Pneumovax)
- Уровень субклассов IgG
- Количество В-лимфоцитов

Тесты 1-го уровня оценки В-системы иммунитета

- иммуноглобулины G, A, M в сыворотке крови;
- иммуноглобулин E в сыворотке крови;
- определение процента и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19, CD20) в периферической крови.

Тесты 2-го уровня оценки В-системы иммунитета

- определение субклассов иммуноглобулинов, особенно IgG;
- уровень секреторного IgA;
- специфические АТ к некоторым антигенам (столбнячный и дифтерийный анатоксины, вирусы краснухи и полиомиелита, *Haemophilus influenzae*)
- в N – 4-х кратное ↑ после бустерной дозы .
- оценка продукции антител к полисахаридам после введения пневмококковой вакцины (Pneumovax)
- способности лимфоцитов давать пролиферативный ответ на В-(стафилококк, липополисахарид энтеробактерий) и Т-В-(митоген лаконоса экстрагируемый из корешков растения *Phytolacca americana*) митогены.

Основные возбудители инфекций при гуморальных иммунодефицитах

пиогенные внеклеточные бактерии

- стрептококки
- стафилококки
- пневмококки
- *Neisseria meningitidis*

вирусы

- энтеровирусы ЭCHO и Коксаки
- Herpes zoster

простейшие

- *Pneumocystis carinii*
- *Giardia lamblia*

Коррекция гуморальных иммунодефицитов

□ заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов или свежезамороженной плазмой с момента установления диагноза пожизненно

Схема заместительной иммунотерапии в режиме насыщения
ВВИГ 0,1-0,2 г/кг 2 р/неделю

Схема поддерживающей заместительной иммунотерапии
ВВИГ 0,1-0,2-0,4 г/кг 1 р/месяц

□ Поддержание концентрации Ig в сыворотке на уровне 800-1000 мг/л

□ противомикробная терапия инфекционных поражений (антибиотики широкого спектра действия в высоких дозах)

Первичные иммунодефициты клеточного звена

- Синдром Ди-Джорджи
- Гипер-IgM синдром

Синдром Ди-Джорджи

Частота: 1:3000 – 1:6000

Причина: мутации в 22-й хромосоме (22q10, 22q11).

Множественные аномалии дериватов 3 и 4 жаберных дуг - тимуса, лица, сердца, паращитовидных желез

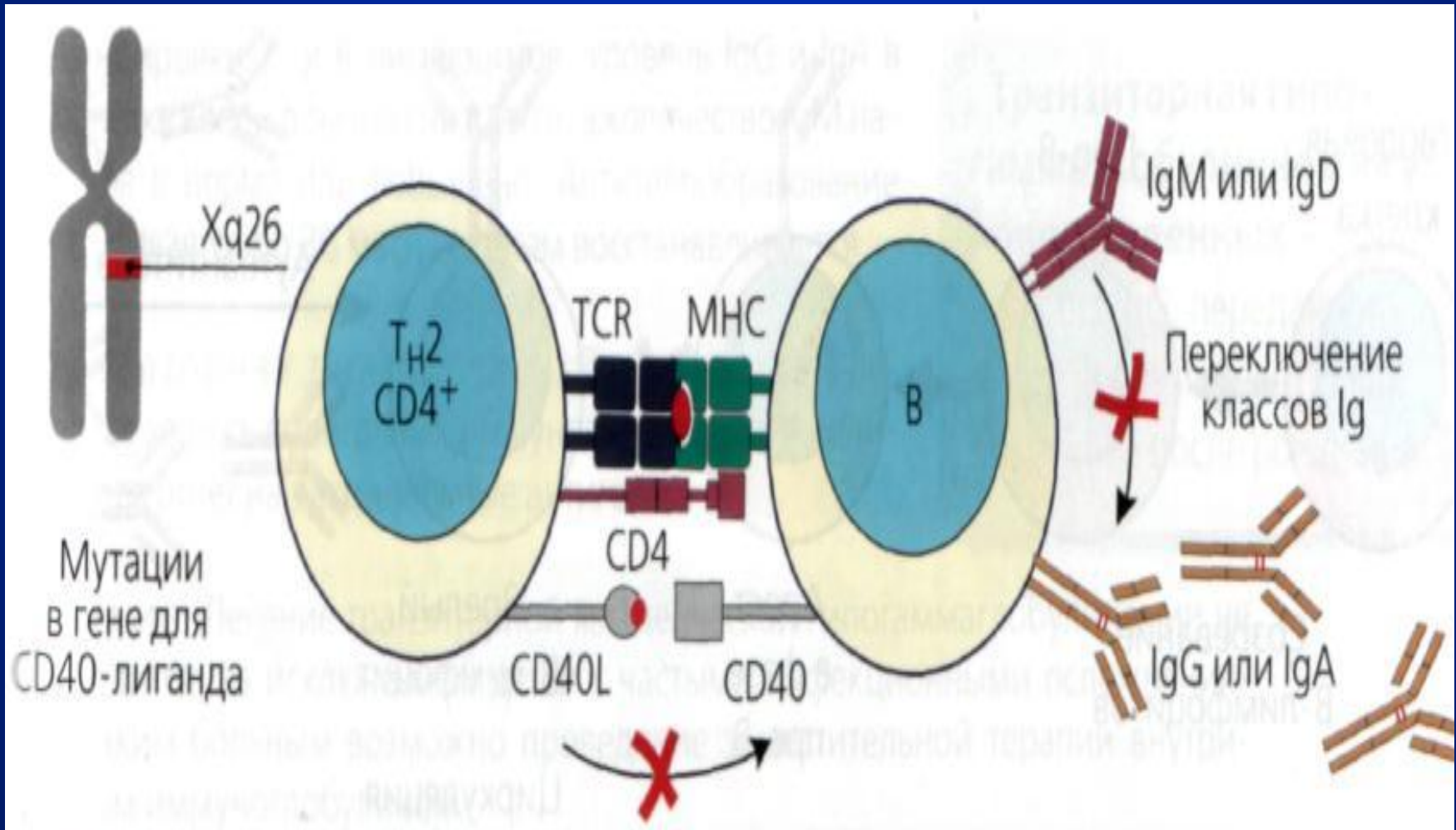
Дефекты функционирования других органов и систем:

- **Гипоплазия тимуса**
- **Гипопаратиреоз, гипокальциемия, судороги**
- Пороки развития крупных сосудов
- Умственные дефекты
- **Дефекты строения лица, волчья пасть**
- Пороки развития пищеварительного тракта
- Продолжительность жизни: летальность на 1 мес. жизни – 55%, в первые 6 мес. – 86%.



Гипер- IgM синдром:

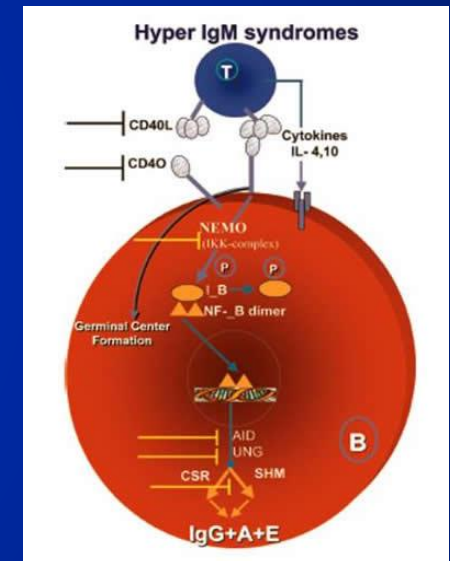
- Нарушение переключения изотипов Ig с IgM на IgG и IgA
- Причина: отсутствие CD40L на T-клетках



Гипер- IgM синдром:

□ Рецидивирующие респираторные инфекции, вызванные инкапсулированными патогенами: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b, *S. aureus*.

□ Возраст проявления – с 5-6 месяцев



□ Риск развития аутоиммунных заболеваний, высокая частота развития злокачественных новообразований

Гипер- IgM синдром: Диагностика

- Низкие значения IgG (<2,5г/л) и IgA (<0,05г/л)
- Уровень IgM в норме или повышен
- Кол-во Т- и В-лимфоцитов в норме
- Нарушение экспрессии CD40L

Тесты 1-го уровня оценки Т-системы иммунитета

- общее число лимфоцитов;
- % и абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов (CD3) и двух основных их субпопуляций: хелперов/индукторов (CD4) и киллеров/супрессоров (CD8);
- пролиферативный ответ на основные Т-митогены: фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А.

Тесты 2-го уровня для оценки Т-системы иммунитета

- продукция цитокинов (интерлейкина-2, (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α и др.);
- активационные молекулы на поверхностной мембране Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR);
- экспрессия молекул адгезии (CD11a, CD18);
- пролиферативный ответа на специфические антигены, чаще всего на дифтерийный и столбнячный анатоксины

Первичные комбинированные иммунодефициты (дефекты клеточного и гуморального звена)

- Синдром Луи-Барр (Атаксия-Телеангиэктазия)
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит

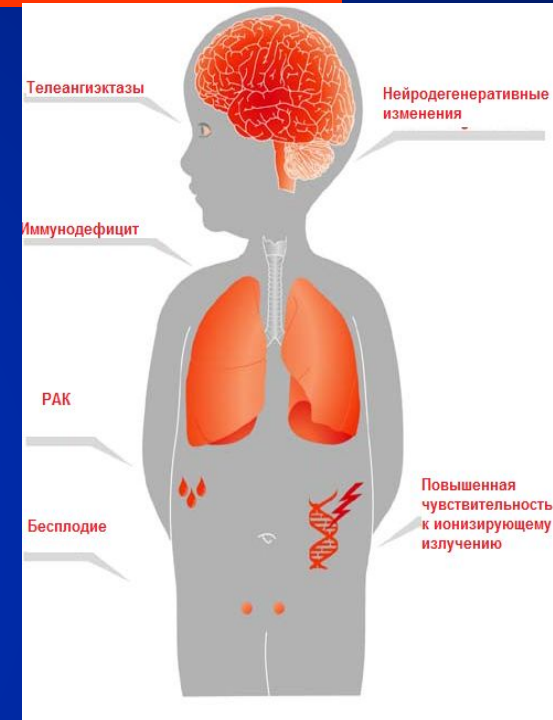
Атаксия-Телеангиэктазия

- Частота: 1:100000 – 1:1000 000
- Характер наследования: аутосомно-рецессивный
- Причина: мутации в различных хромосомах (хромосомная нестабильность):
 - нарушения функции ЦНС
 - Гипоплазия тимуса, лимфатических узлов
 - нарушение формирования Т-клеточного рецептора и синтеза иммуноглобулинов (комбинированный иммунодефицит)
 - Нарушение функции **АТМ-киназы (ataxia telangiectasia mutated protein kinase)**, участвующей в репарации повреждений ДНК.

Атаксия-Телеангиэктазия

Ключевые клинические признаки:

- прогрессирующая мозжечковая атаксия
- прогрессирующая деменция
- телеангиэктазии кожи и склер
- гипоплазия вилочковой железы, лимфоузлов, миндалин
- нарастающая дистрофия
- повторные инфекции кожи и мягких тканей, респираторного тракта и ЛОР-органов, энтероколит
- неоплазии (лимфомы, лейкоз, лимфогрануломатоз)



Ключевые иммунологические признаки

- дефицит IgA, нормальный или сниженный уровень IgG
- лимфоцитопения, прогрессирующее снижение количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности
- Продолжительность жизни до 20-30 лет



Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)

Некоторые разновидности ТКИД	Мутация в гене	Фенотип
Сцепленный с X-хромосомой (Мутации γ -цепи)	IL2R	<u>T(-) B(+) NK(-)</u>
Аутосомно-рецессивный Jak3 ADA IL-7R α -цепь CD3 δ или d ϵ RAG1/RAG2 Artemis CD45	Jak3 ADA IL7R α CD3 δ or ϵ RAG1/RAG2 ARTEMIS CD45	T(-) B(+) NK(-) <u>T(-) B (-) NK(-)</u> T(-) B(+) NK(+)

Механизм ТКИД

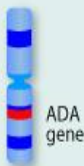


Дефект гена аденозин деаминазы (ADA) приводит к накоплению токсических продуктов (деоксиаденозина) –

- 1) нарушение синтеза ДНК
- 2) образование S-аденозилгомоцистеина

Оба вещества токсичны для незрелых лимфоцитов → фенотип

T(-) В (-) NK(-)



ADA gene

Клинические признаки тяжелого комбинированного иммунодефицита

- Начало заболевания – первые недели или месяцы жизни
- Возбудители инфекций - чаще вирусы и грибы, реже - бактерии

Типично сочетание 2-х и более признаков:

- Осложнения после вакцинации БСЖ, вплоть до диссеминированной инфекции
- Упорная диарея в возрасте 2-6 месяцев, не поддающаяся терапии
- Прекращение прибавки массы тела, нарастание дистрофии
- Кандидоз кожи и слизистых, висцеральный кандидоз
- Тяжелая пневмония
- Кожная сыпь неясной этиологии
- Тяжелые формы вирусных инфекций (герпес, цитомегалия, ветряная оспа)
- Лимфопения, гипоплазия лимфоидной ткани
- Продолжительность жизни – в среднем до 2 лет

Лабораторные признаки

- лимфопения, обусловленная отсутствием Т-лимфоцитов, резкое снижение CD3, CD4, CD8-клеток.
- резкое снижение функциональной активности Т-лимфоцитов
- снижение иммуноглобулинов. Уровень иммуноглобулинов и В-клеток может быть нормален, но отсутствует гуморальный ответ на введение АГ

Возможности коррекции Т - лимфоцитарных/комбинированных иммунодефицитов

- Прогноз при ТКИД – неблагоприятный. Смерть в первые 2 года жизни.

Лечение:

- помещение ребенка в “безмикробную” среду (стерильная палата с ламинарным током воздуха)
- противомикробная терапия широкого спектра (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, антипротозойная)
- заместительная терапия недостаточности антител - иммуноглобулин в/в, коррекция обменных нарушений с помощью парентерального питания
- трансплантация костного мозга в первые 3 мес. жизни
- генотерапия
- запрещена вакцинация живыми вакцинами

Дефекты системы фагоцитоза

Недостаточность фагоцитов может быть обусловлена нарушением процессов 1)

пролиферации,

2) дифференцировки,

3) хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов
и

4) собственно процесса фагоцитоза.

Недостаточность системы фагоцитоза

- Дефект адгезии лейкоцитов
- Синдром “ленивых лейкоцитов”
- Хроническая гранулематозная болезнь
- Синдром Чедиака-Хигаси (дефект хемотаксиса)
- Нейтропении (синдром Костманна, циклическая нейтропения)

Клинические признаки дефектов фагоцитоза

- Манифестируют с первых недель, месяцев жизни
- Эпизоды длительной лихорадки
- Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки различной локализации (омфалит, абсцессы, флегмоны)
- Рецидивирующие гнойные инфекции: стоматит, лимфаденит, синусит, пневмония

Основные возбудители инфекций при дефектах фагоцитарного звена

Грамотрицательные кишечные и пиогенные бактерии:

Staphylococcus

- *Pseudomonas*
- *Klebsiella*
- *E. Coli*
- *Salmonella sp.*
- *Haemophilus influenzae*
- *Serratia, Burkholderia, Nocardia* - редко

• Грибы:

Candida

Aspergillus sp

Mucor mycosis

Cryptococcus

Простейшие:

Pneumocystis

Хроническая гранулематозная болезнь

Частота: 1:200 000 – 1:500 000

Характер наследования: X-сцепленный или аутосомно-рецессивный

Причина: Нарушение синтеза активных форм кислорода, нарушение переваривающей активности нейтрофилов.

Проявляется с 1-х недель, месяцев жизни

Абсцессы кожи, подкожной клетчатки (абсцессы, фурункулезы, парапроктит) и гнойные лимфадениты

Вследствие гематогенного распространения инфекции могут поражаться другие органы: легкие, печень, кости, почки и головной мозг

- Аспергиллез легких, туберкулез легких
- **50% больных погибает до 30 лет**

Дефицит молекул адгезии лейкоцитов

- обусловлен дефектом молекул **интегринов** и **селектинов** → нарушение хемотаксиса лейкоцитов, их адгезии к эндотелию сосудов, подавление роллинга (перекатывание лейкоцитов на активированном эндотелии сосудов) и миграции лейкоцитов в очаг воспаления → диссеминация бактерий.

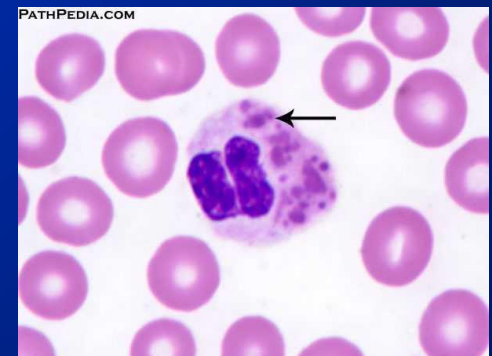
Синдром Чедиака-Хигаси

Характер наследования: аутосомно-рецессивный

Причина: нарушение хемотаксиса, дегрануляции, дефектом лизосомальных мембран и замедлением внутриклеточного киллинга бактерий



- Снижение резистентности организма к гнойной инфекции
- Полный или частичный альбинизм
- Фотофобия
- Гипергидроз
- гепатоспленомегалия



Дефект хемотаксиса синдром «ленивых лейкоцитов»

- Комбинированный дефект спонтанной миграции и хемотаксиса фагоцитов, сопровождается тяжелой нейтропенией. Нарушение выхода лейкоцитов из костного мозга.
- Клинически проявляется у детей в виде тяжелых повторных инфекций, особенно в виде микроабсцессов.

Коррекция дефектов фагоцитоза

- Профилактические курсы антибактериальной терапии, противогрибковой терапии
- Препараты ИФН- γ (усиление хемотаксиса, фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитов)
- Иммуноглобулин для в/в введения
- Трансплантация костного мозга
- Генотерапия

Тесты 1-го уровня оценки фагоцитоза

- абсолютное число нейтрофилов и моноцитов;
- интенсивность поглощения микробов нейтрофилами и моноцитами;
- способность фагоцитов к лизису микроорганизмов.

Тесты 2-го уровня оценки фагоцитоза :

- интенсивность хемотаксиса фагоцитов;
- экспрессия молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18) на нейтрофилах.

Дефицит системы комплемента

Нарушение нейтрализации микробов и выведения из циркулирующей крови иммунных комплексов.

Возбудители:

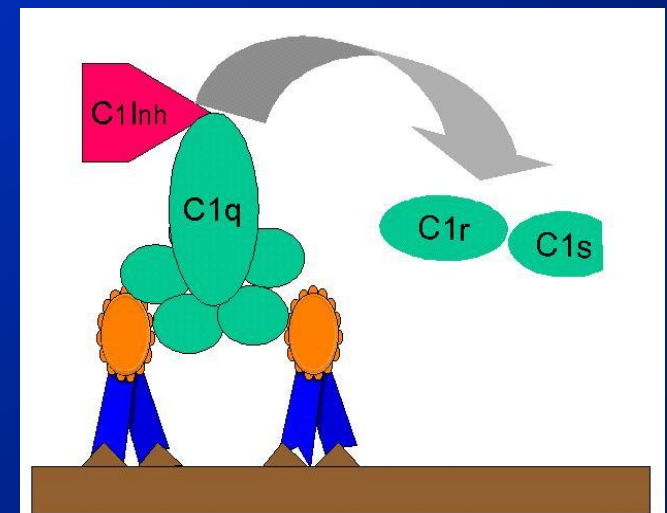
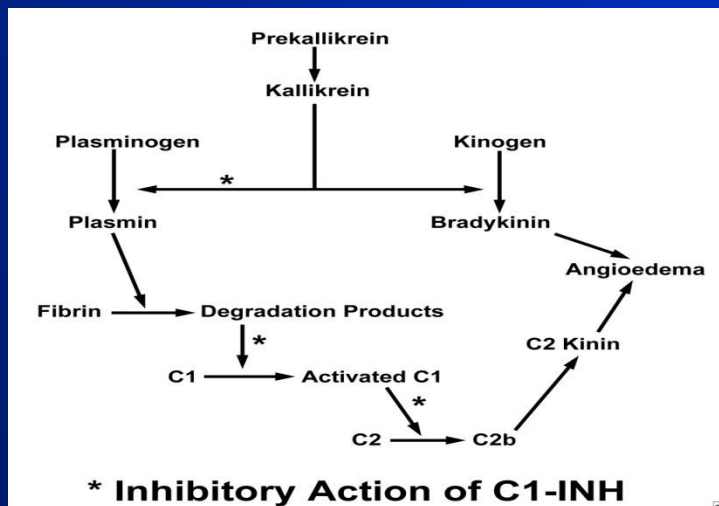
- Пневмококки
- Псевдомонады
- Протей
- Нейссерии

Клинические проявления

- Дефицит C1, C2, C4 – развиваются иммунокомплексные синдромы (СКВ-подобные заболевания, гломерулонефриты, хронические васкулиты) (нарушение элиминации ИК)
- Дефицит C3-компонента- повторные бактериальные инфекции, особенно вызываемые инкапсулированными бактериями (стрептококки, менингококки, гемофильная палочка) (ослабление опсонизации –C3b)
- Дефицит C6, C7, C8, C9 - инфекции, вызываемые нейссериями, менингококками, гонококками и протекающие в виде септицемии, менингитов, артритов. (нарушение образования МАК)
- Дефицит C1-ингибитора проявляется рецидивирующими отеками Квинке любой локализации (наследственный ангионевротический отек)

Наследственный ангионевротический отек (НАО)

- Тип 1 – отсутствие C1 ингибитора (количественный дефицит)
- Тип 2 – C1 ингибитор есть, но неактивен (структурный дефект).
- Отсутствие контроля за каскадом активации белков системы комплемента
- Бесконтрольная активация системы комплемента по классическому пути приводит к гиперпродукции вазодилататоров



Наследственный ангионевротический отек (НАО)

- **Особенности О.:** бледный, очень плотный, имеющий четкую границу со здоровой кожей, захватывающий от 3-4 см в диаметре до больших участков; без гиперемии (**«холодные О.»**), с чувством «напряжения», «распирания тканей». Характерны болезненные О. лица, туловища, конечностей, нередко одной и той же локализации (**«циклические О.»**). При надавливании на О. ямки не остается.
- **Четкая связь О.** кожи и/или слизистых оболочек, абдоминалгий (А.) с **триггерами:** механической травмой, интенсивность которой может быть самой разной — от легкого сдавления одеждой или легкого ушиба и до перелома кости (в том числе спортивные и производственные травмы); возникновение О. после экстракции зуба, хирургических операций, диагностических манипуляций инвазивного характера.
- Возникновение О. кожи и/или слизистых оболочек и А. при интенсивной физической нагрузке, охлаждении, психоэмоциональной перегрузке, на фоне инфекционных заболеваний, менструаций (часто дебют в подростковом возрасте), приеме пероральных контрацептивов, во время беременности.



Наследственный ангионевротический отек (НАО)

- Диагностика и принципы терапии:
- Качественный или количественный дефицит С1-ингибитора в момент приступа О. и/или А.
- Снижение С4-, С2-, С1-компонентов комплемента в периферической крови. При снижении С8, С9 возможно более тяжелое течение.
- Периферическая эозинофилия, ↑ общего IgE, положительные скарификационные (или прик-) аллергопробы с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми и пищевыми аллергенами не выявляются (возможно редкое сочетание атопии и НАО).
- В/в введение очищенного С1-ингибитора, нативной плазмы,
- Ингибиторов фибринолиза (ε-аминокапроновая кислота)
- Андрогены (даназол, станазол, метилтестостерон).
- Антагонист рецепторов брадикинина (фиразир), ингибитор каллекреина (калбитор)
- Антигистаминные препараты, ГКС и пр. неэффективны.

ПРИЗНАКИ ИММУНОДЕФИЦИТОВ И ИХ ДИАГНОСТИКА

Первичные иммунодефицитные состояния: 10 настораживающих признаков

- Частые заболевания отитом (не < 6-8 раз в течение 1 года), в первые 2-3 года жизни может развиться до 6 эпизодов среднего отита и 2 гастроэнтерита в год.
- Тяжелые подтвержденные синуситы (не < 4-6 раз в течение 1 года)
- Более двух подтвержденных пневмоний
- Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- Частые инфекции в сочетании с аномалиями строения лица, скелета, сердца, кишечника и нарушениями пигментации волос
- Не менее двух глубоких инфекций (менингит, остеомиелит, сепсис)
- Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи, хроническая кожная сыпь в возрасте в 1 год жизни
- Отставание грудного ребенка в росте и массе
- Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес или более)
- Инфекции текут необычно долго и часто рецидивируют

Какие анализы должен в первую очередь назначить врач при первичном обследовании больного с подозрением на иммунодефицит ?

1. Общий анализ крови с подсчетом формулы крови и тромбоцитов
2. Определение содержания в крови иммуноглобулинов
3. Рентгенография органов грудной полости с возможной визуализацией вилочковой железы
4. Определение CD3, CD4, CD8, CD11, CD56
5. Проведение кожных проб (обнаруживается анергия)
6. Подсчет нейтрофилов и флоуцитометрический анализ (при дефиците фагоцитов)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!