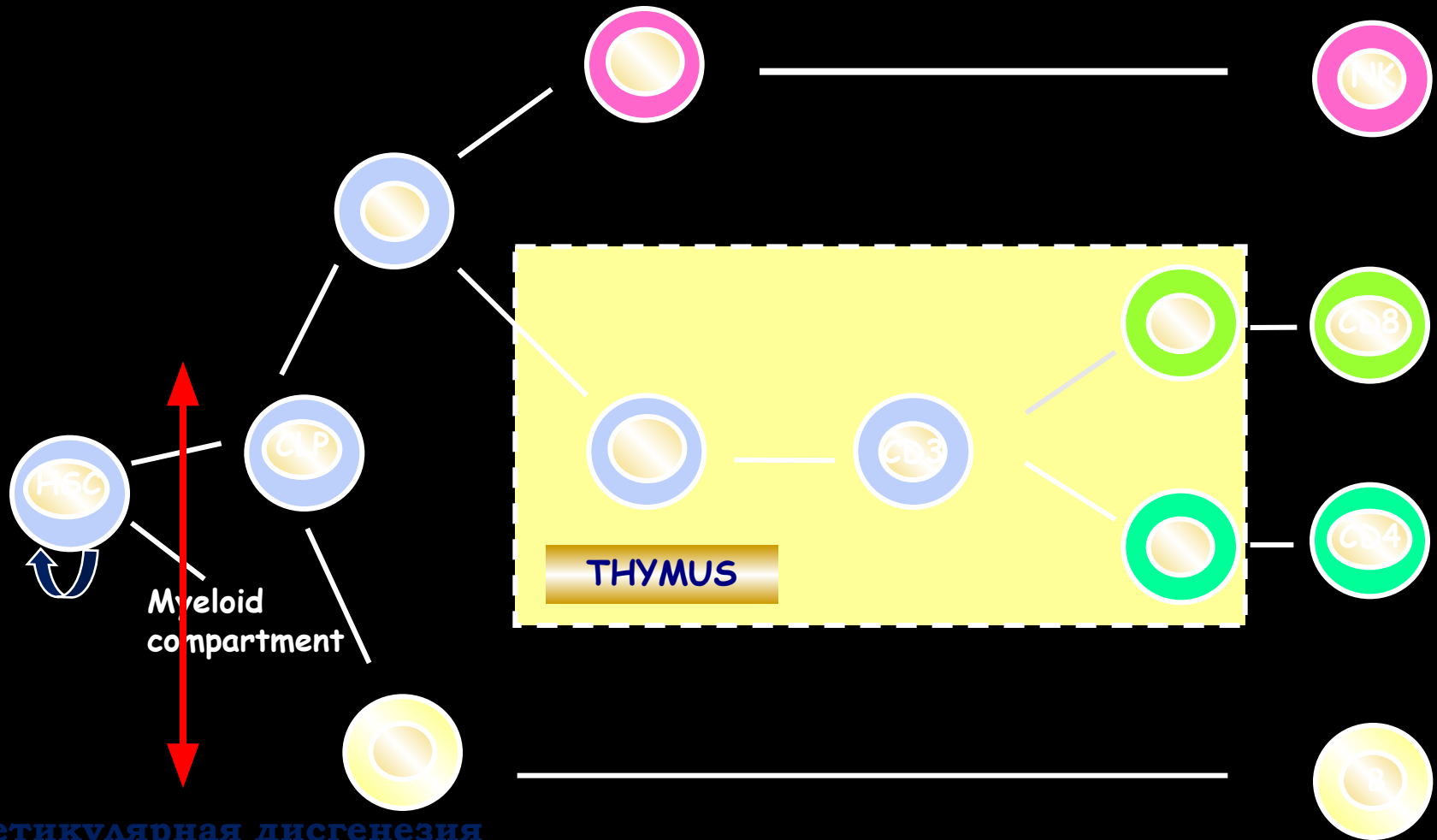


Комбинированные первичные (врожденные) иммунодефициты

Выполнил: Акбулатов Р.Р.
Студент 316-1 гр

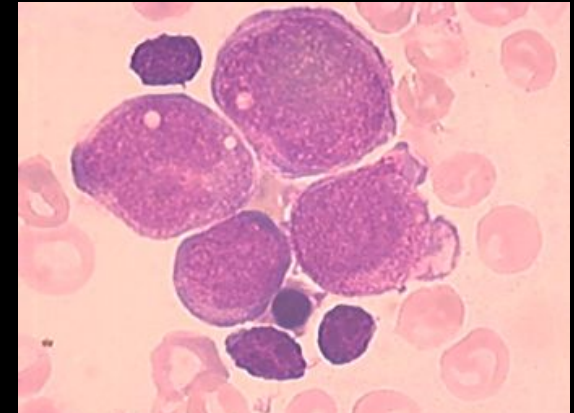
ТКИД



Ретикулярная дисгенезия

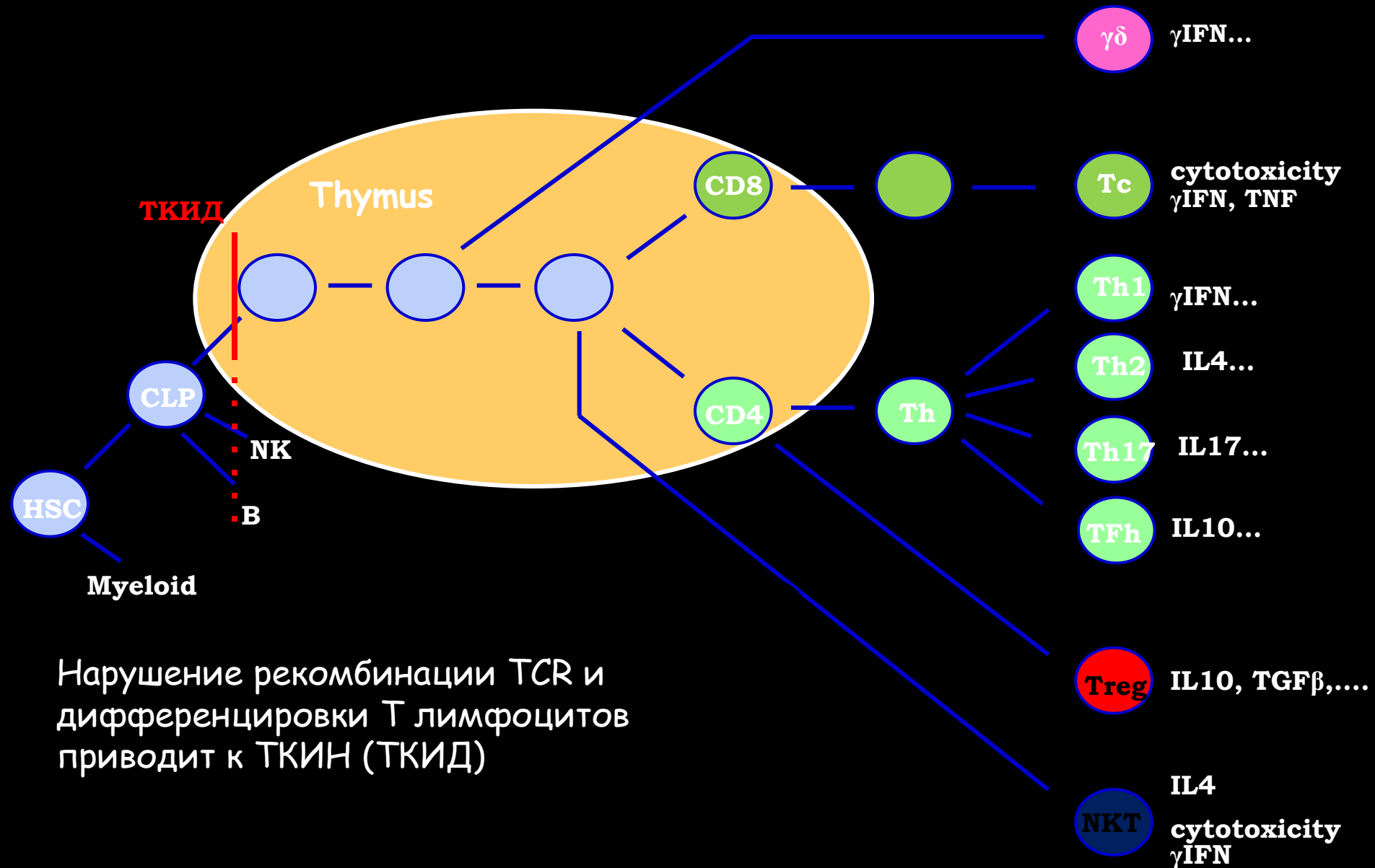
Ретикулярная дисгенезия

- Дефект созревания всех лимфоидных и миелоидных клеток
- Редкий ($1/3 \times 10^6$) иммунодефицит (дефектный ген - *Adenylate kinase 2* (AK2))
- Множественные, угрожающие жизни инфекции, начиная с 1-го дня жизни
- Нейро-сенсорная глухота
- Выраженная лимфопения (Т и NK)
- Агранулоцитоз



**Лечение: Трансплантация гемопоэтической
стволовой клетки**

Дифференцировка Т лимфоцитов



Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД)

- Частота= 1/100,000 новорожденных
- Клиническая картина развивается с первых месяцев жизни (*Pneumocystis jirovici*, *Candida*) и вирусные инфекции (CMV, RSV)
- Локальная и генерализованная БЦЖ инфекция
- Грибковые инфекции слизистых и кожи
- Диарея, отставание в развитии



Лечение: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генная терапия

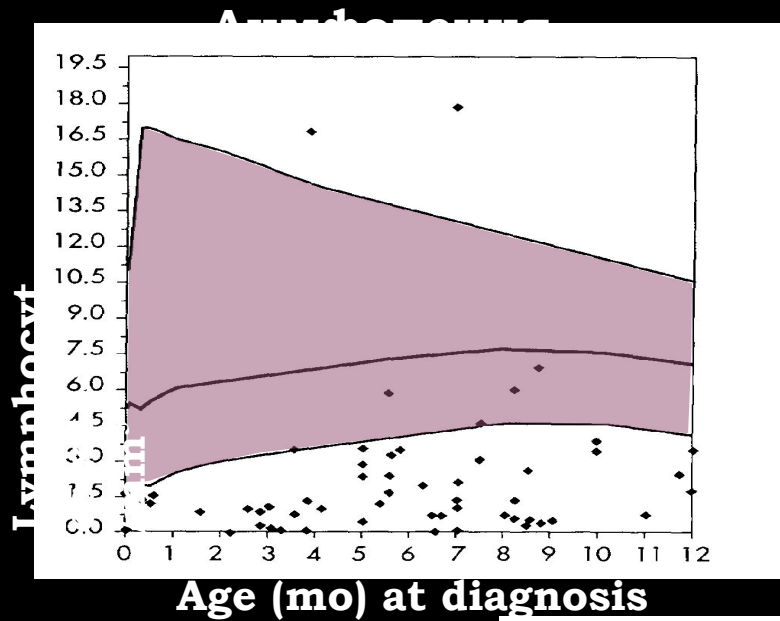


ЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ
ОДЕФИЦИТЫ

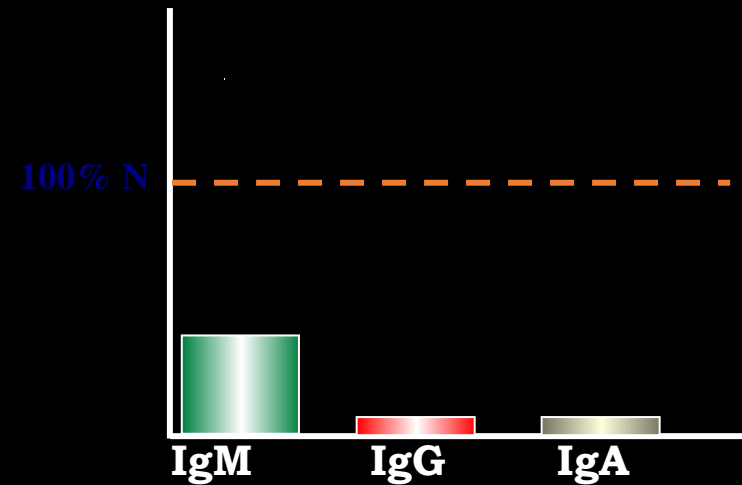
ОРАТОРНЫЕ
ПРИЗНАКИ

- ЛИМФОПЕНИЯ (МЕНЕЕ 1500 В МКЛ)
- МЕНЕЕ 20% Т-КЛЕТОК (CD3+ МЕНЕЕ 500 В МКЛ)
- ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ
- КОЛИЧЕСТВО В-КЛЕТОК И НК - КЛЕТОК ВАРИАБЕЛЬНО (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТКИН (Т-В-, Т-В+/ НК+/-)

ТКИД: диагностика



Гипогаммаглобулинемия



**Отсутствие
тимуса**



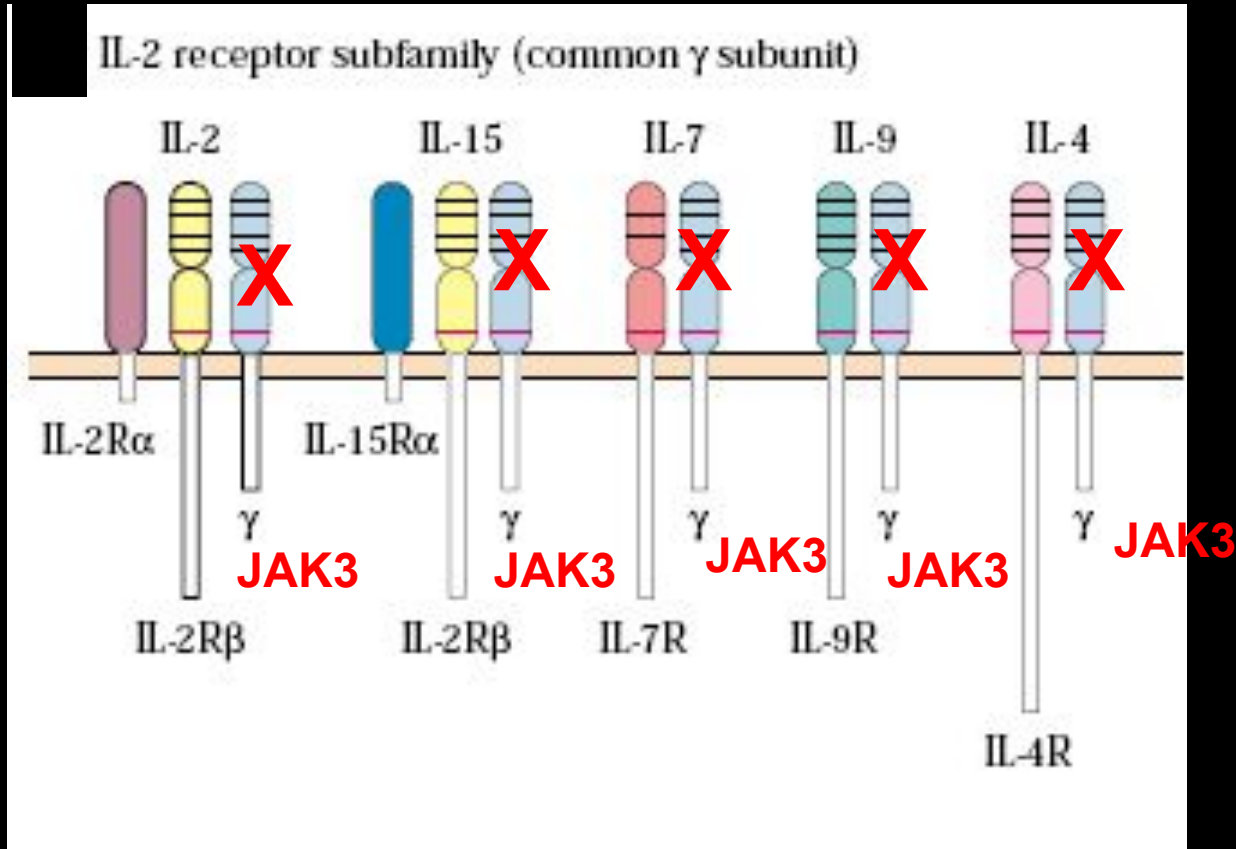
ИСТОРИЯ “BUBBLE-BOY”

ТКИД, сцепленный с Х-хромосомой

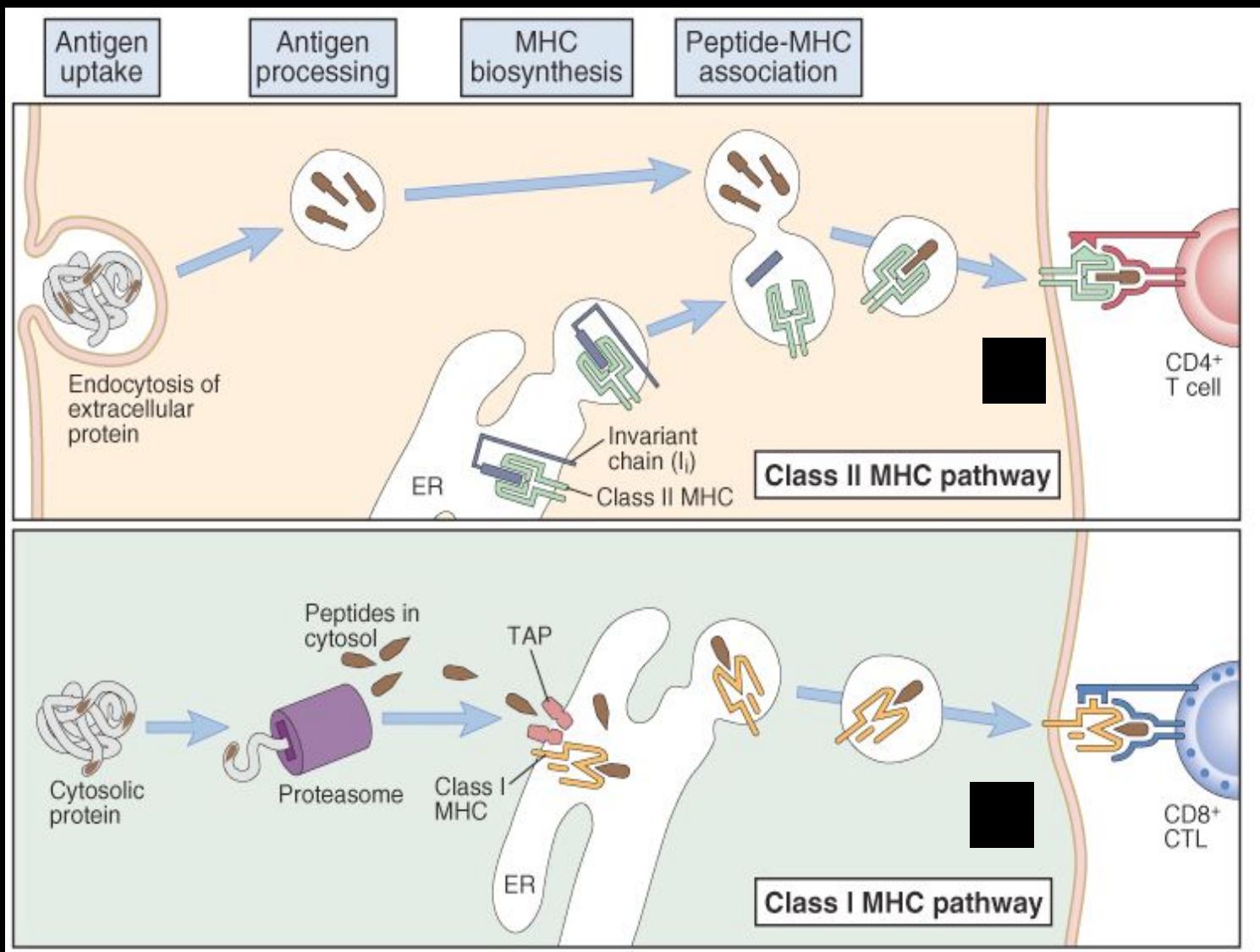


ТКИН, сцепленный с Х-хромосомой (Х-ТКИН)

молекулярный дефект



Презентация АГ и нарушение МНС/ТСР взаимодействия



CD4 T
cell

CD8
CTL

Нарушение экспрессии МНС-II класса

"Bare lymphocyte syndrome"

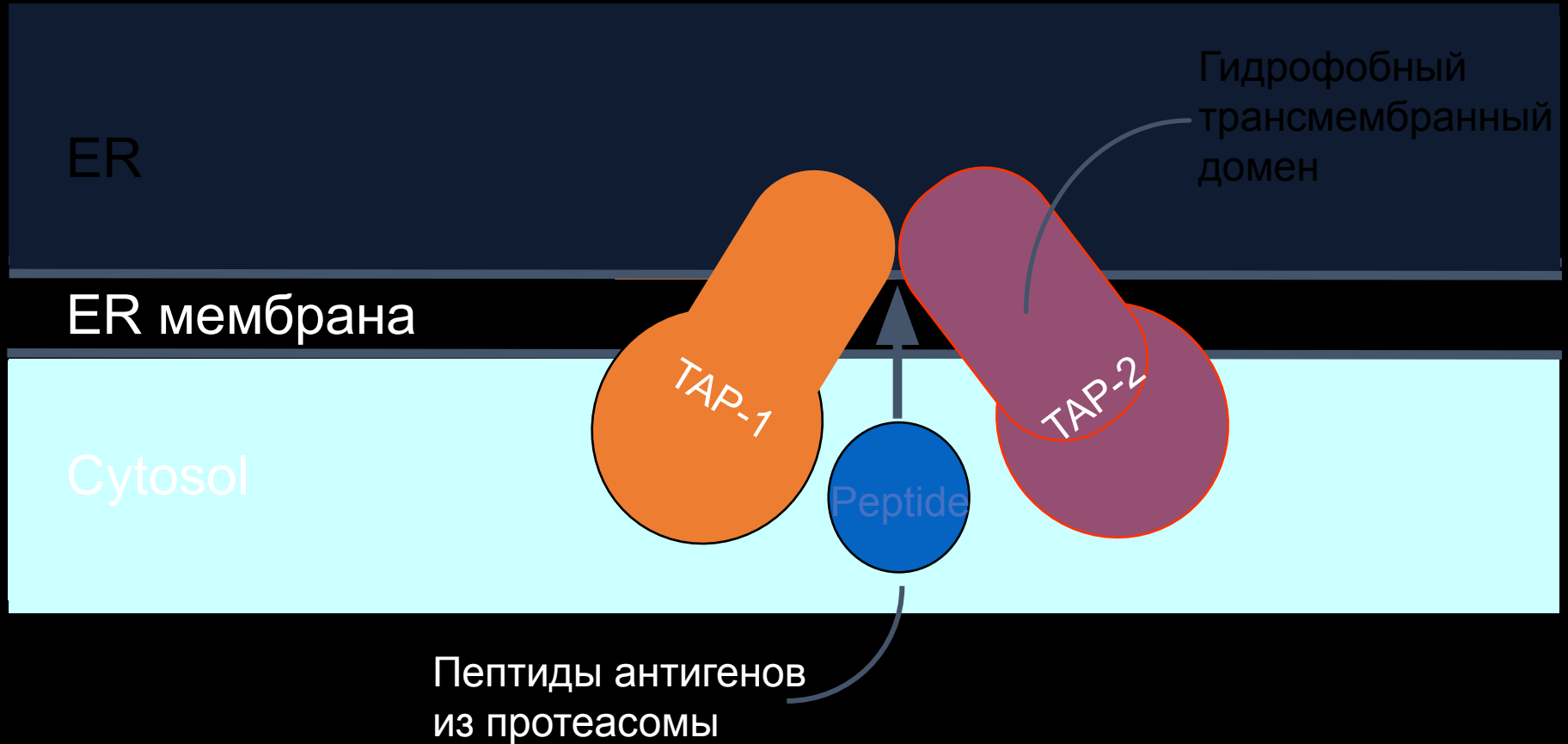
Синдром «голых» лимфоцитов

Описано 2 молекулярных дефекта болезни:

1. Связан с белком CIITA, участвующим в передаче активированного сигнала (γ IFN)
2. Связан с одним из промотерных белков RF-х

Экспрессия продуктов локуса HLA-II становится принципиально невозможной, а у больных не обнаруживается ни мембранной молекулы МНС, ни соответствующей РНК. У этих больных страдает и экспрессия HLA-I.

Transporters associated with antigen processing (TAP1 & 2)



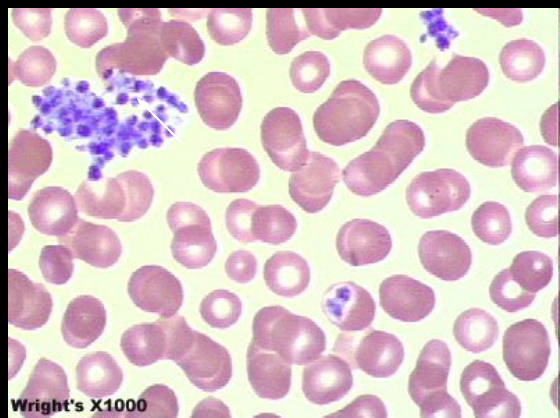
Транспортер переносит пептиды размером 8-12 аминокислот, т.е. Аг поступают в ER путем активного переноса

Дефицит МНС-I класса связан непосредственно с генами HLA- A,B,C и обусловлен потерей транспортного белка ТАР-2, ген которого находится в регионе HLA-II.

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДЕФЕКТ

МУТАЦИЯ ГЕНА WAS, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО НЕ СИНТЕЗИРУЕТСЯ БЕЛОК WASP УЧАСТВУЮЩИЙ В ПОЛИМЕРИЗАЦИИ АКТИНА И ФОРМИРОВАНИИ ЦИТОСКЕЛЕТА



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

- ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ТРОМБОЦИТЫ МЕЛКИЕ; ЧАСТО ЭОЗИНОФИЛИЯ
- СНИЖЕНИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ ЭКСПРЕССИИ WASP
- ХАРАКТЕРНО ПОВЫШЕНИЕ IgA И IgE И СНИЖЕНИЕ IgM
- НАРУШЕН АНТИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ПОЛИСАХАРИДНЫЕ АНТИГЕНЫ, ЧАСТО ОТСУТСТВУЮТ ИЗОГЕМАГГЛЮТИНИНЫ

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГЕМОРАГИЧЕСКАЯ СЫПЬ, КЕФАЛОГЕМАТОМА, НОСОВЫЕ, КИШЕЧНЫЕ, ПОЧЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ, КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМ
- ЭКЗЕМА
- БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
- ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ (CMV, HHV)
- ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ
- АУТОИММУННЫЕ РАССТРОЙСТВА (ВАСКУЛИТ, ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, НЕЙТРОПЕНИЯ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ)
- ПОВЫШЕННАЯ СКОРОСТЬ КРАЗВИТИЮ ОБУХОБЕЙ



ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Терапия

**□ Единственным методом терапии ТКИН
является трансплантация костного мозга и
гемопозитических стволовых клеток**

СИНДРОМ DiGeorge (DGS)

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДЕФЕКТ

хромосомные аномалии, затрагивающие 22 хромосому:
транслокации 21 и 22 хромосомы, при которых хромосомный материал идентифицирован на длинном плече 22 хромосомы, транслокации 22p на 22q, и **наиболее часто делеции 22q11.2 без хромосомных реарранжировок** приводят к различным клиническим вариантам, ассоциированным с увеличением или уменьшением генетического материала

Иммунологические нарушения variabelьны

Для полной формы DGS характерно:

- уменьшение количества циркулирующих $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ клеток и резкое снижение их пролиферативной активности
- концентрации сывороточных иммуноглобулинов варьируют от нормы до селективного дефицита IgA или гипогаммаглобулинемии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ DGS

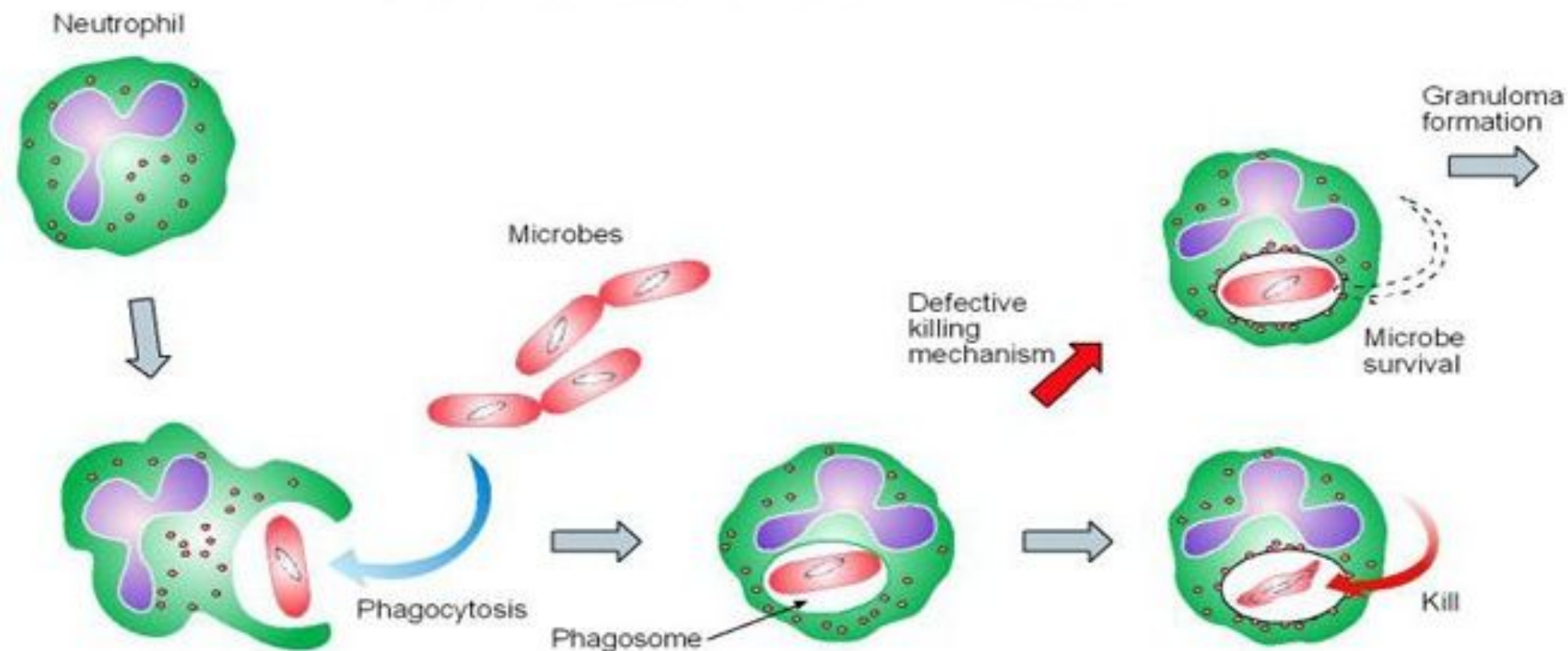
- Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез
- Пороки сердца и крупных сосудов
- Аномалии лицевого скелета: высокое небо, расщелины лица, широкую переносица и т.д.
- Аномалии строения гортани, глотки, трахеи, внутреннего уха и пищевода
- Аномалии центральной нервной системы
- Пороки развития почек - гидронефроз, атрофия.
- Задержка речевого и психомоторного развития, нарушения поведения, психические расстройства
- Инфекционные и аутоиммунные заболевания (цитопении, аутоиммунный тиреоидит)

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФУНКЦИИ и/или КОЛИЧЕСТВА ФАГОЦИТОВ

- Дефекты микробицидности (X-сцепленная и AR хроническая гранулематозная болезнь,)
- Врожденные нейтропении
- Дефекты адгезии лейкоцитов
- Дефекты хемотаксиса (синдром Чедиака-Хигаси, гипер-IgE синдром)

НЕЗАВЕРШЕННЫЙ ФАГОЦИТОЗ ПРИ ХГБ

Chronic Granulomatous Disease

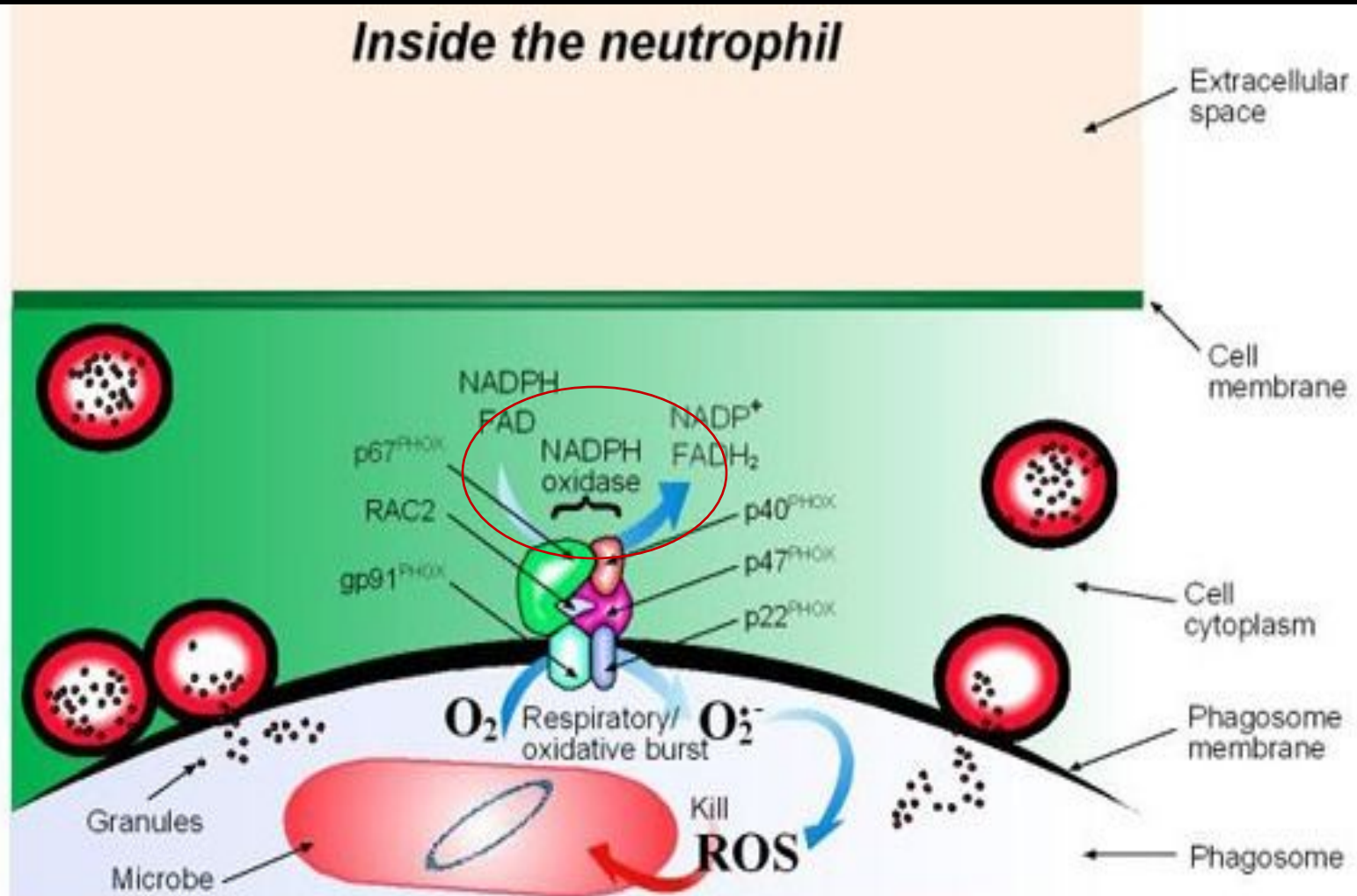


Under normal circumstances, neutrophils (and other phagocytes) detect and ingest microbes present in inflamed tissue. The microbes are killed by release of antimicrobial granules into the phagosome as well as the generation of reactive oxygen species (ROS) produced by the NADPH oxidase complex. A sudden increased uptake of oxygen during this process is known as the respiratory or oxidative burst. Defective NADPH oxidase function allows survival of the microbes and leads to the formation of a granuloma.



ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕФЕКТЫ



ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

- ❑ СНИЖЕНИЕ ХЕМИЛЮМИНИСЦЕНЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ
- ❑ УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ПРЕДЕЛАХ НОРМЫ, ИЛИ ПОВЫШЕН

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- ❑ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ГНОЙНЫЕ ЛИМФАДЕНИТЫ, ПАРАПРОКТИТ, ПНЕВМОНИИ, АБСЦЕССЫ ПЕЧЕНИ, АБСЦЕССЫ ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ)
- ❑ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ (КАНДИДОЗ, АСПЕРГИЛЛЕЗ)
- ❑ САЛЬМОНЕЛЛЕЗ, ТУБЕРКУЛЕЗ (БЦЖ-ассоциированная инфекция)
- ❑ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ И ЛИМФАДЕНОПАТИЯ (особенно на фоне инфекций)
- ❑ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ГРАНУЛЕМЫ

Диагностика первичной иммунной недостаточности

Клиническая

10 настораживающих признаков первичного ИДС:

- Частые заболевания отитом (4 и более за год)
- Несколько подтвержденных синуситов (2 и более раз за год)
- Более 2 подтвержденных пневмоний в течение года
- Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев и более)
- Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
- Не менее 2 глубоких инфекций (менингит, остеомиелит, сепсис)
- Отставание грудного ребенка в росте и массе, упорная диарея, мальабсорбция
- Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи
- В семье: наличие ПИД, факты ранних смертей мальчиков от тяжелых инфекций, от прививок .

Пациенты с Т-клеточным ИД начинают болеть до 6 мес. возраста,
В-клеточным ИД – после 6-9 мес. возраста,
дефектом фагоцитоза – на 1-м году жизни или позже.

Панель скринирующих лабораторных тестов:

Количество лейкоцитов и подсчет мазка:

- абсолютное число нейтрофилов
- абсолютное число лимфоцитов ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ – Т-клеточный ИД)
- абсолютное число тромбоцитов

Сывороточные иммуноглобулины

- IgG
- IgM
- IgA

CH50

ПИД, выявляемые этой панелью

- X-сцепленная агаммаглобулинемия
- ОВИН
- Гипер-IgM синдром
- Селективный дефицит IgA
- ТКИД
- Синдром Вискотта-Олдрича
- Нейтропении
- Дефициты в системе комплемента

Минимальный перечень иммунологических тестов при первичном обследовании

- Определение субпопуляционного состава лимфоцитов
- Уровень Ig G, A, M, E
- Концентрация секреторного IgA
- ЦИК

Т-клеточная система иммунитета

Скрининговые методы (I уровень):

- Определение общего числа лимфоцитов
- Определение процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов CD3+ и двух основных субпопуляций – хелперов CD4+ и киллеров/цитотоксических CD8+
- исследование ответа Т-лимфоцитов на ФГА в реакции бластной трансформации (РБТЛ)

Уточняющие методы (II уровень):

- определение «активационных маркеров» CD25+ и HLA II на Т-лимфоцитах
- исследование продукции цитокинов – γ интерферона, интерлейкина-2, -4, фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 *in vivo* и *in vitro*
- изучение пролиферативного ответа в РБТЛ на специфический антиген
- исследование процессов апоптоза Т-лимфоцитов методом определения CD95

В-клеточная система иммунитета

Скрининговые методы (I уровень):

- определение процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов - CD20+ или CD19+
- определение уровней неспецифических иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови
- определение в крови циркулирующих иммунных комплексов
- исследование ответа в РБТЛ на В-клеточный митоген

Уточняющие методы (II уровень):

- определение специфических иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови
- определение продукции интерлейкина-6 *in vivo* и *in vitro*
- определение секреторного IgA

Система фагоцитов (нейтрофилов)

Скрининговые методы (I уровень):

- оценка абсолютного числа нейтрофилов
- исследование интенсивности поглощения микробов фагоцитами (процент клеток-фагоцитов и средняя способность к поглощению каждого фагоцита)
- бактерицидность фагоцитов по НСТ тесту

Уточняющие методы (II уровень):

- интенсивность хемотаксиса (миграции) фагоцитов
- исследование адгезионной способности нейтрофилов к пластику и оценка числа клеток с адгезионными молекулами CD11/CD18 на мембране

Принципы терапии ПИД

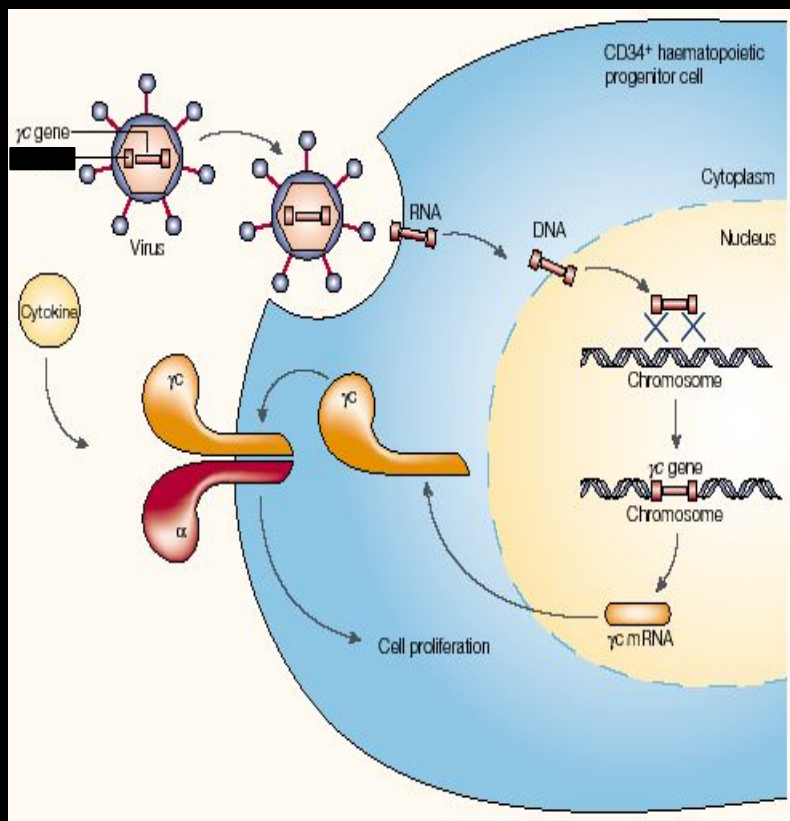
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

- Заместительная терапия
- Лечение инфекционных осложнений
- Профилактика инфекционных осложнений
- Лечение аутоиммунных проявлений
- Лечение злокачественных новообразований
- Специальные методы

ИЗЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА

Трансплантация костного мозга или гемопоэтических
стволовых клеток, генная терапия

Генная терапия ПИД



ТКИД (γ c-дефект)

ТКИД, связанный с дефектом ADA

Вискотт-Олдрич синдром

ХГБ

