

ИДС

иммунодефицитные состояния

- .
- 1. . Иммунитет – компонент интегративного
 - иммуно – нейро- эндокринного уровня регуляции
 - «целого» (организменного).
- 2. Инструмент **специфической** регуляции –
 - идиотипы АТ и ТкР (Т-клеточных рецепторов).
 - Fc-фрагмент –эффекторная часть молекулы АТ
- 3. Иммунная система формируется в онтогенезе на основе
 - генетической программы
- 4. Иммунная система может быть патологически изменена.
Формы иммунопатологии: аллергия, аутоиммунные заболевания и ИДС

Роль иммунитета

- *Физиологическая*

- Защита

- От инфекции

- От аутоагрессии

- От опухоли

- Обеспечение репродукции

- *Патологическая*

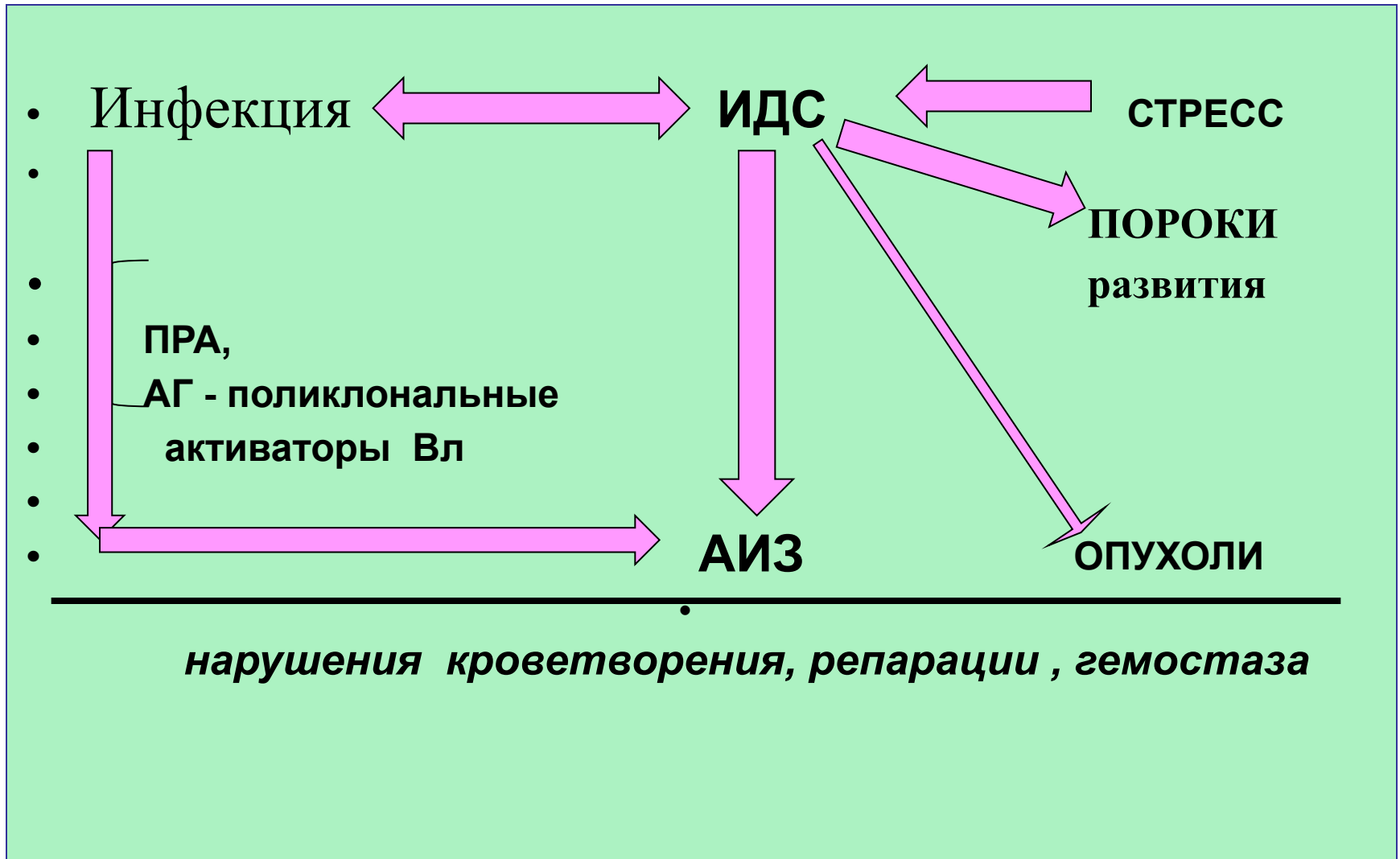
- ИДС

- АИЗ

- Опухоли

- Пороки развития

Связь различных форм патологии с ИДС



Клиническими проявлениями ИДС могут быть:

1. **Рецидивирующие инфекции** (часто вызванные условнопатогенными и грибковыми агентами).
2. **Гематологические дефициты** (лимфоцитопения, нейтропения, иногда тромбоцитопения, мегалобластная анемия).
3. **Необычные реакции (системные) на вакцины**, содержащие живых ослабленных возбудителей, вплоть до развития сепсиса.
4. **Расстройства пищеварения**, диарейный синдром и синдром мальабсорбции
5. **Аутоиммунные** и другие иммунопатологические процессы (артриты, склеродермия, красная волчанка, тиреоидит и др.).
6. **Аллергические реакции 1 типа** в виде экземы, отека Квинке, аллергическими реакциями на введение лекарственных препаратов, иммуноглобулинов, препаратов крови.
7. **Опухоли и лимфопролиферативные заболевания** (при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС);
8. ПИД часто **сочетаются с пороками развития**, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди Джорджи

Первичные ИДС, включенные в Регистр Института иммунологии ФМБА России

(Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., 2006)

Преимущественный дефицит антител	61%
Иммунодефицит, комбинированный с другими дефектами	17%
Дефицит фагоцитоза	5%
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	1%
Дефицит комплемента	1%
Другие первичные ИДС	15%

Частота первичных иммунодефицитов (ПИД)

- По данным Р.В. Петрова, суммарная частота ПИД составляет
 - 2 : 1000
 - **Наиболее частым является селективный дефицит IgA**
 - **1 : 300**
 - Наиболее редким вариантом агаммаглобулинемии
 - 1 : 1 000 000
- ***Значительно более распространены МАЛЫЕ или компенсированные врожденные аномалии иммунной системы, а также ПОЛИМОРФИЗМ вариаций силы иммунного ответа***

Частота различных форм ПИД

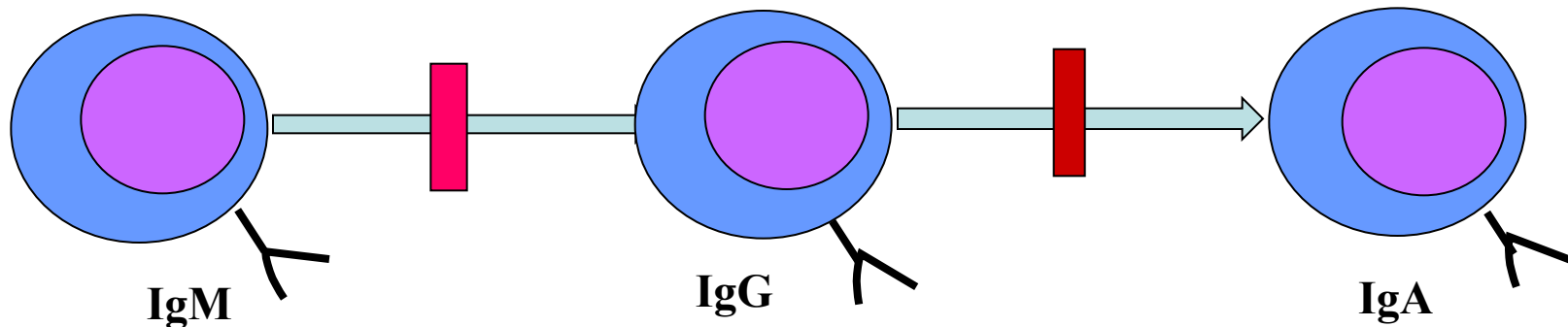
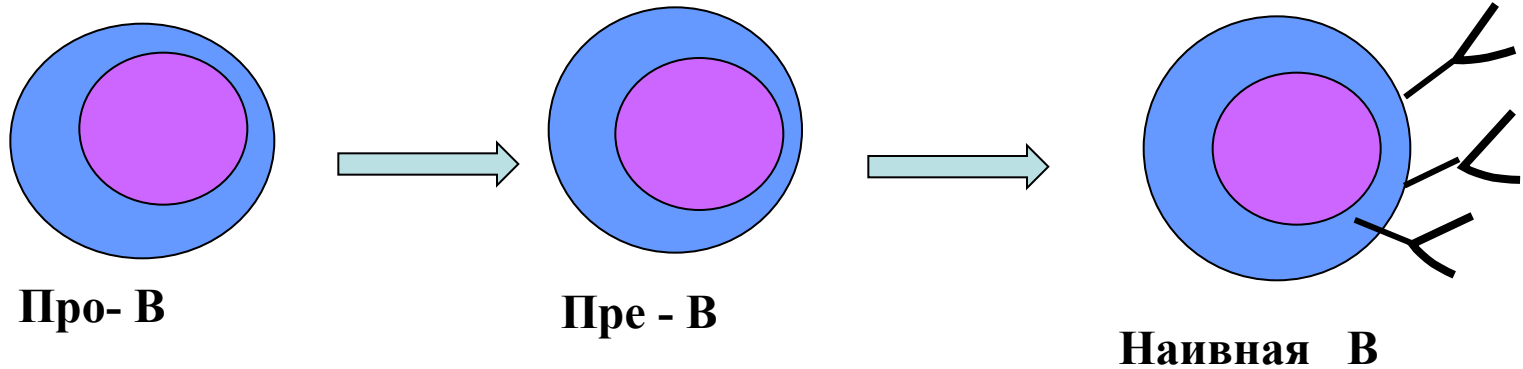
- Селективный дефицит IgA
- Агаммаглобулинемия Брутона
- Гипогаμμαглобулинемия –
- Дефицит Т-клеточного
иммунитета
- Дефицит фагоцитоза
- Дефицит комплемента

- 1 : 300 – 1: 1000
- 1:1 000 000
- 1-3:100 000
- 5-10%
- 1:1000
- 1: 1500-3000

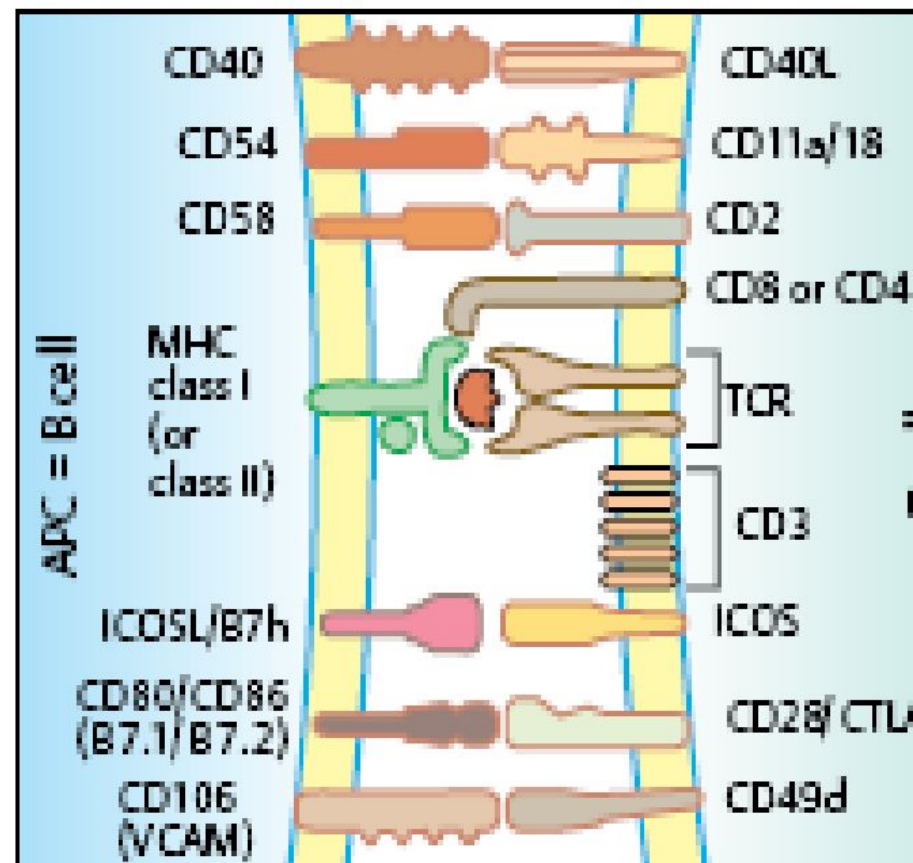
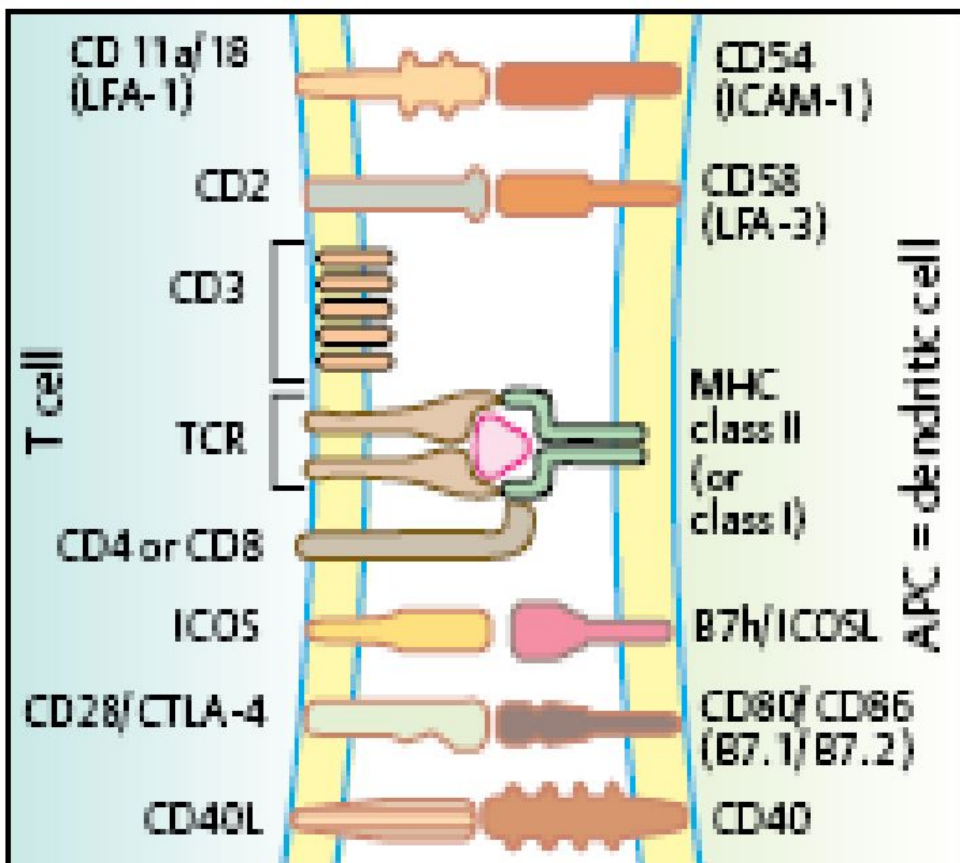
Частота минорных (малых) транзиторных ИДС не установлена. По мнению некоторых авторов, транзиторная гипогаμμαглобулинемия может быть выявлена у 5-8% детей раннего возраста.

Дефициты гуморального иммунитета

- Блокада различных этапов дифференцировки В -л
В лимфоциты



Молекулы, участвующие во взаимодействии Т клеток с АПК



A. Molecules involved in T cell – APC interaction

ИДС

В клеточного (гуморального) иммунитета

Нозологическая форма

Иммунологический дефект

**1. Брутона
X- сцепленная
агаммаглобулинемия**

Нарушение **ранних** стадий созревания Вл

2. Селективный IgA

Нарушение **конечного** этапа дифференцировки Вл

3. Гипер IgM)

Нарушение **контакта** с В л (CD40)
нет 2-го сигнала от Тл (ИЛ4)

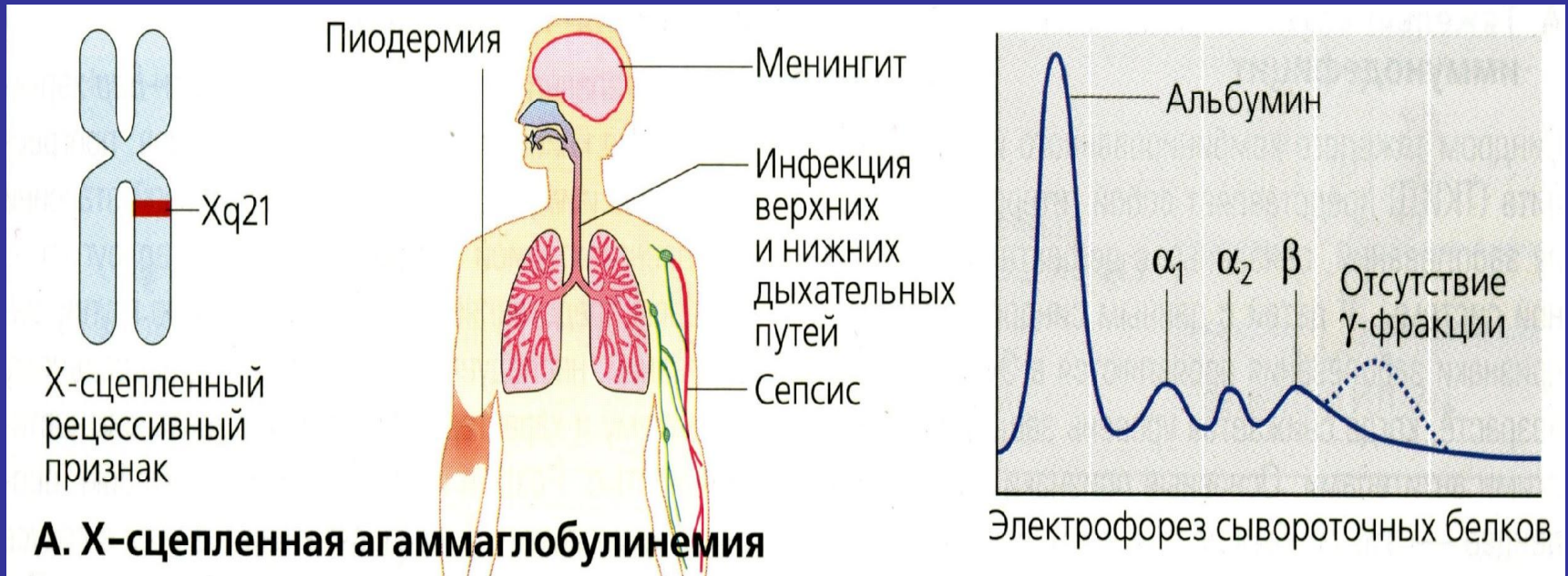
•

**4 .ОВИД (общий
вариабельный
иммунодефицит**

В л не получают сигналов от Тл (связь с HLA- A1, B8,
DR3,)

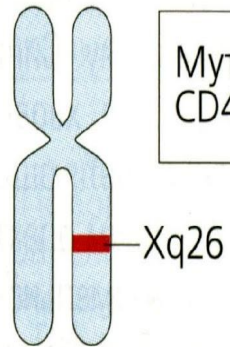
Дефициты гуморального иммунитета

X- сцепленная агаммаглобулинемия (Брутона)



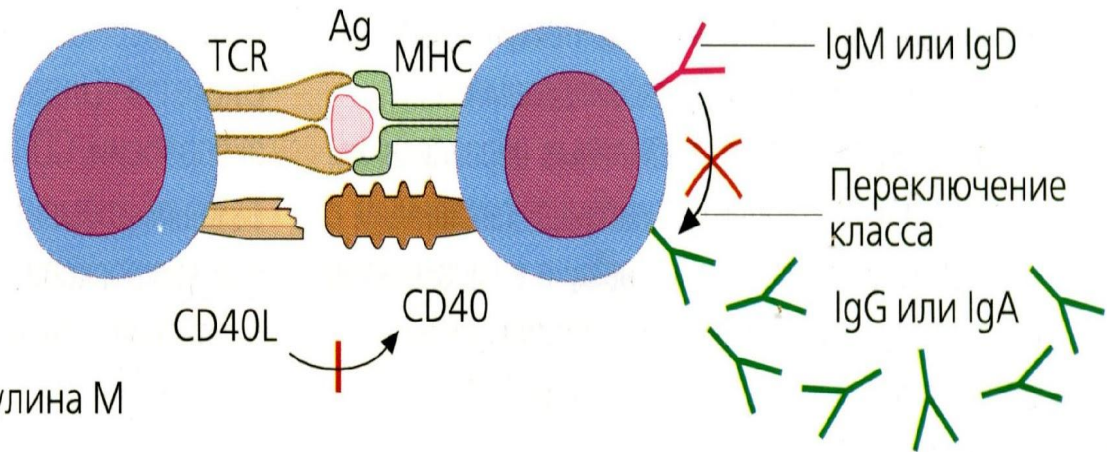
Мутация гена тирозинкиназы специфичного для В лимфоцитов ведет к нарушению созревания на уровне пре- В

Дефициты гуморального иммунитета

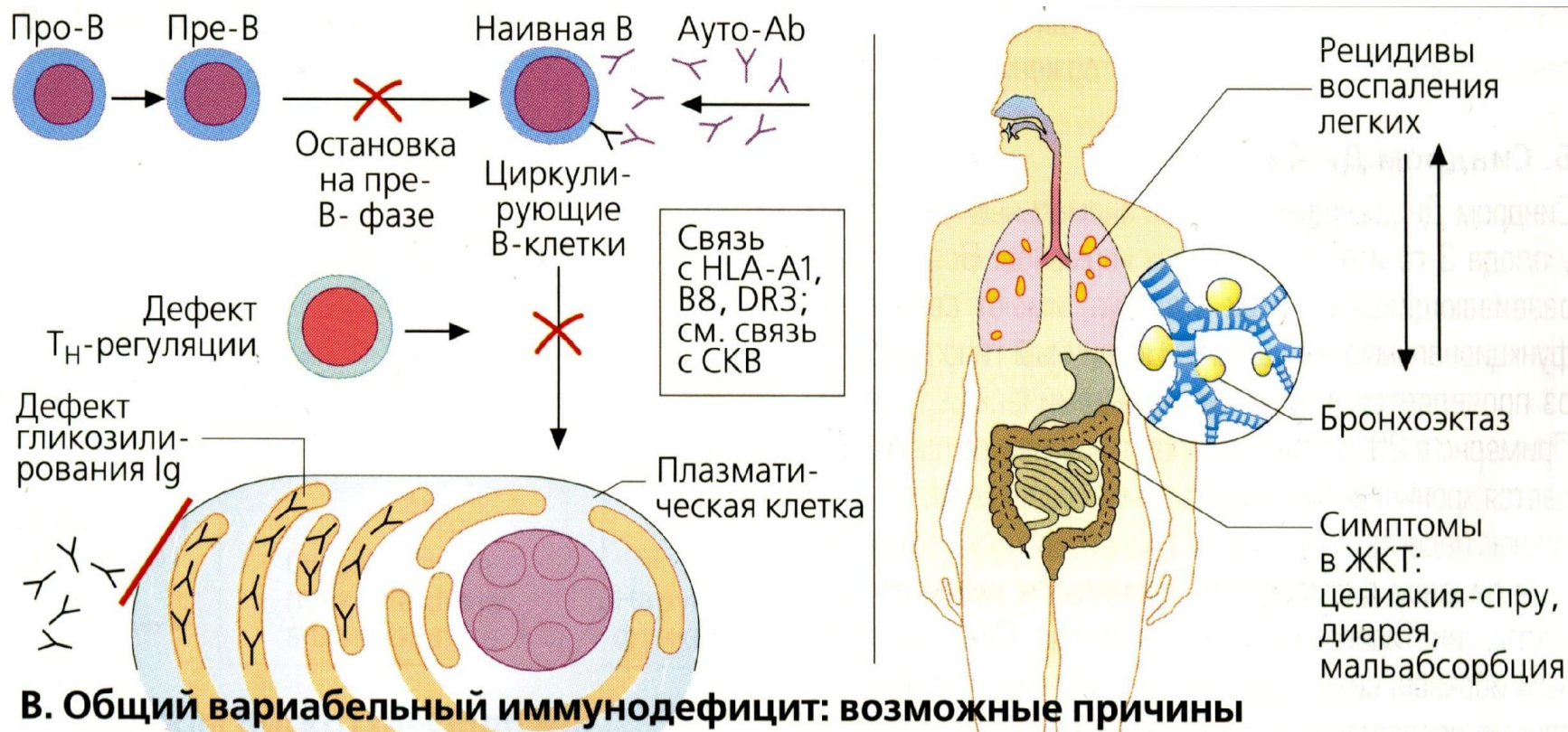


Мутации гена CD40L

Синдром гипериммуноглобулина М



Дефицит гуморального иммунитета

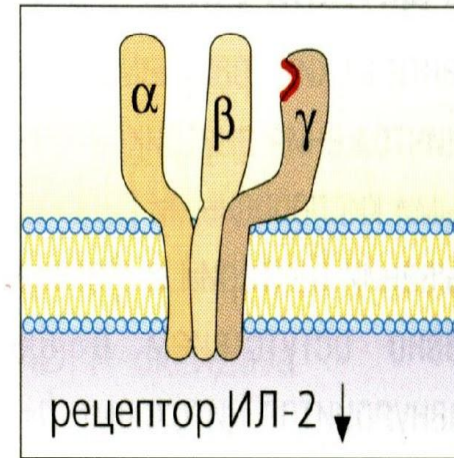
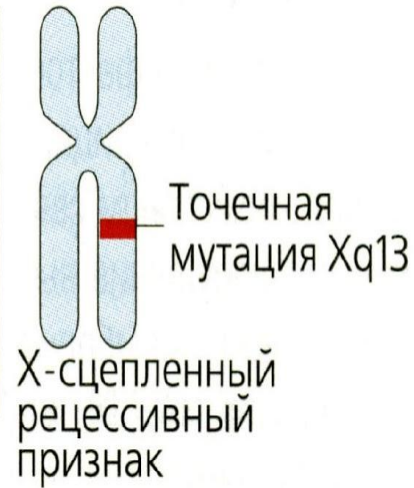


4 варианта ОВИ: остановка на стадии пре-В, нарушение Т-регуляции, аутоантитела к идиотипам иммуноглобулинового рецептора, нарушение секреции из-за гликозилирования

ИДС комбинированные

Нозология	Иммунологический дефект
1. ТКИД (Х-цепл и AP)	Дефект общего сигнального пути для ИЛ2, 4, 7, 9, 15 - Нарушение пролиферации и созревания Т и В л
2. АДА аденозиндезаминаза	Накопление (d АТФ и S-аденозилгомоцистеина), которые токсичны и нарушают синтез ДНК)
3. ПНФ пуриннуклеозидфосфорилазы	Нет положительной селекции с участием HLA-II (d ГТФ - гуанозинтрифосфат - токсический метаболит, более для Тл)
4. HLA-II дефицит	Дефицит хелперов , снижение синтеза АТ
5. Вискотта Олдрича	Дефект цитоскелета Тл и нарушение кооперации.
6. дефицит CD8	Супрессия Т-иммунитета Дефицит ЦТЛ , Дефект ГЗТ

Формы ТКИД



А. Формы ТКИД

1. Дефект гена рекомбиназы
(общего для Т и В клеток)

2. Дефект гена γ цепи рецептора ИЛ2

ИДС

Комбинированные в ассоциации с другими крупными дефектами- иммунитета

Нозология

Иммунологический дефект

1. Ди Джорджи

эмбриопатия (дефект 22 хр., тимуса и паращитовидной железы)

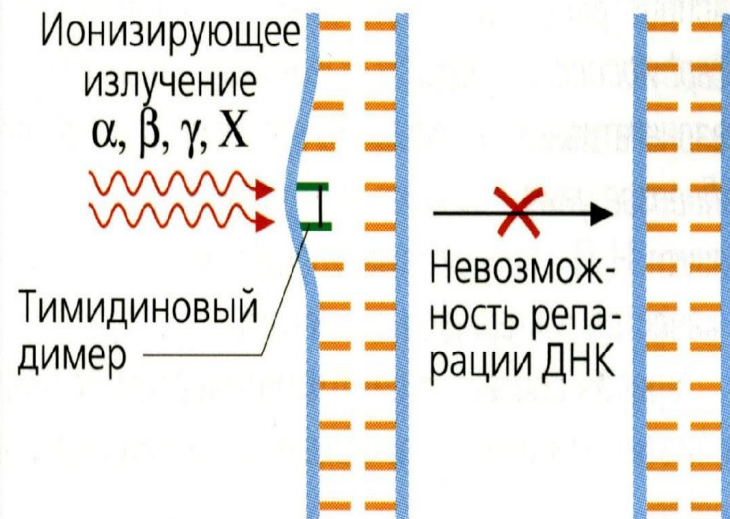
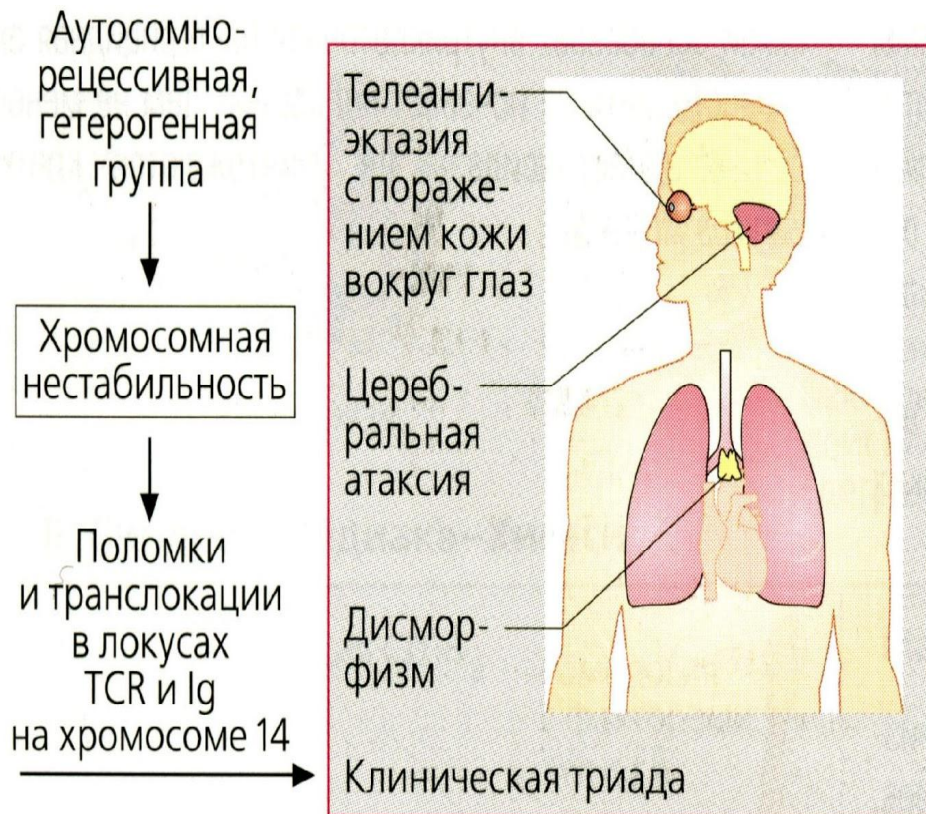
- Т- дефицит
- с гипо Са⁺⁺ (характерное лицо, гипертелоризм,, судороги)

2. Атаксия (Луи Бар) с телеангиэктазией

(разрывы хр. 7 и 14
дефект TCR и генов тяж цепей Ig)

- Супрессия Т-иммунитета, дефицит IgAG2 , G4)

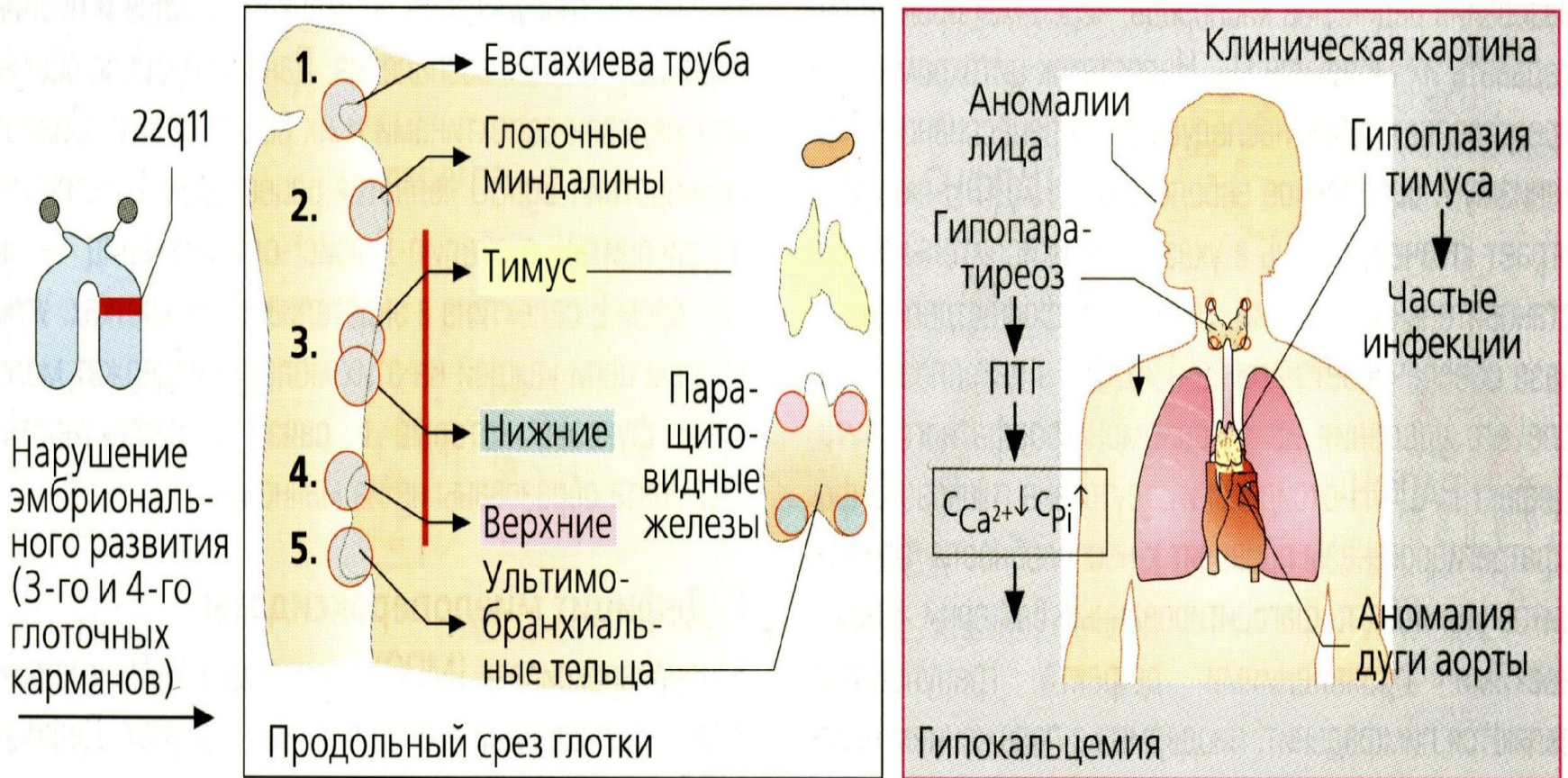
Комбинированные ИДС



Осторожность при радиодиагностике!

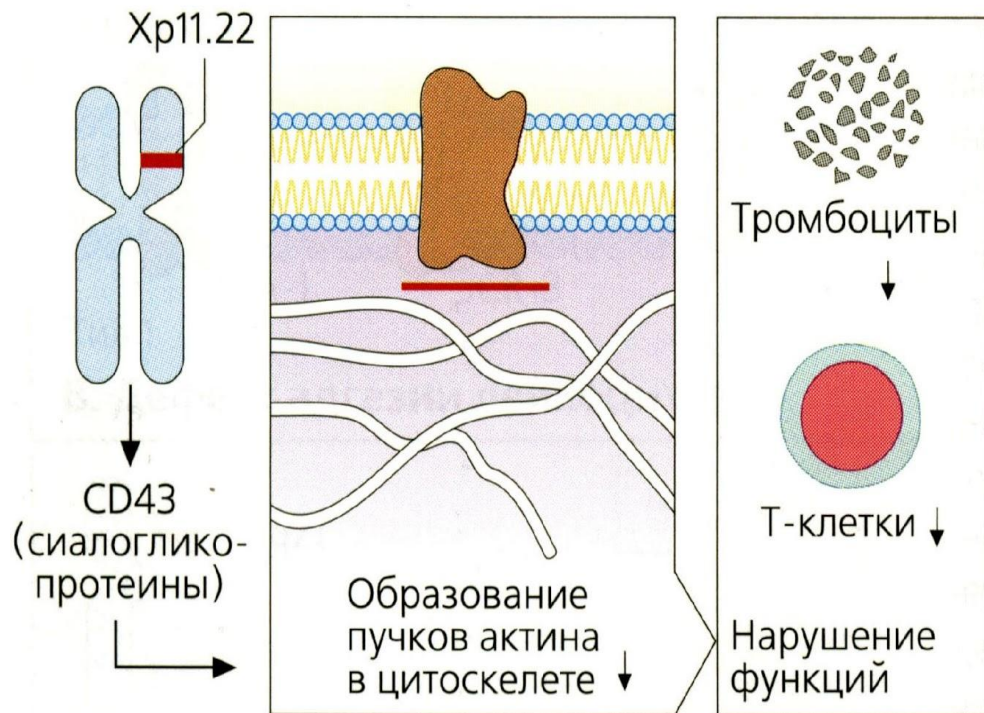
В. Атаксия-телеангиэктазия

Комбинированные ИДС

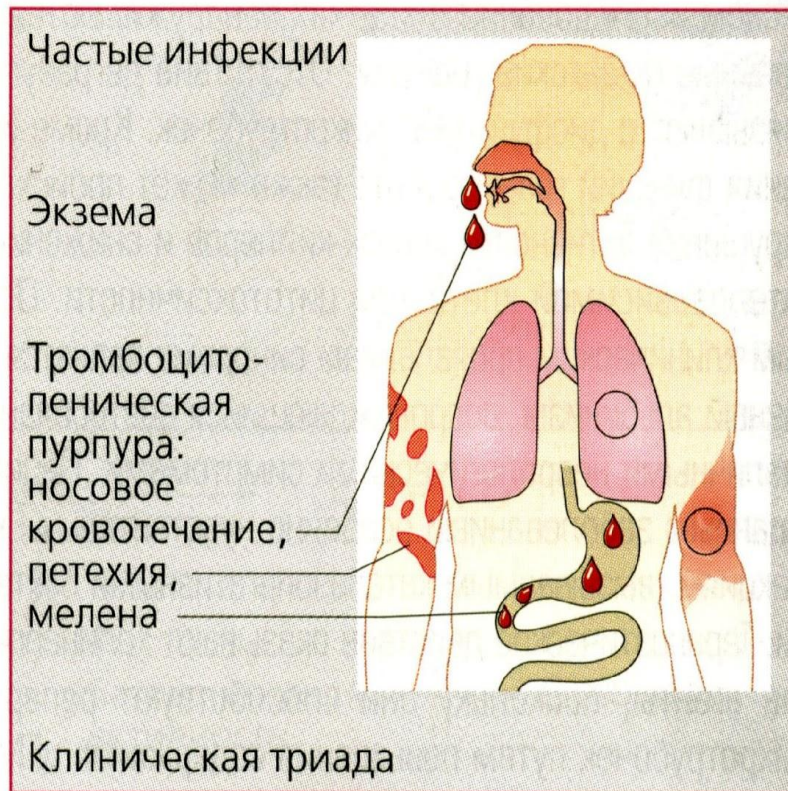


Б. Синдром Ди Джордже

Комбинированные ИДС



Г. Синдром Вискотта–Олдрича

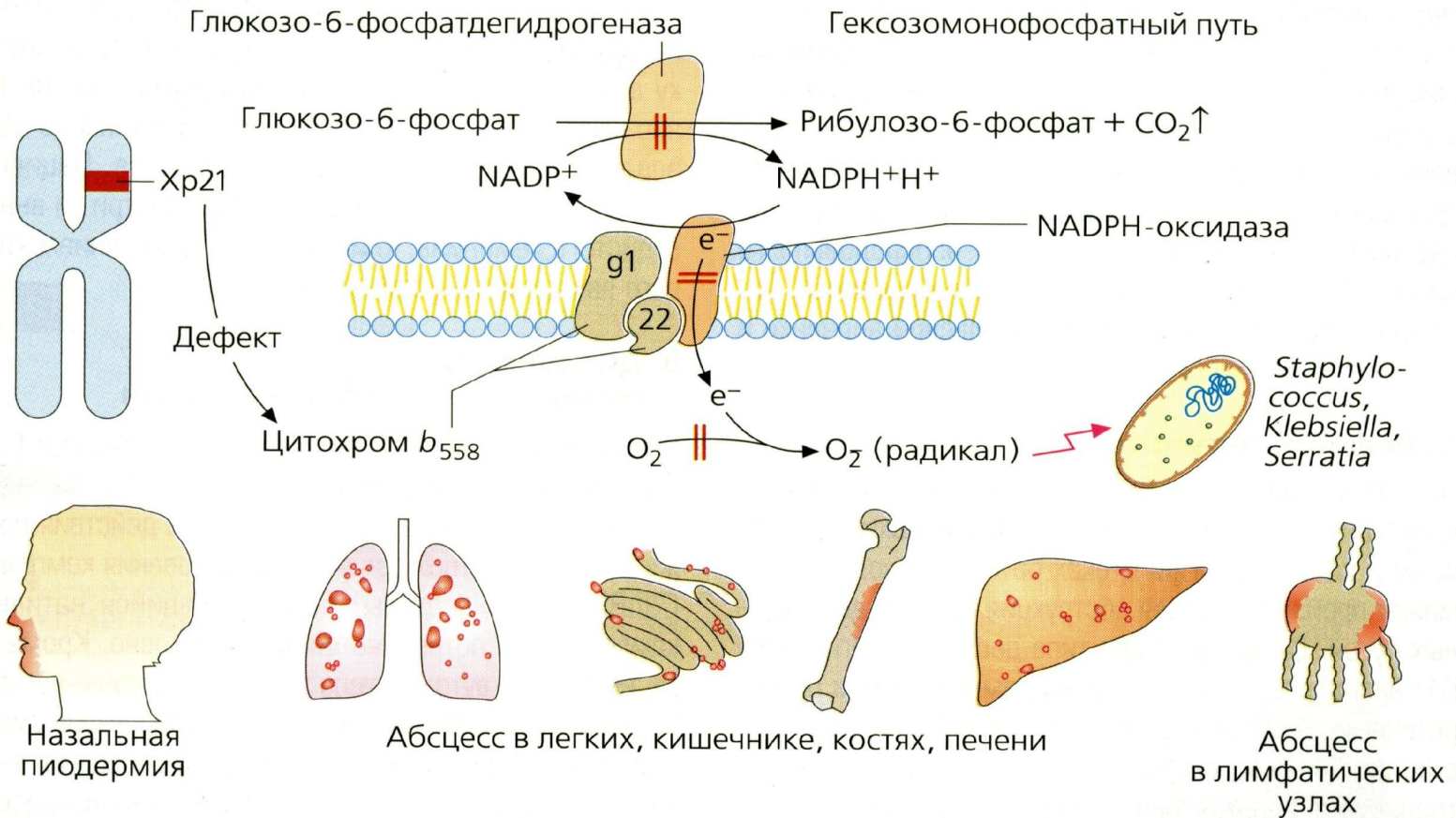


*Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто «Наглядная иммунология»,
М.: Бином, 2007*

ИДС фагоцитарного звена иммунитета

<p>1. ХГБ X-цепл б) AP</p>	<p>Снижение бактерицидности (H₂O₂ и др)</p>
<p>2. Дефицит адгезии 1 типа</p>	<p>Отсутствует CR3-Интегрин, LFA-1 (ICAM-1 корецептор)- дефект миграции</p>
<p>3. Чедиака- Хигаси</p>	<p>Гигантские лизосомальные гранулы во всех клетках (ЖКТ, почки, печень), снижение НК-киллеров</p>

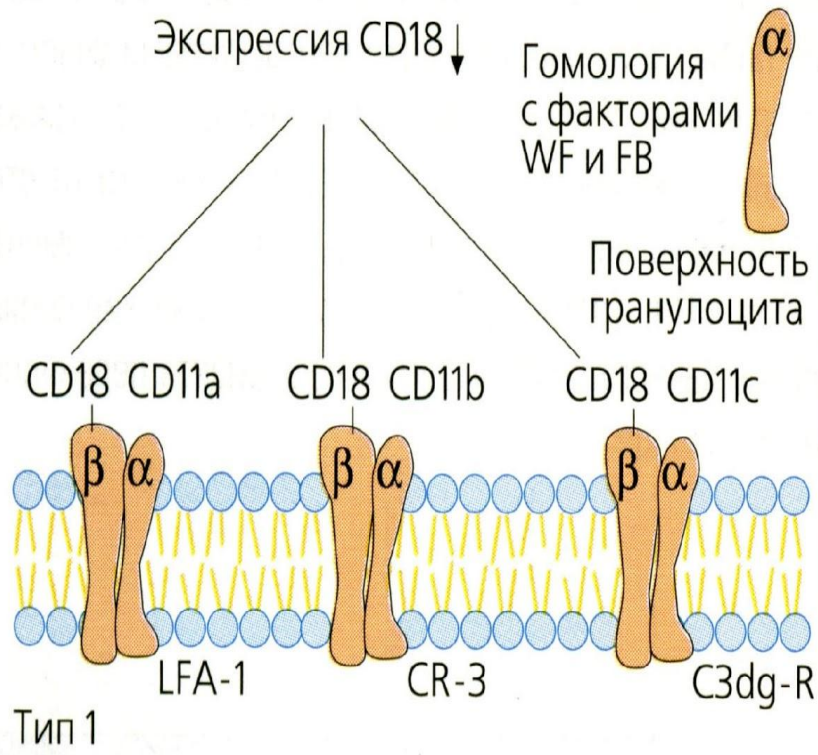
Дефициты гранулоцитов



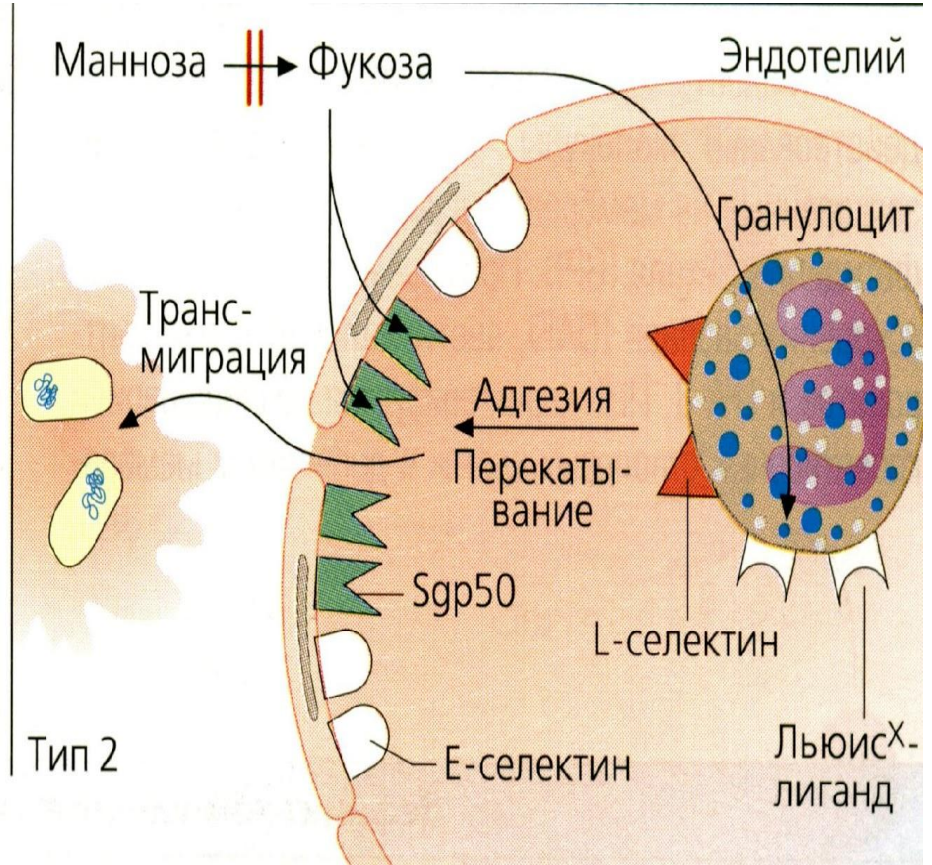
А. Детский септический гранулематоз

Недостаток цитохрома b ведет к дефициту кислород-зависимого механизма бактерицидности, колонизации бактериями органов и сепсису

Дефициты гранулоцитов

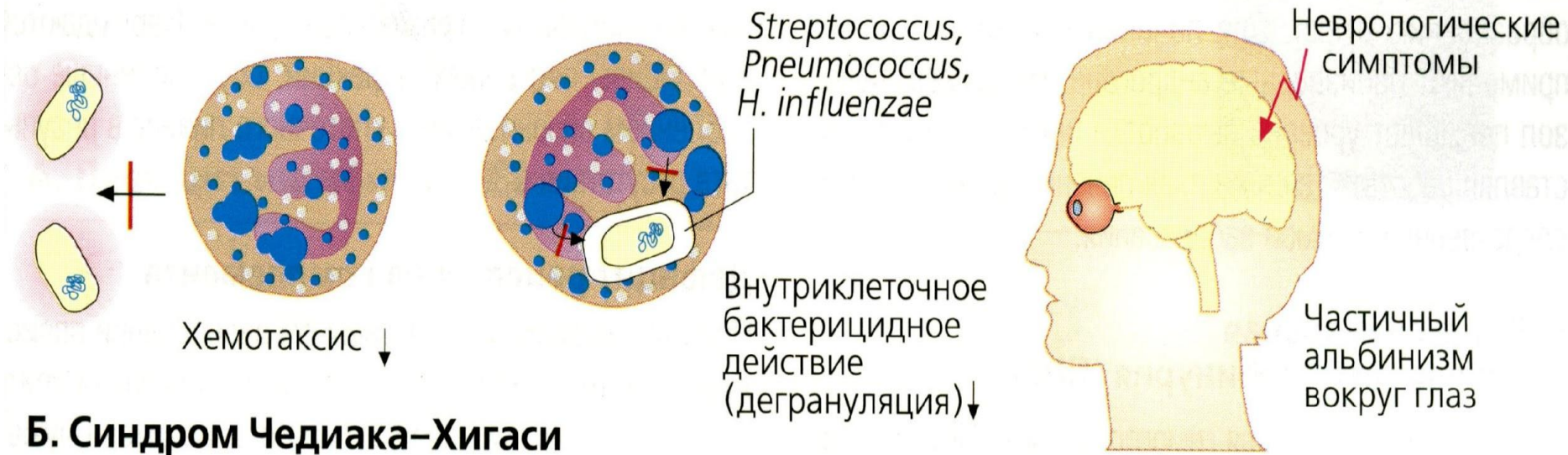


В. Дефект адгезии лейкоцитов



1. – дефект молекулы $\beta 2$ интегрина-CD18 \implies снижение хемотаксиса и фагоцитоза
2. – дефект рецептора L селектина \implies нарушение взаимодействия ПМЯ и эндотелиоцита

Дефициты гранулоцитов



. Нарушение хемотаксиса, дегрануляции и бактерицидности фагоцитов, НК и АЗКЦ

ИДС системы комплемента

• Нозология

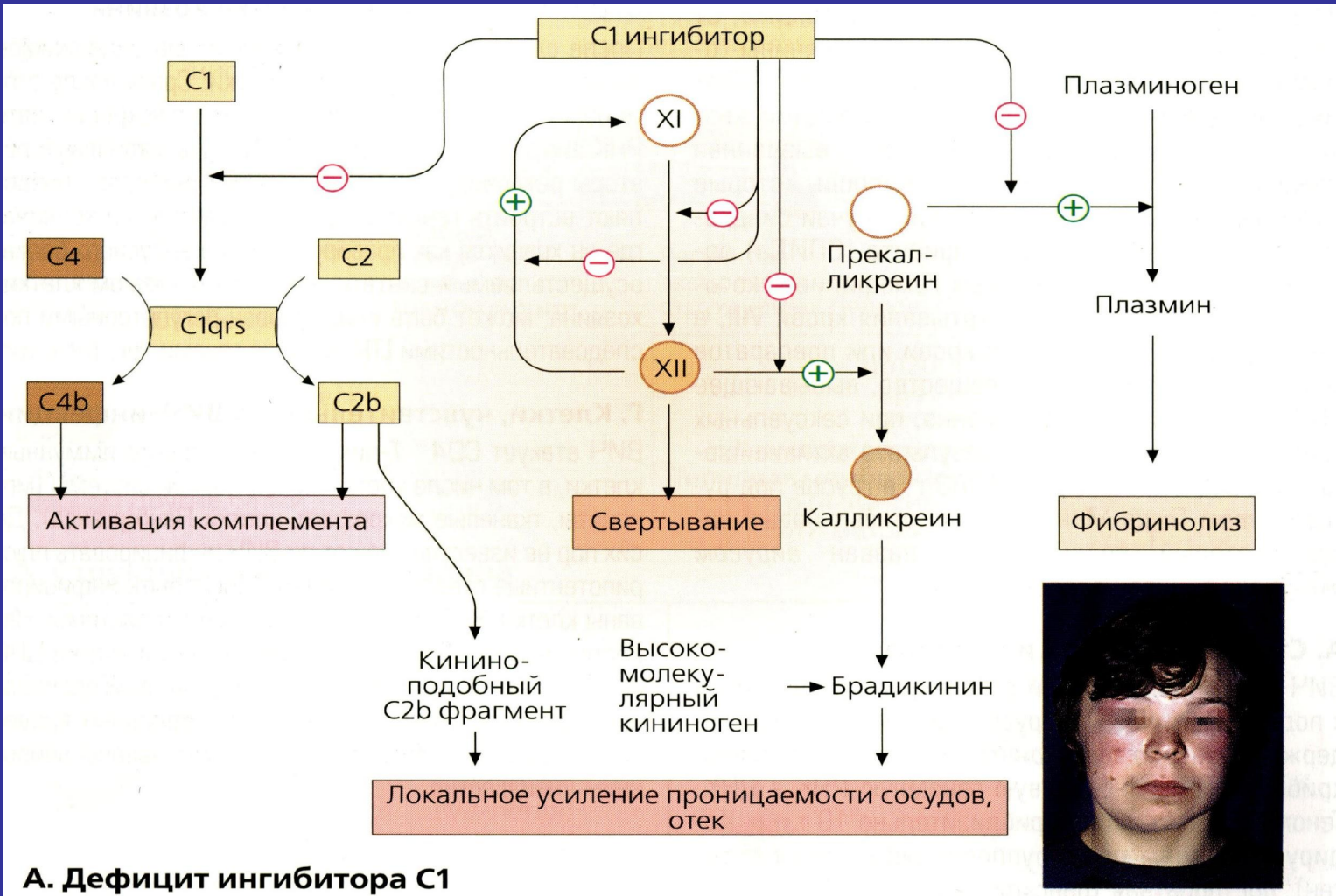
Иммунологический дефект

1. Дефекты
комплемента (**АР**),
пропердина X сц 16

Нарушение клиренса ЦИК, (C1)
опсонизации (C3),
цитоллиза бактерий (C5-C9)

2. Дефекты
C1-ИН (**АД**)

Не ингибируются (зависимые от XIIa)
4 каскадные протеолитические системы
АТ к ингибитору



Дефицит C₁ ингибитора ведет к неконтролируемой протеазной активности. Отек опосредован брадикинином и пептидом кинин C2

Данные анамнеза при недостаточности компонента

Недостаточность компонента	Тип наследования	Сопутствующие заболевания
C1q	Аутосомно-рецессивный	Поражение кожи, как при красной волчанке (СКВ-подобный синдром), рецидивирующие инфекции, агаммаглобулинемия
C1r	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, хронический гломерулонефрит, дерматомиозит, рецидивирующие гнойные инфекции
C1s	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром
C2	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, рецидивирующие гнойные инфекции, сепсис, васкулиты, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, полимиозит, лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, герпетиформный дерматит
C3	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, рецидивирующие гнойные инфекции без нейтрофилиеза, мембранопролиферативный гломерулонефрит, диффузные липодистрофии
C4	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, дерматомиозит, васкулиты
C5	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, артрит, рецидивирующая менингококковая и гонококковая инфекции
C6	Аутосомно-рецессивный	СКВ-подобный синдром, рецидивирующие нейссерияльные инфекции (гонококковые и менингококковые), васкулиты, системная склеродермия, мембранопролиферативный гломерулонефрит

Вторичные иммунодефицитные состояния у детей

Вторичные иммунодефицитные состояния, или вторичные иммунодефициты (ВИД) — нарушения иммунной системы, развивающиеся в постнатальном периоде у детей или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов системы иммунитета.

Этиология вторичных ИДС

- 1. Дефект питания (белково-энергетическая недостаточность и микронутриентная недостаточность)
- 2. Инфекции
- 3. Гельминтозы
- 4. Гипопротеинемия в связи с болезнями почек, экссудативной энтеропатии, мальабсорбции
- 5. Хроническая почечная недостаточность (уремия)
- 6. Диарейный синдром
- 7. Стресс- синдром
- 8. Оперативное вмешательство (наркоз+стресс+травма)
- 9. Эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз и др.)
- 10. Лекарства (глюкокортикоиды, антибиотики, цитостатики и другие иммунодепрессанты)
- 11. Низкая масса при рождении

ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- Перинатальные дефициты и патология
- Недоношенность
- Гипотрофия
- Анемия
- Рахит
- Ранее искусственное вскармливание
- Дисбиозы слизистых и кожи
- Вторичная цилиарная дискинезия

ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- Патология ЦНС и ВНС
- Лимфатико-гипопластическая и экссудативно-катаральная аномалии конституции
- Очаги хронической инфекции носоглотки
- Инфицирование микобактериями туберкулеза

ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- Пассивное курение
- Дефицитное по микронутриентам питание
- Иатрогенное воздействие на иммунную систему антибиотиков и других фармакологических препаратов
- Нарушения экологии окружающей среды

Механизм подавления иммунитета при инфекции

- Зависит от: вида патогена, вирулентности, дозы, пути проникновения, реактивности организма.
- Острые инфекции вызывают временный ВИД, пик которого часто совпадает с максимумом клинических проявлений. Длительность ИДС зависит от возбудителя и может длиться месяцы.
- На фоне ИДС возможно развитие вторичных инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями.
- Хронические инфекции часто сопровождаются высоким уровнем ЦИК, что через блокаду рецепторов иммунокомпетентных клеток в свою очередь ведет к ИДС (порочный круг)

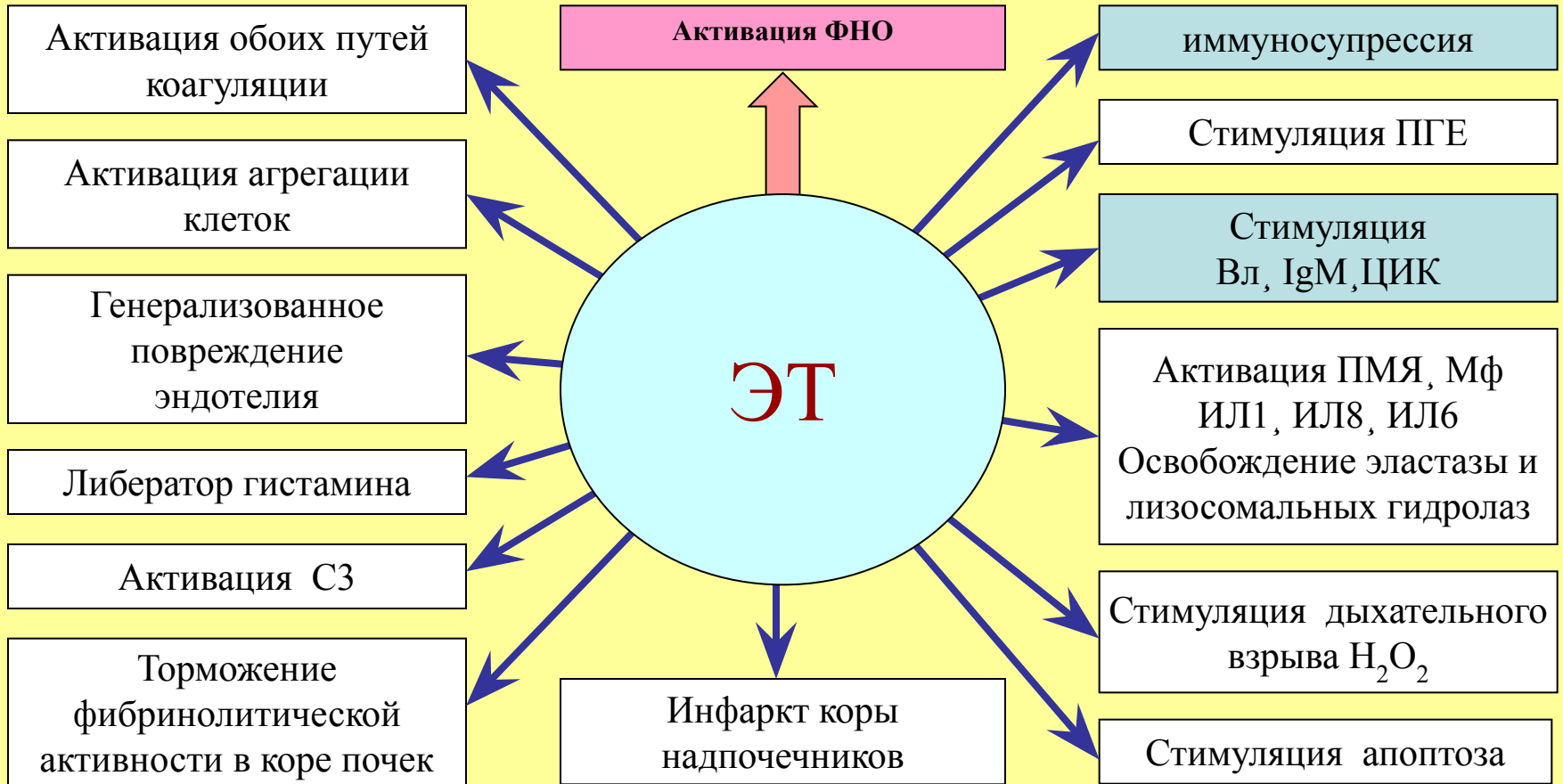
Вирусная инфекция и ИДС

-
- **Тропизм** вирусов к иммунокомпетентным клеткам может непосредственно вызвать дефект- дефицит субпопуляций Т- лимфоцитов (ВИЧ-вирус, вирус Эпштейна- Барр). При мононуклеозе ИДС отмечен даже спустя 250 дней.
 - Механизмы супрессии:
 1. стимуляция **апоптоза**
 2. **угнетение пролиферации** (вирусы герпеса, краснухи, ветряной оспы, полиомиелита, ЕСНО) и изменение путей рециркуляции **лимфоцитов** (вирус гриппа).
 3. **Дисбаланс популяций Т клеток в сторону повышения супрессоров** (цитомегалия, мононуклеоз, ВИЧ).
 4. Модификация мембран лимфоцитов и макрофагов снижает экспрессию HLA молекул, **нарушая процессы кооперации** (вирус гепатита В. Гриппа, полиовируса).
 5. **Снижение синтеза ИЛ2** (цитомегаловирус) и рецепторов к цитокинам (цитомегаловирус, вирус гепатита В).
 6. **Подавление бактерицидности фагоцитов** (дефект гранул, образования перекисных радикалов)
 7. **Нарушение элиминации ЦИК** через блокаду FcR и C3R
 8. **ПРА** - срыв аутоотолерантности
 9. **Поликлональная активация Вл** (ВИЧ) и срыв аутоотолерантности

Бактериальная инфекция и ИДС

- Инфекция часто вызывает дефекты фагоцитарного звена и нарушение иммунорегуляции
- **Эндотоксин** грамотрицательных бактерий (ЭТ)- поликлональный активатор Вл и в больших дозах стимулирует иммуносупрессию
- Некоторые бактериальные токсины (стафилококковый энтеротоксин) являются **суперантигенами**
- Бактериальные токсины, стимулирующие продукцию ИЛ1, **активируют ось: «гипофиз- надпочечники»**, вызывая иммуносупрессию.
-
- пневмо- , менингококковая, коклюш, скарлатина, бруцеллез вызывают **подавление ГЗТ**.
- В **динамике инфекции** характер иммунологических расстройств меняется, что может быть использовано с прогностической целью. Так, снижение Т хелперов при мононуклеозе и паротите предшествует рецидиву.
- **На фоне бактериального ИДС возникает риск бактерионосительства.**

Эффекты эндотоксина (ЭТ\ЛПС)



Гельминты и ИДС

- Обладают выраженным иммунодепрессивным эффектом, особенно на систему мононуклеарных фагоцитов.
- Трипано- и шистосомоз подавляют в большей мере клеточный иммунитет
- Иммунодепрессивный эффект реализуется через выработку цитотоксинов и супрессорных факторов

Питание и ИДС

- В первую очередь подавляется *первичный иммунный ответ*
- При прогрессировании нарушается как
 - *клеточный, так и гуморальный*
- Дефицит неорганических соединений (железа, цинка, меди, магния, кальция) вызывает значительные дисфункции в иммунной системе:
 - - продукцию клеток и цитокинов
 - - образование кислородных радикалов
 - - снижение уровней иммуноглобулинов

Ожоги и ИДС

- Повреждение кожного барьера
- Плазмопотеря
- Антигенная стимуляция вследствие травмы
- Дисбаланс CD4/8
- Снижение продукции ИЛ2
- Ожоговые токсины обладают ингибиторным эффектом на фагоциты

Сахарный диабет и ИДС

-
- 1. Дефицит энергии для пластических процессов (продукции клеток, цитокинов, антител)
- 2. Гликозилирование изменяет функцию белков и рецепторов
- 3. Иммунодепрессивный эффект ЦИК
- 4. Нарушение функции клеток, связанное с метаболическими расстройствами
- 5. Супрессорная направленность гормонального баланса

Хирургические операции под общим наркозом и ИДС

- Угнетение функции гранулоцитов и макрофагов
- Торможение ГЗТ и антителообразования

- ВТИД длится около месяца и имеет сложный генез:
 - стресс
 - Эффект препаратов, используемых для наркоза
 - Возможное влияние ингибиторов (эндорфина?)
 - Образование блокирующих антител?

Лечение при ВТИД

При вторичных ИД необходимо лечить те состояния, которые привели к иммунодефициту. Кроме этого, показаны санитарно-эпидемиологический режим, рациональное питание, витаминотерапия, коррекция дисбактериоза, адекватная физическая нагрузка или массаж, санаторно-курортное лечение.

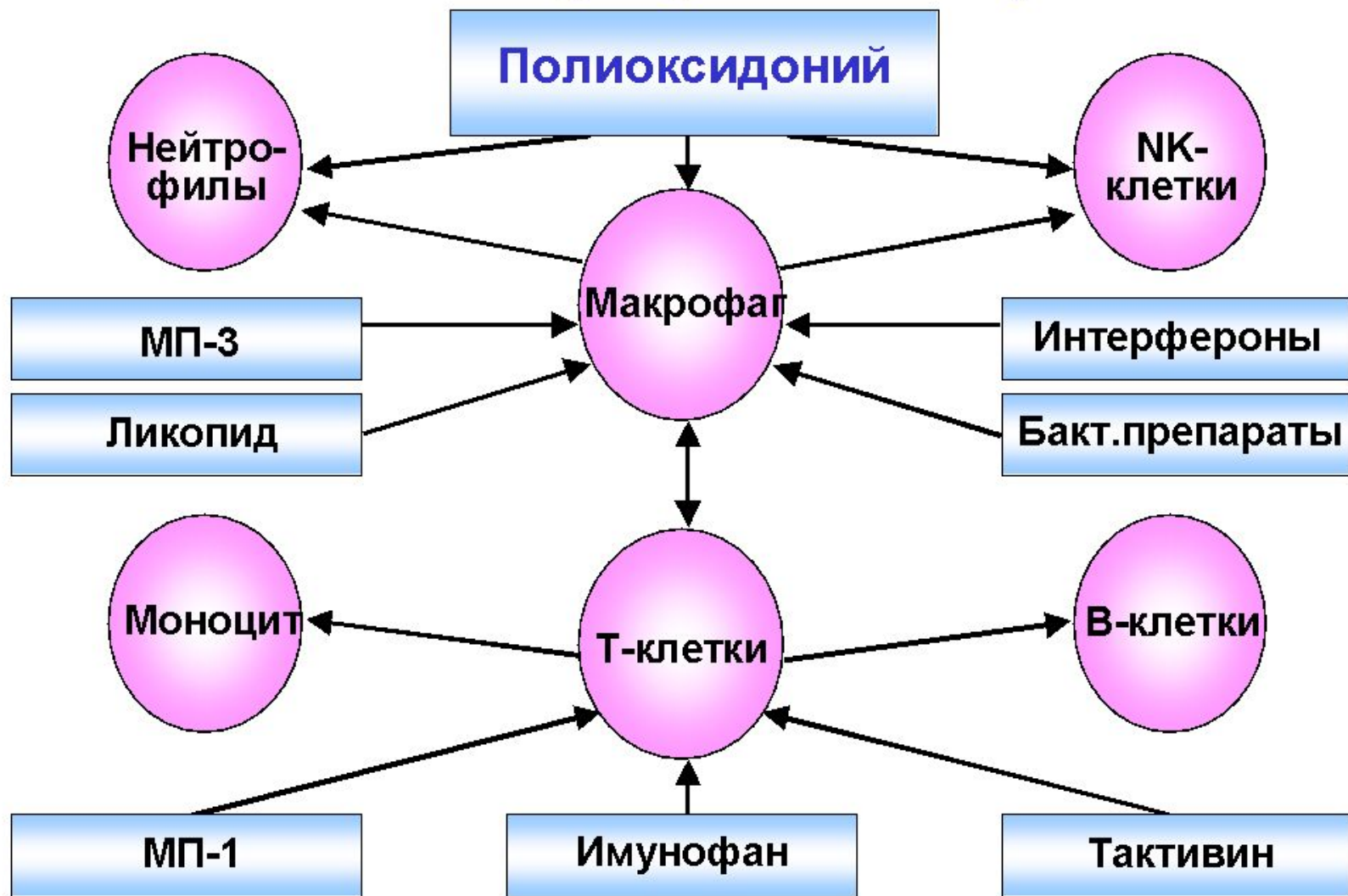
Иммунокоррекция применяется при условии наличия информации об исходном иммунологическом статусе больного.

**Иммуноглобулины,
обогащённые антителами
класса IgM**

Пентаглобин

- Спасибо за внимание!

Принципы воздействия иммуномодуляторов на иммунную систему



ИДС

Т- клеточного иммунитета

Нозология	Генетический дефект	Иммунологический дефект
-----------	---------------------	-------------------------

- 1. .ТКИД (X-сцепл и АР) (Тл)
- 2. . АДА (Тл)
- 3. . ПНФ (Тл)
- 4. HLA-II (Тл)
- 5.. Вискотта Олдрича Тл
- 6. дефицит CD8 Тл

Ген R для ИЛ2,4,7,11,15
Ген белка в\клет передачи

Ген аденозиндезаминазы

Ген пурипнуклеотид-фосфорилазы

Ген промоторного белка для экспрессии HLA- II

Ген белка Вискотта Олдрича

Мутация гена ZAP70-киназы
2-я хр. Дефект TCR

Дефект **общего сигнального пути для ИЛ**, пролиферации и созревания Т и В л

Накопление дезоксиатефазы (**d АТФ токсична**)

Нет **положит селекции** с участием HLA-II

Дефицит хелперов, снижение синтеза АТ

Дефект цитоскелета Тл и **нарушение кооперации.**

Супрессия Т-иммунитета
Дефицит ЦТЛ, Дефект ГЗТ

Рекомендации к дифференцированному применению медикаментов при вторичных иммунодефицитных состояниях (Стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология», 2001)

При дефиците функции моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) применяют:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- Ликопид в дозе 1 и 10 мг.

При наиболее тяжелых формах лейкопений

используют препараты гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов

- Молграмостим (Лейкомакс) 150, 300 и 400 мкг;
- Филграстим (Нейпоген) 300 и 480 мкг;
- Граноцит (Ленограстим) 105, 265 и 365 мкг.

**Рекомендации к дифференцированному применению
медикаментов при иммунодефицитных состояниях**
(Стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология», 2001)

При дефектах клеточного звена иммунитета

назначают один из препаратов:

- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг;
- 0,01% раствор Тактивина в дозе 1 мл п/к;
- 0,01% раствор Тимогена в дозе 1 мл в/м;
- Тималин 10 мг;
- Имунофан.

**При нарушении синтеза антител В-
лимфоцитами показаны:**

- Миелопид 0,003 г;
- Полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг.

**Рекомендации к дифференцированному применению
медикаментов при иммунодефицитных состояниях**
(Стандарты диагностики и лечения «Иммунология и аллергология», 2001)

При нарушении синтеза α - и γ -интерферонов
показано назначение следующих препаратов:

- *Индукторы интерферонов*
- (Амиксин, Циклоферон, Неовир, Полудан);
 - *Интерфероны:*
 - *природные* (Человеческий лейкоцитарный интерферон, Эгиферон, Лейкинферон);
 - *рекомбинантные* (Реаферон, Роферон, Виферон, Реальдирон, Интрон А, Инрек).

Механизмы фармакологического действия Полиоксидония в организме

1. **Иммуномодулирующее действие** проявляется в
 - повышении миграции фагоцитов в воспалительный очаг
 - усилении поглощения и переваривания микробов фагоцитами
 - усилении ферментативной активности фагоцитов
 - повышении функциональной активности Т-лимфоцитов
 - стимуляции антителообразования
 - усилении цитотоксичности НК-клеток
 - повышении устойчивости к бактериальным и вирусным инфекциям

2. **Детоксицирующее действие** проявляется в
 - способности сорбировать экзо- и эндотоксины, находящиеся в кровяном русле и тканях организма и выводить их из организма
 - снижении токсичности ряда лекарственных препаратов и химических веществ

3. **Антиоксидантное действие** проявляется в способности ингибировать в организме свободно-радикальные реакции

4. **Мембранопротекторное действие** проявляется в защите клеток от повреждающего действия токсических веществ

Полиоксидоний - N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина

применяется у взрослых в дозе 6 - 12 мг
и детей в дозе 0,1 - 0,15 мг/кг в сутки

Полиоксидоний

для
инъекций
3мг и 6 мг

- внутривенно
- капельно
- внутримышечно
- интраназально
- сублингвально

таблетки
12 мг

сублингвально

суппозитории
6 мг

- ректально
- интравагинально

Полиоксидоний показан

при всех вторичных иммунодефицитных состояниях, проявляющихся в острых и хронических, рецидивирующих и вялотекущих инфекционно-воспалительных процессах бактериальной, вирусной и грибковой этиологии

Механизм иммуномодулирующего действия ИГВВ

- Быстрые эффекты:

- нейтрализация антигена;
- нейтрализация циркулирующих антител по механизму идиотип-антиидиотипического взаимодействия;
- блокада Fc-рецепторов на макрофагах;
- блокада классического пути активации комплемента (ингибция C1q, c3, c4 компонентов комплемента);
- элиминация ЦИК, диссоциация их отложения в тканях;
- модуляция продукции провоспалительных цитокинов.

- Отдаленные эффекты:

- ингибирование синтеза алло- и аутоантител (по механизму обратной связи);
- изменение Th1-Th2 баланса в сторону Th1.

«Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии», РАСПМ, 2006

Показания для назначения внутривенных иммуноглобулинов

(Red book, 27 издание, 2006)

- Первичные иммунодефициты (поддерживать уровень IgG крови около 5 г/л)
- Kawasaki синдром
- ВИЧ-инфекция у детей
- Хронический В-клеточный лимфоидный лейкоз
- Недавняя трансплантация костного мозга у взрослых
- Иммуно-опосредованные тромбоцитопении
- Хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии
- Синдром токсического шока (при раннем введении)

Пентаглобин

1. Обеспечивает специфический пассивный иммунитет
2. За счет повышенного содержания IgM пентаглобин неспецифически активизирует :
 - фагоцитоз (в 1000 раз активнее чем IgG),
 - Т-лимфоциты хелперы (амплифаеры - усилители), имеющие рецептор Fc μ R, со всеми последствиями для продукции цитокинов.
- 3. IgM лучше других классов ИГ активизирует систему комплемента по классическому пути,.
- 4. наиболее активно агглютинирует бактерии

Эти свойства пентаглобина одновременно с терапевтическим эффектом служат и профилактике ИДС

Рецепторы для IgM имеются на Т-хелперах, поэтому применение его имеет не только быстрый клинический эффект, связанный с элиминацией возбудителей, но и со стимуляцией “долговременного” иммунного ответа.

Возможность ухудшения состояния на фоне применения интраглобина Ф может объясняться тем, что *рецепторы для Fc- фрагмента IgG имеются на многих типах клеток, продуцирующих цитокины, а также киллерах и /супрессорах,* тем самым, он способен не только увеличить количество циркулирующих цитокинов, но и *подавлять “долговременный” иммунный ответ.*

Пентаглобин – золотой стандарт лечения при сепсисе и септическом шоке

Пентаглобин является единственным ВВИГ, эффективность которого в плане снижения летальности при сепсисе и септическом шоке подтверждена с позиций доказательной медицины (надежность доказательств – категория Ia, рекомендации – категория A).

Обоснованность включения Пентаглобина в комплексную терапию пациентов с сепсисом и септическим шоком подтверждена данными мета-анализа, проведенного группой независимых ученых Cochrane Infection Disease Group, указавшей что это снижает летальность в 2,1 раза.

(Alejandria M.M. et al. The Cochrane Library, 2005, Issue 3, Oxford Update Software)

Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины

Цитотект

Гепатект

Иммуноглобулины

(антистафилококковые, антисинегнойные
и др.) человека для внутривенного
введения

Фитопрепараты

- *Иммунал* – препарат эхинацеи пурпурной семейства астровых растений
- *Иммуновит* - препарат эхинацеи пурпурной в сочетании с цинка глюконатом и витамином С
- *Хлорофиллит*, *эвкаламин*, *эвкабал С* – препараты эвкалипта, обладающие помимо способности стимулировать неспецифическую резистентность, бактерицидной и бактериостатической активностью
- *Фитосборы* с зверобоем, календулой, ромашкой, алое (сок) и др.

По данным ВОЗ

Иммуностимуляторы, относящиеся к тимическим факторам, такие как естественные (получаемых из зобной железы крупного рогатого скота) и синтетические (тимогены) **запрещены** к продаже в большинстве стран мира, из-за возможного риска развития бычьей губковидной энцефалопатии

- Использование левамизола ограничено из-за риска возникновения у пациентов агранулоцитоза

Индукторы интерферонов

Арбидол

Циклоферон

Амиксин

Неовир

Дибазол

Пентоксифиллин (трентал)

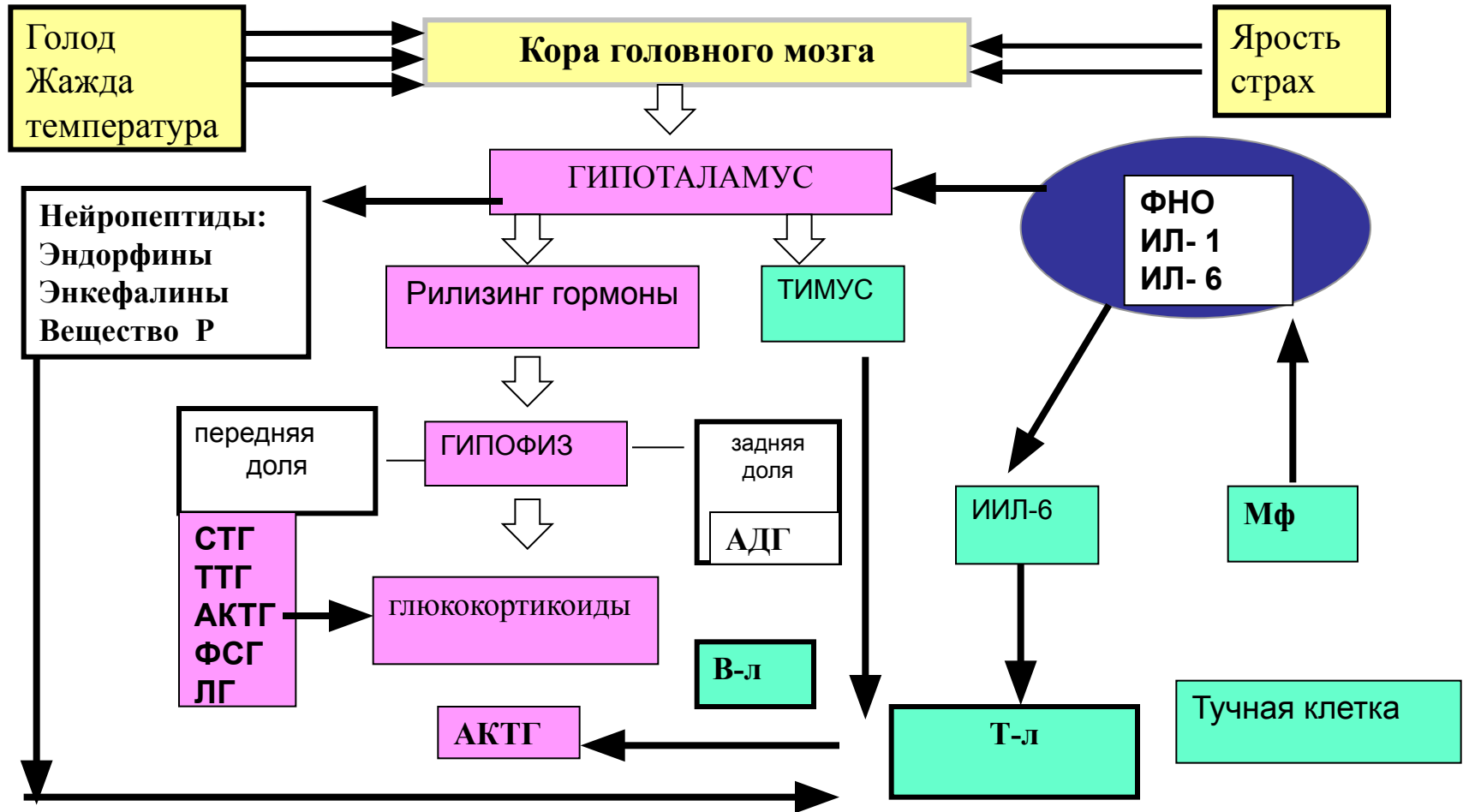
Курантил (дипиридомол)

Фитопрепараты

- **Иммунал** – препарат эхинацеи пурпурной семейства астровых растений
- **Иммуновит** - препарат эхинацеи пурпурной в сочетании с цинка глюконатом и витамином С
- **Хлорофиллипт, эвкаламин, эвкабал С** – препараты эвкалипта, обладающие помимо способности стимулировать неспецифическую резистентность, бактерицидной и бактериостатической активностью
- **Фитосборы** с зверобоем, календулой, ромашкой, алое (сок) и др.

Иммунитет – гормоны - МОЗГ

Интегративный уровень регуляции целого (организменный)



Механизм действия

- Фактический механизм подавляющего большинства используемых иммуностимуляторов полностью еще не изучен
- В настоящее время механизм действия известен только для иммуностимуляторов бактериального происхождения
- Считают, что эти средства стимулируют и активизируют иммунные клетки макроорганизма (прежде всего Т лимфоциты), используя рецепторы, расположенные на поверхности иммунных клеток, которые опознают в организме бактерии
- Не обладая селективным механизмом действия, большинство бактериальных иммуностимуляторов вызывают «адьювантный» эффект, оптимизируя презентацию антигена
- Таким образом, бактериальные иммуностимуляторы активируют оба вида иммунитета – врождённый и приобретённый.

Распространенность

По данным ведущего иммунолога страны академика Р.В. Петрова средняя частота первичных ИДС в разных странах составляет 2 на 1000 новорождённых.

Считается, что 50-75% общего количества больных с ПИД - дети с дефектом В-лимфоидной системы (наиболее част селективный дефицит IgA, его распространение 1:300 – 1:1000; агаммаглобулинемия Брутона – 1:1 000 000, гипогаммаглобулинемия – 1-3:100 000), 5-10% - Т-клеточного иммунитета, а остальные - имеют комбинированную иммунологическую недостаточность (частота 1:5 000 000).

Наследственные дефекты неспецифических факторов защиты имеют следующую популяционную частоту: фагоцитоза 1:1000; комплемента 1: 1500-3000 .

Частота минорных (малых) транзиторных ИДС не установлена. По мнению некоторых авторов, транзиторная гипогаммаглобулинемия может быть выявлена у 5-8% детей раннего возраста.

Первичные иммунодефициты: 10 настораживающих признаков

(Комитет экспертов ВОЗ, 1990)

- Отставание грудного ребенка в массе и росте
- Частые заболевания отитом (4-6 раз в год) с манифестацией на первом году жизни
- Несколько подтвержденных тяжелых синуситов (4-6 раз в год)
- Более двух подтвержденных пневмоний
- Повторные глубокие абсцессы кожи и внутренних органов
- Не менее 2-х тяжелых инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис
- Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года

ИДС

В клеточного (гуморального) иммунитета

Нозологическая форма	Генетический дефект	Иммунологический дефект
----------------------	---------------------	-------------------------

1. Брутона (Вл)

2. Селективный IgA
(Вл часто G2, G4)

3. гипер IgM (Вл)

•

4. ОВИД (10-30 лет)
(Вл)

- Ген btk-тирозинкиназы

- Вл Ген CD40L на Тл

- Ассоциирован с гаплотипами

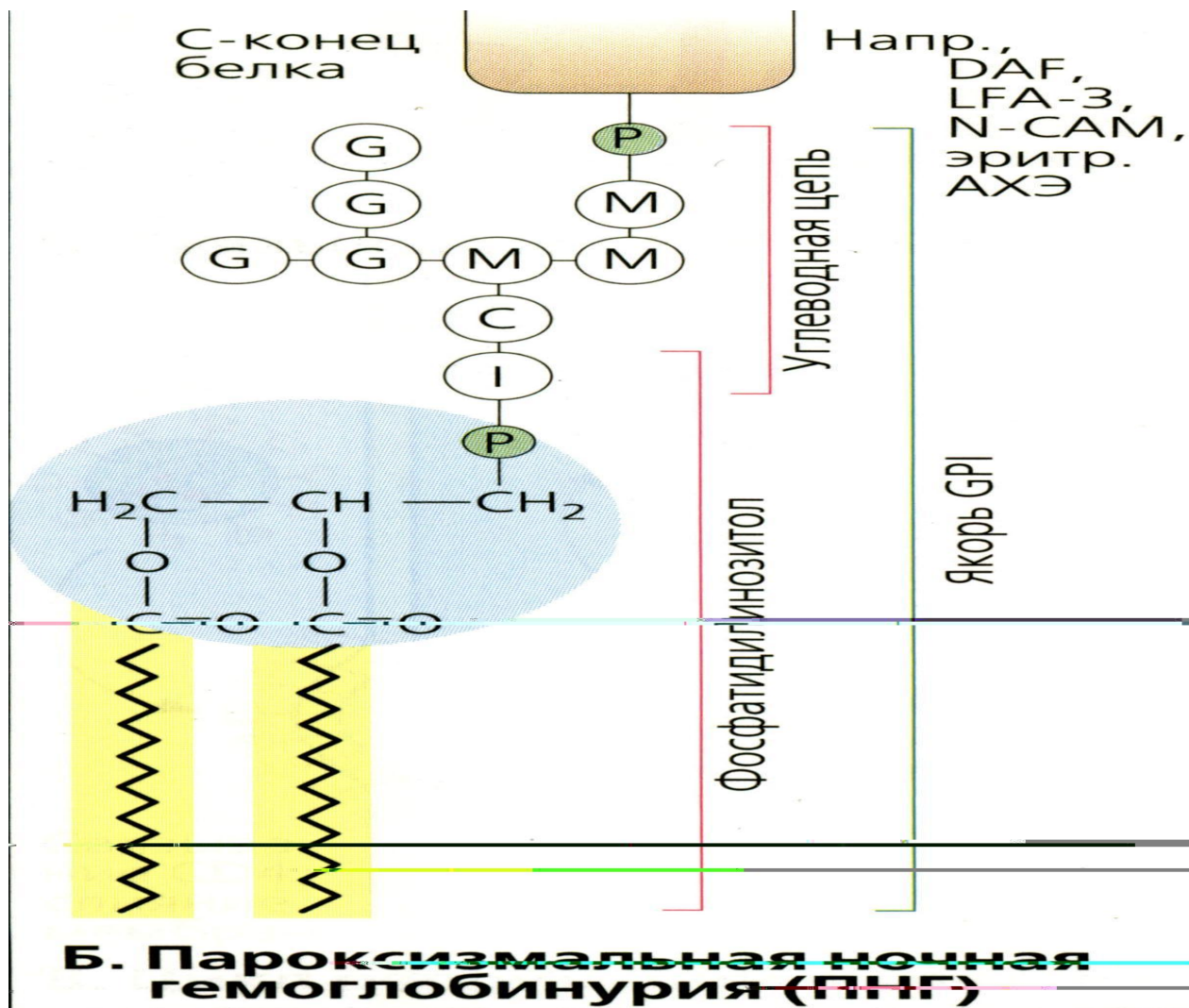
- HLA – DR3 и B8

Нарушение ранних стадий созревания Вл

Нарушение конечный этап дифференцировки Вл

Нарушение контакта с Вл (CD40) –нет2-го сигнала от Тл (ИЛ4)

Вл не получают сигналов от Тл



Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто «Наглядная иммунология»,
 М.: Бином, 2007

Генетические основы первичных ИДС
(М.Н.Ярцев, К.П.Яковлева, М.В.Плаhtiенко, 2006)

Хромосома локализация	Продукт аномального гена	Пораженные клетки	Заболевание
11q22.3	Протеинкиназа	В-клетки, Т-хелперы	Атаксия-телеангиоэктазия
11q23	CD3 γ - или ϵ -цепь	Т-клетки	ТКИН: дефицит CD3 γ - или ϵ -цепей
13q	RFX-ассоциированный протеин	Т- и В-клетки	Дефицит антигенов МНС класса II
14q13.1	ПНФ	Т-клетки	Недостаточность ПНФ
14q32.3	Тяжелая цепь	В-клетки	Делеция тяжелой цепи иммуноглобулинов
19p13.1	Jak3	Т-клетки	ТКИН: дефицит Jak3
20q13.11	АДА	Т-клетки	Дефицит АДА
21q22.3	CD18	Лейкоциты	Дефект адгезии лейкоцитов

Генетические основы первичных ИДС

(М.Н.Ярцев, К.П.Яковлева, М.В.Плаhtiенко, 2006)

Хромосомная локализация	Продукт аномального гена	Пораженные клетки	Заболевание
10q13; 22q11.2	?	Т-клетки	Синдром Ди Джлрджи
Xq21.3-22	?	В-клетки	Лимфопролиферативный синдром
Xq26,27	Брутоновская тирозинкиназа	В-клетки	Х-сцепленная агаммаглобулинемия
Xp21,23	CD40 лиганд	В- и Т-хелперы	Х-сцепленная ИН с гипер-IgM
Xq24-26	WAS	Т- и В-клетки	Синдром Вискотта-Олдрича
Xq13.1	γ-цепь рецептора интерлейкинов	Т-клетки	Х-сцепленная ТКИН

АДА- аденозиндезаминаза; ПНФ – пурипнуклеозид фосфорилаза

Основные лабораторные исследования при диагностике ИД

Количественное определение IgG, IgM, IgA.

Нормальным считается уровень иммуноглобулинов, находящийся в пределах 2 стандартных отклонений от среднего значения для данного возраста. При снижении уровня иммуноглобулинов более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы ставят диагноз гипогаммаглобалинемии. Очень высокий уровень иммуноглобулинов позволяет заподозрить СПИД.

Основные лабораторные исследования при диагностике ИД

Оценку клеточного иммунитета проводят и с помощью кожных проб, основанных на аллергических реакциях замедленного типа с использованием столбнячного, дифтерийного анатоксинов, *Candida albicans*. Папула должна появиться через 48-72 часа. Положительная реакция при проведении кожных проб исключает тяжелую недостаточность клеточного иммунитета, тогда как отрицательная реакция не имеет диагностического значения.

Обязательным является и учет субпопуляций лимфоцитов и других клеток крови в соответствии с CD-рецепторами.

Рабочая классификация ПИД

(Вельтищев Ю.Е., Длин В.В., 2007)

- **Недостаточность гуморального звена иммунитета:**

1. X-сцепленная агаммаглобулинемия;
2. Дефицит отдельных подклассов IgG;
3. Гипер-IgM синдром;
4. Общая переменная гипогаммаглобулинемия;
5. Недостаточность системы комплемента

- **Клеточная и комбинированная недостаточность иммунитета:**

1. Ретикулярная дисгенезия;
2. Дефицит Т-лимфоцитов (аплазия тимуса, Незелофа синдром);
3. Синдром «голых» лимфоцитов;
4. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТК ИН);
5. Оменна синдром (недостаточность Т-хелперов)

Комбинированные иммунодефициты

- Комбинированные иммунодефициты , связанные крупными дефектами

• *

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| • Синдром Вискотта-Олдрича | Дефект гена X -сц, кодирующего “белок синдрома Вискотта- Олдрича “ | <i>Триада:</i> инфекции, экзема
тромбоцитопеническая пурпура.
АИЗ, опухоли, васкулит |
| • Атаксия - телеангиэктазия | Нарушения регуляции AP клеточного цикла, поломки хромосом | Мозжечковая атаксия , гемангиомы, инфекции АИЗ, опухоли |

Исследование фагоцитов

Исследование фагоцитоза включает тест восстановления нитросинего тетразолия, исследование хемотаксиса и адгезии лейкоцитов (в частности, тест кожного окна), УЗИ селезенки, стерильную пункцию (при стойкой лейкопении или лейкоцитозе), изменении морфологии лейкоцитов, выявлении бластных форм в крови, выявление антинейтрофильных антител, определение числа клеток с антигенным маркером CD11/CD18

Исследование комплемента

Включает количественное определение и функциональную оценку компонентов комплемента, исследование альтернативного пути активации комплемента, определение опсопинов и факторов хемотаксиса в сыворотке. О дефиците опсопинов в исследуемой сыворотке свидетельствует ее неспособность усиливать фагоцитоз бактерий и дрожжевых грибов нормальными лейкоцитами.

Генетические основы первичных ИДС

10q13; 22q11.2 ? Т-клетки Синдром Ди Джлрджи

Основные лабораторные исследования при диагностике ИД

Общий анализ крови позволяет выявить:

анемию,

лейкопению или тромбоцитопению.

лимфоцитопения почти всегда свидетельствует о снижении числа Т-лимфоцитов.

У больных с недостаточностью клеточного иммунитета часто наблюдается эозинофилия.

Нарушение адгезии лейкоцитов сопровождается стойким лимфоцитозом.

Для синдрома Вискотта-Олдрича характерно уменьшение числа и размеров тромбоцитов.

При некоторых иммунодефицитах, например, синдроме гиперпродукции IgM и тяжелом комбинированном иммунодефиците, наблюдается аутоиммунная тромбоцитопения.

10q13; 22q11.2 ? Т-л

Xq26,27 В-л

Xp21,23 В- и Т- хелперы

X-сцепленная ИИ с гипер-IgM

Синдром Ди Джорджи

X-сцепленная агаммаглобулинемия

Генетические основы первичных ИДС

(М.Н.Ярцев, К.П.Яковлева, М.В.Плахтиенко, 2006)

Хромосомная локализация	Продукт аномального гена	Пораженные клетки	Заболевание
1q25	NCF2	Фагоциты	ХГБ
5p13	α -цепь ИЛ-7R	Т-клетки, В-клетки	ТКИН с дефицитом α -цепь ИЛ-7R
6p21.3	TAP1 или TAP2-протеин	Т-клетки	Дефицит антигенов МНС класса I
7q11/23	NCF1	Фагоциты	ХГБ
8q21	Нибрин	Т-клетки	Синдром Неймигена
10p13	Artemias-ген	Т-клетки	ТКИН: Athabaskan
11p13	α -цепь ИЛ-2R	Т-клетки	Дефицит ИЛ-2R α -цепи
11p13	RAG1 или RAG2	Т-клетки, В-клетки	ТКИН: дефицит RAG1 или RAG2, Оменн-синдром

Рабочая классификация ПИД

(Вельтищев Ю.Е., Длин В.В., 2007)

- **Иммунная недостаточность при наследственных болезнях:**
 1. Дефицит аденозиндезаминазы (АДА);
 2. Дефицит пурипнуклеотид-фосфорилазы (ПНФ);
 3. Вискотта-Олдрича синдром;
 4. Чедиака-Хигаси синдром;
 5. Атаксия-телеангиоэктазия;
 6. Другие заболевания.
- **Иммунная недостаточность при хромосомных болезнях:**
 1. Болезнь Дауна;
 2. Синдром Ди Джоржи (синдром делеции хромосомы 22);
 3. Синдромы хромосомной нестабильности с иммунной недостаточностью (Неймегенский синдром, ICF-синдром)
 4. Другие синдромы.
- **Недостаточность процессов фагоцитоза:**
 1. Хроническая гранулематозная болезнь (Вегенера);
 2. Недостаточность миелопероксидазы;
 3. Гипер-IgE синдром;
 4. Дефекты молекул адгезии (синдромы LAD)
 5. Другие синдромы

Иммунодефицитные состояния у детей

Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) - врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов: клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, комплемента. К первичным ИДС относят случаи стойкого нарушения конечной эффекторной функции поврежденного звена, характеризующиеся стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками.

Клиническая картина первичных **ИДС** характеризуется повторными и хроническими инфекционными заболеваниями, при некоторых формах повышена частота аллергии, аутоиммунных заболеваний и развития некоторых злокачественных опухолей.

Распределение пациентов по формам первичных ИДС, включенных в

Регистр Института иммунологии ФМБА России по состоянию на 01. 01. 2006

(Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В., 2006)

Дефициты антителообразования	
Агаммаглобулинемия с дефицитом Т-клеток	84
Общая переменная иммунная недостаточность	34
Агаммаглобулинемия с гипер-IgM	23
Агаммаглобулинемия формулы (MgA, mgA)	3
Транзиторная гипогаммаглобулинемия младенческого возраста	29
Селективный дефицит IgA	179
Комбинированные ИДС	
Синдром Вискотта-Олдрича	17
Синдром Луи-Барр	76
Хронический кожно-слизистый кандидоз	31
Гипер-IgE-синдром	25
Дефицит неспецифических факторов защиты	6
Дефицит компонентов комплемента	28
Дефицит фагоцитоза	28

В-клеточные дефициты у детей

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности	Лечение
Болезнь Брутона (первичная агаммаглобулинемия)	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой (85%). Ген локализован на Xq21.3-22	Рецидивирующие гнойные заболевания; инфекционные заболевания легких, околоносовых пазух, среднего уха, кожи, ЦНС; аутоиммунные заболевания- полиартриты, дерматомиозит; высокая частота аллергических заболеваний. Уровень в крови IgG < 2 г/л, отсутствуют IgM, IgA, IgE, IgD. Глубокий дефицит В-клеток (CD19 < 2%), мутация в Btk, отсутствие Btk в нейтрофилах, моноцитах, тромбоцитах. Btk – В-клеточная тирозинкиназа	Сывороточный Ig в начале в дозе 0,2-0,3 г/кг 1 раз в 5-7 дней и далее 0,4-0,5 г/кг 1 раз в 3-4 недели, поддерживая уровень IgG 5 г/л, антибиотики
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	Неизвестный. Часто в семьях с различными комбинированными и	Рецидивирующие бактериальные кожные, легочные и ЛОР- инфекции, астроэнтероколит., гемоцитопении. Стойкое снижение суммарной концентрации иммуноглобулинов ниже 3 г/л при нормальном или умеренно сниженном уровне В-клеток	парентерально Антибиотики, некоторым пациентам – сывороточный Ig (при уровне IgG в
Селективный дефицит Ig A	Иммунодефицитам Аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Рецидивирующие нетяжелые инфекционные заболевания легких; болезни ЖКТ, хроническая диарея; при наличии В8 и DR3 HLA - ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит, склонность к анафилактическим реакциям; у 50% - бессимптомное течение. Снижение уровне IgA < 0,07 г/л у детей старше 4-х лет при нормальном уровнях других иммуноглобулинов, хотя у части больных выявлен сопутствующий дефицит IgG2. и у 22% гипер-IgE	крови менее 2 г/л) Антибиотики, сывороточный Ig при дефиците IgG (но не при изолированном дефиците IgA, т.к. высок риск анафилактического шока, обусловленного выработкой IgE против экзогенного IgA).
Селективный дефицит IgM	Аутосомно-рецессивный	Тяжелое течение бактериальных инфекций, склонность к atopическим реакциям, энтериты	
Селективный дефицит IgG (формулы (MgA, mgA)	Аутосомно-рецессивный	Рецидивирующие бронхолегочные инфекции, энтериты, склонность к аутоиммунным заболеваниям Стойкое снижение IgG < 3 г/л и IgM, < 0,2 г/л при нормальном уровне IgA	

В-клеточные дефициты у детей

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности
Болезнь Брутона (первичная агаммаглобулинемия)	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой (85%). Ген локализован на Xq21.3-22	Рецидивирующие гнойные заболевания; инфекционные заболевания легких, околоносовых пазух, среднего уха, кожи, ЦНС; аутоиммунные заболевания- полиартриты, дерматомиозит; высока частота аллергических заболеваний. Уровень в крови IgG < 2 г/л, отсутствуют IgM, IgA, IgE, IgD. Глубокий дефицит В-клеток (CD19< 2%), мутация в Btk, отсутствие Btk в нейтрофилах, моноцитах, тромбоцитах. Btk – В-клеточная тирозинкиназа
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	Неизвестный. Часто в семьях с различными комбинированными иммунодефицитами	Рецидивирующие бактериальные кожные, легочные и ЛОР-инфекции, астрозентероколит., гемоцитопении. Стойкое снижение суммарной концентрации иммуноглобулинов ниже 3 г/л при нормальном или умеренно сниженном уровне В-клеток
Селективный дефицит Ig A	Аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	Рецидивирующие нетяжелые инфекционные заболевания легких; болезни ЖКТ, хроническая диарея; при наличии В8 и DR3 HLA - ревматоидный артрит, СКВ, дерматомиозит, склонность к анафилактическим реакциям; у 50% - бессимптомное течение. Снижение уровне IgA < 0,07 г/л у детей старше 4-х лет при нормальном уровнях других иммуноглобулинов, хотя у части больных выявлен сопутствующий дефицит IgG2, и у 22% гипер-IgE
Селективный дефицит IgM	Аутосомно-рецессивный	Тяжелое течение бактериальных инфекций, склонность к atopическим реакциям, энтериты
Селективный дефицит IgG (формулы (MgA, mgA))	Аутосомно-рецессивный	Рецидивирующие бронхолегочные инфекции, энтериты, склонность к аутоиммунным заболеваниям. Стойкое снижение IgG < 3 г/л и IgM, < 0,2 г/л при нормальном уровне IgA

Количественные и качественные дефекты фагоцитов

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности
Синдром Швахмана	Аутосомно-рецессивный	Хроническое расстройство пищеварения со стеатореей (недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы); малые прибавки в массе тела; повторные воспалительные заболевания легких; лейкопения с нейтропенией; тромбоцитопения; анемия
Циклическая нейтропения	Аутосомно-доминантный	Склонность к гнойным процессам, чаще стафилококковой природы (поражаются кожа, легкие, слизистые оболочки пищеварительного тракта)
Болезнь (синдром) Костмана	Аутосомно-рецессивный	Рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, легких, остеомиелит, сепсис

Возможные генетические дефекты

Xq13.1	γ -цепь рецептора интерлейкинов	Тл	Х-сцепленная
•			ТКИН
11q22.	протеинкиназа	Вл, Тл	Атаксия-телеангиоэктазия
20q13.11	аденозиндезаминаза	Т-л	Дефицит АДА
5p13	α -цепь ИЛ-7R	Т-л, В-л	ТКИН
Xq26,27	Брутоновская тирозинкиназа	В-л	Х-сцепленная агаммаглобулинемия
Xq24-26	WAS	Т- и В-клетки	Синдром Вискотта-Олдрича
14q13.1	ПНФ	Т-л	Недостаточность пурипнуклеозид- фосфорилазы

В-клеточные дефициты у детей

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности
Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	Различный (аутосомно-рецессивный, X-сцепленный и неизвестный)	Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, мегалобластическая анемия, аутоиммунные заболевания, высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей Критерии диагноза: уровень IgG и IgM или IgA < 2SD от возрастной нормы, отсутствие
Иммунодефицит с гиперпродукцией IgM, IgD	Различный (аутосомно-рецессивный – мутация в AID-ген, сцепленный с X-хромосомой – Xq 26,27 или не	изогемагглютининов и/или плохой ответ на Тяжелое течение бактериальных инфекций, рецидивирующие лихорадочные состояния, лямблиоз, синдром мальабсорбции, аутоиммунные цитопении Критерии диагноза: уровень IgG < 2SD от возрастной нормы и IgM > 2 SD от возрастной нормы
Дефицит транскобаламина	устанавливается Аутосомно-рецессивный	Рецидивирующие инфекции, атрофия ворсин кишечника, мальабсорбция, мегалобластическая анемия, панцитопения
X-сцепленная гипогаммаглобулинемия с дефицитом СТГ	Сцепление с X-хромосомой	Рецидивирующие гнойные инфекции, задержка роста

Т-клеточные и комбинированные Т- и В- клеточные иммунодефициты

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности
<p>Тяжелый комбинированный иммунодефицит – гетерогенная группа ТКИД</p>	<p>Аутосомно-рецессивный</p>	<p><i>Тяжелые бактериальные и грибковые</i> заболевания, сепсис, задержка развития, экзема, могут отсутствовать тимус, лимфоузлы, миндалины</p> <p>Лимфоцитопения, обусловленная отсутствием Т-лимфоцитов приживление трансплацентарно-приобретенных</p>
<p>Дефицит пуриновых нуклеотид фосфорилат ПНФ</p>	<p>Аутосомно-рецессивный</p>	<p>материнских Т-лимфоцитов (1) Рецидивирующие инфекционные, в т.ч. вирусные, заболевания, анемия (мегалобластическая, аутоиммунная гемолитическая или гипопластическая), неврологические симптомы в виде судорог, спастической тетраплегии, атаксии, лимфопролиферативные синдромы (лимфомы)</p>
<p>Синдром Ди-Джорджи (гипоплазия вилочковой железы)</p>	<p>спорадически й. В части случаев дефект делеции 22q11.2</p>	<p>Гипопаратиреоидизм (тетания - гипокальциемия), количество CD3-клеток менее 500 в мкл, дисморфия лица, врожденные пороки сердца, катаракта, рецидивирующие инфекции легких и кишечника, психические отклонения (у некоторых больных)</p>
<p>Хронический слизисто-кожный кандидоз</p>	<p>Аутосомно-рецессивный</p>	<p>Хронический кандидоз с поражением кожи, ногтей, волосистой части головы, слизистых оболочек; рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции; аутоиммунные эндокринные заболевания (недостаточность надпочечников, околощитовидных и щитовидной желез)</p>

Вторичные иммунодефицитные состояния

В стандартах диагностики и лечения «Иммунология и аллергология» (СтИА, 2001) констатируется, что больных с ВТИД по выявляемым дефектам иммунного статуса лабораторными исследованиями можно разделить на **3 группы**:

- 1-я - больные, имеющие *клинические признаки нарушения иммунитета в сочетании с выявленными изменениями в параметрах иммунного статуса*;
- 2-я - больные, имеющие *только клинические* признаки иммунной недостаточности без выявленных изменений в параметрах иммунного статуса;
- 3-я - лица, имеющие *только изменения в параметрах иммунного статуса без клинических признаков* иммунной недостаточности. Понятно, что эту группу детей медикаментозно лечить не следует, ибо мы лечим больного, а не лабораторные показатели.

Синдром Вискотта-Олдрича (WAS)

- **Частота:** 1 на 100 000 новорождённых.
- Альфред **Вискотт** (A. **Wiskott**) в 1937 году описал болезнь, характеризующуюся триадой симптомов: геморрагический тромбоцитопенический синдром, экзема и частые тяжелые инфекции, у трех братьев, но ни у одной из сестер. Роберт **Олдрич** (R. **Aldrich**) в 1954 г. установил рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования.
- **Патогенез.** Ген, определяющий болезнь, расположен на Xp11.22 и состоит из 12 экзонов, кодирует белок из 502 аминокислот с молекулярным весом 54 кД – WASP, экспрессирующийся на всех гемопоэтических клетках и регулирующий полимеризацию актина и ремоделирование цитоскелетона, которая необходима для установления синапсов между Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, адгезии и перемещении В-лимфоцитов, макрофагов, дендритических клеток. Описано более 160 мутаций WAS-гена, определяющих особенности клинического течения болезни. При полном отсутствии WASP (динуклеотидная мутация в WAS-экзоне1) наиболее тяжелое течение WAS. У девочек носителей нулевого WAS-гена описаны случаи атипичного течения WAS.

Количественные и качественные дефекты фагоцитов

Заболевание	Тип наследования	Клинические особенности
Хроническая гранулематозная болезнь (септический гранулематоз) Дефицит цитохрома b558	Дефект синтеза цитохрома p558, ген на X-хромосоме. Суммарная частота генных мутаций 1:2000	Рецидивирующие гнойные процессы в легких, коже, костях; экзема, гепатоспленомегалия, <i>множественные гранулемы</i> в разных органах. Диагноз основан на отрицательном NBT-тесте.
Дефицит других белков цитоплазмы нейтрофилов	Аутосомно-рецессивный	Рецидивирующие гнойные процессы, образование множества гранул в различных органах; сплено- и гепатомегалия; персистирующие диареи
Дефицит миелопероксидазы	Аутосомно-рецессивный	Длительные <i>кандидозные</i> инфекции
Синдром Чедиака-Хигаси	Аутосомно-рецессивный (ген картирован на 1-ой хромосоме)	Микробно-воспалительные заболевания; <i>септические состояния; альбинизм; гепатоспленомегалия; панцитопения; сенсорная и моторная невропатия</i>
Нарушение адгезивных свойств фагоцитов	Описано три типа с аутосомно-рецессивным типом наследования	Замедление отпадения пупочного канатика; омфалит; рецидивирующие инфекционные поражения кожи, легких и др.; медленное заживление ран и частые перианальные и кишечные свищи; при дефекте 2-го типа – задержка умственного развития. Снижена экспрессия CD18<5%

ИДС фагоцитов

- Бактерицидность фагоцитов обусловлена:
- лизосомальными ферментами,
- лизоцимом,
- лактоферрином,
- катионными белками,
- антибиотическими белками – дефензинами.
- Дыхательный взрыв в активированном фагоците ведет к образованию токсичных метаболитов кислорода.
- Недостаточность хемотаксиса, адгезии, или дефект бактерицидных факторов фагоцитов проявляется тяжелыми рецидивирующими инфекциями.

Генетические факторы, определяющие результат первичного иммунологического ответа

- **1. Контроль продукции и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (через HLA)**
- **2. Контроль спектра хелперов (Th1, Th2)**
- **3. Контроль переключения синтеза классов Ig**
- **4. Контроль специфического иммунного ответа на данный АГ в момент презентации (HLA-2 кл.)**
- **5. Контроль продукции молекул адгезии**
- **6. Контроль реактивности ткани (bronхов, кожи)**
- **7. Контроль местной продукции нейропептидов (типа вещества Р, VIP и других)**
- **8. Контроль экспрессии рецепторов клеток (адрено- холино-, опиатных цитокиновых, FcR)**
- **9. Контроль продукции биологически активных веществ клетками (полиморфноядерными нейтрофилами, эозинофилами, тромбоцитами, моноцитами/ макрофагами)**

Современная патология человека характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов

- Ростом хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими возбудителями
- Снижением иммунологической реактивности населения, наблюдаемое практически во всех развитых странах

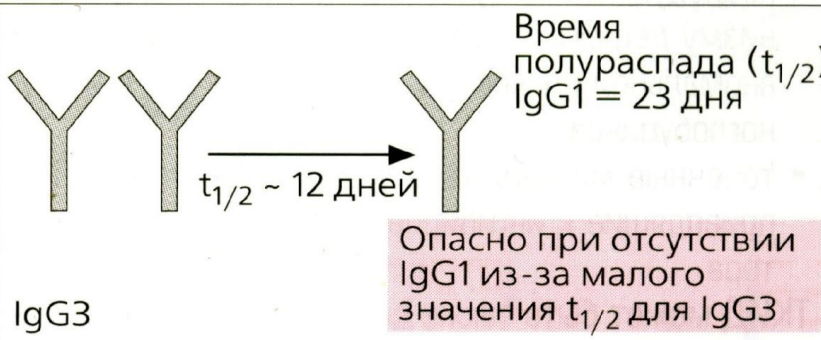
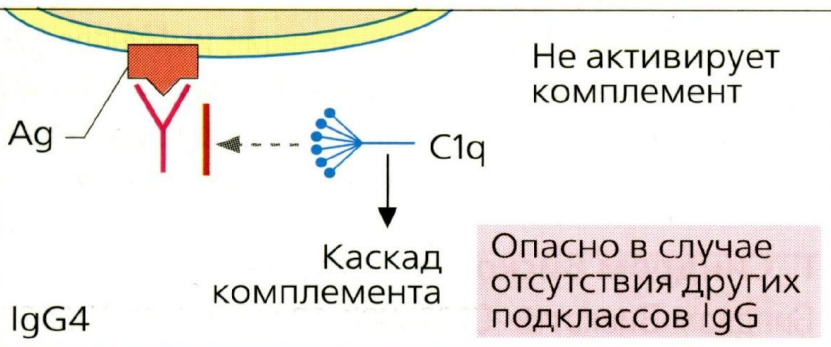
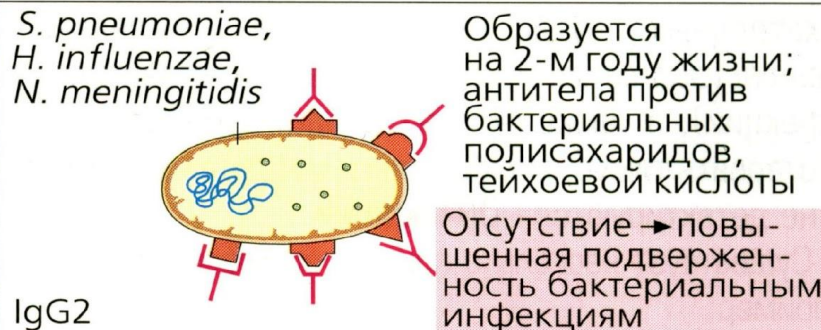
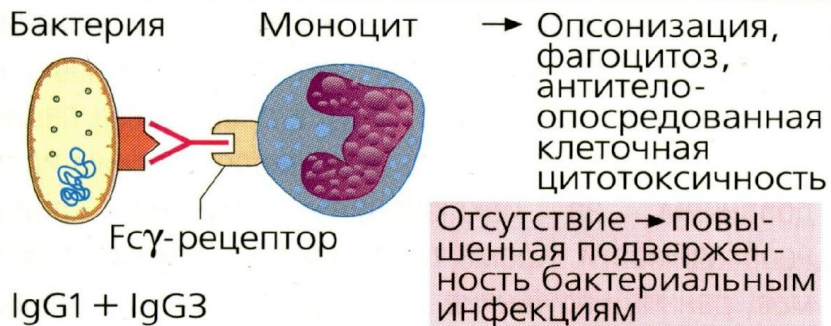
Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин (2006)

Оценка иммунной системы здорового ребенка (принципиальные положения)

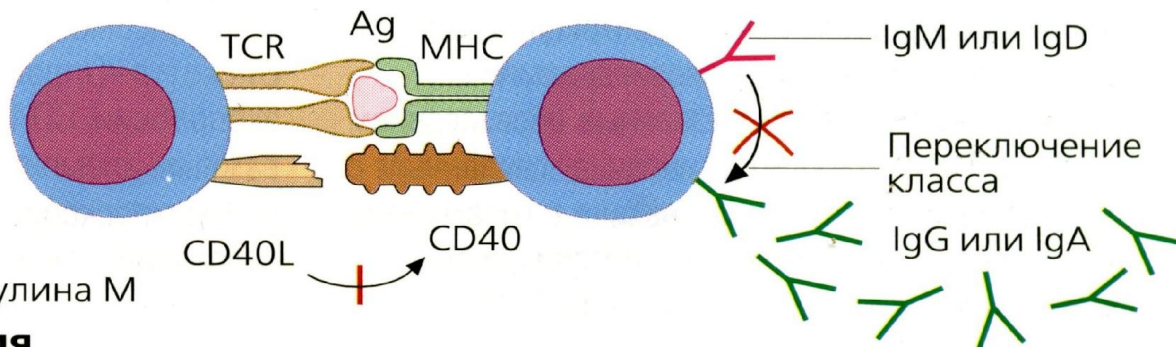
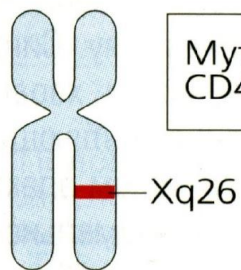
- Развитие иммунной системы – нелинейный процесс.
- Имеются «критические периоды»
-
- Процесс созревания в основном заканчивается в 5- 7 лет
-
- Говорить о *физиологической иммунологической недостаточности* здорового ребенка нельзя!!! Для каждого этапа развития здорового ребенка функции иммунной системы совершенны и достаточны.

Распределение по формам случаев первичной иммунной недостаточности, занесенных в Регистр Института Иммунологии

Дисгаммаглобулинемия



1. Селективный дефицит и свойства подклассов IgG



2. Синдром гипериммуноглобулина М

Б. Дисгаммаглобулинемия

ИДС

комбинированный

Дефицит	Генетический дефект	Иммунологический дефект
---------	---------------------	-------------------------

1 Ди Джорджи

Эмбриопатия дефект 22
хр
Дефект тимуса и
паращитовидной
железы

Т- дефицит
с гипо Са⁺⁺
(лицо,
гипертелоризм,
, судороги)

2. атаксия (Луи Бар) с
телеангиэктазией
(к 6-и годам)

Разрывы хр 7 и 14 –
дефект гена
репарации ДНК,
дефект TCR и генов
тяж цепей Ig

Супрессия Т-
иммунитета,
дефицит IgA G2
, G4)