

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России
Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния

д.м.н., проф. Собко Елена Альбертовна

Красноярск, 2020

План лекции

1. Актуальность темы
2. Формирование иммунной системы
3. Классификация болезней иммунной системы
4. Первичные иммунодефициты
5. Вторичные иммунодефициты
6. Иммунодиагностика заболеваний иммунной системы

Актуальность темы

- Среди детского и взрослого населения Российской Федерации отмечается широкая распространённость и постоянный рост иммунодефицитных состояний ассоциированных с развитием инфекционных, аутоиммунных, аллергических и опухолевых заболеваний

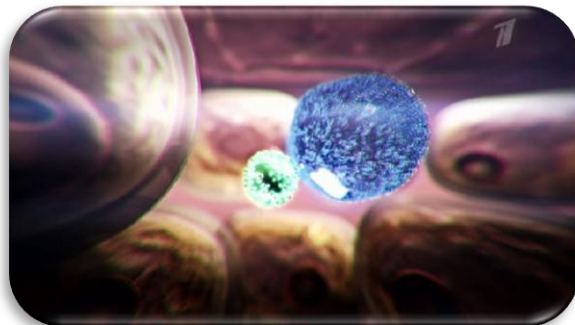
Иммунодефицитные состояния (ИД)

- Возникают в результате выпадения или недостаточности функции одного или нескольких элементов иммунной системы.
- Причинами заболеваний, обусловленных специфической иммунной недостаточностью, служат нарушения функций Т- или В-лимфоцитов – основы приобретенного иммунитета.
- Неспецифические иммунодефициты связаны с нарушениями в таких элементах иммунной системы, как комплемент, фагоциты, белки острой фазы воспаления.

Иммунодефицитные состояния (ИД)

Классификация

1. Физиологические иммунодефициты (новорожденность, беременность, старость).
2. Первичные (врожденные), как правило, наследственные, но могут возникнуть и вследствие дефектов, возникших в эмбриональный период.
3. Вторичные – вследствие эндогенных факторов (болезни) или экзогенных (радиация и др.)



Иммунодефицит раннего постнатального периода



Онтогенез

- HLA-антигены у эмбриона появляются через 96 ч после оплодотворения (8 клеточных делений)
- 5-6 неделя – миграция стволовой клетки в желточный мешочек, печень, там определяются все форменные элементы крови, даже Т-лимфоциты, хотя тимуса еще нет, но эпителий закладки тимуса уже секретирует активные тимические факторы
- 7-8 недель – тимус заселяется Т-лимфоцитами
- 10-12 неделя лимфоциты проявляют способность к адгезии, реакции бластной трансформации на ФГА и реакции трансплантат против хозяина (только на ксенотрансплантаты)
- 11-12 неделя – заселяется селезенка и костный мозг, органы, где уже в значимых количествах появляется В-лимфоциты

Онтогенез

- **12-16** неделя начинают синтезироваться фетальные антигены α (АФП), α_2 , γ , β -протеин и др., примерно 10 антигенов (раково-эмбриональные антигены), оказывающие супрессивное действие на иммунитет матери
- **С 16-20** недели – количественное соотношение Т и В клеток в органах иммунной системы в целом соответствует таковому у взрослых: в тимусе – Т-85%, В-1,5%, в лимфатических узлах – Т-50-60%, В-1-10%, в селезенке – Т-10%, В-35%, в костном мозге – Т-2%, В-20%. Однако до момента рождения из тимуса выселяются лишь $\gamma\delta^+$ -клетки с ограниченной способностью к распознаванию антигена
- **С 20** недели – на инфицирование плод отвечает образованием плазматических клеток и выработкой антител классов IgM, IgD, IgG и IgA
- **36-40** неделя – в периферической крови $3-6 \cdot 10^9$ /л лейкоцитов

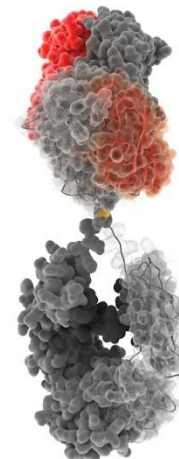
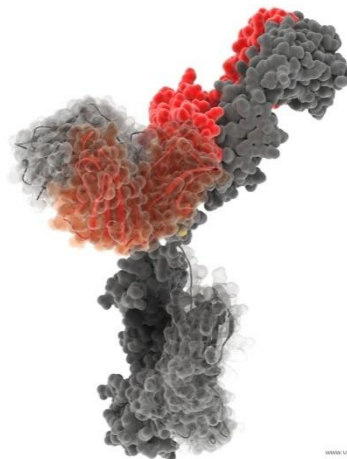
75 Формирование иммунной системы



После рождения на протяжении нескольких недель периферия иммунной системы заселяется $\alpha\beta^+$ -клетками.

- В течение периода колонизации лимфоидных органов Т-лимфоцитами функция тимусзависимого звена иммунной системы остается сниженной. Это проявляется:
 - снижением реакции ГЗТ (появляются на последних стадиях эмбриогенеза и достигают полного развития только к 1 году),
 - слабостью ответа Т-клеток на митогены и антигены, лишь ответ на антигены гистосовместимости (гомотрансплантаты) формируется рано, к моменту рождения,
 - низкой выработкой цитокинов. Недостаточность продукции интерферона приводит к снижению функции макрофагов, низкая секреторная активность Th2-клеток и слабая экспрессия CD40, приводит к недостаточности синтеза антител.

Динамика становления продукции иммуноглобулинов



Иммуноглобулин А (IgA)

- Сывороточный уровень IgA у новорожденного – 0,002-0,02 г/л, начинает синтезироваться в заметных количествах с 3-6 месяцев, но в период кормления грудью, поступает с молоком матери, защищает, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и частично всасывается в неизменном виде.
- Секреторный компонент начинает синтезироваться через неделю после рождения и достигает дефинитивных значений только к 10-11 годам.

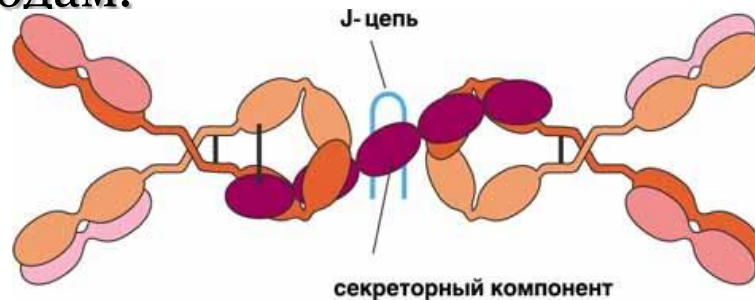
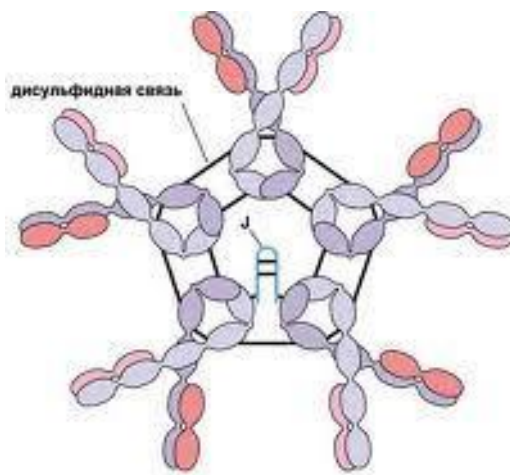


Рис. 5. Структура молекулы sIgA.

На рисунке продемонстрировано, что димерная молекула sIgA состоит из двух мономеров, гомологичных по структуре молекуле IgG и соединенных между собой J-цепью. Особенностью молекулы sIgA является наличие секреторного компонента (обозначен сиреневым цветом), защищающего от энзиматического расщепления

Иммуноглобулин М (IgM)

- В организме плода в заметных количествах образуется лишь IgM (с 11-13 недели беременности), преимущественно выступает в качестве групповых факторов - агглютининов.
- К рождению 0,1 - 0,2 г/л. Если выше – возможно внутриутробное инфицирование. Синтез IgM достигает уровня взрослых на втором году жизни.

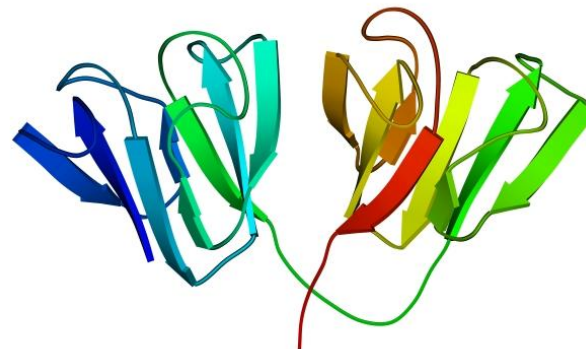


Иммуноглобулин G (IgG)

- IgG (все субклассы) появляются в крови плода на 10-12 неделе.
- Он поступает из организма матери через плаценту посредством процесса Fc-зависимого транспорта.
- Первый пик содержания IgG приходится на момент рождения (уровень как у взрослого).
- Время полужизни молекул IgG в циркуляции составляет примерно 20—23 дня, поэтому уровень материнского IgG к 2-м месяцам снижается вдвое, к 6 – практически исчезает. Собственный синтез IgG начинается примерно с 3 месяцев, но «взрослого» уровня он достигает лишь к 3—6 годам.

Иммуноглобулин E (IgE)

- Способность к образованию IgE, плод приобретает на 11-12 неделе, к рождению концентрация достигает 10-200 мкг/л.
- После рождения уровень медленно растет (у здоровых), достигая пика к 6-15 годам, затем постепенно снижается до «взрослого» содержания – менее 300 мкг/л.
- Период полувыведения IgE из кровотока 2-3 суток, в тканях длительность его полужизни 8-14 суток.



Динамика становления продукции иммуноглобулинов

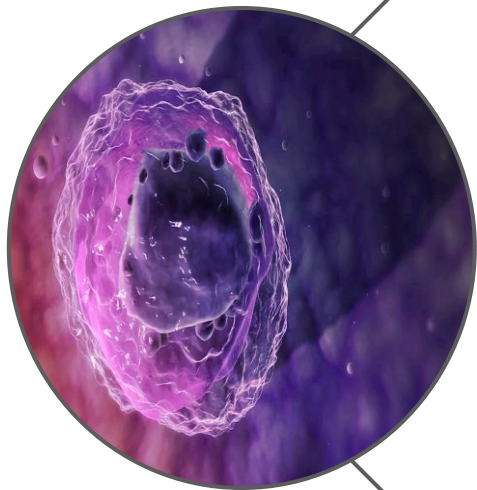
- В возрасте 3-6 месяцев выраженность гуморального дефицита достигает максимума, так как исчерпываются запасы материнских IgG, а собственные IgG только начинают синтезироваться. Особенно это выражено у недоношенных.
- В годовалом возрасте суммарный синтез иммуноглобулинов составляет примерно 60% от количества у взрослого (IgG – 80%, IgM – 75%, IgA – 20%).
- После года спектр гуморального дефицита сужается, но полностью дефицит ликвидируется только к 10 годам.



Классификация болезней иммунной системы

1. Болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы - иммунодефициты: первичные, вторичные
2. Болезни, обусловленные избыточным реагированием иммунной системы: аутоиммунные, аллергические
3. Инфекции иммунной системы с непосредственной локализацией вируса в лимфоцитах: ВИЧ-инфекция, мононуклеоз и др.
4. Опухоли иммунной системы: лимфогранулематоз, лимфомы, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома
5. Болезни иммунных комплексов

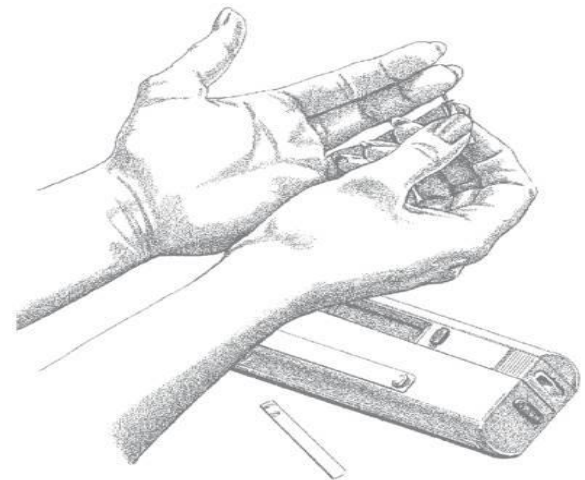
Иммунодефицит



Снижение количественных показателей и/или функциональной активности основных компонентов иммунной системы, приводящее к нарушению защиты организма от патогенных микроорганизмов и проявляющееся повышенной инфекционной заболеваемостью

Иммунодефициты (ИДС)

- У людей, страдающих иммунодефицитом, отмечается высокая частота образования злокачественных опухолей и аутоантител (последнее может сопровождаться аутоиммунными заболеваниями).
- Это обусловлено нарушением регуляции активности Т-клеток или неспособностью организма справиться с основными вирусными заболеваниями.



Иммунодефицитные состояния

Снижение функциональной активности основных компонентов иммунитета, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных агентов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости



Индукцированные

1. При наличии конкретной причины: рентгеновское облучение, действие кортикостероидов, цитостатиков, травм, хирургических вмешательств
2. Развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек, печени, злокачественные новообразования и др.)

Транзиторные – устраняются при ликвидации причины

Первичные иммунодефициты

- Наследственные заболевания, обусловленные дефектами генов, контролирующими иммунный ответ
- ПИД – заболевания, разнообразные по характеру и выраженности иммунных дефектов, клинических проявлений и молекулярных нарушений

Классификация

(в зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта)

- **гуморальные или антительные** — с преимущественным поражением системы В-лимфоцитов)
 - X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)
 - Гипер-IgM синдром
 - X-сцепленная
 - аутосомно-рецессивная
 - делеция генов тяжелых цепей иммуноглобулинов
 - дефицит κ-цепей
 - селективный дефицит субклассов IgG с или без дефицита IgA
 - дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов
 - общая переменная иммунная недостаточность
 - дефицит IgA
- **ТКИД**
 - синдром Ди-Джоржи
 - первичный дефицит CD4 клеток
 - дефицит CD7 T-клеток
 - дефицит ИЛ-2
 - множественная недостаточность цитокинов
 - дефект передачи сигнала

Классификация

(в зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта)

- **ТКИД:**
 - синдром Вискотта-Олдрича
 - атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)
 - тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
 - X-сцепленная с полом
 - аутосомно-рецессивная
 - дефицит аденозиндезаминазы
 - дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы
 - дефицит молекул II класса МНС (синдром лысых лимфоцитов)
 - ретикулярная дизгенезия
 - дефицит CD3 γ или CD3 ϵ
 - дефицит CD8 лимфоцитов
- **недостаточность системы комплемента**

Классификация

(в зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта)

- **дефекты фагоцитоза**
 - наследственные нейтропении
 - инфантильный летальный агранулоцитоз (болезнь Костмана)
 - циклическая нейтропения
 - семейная доброкачественная нейтропения
 - дефекты фагоцитарной функции
 - хроническая гранулематозная болезнь
 - X-сцепленная
 - аутосомно-рецессивная
 - дефицит адгезии лимфоцитов I типа
 - дефицит адгезии лейкоцитов 2 типа
 - дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы нейтрофилов
 - дефицит миелопероксидазы
 - дефицит вторичных гранул
 - синдром Швахмана

Классификация (по механизмам развития)

- Преимущественно гуморальные или **В**-клеточные ПИД
- Комбинированные ПИД (при всех **Т**-клеточных иммунодефицитах есть нарушение функции В клеток)
- ПИД, обусловленные дефектами **фагоцитоза**
- ПИД, обусловленные дефектами в **системе комплемента**

Клинические проявления

- Синдром септицемии, септикопиемии
 - Гнойные поражения кожи, менингиты, артриты, остеомиелит
- Синдром рецидивирующих отитов, бронхитов, пневмоний, инфекций мочевыводящих путей
- Желудочно-кишечный синдром
 - Хронический дисбактериоз, энтерит, колит, нарушения всасывания (мальабсорбция)
- Кожно-висцеральный синдром
 - Генерализованный кандидоз

Предварительный диагноз врожденных иммунодефицитов

АНАМНЕЗ

- неясные случаи смерти новорожденных и грудных детей в этой семье
- наличие кровнородственных браков
- аборты
- наличие в семье ряда заболеваний: аллергия, коллагенозы (СКВ, РА), эндокринопатии (сахарный диабет, Аддисонова болезнь), заболевания крови (аутоиммунная гемолитическая анемия), злокачественные опухоли (лимфома, саркома, болезнь Ходжкина)
- продолжительность, повторяемость, тяжесть и локализация перенесенных ребенком инфекций
- необычные реакции на прививки живыми вакцинами

Предварительный диагноз врожденных иммунодефицитов

КЛИНИКА

- неравномерные, необъяснимые подъемы температуры, склонность к тяжелым инфекциям, причем заболевания скоро переходят в хронические формы
- молочница полости рта и глотки, почти не поддающиеся терапии
- патогномоничные симптомы (телеангиэктазы, атаксия, гранулемы, гипопигментация и т.п.)
- характерная триада поражений: гнойный отит, синусит, бронхит; нередко сепсис

Основные причины первичных гуморальных иммунодефицитов у детей

Возраст

- До 4-х лет
- 4-15 лет

Дети

Транзиторная агаммаглобулинемия новорожденных;
Агаммаглобулинемия, сцепленная с X хромосомой с дефицитом В-клеток
Гипер-IgM

Вариабельные иммунодефициты; Гипер-IgM синдром; Селективные иммунодефициты

ПИД гуморального звена (особенности)

- Начало заболевания в возрасте от 4-х месяцев до 2-х лет
- Основные клинические проявления – частые бактериальные инфекции
- Лабораторные показатели играют основную роль в постановке диагноза. В большинстве случаев выявляют снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов
- Дефекты в синтезе антител могут затрагивать как отдельные изотипы иммуноглобулинов, так и нескольких типов иммуноглобулинов
- Отсутствие зрелых В-лимфоцитов – патогномоничный признак агаммаглобулинемии, сцепленной с X- хромосомой
- Выявление генетической мутации – окончательное подтверждение ПИД

Различные группы ПИД имеют характерный набор клинико-anamнестических признаков позволяющих заподозрить ту или иную их группу

Преобладающий В-клеточный иммунодефицит

1. Начало после исчезновения материнских Ig;
2. Повторные респираторные инфекционные заболевания вызванные микоплазмами, бактериальной флорой;
3. Поражения органов пищеварения (Хронические энтеровирусные гастроэнтериты);
4. Костно-мышечные поражения: артриты и др.
5. Поражения ЦНС: менингоэнцефалиты вызванные энтеровирусами
6. Другие признаки: лимфаденопатия, нейтропения, лимфома, анемия, тимома и др.
7. Рекуррентные бактериальные синопульмонарные инфекции (*H.influenzae*, *S. pneumonia*);
8. Хронический лямблиоз;
9. Сепсис.

X-сцепленная агаммаглобулинемия (D. 80.0)

Иммунологические критерии

- количество В-клеток ($CD19+$ или $CD20+$) $< 2\%$;
- сывороточные иммуноглобулины $Ig < 0,2$ г/л, $IgA < 0,02$ г/л, $IgM < 0,02$ г/л
- отсутствие изогемагглютининов;
- отсутствующий ответ на иммунизацию белковыми и сахаридными антигенами;
- функция Т-клеток, фагоцитов, комплемента - нормальная.

Подтверждающие критерии

- отсутствие В-клеточной тирозинкиназы;
- мутации гена В-клеточной тирозинкиназы.

Агамма (гипогамма) глобулинемия (болезнь Брутона)

- Отсутствие зрелых В-клеток (мутация гена цитоплазматической тирозинкиназы, участвующего в созревании В-лимфоцитов)
- Низкий уровень иммуноглобулинов
- Только для мальчиков – рецессивный тип наследования X – хромосомы(1 : 1000000), проявляется с 7 – 8 месяцев
- **Клиника:**
 - Рецидивирующие гнойные инфекции придаточных пазух носа, среднего уха, кожи
 - Пневмония – 40% аллергические реакции на а/б, атопические дерматиты, экзема, бронхиальная астма
 - Менингит
- **При общем осмотре:** гладкие миндалины, мелкие лимфоузлы, нет адекватного ответа на инфекцию, уменьшена селезёнка
- **Иммунограмма:**
 - Низкий уровень иммуноглобулинов всех классов
 - Отсутствие зрелых В-клеток в периферической крови
 - Сохранная функция Т-лимфоцитов
- **Лечение:** заместительная терапия препаратами в/в иммуноглобулинов

X-сцепленная агаммаглобулинемия(D. 80.0)

Лечение

1. ВВИГ: 2 раза в неделю в дозе 0,1-0,2 г/кг веса больного в месячной дозе до 1,2 г/кг веса больного. Затем 0,1-0,2 г/кг 1 раз в месяц пожизненно.
2. Поддерживающая антибактериальная терапия при наличии частых рецидивов хронических очагов инфекции независимо от проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов - непрерывные курсы антибиотиков широкого спектра действия. Препаратом выбора является триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол) ежедневно постоянно, тобрамицин и т.д. Коррекция дозы проводится индивидуально в зависимости от проявлений инфекционного синдрома. Альтернативные препараты: полусинтетические пенициллины, пенициллины пролонгированного действия, цефалоспорины, макролиды.

Профилактика:

- Выявление дефектных генов у женщин-носительниц. Пренатальное обследование у плодов мужского пола выявляют наличие В-лимфоцитов и дефектных генов.

Осложнения

- Хронические инфекции
- Энтеровирусные инфекции центральной нервной системы
- Увеличение частоты развития аутоиммунных заболеваний
- Инфекции кожи
- Пациенты имеют повышенный риск развития лимфомы

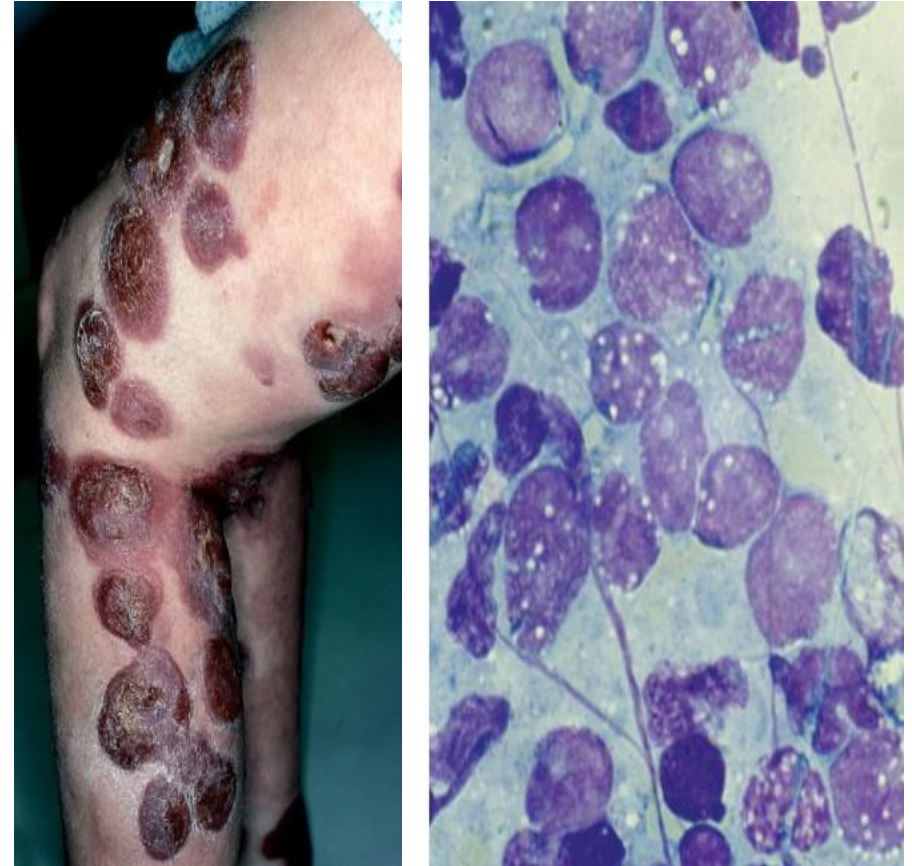


Рис. Лимфобластная лимфома

Избирательный дефицит IgA(D80.2)

- Частота: 16400-1:1000 у европейцев.

Диагностические критерии:

А) Клинические:

- повышенная частота инфекций верхних дыхательных путей;
- аллергические аутоиммунные, заболевания;
- часть пациентов бессимптомна.

Б) Иммунологические:

- снижение уровня сывороточного IgA менее 0,05-0,07г/л при нормальном количестве сывороточных IgG и IgM.

Избирательный дефицит IgA(D80.2)

Лечение

1. лечение сопутствующей патологии - по протоколам лечения;
2. расширение показаний к назначению антибактериальной терапии, при необходимости поддерживающая антибактериальная терапия;
3. прививки по календарю, дополнительная вакцинация: против пневмококка, против H.
4. influenzae b, гриппа;
5. противопоказано введение препаратов крови, при необходимости по жизненным показаниям введение отмытых эритроцитов.

Профилактика:

1. Чаще не разработана. Осторожное использование лекарственных препаратов (солей золота, сульфасалазина, каптоприла и др.).

Различные группы ПИД имеют характерный набор клинико-anamнестических признаков позволяющих заподозрить ту или иную их группу

Первичные комбинированные иммунодефициты с преимущественным дефектом Т-лимфоцитов

1. Раннее начало, отставание в развитии;
2. Кандидоз полости рта;
3. Кожные высыпания, редкие волосы;
4. Затяжная диарея;
5. Рекуррентные вирусные инфекции;
6. Реакция «трансплантат против хозяина»;
7. Костные аномалии;
8. Гепатоспленомегалия (синдром Оменна);
9. Злокачественные новообразования.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит с преимущественным дефектом Т-звена

- 1) Клинические проявления с первых недель/месяцев жизни
- 2) Возбудителями инфекции чаще являются вирусы и грибы, реже бактерии
- 3) Типичным признаком является хроническая диарея (гастроэнтерит)
- 4) Частыми являются инфекции дыхательных путей
- 5) Задержка физического развития
- 6) Лимфопения, наблюдаемая практически во всех случаях

ТКИД

- **Сцепленные с X-хромосомой** (мутации генов, кодирующих общую γ -цепь цитокиновых рецепторов ИЛ-2, 7, 15 и др., необходимых для дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов. Мутации рецессивны, поэтому патология проявляется только у людей гомозиготных по этому признаку.
- Клинические особенности: коклюшеподобный кашель, кореподобная сыпь, диарея, висцеральный кандидоз, задержка прибавки в весе, высокая чувствительность к инфекциям
- Лабораторные показатели: низкие значения Т-лимфоцитов, НК-клеток, повышенный уровень В-лимфоцитов. В-лимфоциты не способны вырабатывать антитела из-за отсутствия межклеточных взаимодействий между Т и В лимфоцитами

ТКИД

- **Аутосомно-рецессивный**, обусловленный дефицитом аденозиндезаминазы, что приводит к образованию метаболитов пуриновых оснований, токсичных для ИКК
- Клинические признаки: деформация скелета, задержка прибавки массы, анорексия, высокая чувствительность к инфекции, пневмоцистные пневмонии, синдром мальабсорбции, прогрессирующий энцефалит, генерализованные инфекции при вакцинации живыми вакцинами
- Лабораторные показатели: лимфопения, количество Т и В клеток менее 500/мм³. количество НК клеток снижено, но их функция сохранена

Сочетание некоторых ПКИД с дефектами развития и функционирования других органов и систем

- Синдром Ди-Джорджи (гипофункция ЩЖ, конвульсии, судороги, дефекты ССС, анатомические дефекты строения лица)
- Нарушения пуринового метаболизма (рецидивирующие инфекции, неврологические нарушения в 60% случаев, аутоиммунные заболевания, задержка развития)
- Атаксия-телеангиэктазия (церебральная атаксия, сочетающаяся с гиперкинезами и прогрессирующей деменцией. Телеангиэктазия, гиперпигментация после пребывания на солнце, другие хромосомные аномалии, дисфункция половых органов, злокачественные новообразования)
- Синдром Вискотта-Олдрича (тромбоцитопения, склонность к кровоточивости, экзема, рецидивирующие бактериальные инфекции, злокачественные новообразования)

Первичный Т-клеточный иммунодефицит Синдром ДИ-Джорджи (D82.1.)

- Совокупность аномалий развития иммунной системы и гистогенетически родственных органов

Клинические критерии:

- врожденные пороки сердца и сосудов (тетрада Фалло, аномальная дуга аорты и др.);
- судороги при гипокальциемии;
- дизморфические аномалии лица, нёба;
- задержка психомоторного развития;
- персистирующие вирусно-грибковые инфекции в первые годы жизни;
- аутоиммунная патология в старшем возрасте.

Лабораторные критерии:

- лимфопения в общем анализе крови (снижение абсолютного количества лимфоцитов меньше 3000 мм³);
- снижение количества CD3+ меньше 500 в мкл;
- гипокальциемия на протяжении 3 недель и больше, которая требует проведения коррекции уровня кальция.
- делеция хромосомы 22q11.2

Первичный Т-клеточный иммунодефицит Синдром ДИ-Джорджи D82.1.

Лечение

1. Коррекция гипокальциемии препаратами кальция и витамина Д.
2. Вторичная профилактика вирусных и грибковых инфекций.
3. Прививки по календарю (за исключением живых вакцин).
4. При отсутствии тяжелых сопутствующих пороков трансплантация фетального тимуса.

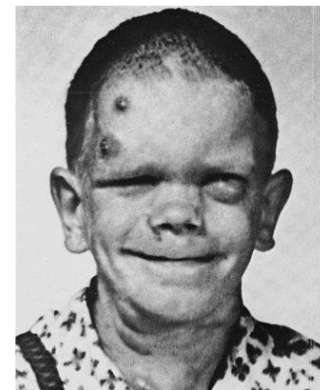
Профилактика: Не разработана.

Синдром Вискотта-Олдрича

- Нарушение активации CD4, CD8 лимфоцитов
- Нарушение продукции иммуноглобулина М
- Недостаточная активация Т – лф, т.к. отсутствует гликозилтрансфераза
- **Клиника:**
 - Характерна триада: экзема, тромбоцитопения, частые пиогенные инфекции
 - Аутоиммунные заболевания
 - Злокачественные новообразования
 - Проявляется в 1,5 месяца
- **Иммунограмма:**
 - Нарушение функциональной активности CD4, CD8 лимфоцитов
 - Низкий уровень иммуноглобулинов М
 - Уровень иммуноглобулинов G в норме
- **Лечение**
 - пересадка костного мозга,
 - в/в иммуноглобулинотерапия

Гипер-IgE-синдром (синдром Джоба, синдром золотистого стафилококка с гипер-IgE)

- Заболевание характеризуется развитием холодных абсцессов кожи и подкожной клетчатки, лимфоузлов, повторными гнойными отитами.
- Мальчики болеют чаще (60—70 % случаев).
- Лабораторно выявляется: нарушение хемотаксиса нейтрофилов, повышенный уровень IgE (1000 МЕ/мл), сниженная продукция Т-лимфоцитами гамма-интерферона, повышенная концентрация в крови гистамина (75-100 мкг/л).
- В первые месяцы жизни возникают различные инфекционные процессы, вызываемые в основном золотистым стафилококком (*S. aureus*). Часто у больных наблюдается хроническая экзема.
- В крови выявляется эозинофилия, иногда значительная, и нейтрофильный гранулоцитоз со сдвигом формулы влево.
- Несмотря на высокий уровень IgE и гистамина, проявлений анафилаксии и атопии (ринит, конъюнктивит, затрудненное) не наблюдается.
- Среди IgE-антител преобладают антистафилококковые идиотипы!



Возможности коррекции Т-звена иммунной системы

- Пересадка костного мозга
- Пересадка стволовых клеток
- Разрабатывается генотерапия (при идентификации генетических дефектов, ответственных за развитие ТКИД)

Первичные дефекты неспецифического иммунитета (особенности)

1. Раннее начало заболевания;
2. Заболевания, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями;
3. Абсцессы мягких тканей и лимфадениты;
4. Позднее отпадение пуповины;
5. Лимфаденопатии;
6. Заболевания дыхательной системы;
7. Поражения ротовой полости;
8. Инфекционные процессы вызванные каталазопозитивной флорой (*S.aureus*, *Serratiamarcescens*, *Aspergillussepticaemia*, *Candidasepticaemia*);
9. Плохое заживление ран.

Иммунодефициты с поражением фагоцитарного звена

Хроническая гранулематозная болезнь D71

- **Частота:** 1:200 000-500 000 населения.

Клинические критерии:

1. бактериальные лимфадениты, абсцессы и пневмонии бактериально-грибковой этиологии;
2. остеомиелиты;
3. обструктивные поражения ЖКТ, мочевыделительной системы вследствие формирования гранулем;
4. гепатоспленомегалия, лимфаденопатия;
5. задержка физического развития;
6. манифестация X-сцепленной формы (60-70%) в раннем детском возрасте.

Иммунологические критерии:

1. аномальный тест с НСТ (меньше 5%) в активированных нейтрофилах (стимулированный НСТ-тест);
2. нарушение "кислородного взрыва" при хемилюминесцентном исследовании активированных нейтрофилов.

Подтверждающие критерии:

1. мутации в генах *gp91*, *gp 22*, *p47*, *p67* *phox*;
2. выявление у родственников мужского пола по линии матери аномального НСТ-теста или нарушение "кислородного взрыва"

Иммунодефициты с поражением фагоцитарного звена

Хроническая гранулематозная болезнь D71

Лечение:

1. Постоянная поддерживающая антибактериальная терапия при рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях.
2. Вторичная профилактика рецидивов аспергиллезной инфекции.
3. Терапия инфекционных осложнений антибиотиками и противогрибковыми препаратами.
4. Вакцинация против пневмококка, H. Influenzae b, менингококка, гриппа.
5. Использование ИНФ-у.
6. Генная терапия.

Синдром ленивых лейкоцитов

- Синдром Швартцмана – дефекты генов мембранных молекул адгезии, что приводит к нарушению хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов, а также их взаимодействию с клетками других типов

Нарушения эффекторных функции макрофагов

1. Нарушение экспрессии рецепторов для цитокинов на поверхности макрофагов
2. Нарушение слияния фагосом с лизосомами, приводящий к длительной персистенции возбудителя внутри клеток (синдром Чедиака – Хигаси)

Различные группы ПИД имеют характерный набор клинико-anamнестических признаков позволяющих заподозрить ту или иную их группу

Преобладающий дефект компонента

1. Начало заболевания в любом возрасте;
2. Повышенная восприимчивость к инфекциям связанная с дефицитом C1qrs, C4, C3 (стреп-тококк, нейссерии), C5-9 (нейссерии) и т.д.;
3. Аутоиммунные гломерулонефриты и полиартриты; Дефицит C1-эстеразы: наследственный ангионевротический отёк;
4. Хроническая крапивница.

Наследственный ангионевротический отек

- I тип – абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный АО)
- II тип – относительный дефицит C1-ингибитора (изолированный АО)
- III тип (эстрогеннезависимые отеки) – без дефицита C1-ингибитора (изолированный АО)

Наследственный ангионевротический отек

- Частота: 1:10 000-100000
- Клинические проявления
 - Рецидивирующие отеки кожи (незудящие, бледные) любой локализации, периодические интенсивные боли в животе
 - Отек плотный, отграниченный, нарастает 1-2 сут. и 3-4 дня разрешается.
- Обострения связаны с травмой, стоматологическим вмешательством, стрессом, острым респираторным заболеванием



<http://www.immuninfo.ru/>



Наследственный ангионевротический отек

Лабораторные критерии:

1. Снижение содержания С1-ингибитора, С2 и С4

Лечение

1. Приём андрогенов (даназол) - повышение транскрипции С1-ингибитора;
2. Антифибринолитики - аминокапроновая, транэксамовая кислоты (снижение плазмина);
3. Концентрат С1-ингибитора (лечение острых атак).

Педиатр и Терапевт

• Заподозрить ПИД!

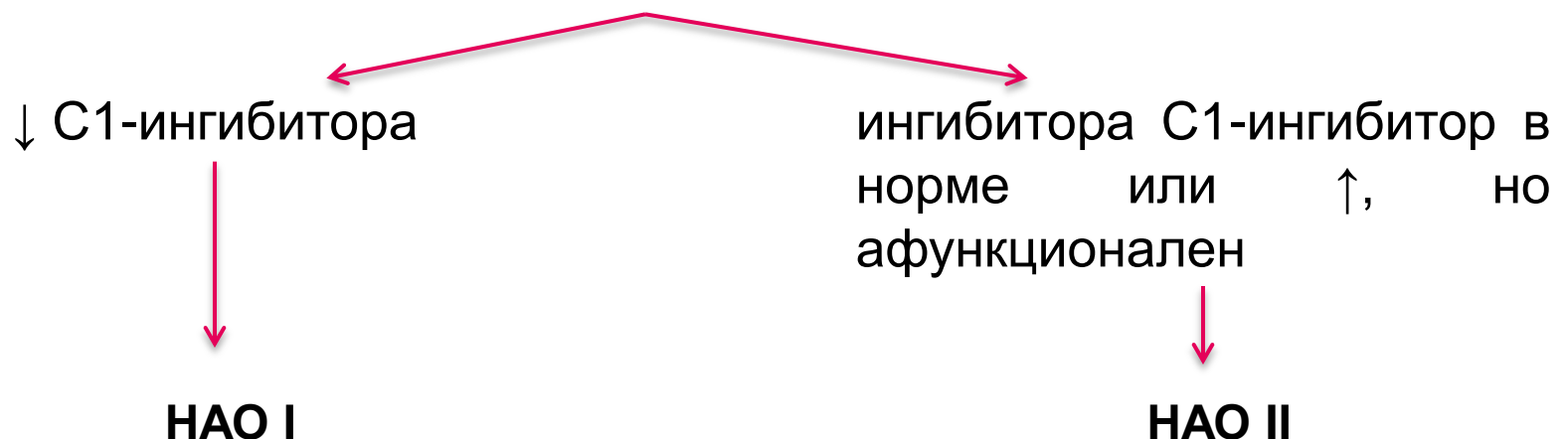
Наличие хотя бы одного критерия ранней клинической диагностики НАО:

- рецидивирующие медленно формирующиеся и постепенно разрешающиеся отёки без крапивницы и зуда, резистентные к терапии антигистаминными препаратами и системными кортикостероидами
- сочетание отёков кожи и подкожной клетчатки с отёками гортани и/или эпизодами болей в животе, рвотой, диареей, вздутием живота
- рецидивирующие отёки кожи и подкожной клетчатки, гортани (случаи летального исхода), абдоминальные симптомы у кровных родственников

Аллерголог-иммунолог

- Анамнез заболевания + данные семейного анамнеза
- Исследование системы комплемента:

↓ С4-компонента комплемента
исследование С1-ингибитора в сыворотке крови



Аллерголог иммунолог (с привлечением смежных специалистов)

- Проводить комплекс лечебных мероприятий
- Для каждого пациента разработать индивидуальный план самоконтроля:
 - общие профилактические меры снижения риска появления отека;
 - базисная терапия минимально достаточной дозой даназола для предотвращения отека;
 - краткосрочная профилактика (перед плановыми операциями, стоматологическим вмешательством, инвазивными, рентгеноконтрастными методами обследования);
 - мероприятия при первых признаках отека;
 - при постоянном приеме даназола: биохимический анализ крови (с определением ферментов печени и липидного профиля), клинический анализ крови и мочи, УЗИ печени каждые 6 месяцев.

Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

I. Инфекционный синдром:

- Рецидивирующие инфекционные заболевания, вызываемые в основном *Strep. pneumoniae*, *Haem. influenzae*, *Mor. catarrhalis*, *Staph. aureus*, *N. spp.*, *Ps. aeruginosa*, а также некоторыми анаэробными бактериями.
- Хроническое и/или тяжёлое течение, осложнения;
 - » Хронический гнойный средний отит (6-8 раз в год);
 - » Синуситы (4-6 раз в год), пневмония (2 и более в год);
 - » Менингит, сепсис, глубокие абсцессы кожи и внутренних органов, кандидоз;
- Затяжной характер обострений, неэффективность лечения;
- Потребность во внутривенном, длительном введении антибиотиков для купирования инфекционных заболеваний;
- Частое появление инфекций вызванных условно-патогенными микроорганизмами;

Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

II. Задержка нервно-психического развития.

- При иммунодефицитах часто наблюдается задержка развития, однако ее отсутствие не исключает ПИД. Задержка развития наиболее характерна для детей с недостаточностью клеточного иммунитета, особенно сопровождающейся хронической диареей. Другие причины задержки развития — хронические инфекции.

Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

III. Поражения желудочно-кишечного тракта.

- Хроническая диарея, частая рвота и синдром нарушенного всасывания возможны при любом иммунодефиците и обычно обусловлены инфекциями, вызванными *Giardialamblia*, *Cryptosporidium*spp, *Helicobacterpylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichiacoli* или вирусами, например ротавирусами или цитомегаловирусом.
- **Н.В.** Исключают другие причины желудочно-кишечных нарушений — дефицит дисахаридаз, целиакию, лимфому ЖКТ.

Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

IV. Характерный семейный анамнез

- Случаи смерти в грудном возрасте, рецидивирующие и хронические инфекции, гемобластозы, аутоиммунные заболевания у близких и дальних родственников.
- Аллергические заболевания и муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том, что рецидивирующие инфекции у ребенка, скорее всего не связаны с первичным иммунодефицитом.
- 50% пациентов с X-сцепленными заболеваниями не имеют анамнестических данных, поскольку являются первыми детьми в семье или имеют новую мутацию.
- Наличие родственных браков.



Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

V. Лимфатическая система

- При недостаточности гуморального и клеточного иммунитета небные и глоточные миндалины и периферические лимфоузлы уменьшены или отсутствуют. Однако, при некоторых иммунодефицитах, например болезни Леттерера—Сиве, синдроме гиперпродукции IgM, общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, синдроме Оменна, иммунодефиците, обусловленном реакцией «трансплантат против хозяина», наблюдаются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия.



Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

VI. Национальные особенности заболеваемости

- Некоторые заболевания, например, серповидноклеточная анемия, особенно распространены среди представителей определенной расы. Выявление этих заболеваний у членов семьи также позволяет предположить, что частые инфекции у ребенка не связаны с иммунодефицитом.

Несмотря на большую разницу в патогенезе ПИД их клиническая картина имеет ряд общих черт:

VII. Сочетание с пороками развития, гематологическими нарушениями, онкопатологией и др.

- Первичные ИДС часто сочетаются с пороками развития, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди-Джоржи.
- Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.
- Гематологические дефициты: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).

Вторичные иммунодефицитные СОСТОЯНИЯ

- Вторичные иммунодефицитные состояния - нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых, не являющиеся результатом генетических дефектов.

Как правило, вторичные иммунодефициты носят проходящий характер и поддаются лечению.

Вторичные иммунодефициты

Факторы риска:

- Микро- и макро-окружение;
- Питание;
- Особенности метаболизма;
- Эндокринопатии;
- Заболевания НС.

Причиннозначимые факторы:

- Стресс
- Инфекции
- Травмы
- Ожоги
- Опухоли
- Наркоз
- Оперативне вмешательство
- НПВП
- Лучевая и химиотерапия

Вторичные, или приобретённые в процессе постнатального развития, иммунодефициты (ВИД), равно вторичная иммунная недостаточность, – всегда клиническая категория, имеющие весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума не справляется с антигенной нагрузкой, того или иного вида, чаще всего инфекционной (бактерии, вирусы, грибы), мутированные клетки, аллергены, что проявляется в первую очередь, нетипично протекающими инфекциями, инфекционно-воспалительными заболеваниями, резистентными к традиционной терапии.

В основе клинического(ких) признаков, – клинического проявления ВИД, лежат приобретённые повреждения иммунной системы количественного или функционального характера, – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного(ных) дефектов(Нестерова И.В. 2002, 2005, 2008, 2016). У пациента со вторичным ИД иммунная система функционирует в рамках своих возможностей!

Клинические синдромы, сопровождающие вторичные ИДС («индикаторные болезни»)

- инфекционный, в т.ч. инфекции иммунной системы ;
- аллергический;
- аутоиммунный;
- неопластический, в т.ч. опухоли иммунной
- системы (лимфопролиферативный синдром);

Вторичные иммунодефициты

Локальные(на уровне слизистых и кожи) и/или системные
моно- или комбинированные
острые или персистирующие – хронические

Дефекты в системе
интерферона

Дефекты
функционирования
естественных
киллеров

Дефекты
функционирования I
звена

Дефекты
функционирования
фагоцитов:
нейтрофильных
гранулоцитов/моноцитов

Дефекты
функционирования
гуморального звена

Клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (Нестерова И.В., 2010)

- Частые простудные заболевания у взрослых пациентов (более 4 раз году) и детей (более 6-8 раз году) в виде повторных ОРВИ или обострение хронических заболеваний ротоглотки (хронический тонзиллит, гайморит, фарингит, отит); стандартная терапия не предупреждает рецидива заболевания!
- Частые эпизоды хронической герпетической инфекции (более 4-6-14 раз в году), в том числе ороназофациальный герпес, генитальный герпес, herpes Zoster. Герпетический стоматит с частыми рецидивами;
- Хроническая герпетическая активная инфекция, вызванная ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, возникшая или после банального ОРВИ, или после перенесённого инфекционного мононуклеоза;
- Хронические вирусные гепатиты В, С и другие.
- ВПЧ: бородавки, папилломы, аногенитальные остроконечные кондиломы, папилломатоз гортани с частыми рецидивами; ВПЧ высокого онкогенного риска;
- Хронические заболевания органов дыхания с частыми обострением (хронический ринит, хронический трахеит, хронический бронхит, повторные пневмонии);
- Хронические заболевания урогенитального тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями (уретрит, цистит, пиелонефрит, простатит, эндометрит, сальпингоофорит); бактериально-кандидозный вагинит с частыми обострениями;

Клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (Нестерова И.В., 2010) Продолжение

- Наличие заболеваний, передающихся половым путём, плохо поддающихся стандартному лечению (хламидиозом, уреаплазмоз, гарднереллез, микоплазмоз генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция и т.д.)
- Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями (хеликобактерный гастрит, язвенная болезнь желудка на фоне хеликобактерного гастрита, дисбактериоз кишечника и т.д.)
- Хронические вялотекущие инфекционно-воспалительные заболевания различных органов и систем, в период обострения характеризующиеся отсутствием изменений в анализе крови, отсутствием или слабой температурной реакцией;
- Хронические гнойные инфекции и с частыми обострениями (фурункулёз, пиодермия, абсцессы), стандартной терапии не предупреждает рецидива заболевания!
- Кандидомикоз;
- Состояние после удаления селезёнки (спленэктомии);
- Состояние во время переносимых или после перенесённых сепсиса, перитонита, острого деструктивного панкреатита, острого гематогенного остеомиелита, тяжёлых ожогов, политравмы и т.д.
- Состояние после длительного наркоза, оперативных вмешательств;
- лимфопения; нейтропения; «неизменённый» клинический анализ крови в остром периоде бактериальной инфекции.

ВИД Инфекционный синдром

В
Э
Б

ВЧГ6

Вирусный синдром(ВС)

Ц
М
В

Респираторные
вирусы

Грибы(Гр)

Бактериальный
синдром(БС),
внутриклеточные,
внеклеточные
бактерии

Синдром ассоциированных
инфекций

ВС

Гр

БС



Дефекты функционирования иммунной системы при вторичных ИД с синдромом бактериальной инфекции (Нестерова И.В., 2010)

1. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов - 82,92%
2. Дефекты гуморального звена - 74,92%
3. Дефекты Т-клеточного звена - 49,95%
4. Дефекты в системе комплемента - 48,66%
5. Дефекты системы ИФН - 6,12%, инд. ИНФ α - 5,48%, ИНФ γ - 6,12%

Дефекты функционирования иммунной системы при вторичных ИД, сопровождающиеся вирусным инфекционным воспалением (Нестерова И.В., 2010)

1. Дефекты продукции цитокинов (96,25%):

- Индуцированный IFN α (96,25%);
- Индуцированный IFN γ (48,66%);
- Сывороточный IFN (24,33%);

2. Дефекты гуморального иммунитета (37,47%):

- Дефицит sIgA сывороточных IgA, IgG, IgM;
- Дефицит В-лимфоцитов;

3. Дефицит NK(CD3-CD56+CD16+; CD56DR+), (35,75%)

4. Дефицит Т-клеточного звена(77,27%)

- Дефицит CD3+CD4, Th1, CD3+CD8+, CD3+CD56+;
- Нарушение митогенного ответа;

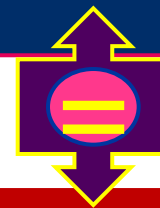
5. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов (54,86%)

- Нейтропения;
- Дефекты фагоцитоза;

Дефекты функционирования иммунной системы при вторичных ИД с синдромом ассоциированных инфекций (Нестерова И.В., 2010):

Синдром вирусно-бактериальных инфекций:

- дефекты системы ИФН - 96,26%;
- дефекты нейтрофильных гранулоцитов 82,92%;
 - Дефекты гуморального звена - 74,90%
 - Дефекты Т-клеточного звена - 77,27%
 - Дефекты в системе комплемента - 4,80%



Синдром вирусно-бактериально-грибковых инфекций:

- дефекты системы ИФН - 100%;
- дефекты нейтрофильных гранулоцитов 96,26%;
 - Дефекты гуморального звена - 72,90%;
 - Дефекты Т-клеточного звена - 70,27%;
 - Дефекты в системе комплемента - 9,60%

Иммунотерапевтические воздействия:

- Иммуномодулирующее
- Иммунокорригирующее
- Иммуностимулирующее
- Иммуносупрессирующее

Иммунотерапия - это обоюдный меч,
который в руках хорошо
подготовленного специалиста -
клинического иммунолога работает на
благо больного, а в руках не
профессионала может принести
значительный вред.

Вопросы для ответов

- 1. Что такое первичный иммунодефицит
- 2. Классификация ПИД
- 3. Как разграничить ПИД и ВИД

Рекомендуемая литература

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.М. Земскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Спасибо за внимание!

