

Иммунодефициты

Дуданова О.П. – зав.каф.
пропедевтики внутренних болезней
и гигиены д.м.н. профессор

Иммунодефицит

- - снижение количественных показателей и/или функциональной активности компонентов иммунной системы, приводящее к нарушению защиты организма от патогенных микроорганизмов и к повышенной инфекционной заболеваемости

Иммунодефициты

- Первичные – обусловлены генетическими нарушениями
- Вторичные – приобретаются в результате различных заболеваний и/или воздействия неблагоприятных факторов внешней среды

Первичные иммунодефициты (ПИД)

- наследственные заболевания, обусловленные дефектами генов, контролирующих иммунный ответ
- типичны повторные и хронические, инфекционные процессы, чаще всего бронхолёгочной системы, ЛОР-органов, кожи, слизистых

Клинические проявления

- Частые рецидивизирующие тяжело протекающие бактериальные, вирусные, паразитарные, грибковые инфекции
- Аутоиммунными заболеваниями
- Злокачественными опухолями

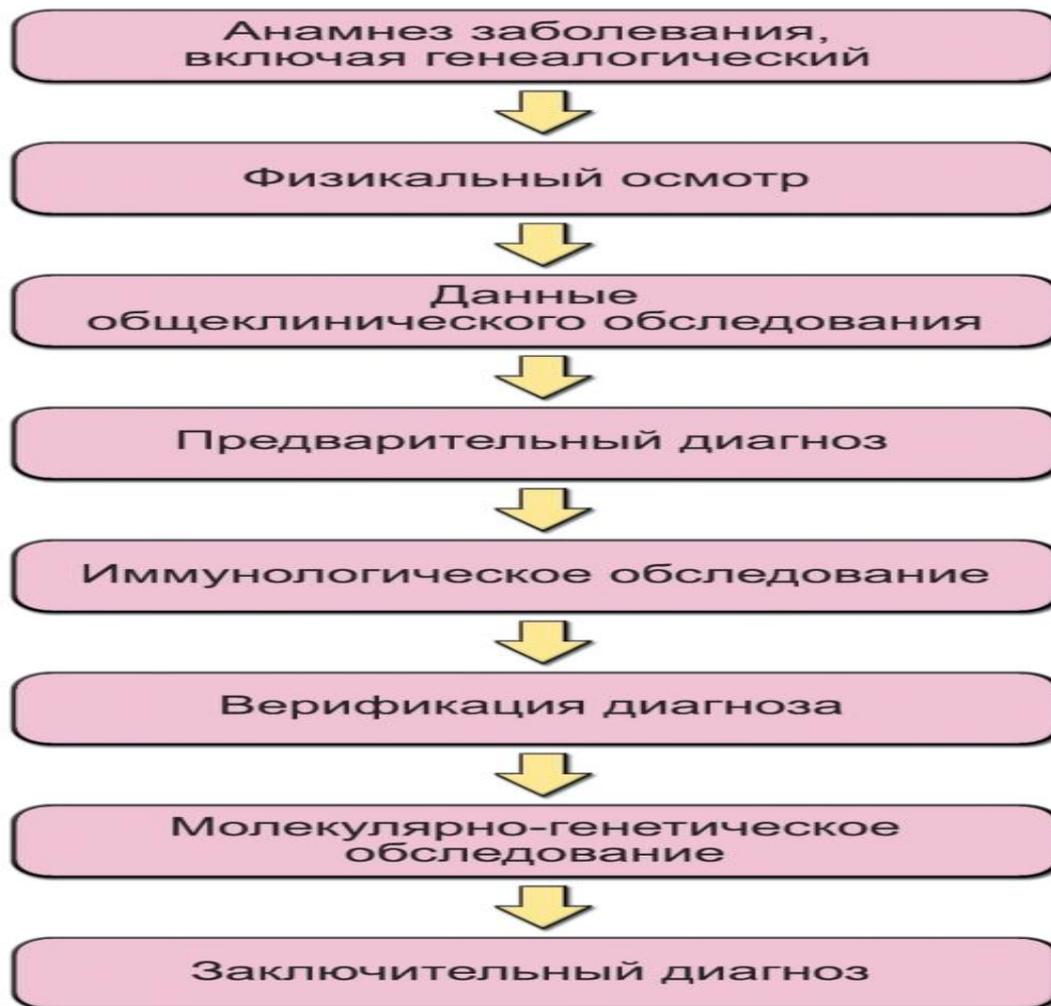
Группы ПИД

- **1**- преимущественно гуморальные (В-клеточные)
- **2** – комбинированные (при всех Т-клеточных иммунодефицитах есть нарушение функции В-клеток)
- **3** - обусловленные дефектами фагоцитоза
- **4** - обусловленные дефектами в системе комплемента

Эпидемиология ПИД

- дефекты антителообразования - 50-60%
- комбинированные ПИД - 10-30%
- дефекты фагоцитоза - 10-20%
- дефекты компонента - 1-6%

Алгоритм диагностики ПИД



Диагностика ПИД

- Изучение истории болезни
- Физикальный осмотр
- Определение развёрнутой формулы крови
- Измерение концентраций IgG, IgM и IgA
- Определение специфического ответа на контрольные антигены (столбняк, дифтерию)
- Определение ответа на пневмококковую вакцину
- Анализ субклассов IgG

Диагностика ПИД

- Постановка кожных проб на возбудителей кандидоза и столбняка
- Выявление лимфоцитарных маркёров: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56
- Определение пролиферации лимфоцитов (с использованием стимуляции митогеном и антигеном)
- Постановка реакции дыхательного взрыва в нейтрофилах (по показаниям)

Диагностика ПИД

- Определение системы компонента
- Активность фагоцитов (экспрессия поверхностных гликопротеинов, подвижность, фагоцитоз)
- Цитотоксичность НК-клеток
- Выработка антител в ответ на неоантиген
- Поверхностные и внутрицитоплазматические молекулы клеток
- Экспрессия рецепторов цитокинов
- Семейные/генетические исследования

Клинические проявления ПИД

- повышенная восприимчивость к возбудителям инфекционных заболеваний
- тяжёлое рецидивирующее их течение
- атипичные возбудители (часто оппортунистические)
- при дефектах антителообразования - устойчивая к антибиотикам флора (стафилококки, стрептококки, гемофильная палочка)

Клинические проявления ПИД

- при дефектах Т-клеток – бактериальные, вирусные (герпесвирусы...), грибковые инфекции (*Candida spp.*, *Aspergillus* и др.),
- при фагоцитарных дефектах – инфекции, вызываемые стафилококками, грамотрицательными бактериями, грибами

Лабораторные исследования при ПИД

- развёрнутая формула крови (% и число лимфоцитов – в норме - 20-45% или $0,8-3,4 \times 10^9/\text{л}$)
- уровни IgG (~ 12,5г/л), IgA (2,5 г/л) и IgM (1,2 г/л) в крови
- субпопуляции Т- и В-лимфоцитов (проточная цитометрия)
- по специальным показаниям:
 - функциональное состояние фагоцитов
 - основные компоненты комплемента (С3,С4)
 - ВИЧ-инфекция (если есть возможные факторы риска)
 - молекулярно-генетические исследования

Лечение ПИД

- лечение осложнений заболевания и их профилактика
- заместительной терапия
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (в зависимости от типа ПИД)
- генная терапия иммунодефицитов - в будущем

Дефекты иммуноглобулинов

- Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей
- Селективный дефицит IgA
- Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток
- Общая переменная иммунная недостаточность
- Гипер-IgM-синдромы

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей

- «запаздывает» созревание IgM и IgA
- рецидивирующие бактериальные инфекции

Селективный дефицит Ig A

- Снижение сывороточного IgA до $<0,05$ г/л у детей старше 4 лет
- IgG и IgM в норме
- количество и соотношение субпопуляций лимфоцитов и их функциональная активность в норме

Клиника

- **Инфекции** верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта
- **Аутоиммунные з-я** (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, васкулит с поражением сосудов мозга, аутоиммунный тиреоидит, СКВ, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, сахарный диабет I типа, витилиго, целиакия и др.)
- **Аллергические з-я** (непереносимость белка коровьего молока, атопический дерматит, бронхиальная астма)

Лечение

- Лечение сопутствующих заболеваний
- Терапия донорскими Ig не показана, поскольку образуются антиизотипические антитела к IgA и развиваются трансфузионные осложнения

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток

- **болезнь Брутона** - 90% всех случаев агаммаглобулинемии
- болеют мальчики, сыновья носительниц дефектного гена
- происходит нарушение дифференцировки пре В-клеток в В-лимфоциты

Клиника

- Тяжело протекающие бактериальные инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, кишечными бактериями, лямблиями, микоплазмами и уреоплазмами (синусит, отит, бронхит, пневмония, гастроэнтерит, пиодермия, менингит, остеомиелит, сепсис)

Клиника

- Вирусные инфекции, обусловленные нейротропными вирусами ЕСНО-19 и коксаки (энцефалит и энцефаломиелит)
- Аутоиммунные з-я (ревматоидный артрит, склеродермия, язвенный колит, сахарный диабет I типа...)

Физикальные данные

- Отставание в физическом развитии
- Гипоплазия лимфатических узлов и миндалин
- Признаки хронических заболеваний органов дыхания (бочкообразная грудная клетка, барабанные палочки...) и других систем

Лабораторные данные

- Отсутствуют периферические В-лимфоциты
- IgM и IgA в крови нет
- IgG - в малых количествах (0,4-1,0 г/л)
- Нет антител к антигенам групп крови и к вакцинным антигенам (столбнячному, дифтерийному токсинам и др.)
- Может развиваться нейтропения
- В лимфоузлах в лимфоидных фолликулах нет герминативных (зародышевых) центров и плазматических клеток

Лечение

- Антибактериальная терапия
- Заместительная терапия – иммуноглобулин в/в ежемесячно пожизненно
- При нейтропении – ростовые факторы
- Лечение аутоиммунных з-ий

Общая переменная иммунная недостаточность

- Дефект синтеза антител и клеточного иммунитета
- Нарушена дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки
- В сыворотке - низкий уровень иммуноглобулинов двух или трёх изотипов
- Лимфопения может быть
- В-лимфоциты снижены или в норме
- Т-лимфоциты – в норме

Клиника

- Бактериальные, вирусные инфекции
- Аутоиммунные заболевания
- Злокачественные опухоли

Лечение

- Антибактериальная терапия
- Заместительная терапия – в/в иммуноглобулин каждые 3-4 нед пожизненно
- При аутоиммунных заболеваниях - иммуносупрессивная терапия, моноклональные антитела (инфликсимаб и др.)

Гипер-IgM-синдромы

- IgM повышен
- IgG, IgA снижены или отсутствуют
- Нарушен процесс переключения синтеза классов Ig

Клиника

- Первые проявления – в младенчестве, раннем детстве
- Бактериальные инфекции, в т.ч. оппортунистические, микоплазменные,
- Вирусные инфекции – цитомегаловирусные, аденовирусные
- Аутоиммунные 3-я
- Злокачественные опухоли

Лечение

- Заместительная терапия иммуноглобулином
- Антибактериальная терапия
- Противовирусная
- Трансплантация костного мозга

Комбинированные иммунодефициты с дефектом Т-лимфоцитов

- Лимфопения
- Снижены или отсутствуют Т-лимфоциты
- Неспособность лимфоцитов пролиферировать на антиген
- Снижены Ig

Клиника

- Проявляется в первые 6 месяцев жизни
- Тяжелые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции
- Гипоплазия лимфоидной ткани
- Отсутствует тень тимуса на рентгенограмме
- Отставание в физическом развитии

Лечение

- Заместительная терапия иммуноглобулином
- Антибактериальная терапия
- Противовирусная
- Противогрибковая
- Трансплантация костного мозга
- Нельзя иммунизировать живыми вакцинами

Синдром Ди-Джоржи

- Дефект развития третьего и четвёртого глоточных карманов
- Гипоплазия или аплазия тимуса
- Гипоплазия паращитовидных желез
- Пороки сердца
- Дефицит Т-лимфоцитов
- Число В-лимфоцитов варьибельно

Клиника

- Инфекционные з-я
- Гипопаратиреоз (гипокальцемия, тетания)
- Пороки сердца
- Аномалии лицевого скелета, гортани, трахеи и др органов
- Задержка речевого и психомоторного развития
- Аутоиммунные з-я
- Злокачественные опухоли

Лечение

- Антибактериальная и противовирусная терапия
- Заместительная терапия иммуноглобулином
- Хирургическое лечение пороков развития
- Коррекция эндокринной патологии
- Трансплантация эпителиальной ткани тимуса

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром

- Нарушен иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барр
- Неконтролируемая пролиферация В-лимфоцитов, трансформированных вирусом Эпштейна-Барр, и заражение вирусом новых клеток-мишеней

Вирус Эпштейн-Барр

- ВЭБ - вирус герпеса человека 4-го типа
- Вирус способен реплицироваться в В-лимфоцитах, не вызывая их гибели, а стимулируя пролиферацию клеток
- ВЭБ является одним из самых распространённых вирусов человека, у 90-95 % взрослых выявляются в крови антитела к ВЭБ, свидетельствуя о перенесённой инфекции

Формы

- тяжёлый инфекционный мононуклеоз (лихорадка, поражение зева, лимфатических узлов, печени, селезенки, в крови – мононуклеары)
- злокачественные лимфопролиферативные 3-я (лимфомы, лейкозы, преимущественно В-клеточные)
- анемия или панцитопения
- дисгаммаглобулинемия

Лечение

- Противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир)
- Иммуноглобулин (содержащие высокий титр антител к вирусу Э-Б)
- Химиотерапия опухолей
- Трансплантация костного мозга

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

- доброкачественная лимфопролиферация
- гипериммуноглобулинемия
- аутоиммунные нарушения
- повышенное содержанием $CD3^+CD4^-CD8^-$ Т-лимфоцитов (двойных негативных) в периферической крови
- дефект апоптоза

Клиника

- Увеличение печени, селезенки, лимфоузлов
- Аутоиммунные заболевания
- Злокачественные лимфопролиферативные заболевания

Лабораторные данные

- Лимфоцитоз
- Содержание $CD3^+CD4^-CD8^-$ Т-лимфоцитов повышено
- Гипергаммаглобулинемия сначала, затем – агаммаглобулинемия
- Аутоантитела к различным тканям и клеткам

СИНДРОМЫ ПОЛОМОК ХРОМОСОМ

- **Атаксия телеангиэктазия**
- **Синдром Ниймеген[**
- **Синдром Вискотта-Олдрича**

Атаксия-телеангиэктазия

- Дефект репарации ДНК приводят к нарушению синтеза Ig, функции половых органов и нервной системы
- Атаксия – из-за дегенерации клеток Пуркинье в мозжечке
- Телеангиэктазии на коже носа, ушных раковин, на конъюнктиве

Атаксия-телеангиэктазия

- Гипоплазия тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, миндалин
- Снижение IgA, IgE, IgG
- Снижение Т-лимфоцитов
- Инфекции
- Часто развиваются лимфомы и карциномы

Синдром Вискотта-Олдрича

- Нарушена экспрессия в нейтрофилах и Т-лимфоцитах молекулы CD34

Клиника

- **Тромбоцитопения** (геморрагический синдром у новорожденных – кровотечения из пупочной раны, кишечные, гематомы..)
- **Экзема**
- **Рецидивирующие инфекции**
- **Аутоиммунные з-я**
- **Злокачественные опухоли** (чаще лимфоидной ткани)

Диагностика

- Тромбоцитопения (менее 10% от нормы)
- Снижен IgM
- Нормальный IgG
- Повышены IgA и IgE
- Снижены титры изогемагглютининов, антител к бактериям и вирусам
- Лимфопения (менее 1×10^9 /л), низкие CD3⁺ и CD4⁺ Т-клетки
- Нормальные В- и НК-клеток
- Нет герминативных центров в л/у, селезенке

Лечение

- Химиотерапия
- ГК
- Спленэктомия
- Трансплантация костного мозга