

Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова

Первичные иммунодефициты. Нарушение антителогенеза.

Выполнила **Кристина Дариенко**

Студентка 4 курса МБФ

2016

Первичные иммунодефициты (ПИД)



- Гетерогенная группа наследственных заболеваний, причиной которых являются мутации специфических генов с дефектами в одном или нескольких компонентах иммунной системы.

Группы ПИД



1)ТКИД

2)Преимущественный дефицит антител

3)Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками

4)Генетические нарушения иммунной регуляции

5)Врожденные дефекты фагоцитов

6)Дефекты врожденного иммунитета

7)Аутовоспалительные заболевания

8)Дефициты комплемента

Преимущественный дефицит антител

□ Снижение антител может быть вызвано:



Нарушением количества и
дифференцировки В-клеток



Нарушением ответа В-
клеток на сигналы Т-
лимфоцитов

Виды ПИД с нарушением АТ-генеза



Б-нь Брутона (а-γ-глобулинемия)

ОВИН

ГиперIgM-синдром

Селективный дефицит IgA

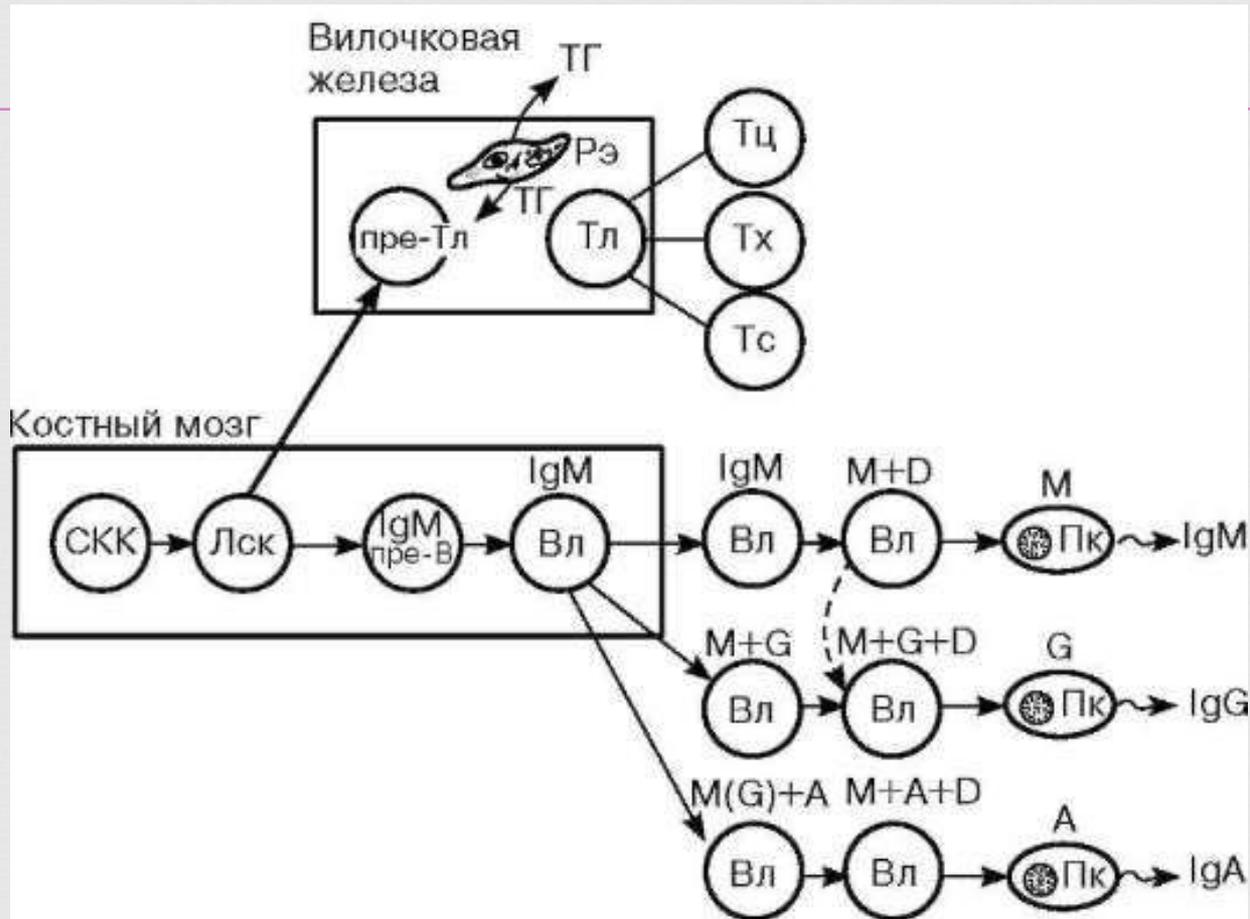
Транзиторная гипо-γ-глобулинемия

Болезнь Брутона (а-γ-глобулинемия)



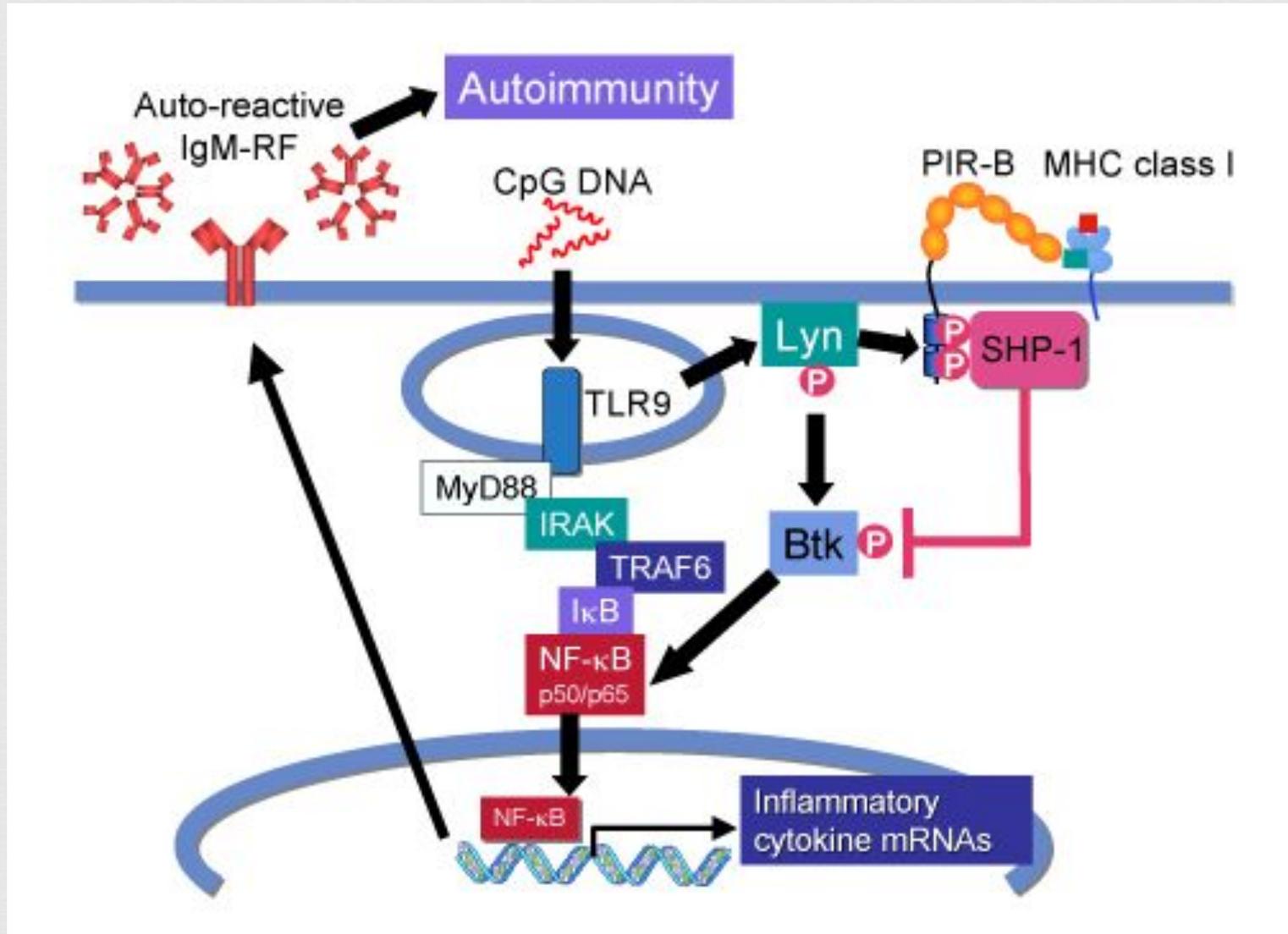
- Наследственная
- Х-сцепленная(85%) или аутосомно-рецессивная(15%)
- В основе-нарушение дифференцировки и созревания В-лимфоцитов

Дифференцировка В-клеток



В ККМ лимфатическая клетка-предшественник □ про-В-клетки(ранняя и поздняя) □ в пре-В-клетки (большая и малая) □ незрелые В-клетки □ зрелые В-клетки покидают ККМ

Х-сцепленная форма



- Вызвана мутацией гена *Btk* на X-хромосоме, кодирующего тирозинкиназу, специфичную для В-лимфоцитов.

Мутация Vtk

Результат мутации:



Задержка созревания В-клеток на уровне пре-В-лимфоцитов

отсутствие Ig в крови или
снижение их концентрации

Уменьшение количества
зрелых В-лимфоцитов

Клинические проявления



Только у мальчиков со 2 полугодия жизни

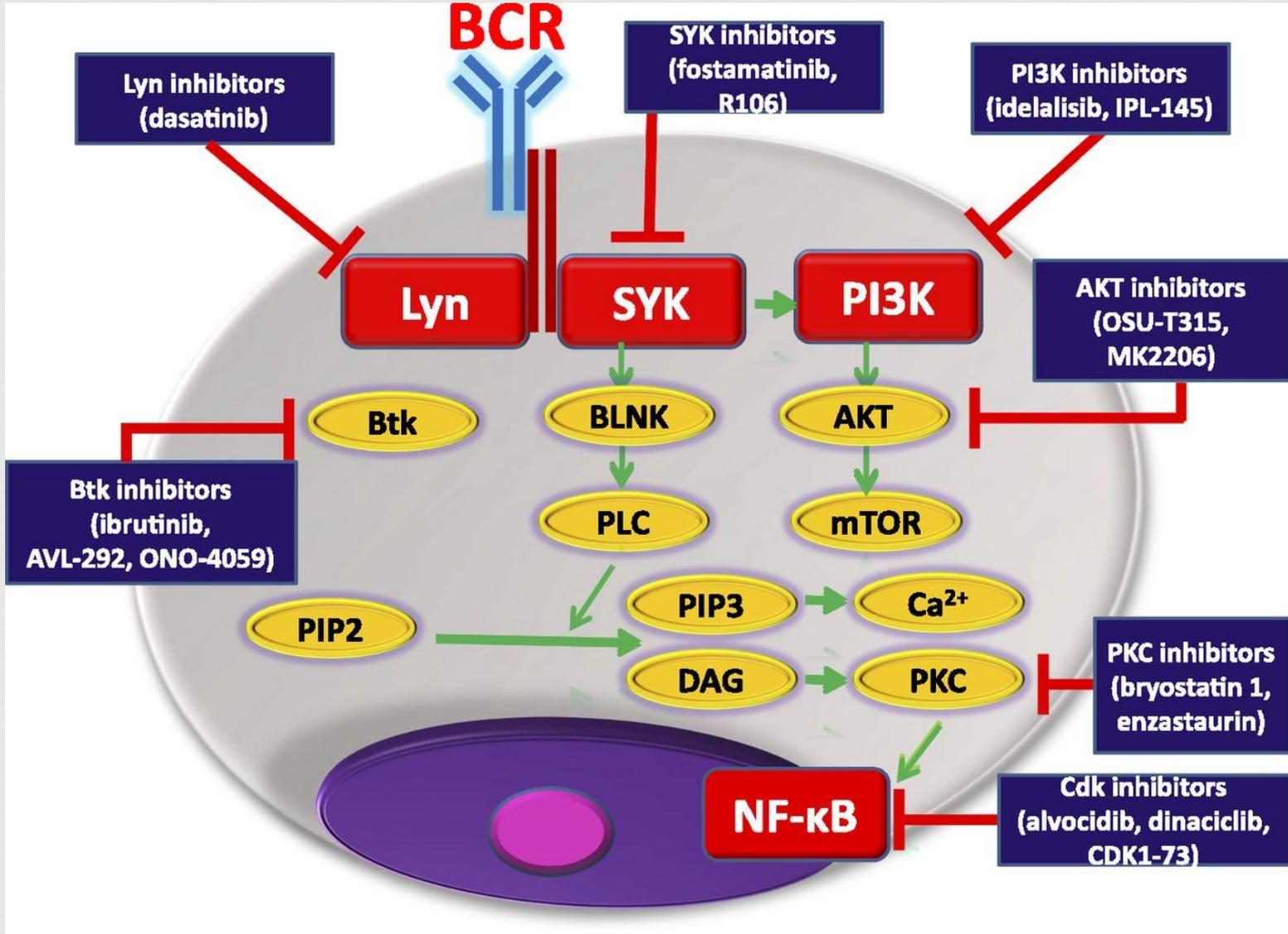
Первые симптомы в 7-11 месяцев в виде бактериальных инфекций (синуситы, отиты, бронхит)

Гипоплазия лимфатической ткани (отсутствие миндалин, мелкие лимфоузлы с отсутствием В-зон)

Отставание в росте, развитии с возрастом

Преобладание Th1-ответа

Аутосомно-рецессивная форма



□ Дефект BLNK(B-cell linker protein)

Диагностика



- Содержание CD19+ периферической крови <1-2%
- ↓ IgG (>2 г/л)
- ↓ IgA, IgM (>0,02 г/л)
- ↓ АТ к АГ
- Т-клетки в норме
- В ККМ В-клетки в норме, но содержание В-клеток на следующих стадиях снижено
- Отсутствие Вtk в клетках

Лечение



Пожизненная заместительная терапия Ig для в/в-введения

Антибактериальная терапия (1 раз в месяц)

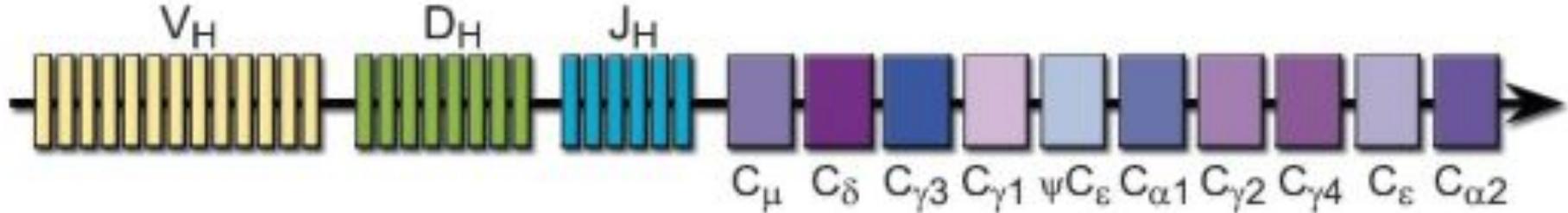
ОВИН



- ОВИН-общая переменная иммунная недостаточность
- Это сборная группа с различным иммунопатогенезом
- Связана с нарушением переключения изотипов Ig на IgA
- уровни как min 2-х изотипов (IgA, IgG и/или IgM)



Переключение изотипов Ig



- Для каждого изотипа Ig есть свой C-ген.
- При рекомбинации генов Ig завершившие лимфопозэ В-клетки экспрессируют только IgM и IgG.
- Переключение на IgG,-A,-E идет в процессе ИО.

Дефект генов ОВИН

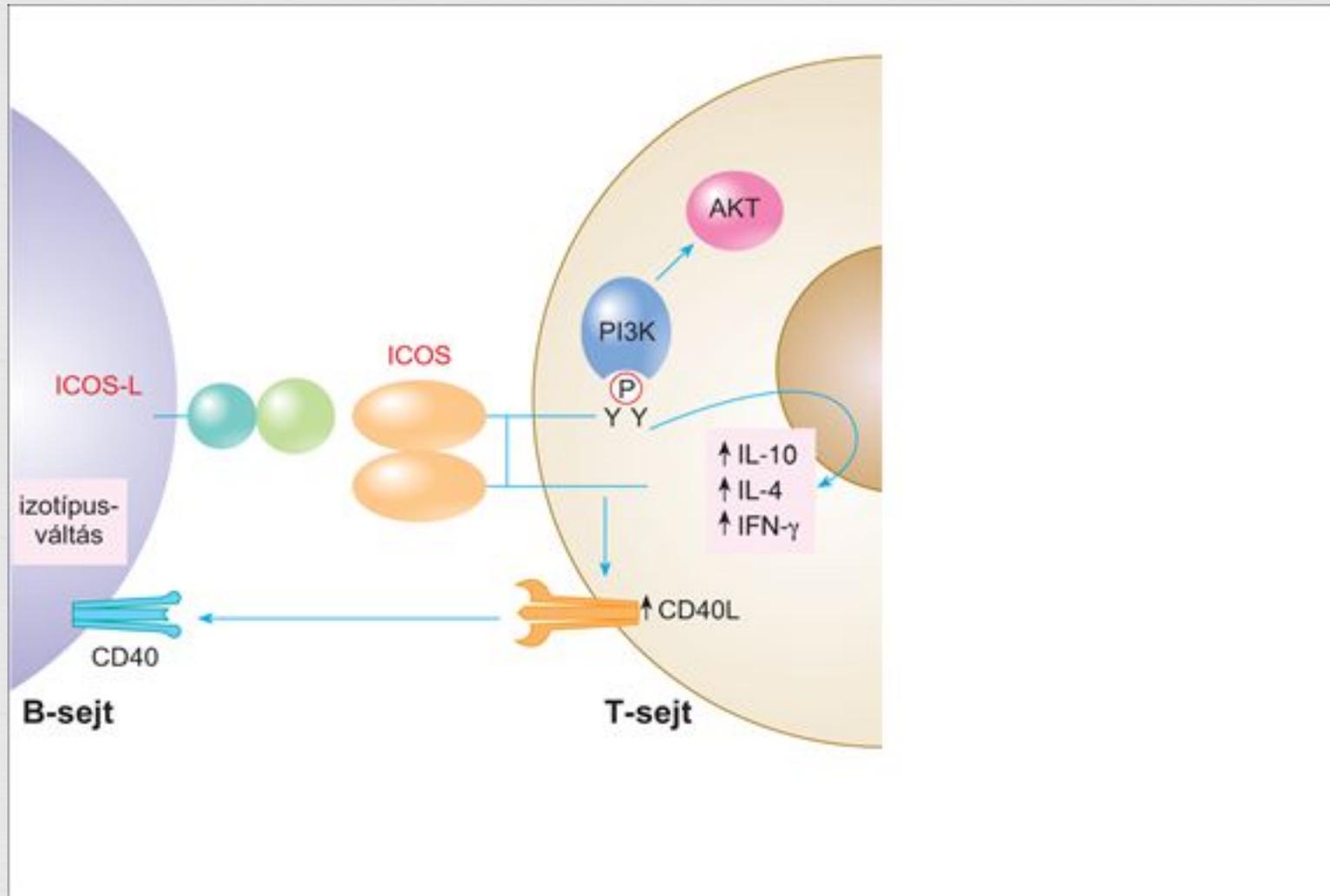


- Гены расположены на 6 хромосоме: ICOS и CD19 (основные)

ICOS-
дефицит

CD19-
дефицит

ICOS-дефицит

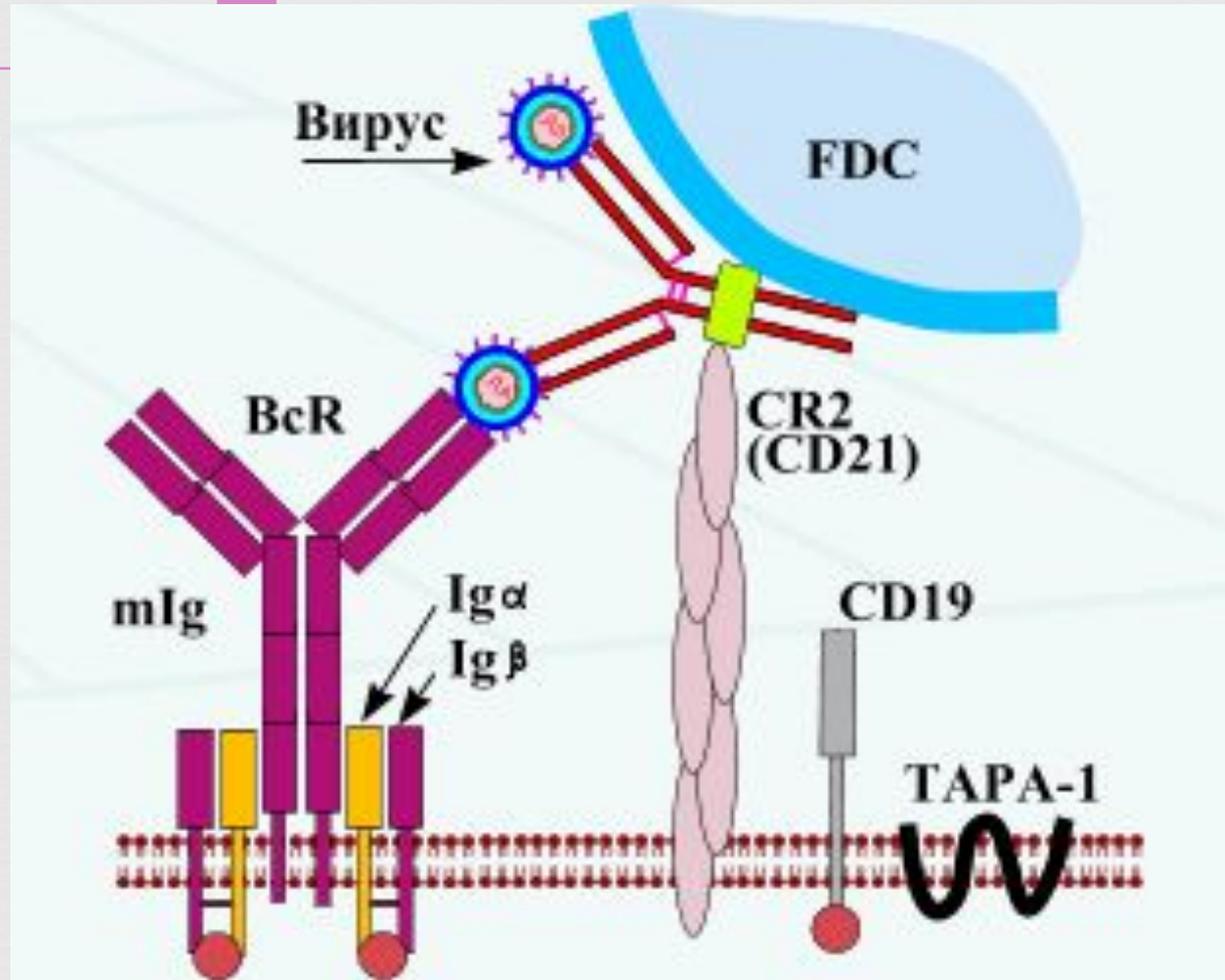


- В норме: связывание ICOS и ICOS-L □ синтез IL10 Т-клетками □ переключение изотипов Ig в-лимфоцитами

CD19-дефицит

В норме: CD19 влияет на АГ-зависимую активацию В-клеток (дифференцировку).

□ TAPA-1 – CD81.



Особенности ОВИН



- Дефекты функций Т-клеток
- ↑ CD8+ Т-клеток
- ↓ соотношение CD4+/CD8+
- ↓ В-клеток памяти (CD27+)
- ↓ экспрессии ICOS, IL-2, -4, -8
- ↑ апоптоза
- ↓ уровень НК-клеток

Клиническая картина



- Возникает часто в 25-40 лет
- Рецидивирующие инфекции пищеварительного тракта, повторные пневмонии, синуситы
- Аутоиммунные заболевания
- ↑ риск развития злокачественных опухолей (так как уровень НК-клеток ↓)

Лечение



- Заместительная терапия Ig (по 400-600 мг/кг каждые 3-4 недели)

ГиперIgM-синдром

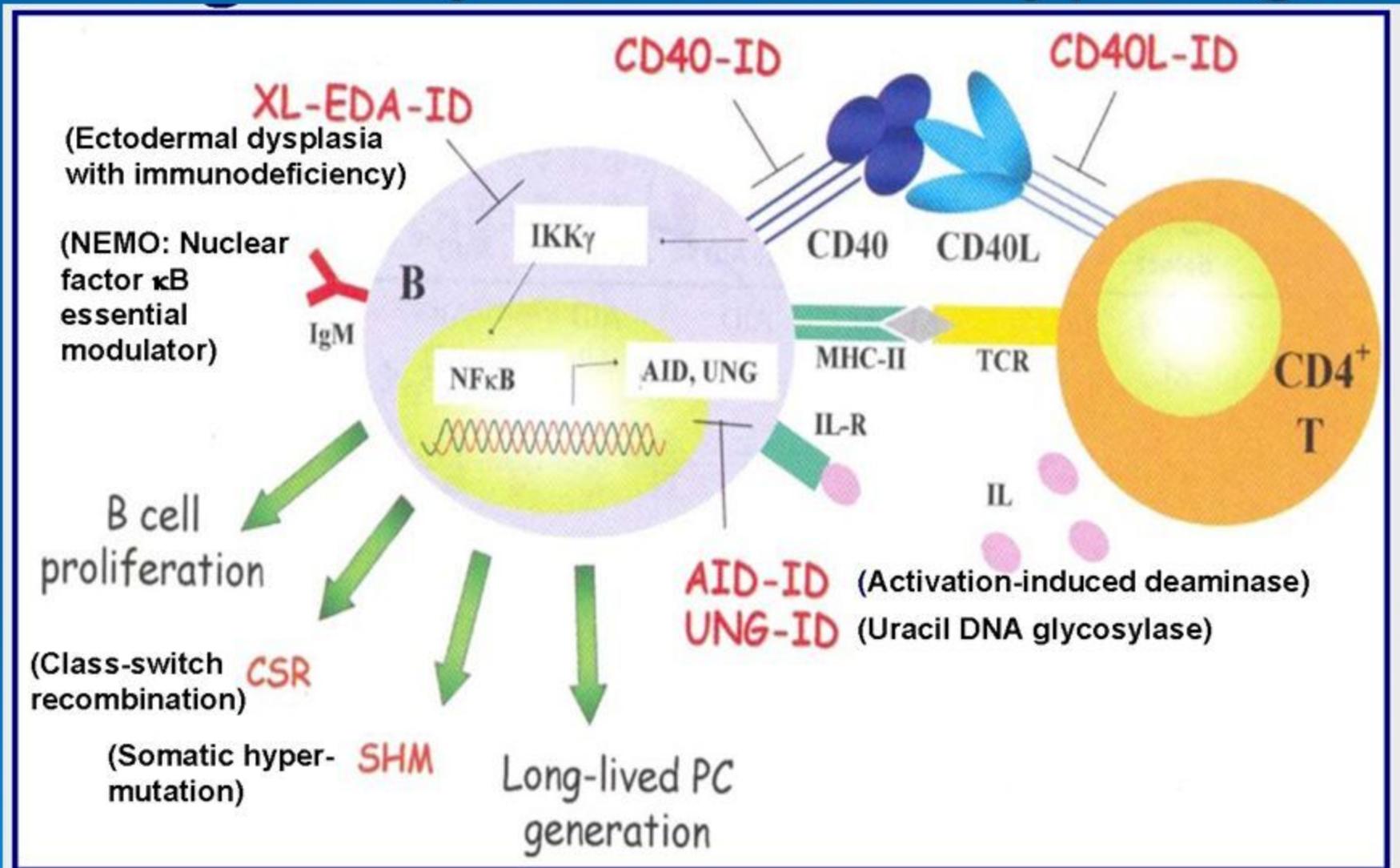


- Дефицит переключения классов Ig – IgCSR (Immunoglobulin Class Switch Recombination deficiencies)
- Это дефект переключения класса Ig в процессе развития ИО с IgM на IgG, IgA, IgE.

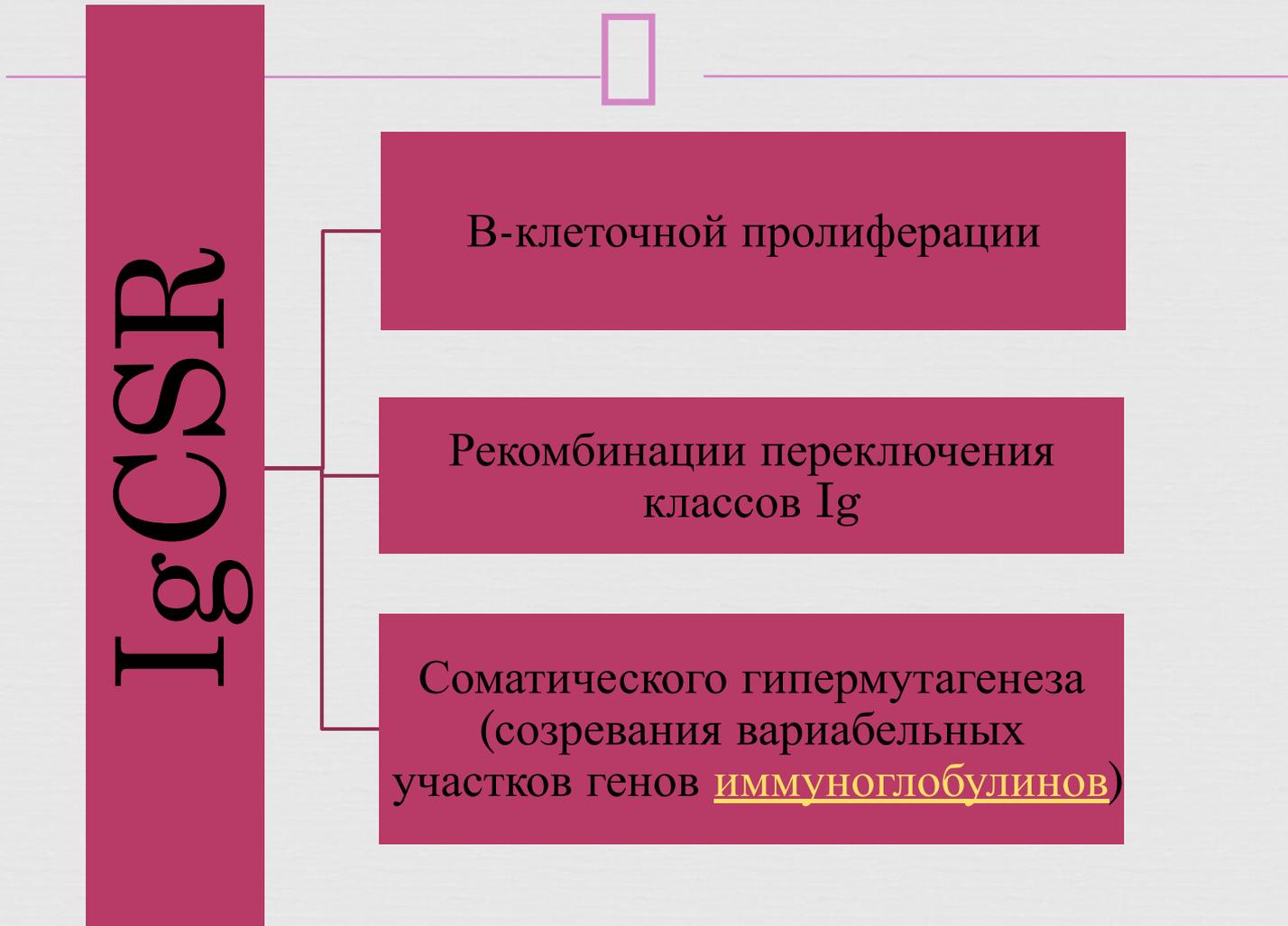
Виды синдрома



The many causes of Hyper IgM



Нарушения



Клиническая картина



- Повторные тяжелые инфекции, вызванные внутриклеточными патогенами
- Аутоиммунные расстройства
- ↑ частоты онкологических заболеваний
- Поражение дыхательных путей
- Гиперплазия лимфоузлов, миндалин

Лечение



Заместительная терапия Ig

Пожизненная заместительная терапия антителосодержащими препаратами(плазмой)

Антибактериальная терапия

Трансплантация стволовых клеток от HLA-идентичного донора

Селективный дефицит

IgA



- У пациентов старше 4-х лет
- Уровень сывороточного IgA < 0,07 г/л
- Нормальный уровень IgG и IgM

Причина дефицита IgA



Предположение:

Дефект ТФР- β (основной фактор в индукции синтеза IgA) дефект переключения изотипов на IgA

Снижение экспрессии CD40 на В-лимфоцитах
нарушение связывания с Т-клетками и АПК
нарушение синтеза IgA

Клиническая картина



- У 2/3 пациентов в течение жизни бессимптомно
- Синопульмональные инфекции (инкапсулированные бактерии, например *Streptococcus pneumoniae*)
- Заболевания пищеварительного тракта
- Аутоиммунные нарушения
- Аллергия

Диагностика



- ↓ уровня IgA
- Нормальное кол-во Т-клеток
- Нормальное кол-во В-клеток
- Нормальное кол-во НК-клеток

Лечение



Постоянное лечение не требуется

Антибиотики с целью профилактики инфекции

Симптоматическая терапия инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний

Транзиторная гипо-γ-глобулинемия



- Гипогаммаглобулинемия вследствие нарушения образования IgG у детей раннего возраста
- Диагностируется после исчезновения материнских трансплацентарных IgG
- Сохраняется с 6 мес. До 2-3 лет
- Уровень IgG снижен в 2 раза

Причины

Предположение:

Дефицит Т-
хелперов

Нарушение
баланса цитокинов

Клиническая картина

Виды нарушений

```
graph TD; A[Виды нарушений] --> B[Не проявляются симптомы(ответ на вакцины; пациент перерастает заболевание)]; A --> C[Рецидивирующие бактериальные инфекции верхних дыхательных путей(средний отит, синусит)];
```

Не проявляются
симптомы(ответ на
вакцины; пациент
перерастает заболевание)

Рецидивирующие
бактериальные инфекции
верхних дыхательных
путей(средний отит,
синусит)

Диагностика

- 
- ↓ уровня IgA
 - Уровень IgM в норме
 - Уровень В-клеток в норме
 - Нейтропения, реже тромбоцитопения
 - Пациенты могут синтезировать изогемагглютинины

Лечение



Бессимптомное заболевание лечения не требует

Антимикробная терапия

В/в введение Ig по 400-500мг/кг каждые 3-4 недели

Заместительная терапия только тогда, когда есть проявления нарушения гуморального ИО.