

**ЛЕКЦИЯ**

***ПЕРВИЧНЫЕ  
ИММУНОДЕФИЦИТЫ.***

# ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## *ПЕРВИЧНЫЕ*

(Врожденные),  
основанные на  
генетических дефектах;

## *ВТОРИЧНЫЕ*

(Приобретенные),  
формирующиеся под  
влиянием экзо- и эндо-  
генных воздействий

В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ  
РАЗВИВАЮТСЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ:  
(РАННИЙ ДЕТСКИЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ,  
БЕРЕМЕННОСТЬ)

## **ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ -**

**Заболевания иммунной системы, которые развиваются в результате генетически обусловленного блока клеточных или молекулярных компонентов адаптивного или врожденного иммунитета.**

**Характеризуются недостаточностью эффекторных механизмов клеточного и/или гуморального иммунного ответа**



1908 г. – 2003 г.

Первый случай иммунодефицита описал военный педиатр армии США полковник Ogden Carr **BRUTON** в 1952 году («Agammaglobulinemia», Pediatrics, 1952, 9, 722).

Брутон описал историю болезни мальчика в возрасте 14 лет:

- ✓ в сыворотке отсутствовала гамма-глобулиновая фракция белков
- ✓ развились тяжелые воспалительные заболевания, в первую очередь пневмонии.
- ✓ несмотря на вакцинацию, больной не имел антител против пневмококков, дифтерийного токсина.
- ✓ положительный лечебный эффект получен при лечении гаммаглобулинами.

Позже синдром назвали **X-сцепленной агаммаглобулинемией Брутона** и нашли белок (Btk), мутация в гене *btk* связана с этим заболеванием.

**«ИММУНОДЕФИЦИТЫ НАШИ УЧИТЕЛЯ»  
«ИММУНОДЕФИЦИТЫ ПРОДОЛЖАЮТ  
НАС УЧИТЬ»**

Роберт Алан ГУД (Good)

(1922-2003)

АМЕРИКАНСКИЙ ПЕДИАТР - ОДИН ИЗ  
ОСНОВОПОЖНИКОВ УЧЕНИЯ  
ОБ ИММУНОДЕФИЦИТАХ.



В 1968 г. впервые  
успешная пересадка  
костного мозга при  
тяжелом первичном ИД



В 1954 году описал иммунодефицит с тимомой  
(синдром R. Good)

**Частота встречаемости ПИД соответствует другим генетическим дефектам человека  
(1:10000-15000)**

**селективный дефицит IgA (1:300–1:700);**

**ОВИН (1:7000–1:200 000);**

**X-сцепленная агаммаглобулинемия  
(1:50 000–1 000 000);**

**ХГБ (1:50 000–1:250 000).**

**(В настоящее время описано около 300 форм ПИД  
В РФ выявлены около 1000 больных)**

# Основные этапы изучения первичных иммунодефицитов

- Изучение ПИД началось в 50-х годах, когда применение антибиотиков и Ig обеспечило выживание детей с пороками иммунитета, страдающих тяжелыми, несовместимыми с жизнью инфекциями;
- В 1968 году открытие антигенов гистосовместимости и разработка трансплантации костного мозга;
- 80-90-е годы – бурный прогресс в выявлении генетических дефектов, обуславливающих развитие различных форм ИД.
- В настоящее время выявлено более 200 генов, ответственных за развитие ПИД  
(С 2011г. Добавлено еще 30 новых генных

# **КЛАССИФИКАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (по данным ВОЗ)**

1. 1968 - поражение клеточного и гуморального иммунитета, различные варианты а- и гипо-гаммаглобулинемии
2. 1972 - дефекты стволовых клеток, Т- и В-клеток (15 форм).
3. 1974 - отечественная классификация (блоки развития клеток).
4. 1977 - дефект отдельных этапов иммуногенеза, Т-, В-, фагоцитоз, комплемент; функциональные расстройства).
5. 1997, 1999 и далее современные - молекулярные и генные дефекты.
6. **2007** - расширение спектра заболеваний, выделены дефекты врожденного иммунитета

**ОТЕЧЕСТВЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ  
ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ  
ОСНОВАНА НА ГЕНЕТИЧЕСКИХ БЛОКАХ  
РАЗВИТИЯ Т- И В-КЛЕТОК  
(по крайней мере 12 вариантов блоков)**

**(ЛОПУХИН Ю.М., ПЕТРОВ Р.В.  
«Новая классификация первичной  
иммунологической недостаточности»  
Вестн. АМН СССР 1974, №3, с. 35-42)**

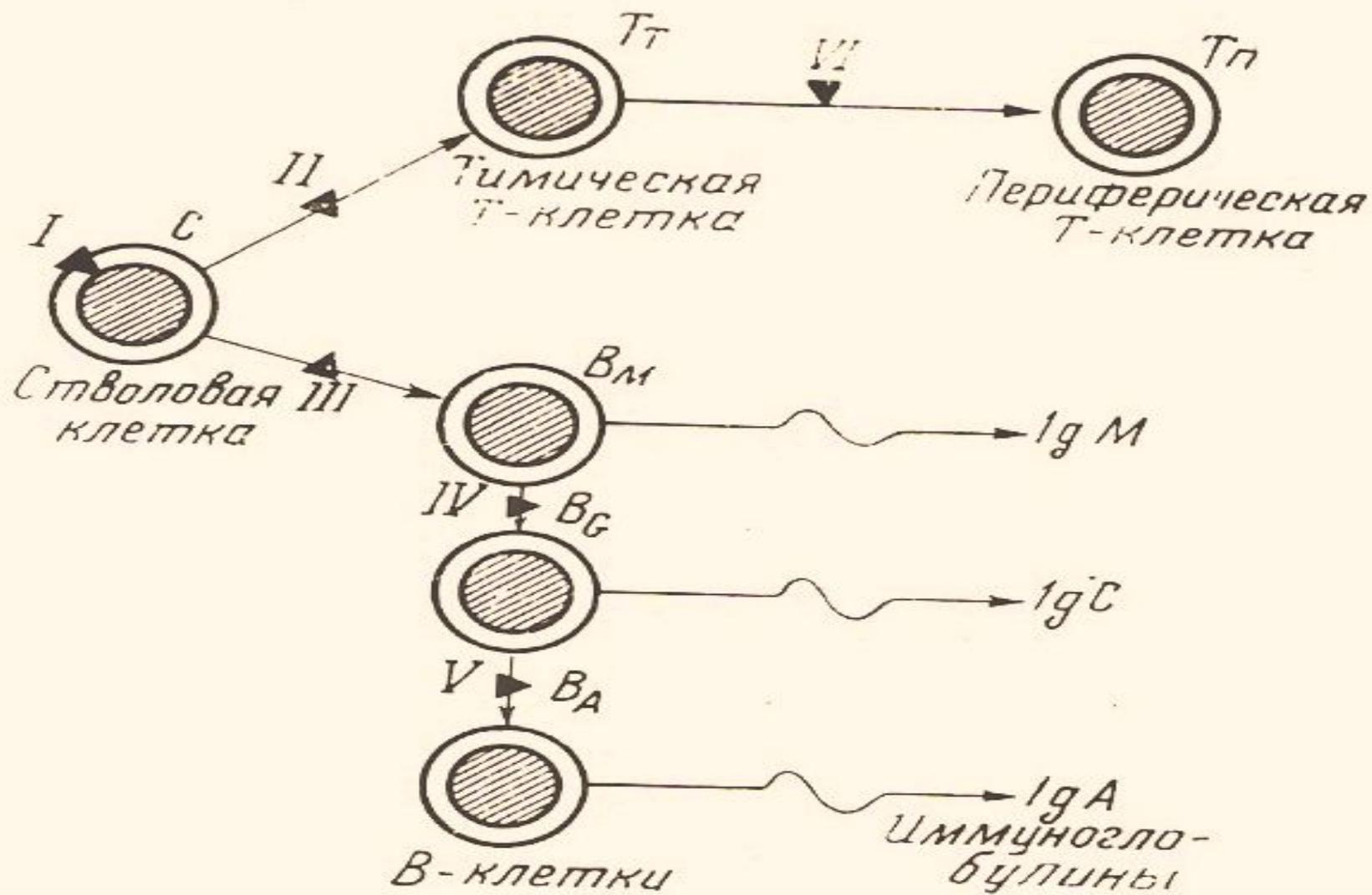


Схема последовательности этапов развития Т- и В-систем иммунитета.

## Классификация первичных ИД (2007г.)

1. Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты (8,4%);
2. ИД с преимущественным нарушением продукции антител (56%);
3. ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками (ИД с синдромальной патологией) (18,3%);
4. ИД с иммунной дисрегуляцией (2,7%);
5. Врожденные дефекты фагоцитов (числа, функций или и того и другого) (10-15%);
6. Дефекты врожденного иммунитета (0,4%)
7. Аутовоспалительные заболевания (0,4%);
8. Врожденные дефекты системы комплемента (2,5%).
9. Фенокопии ПИД (2013г)

## 9. Фенокопии ПИД

□ Наследуемые иммунодефициты, не связанные с мутациями в генах зародышевой линии, возникают по механизму приобретенных.

- **1.Ассоциированный с соматическими мутациями АЛПС** (мутация в гене TNFRSF6).

Иммунологические нарушения: повышены CD4-CD8- ; В1-лимфоциты; Ig (норма или повышены).

Спленомегалия, лимфоаденопатия, аутоиммунная цитопения.

- **2.ИД ассоциированный с аутоантителами** (аутоантитела к IFN $\gamma$ )

Иммунологические нарушения: Т-лимфоциты-снижены, В-лимфоциты – норма, Ig –норма

Инфекции, вызванные микобактериями, простейшими

## Типичные проявления ПИД

- ✓ Тяжело протекающие инфекции (75-100%) (бактериальные, вирусные, грибковые, вызванные необычными возбудителями; необычно протекающие);
- ✓ Аутоиммунные расстройства;
- ✓ Аллергические проявления
- ✓ Повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований

Описаны > 250 форм ПИД (выявлено более 200 генов).

# Основные клинические характеристики ПВД

- ✓ Манифестация иммунодефицита с раннего возраста.
- ✓ Рецидивирующие инфекционные поражения ЛОР-органов и органов дыхания.
- ✓ Инфекционные поражения кожи и слизистых.
- ✓ Оппортунистические инфекционные заболевания с необычно тяжелым течением.
- ✓ Рецидивирование инфекционных заболеваний, вызванных одним и тем же типом патогена.
- ✓ Характерно сочетание 2-х и более хронических заболеваний, задержка физического развития.

компоненты	Гуморальный иммунный ответ	Клеточный иммунный ответ	Фагоциты	Система комплемента
Инфекционные осложнения	Генерализация инфекционного процесса дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта	Вирусные инфекции Гастроэнтериты Лимфопролиферативные забол.	Лимфадениты Инфекционные осложнения кожи Абсцессы печени, легких	Генерализованные бактериальные инфекции Аутоиммунные заболевания
Типичные патогены	Streptococci, Staphylococci	Внутриклеточные патогены, вирусы: (ЦМВ, ВПГ, кори), Грибы (Candida, Aspergillus)	Бактерии Staphylococci Klebsiella, E.coli Грибы (Candida, Aspergillus)	Streptococci, Neiseria
Менее характерные	Энтеровирусы (вирус полиомиелита)	Бактерии (Mycobacterria и др.)	Бактерии (Salmonella)	Вирусы (ЦМВ, ВПГ)
Злокачественные новообразования	Редко	Риск развития лимфом, лейкозов, различных форм рака	Не отмечено	Не отмечено

## ***10 настораживающих признаков ПИД:***

- . частый отит (6-8 раз в год);**
- . синусит (4-6 раз в год);**
- . пневмония (2 раза в год и чаще);**
- . абсцессы кожи и внутренних органов (особенно повторные);**
- . антибиотикотерапия в течение 2 мес. и более, а также внутривенное введение антибиотиков;**
- 6. не менее 2-х перенесенных инфекций (сепсис, менингит, остеомиелит);**
- . отставание ребенка в росте и массе;**
- 8. грибковые поражения кожи и слизистых в возрасте старше 1 года;**
- . осложнения при вакцинации;**
- 10. ранние смерти детей в семье от тяжелых инфекций;**

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ИД

**1. Сбор анамнеза**

**2. Семейный анамнез.**

**3. Осмотр** (состояние лимфоидной ткани, размеры селезенки, печени и т.д.)

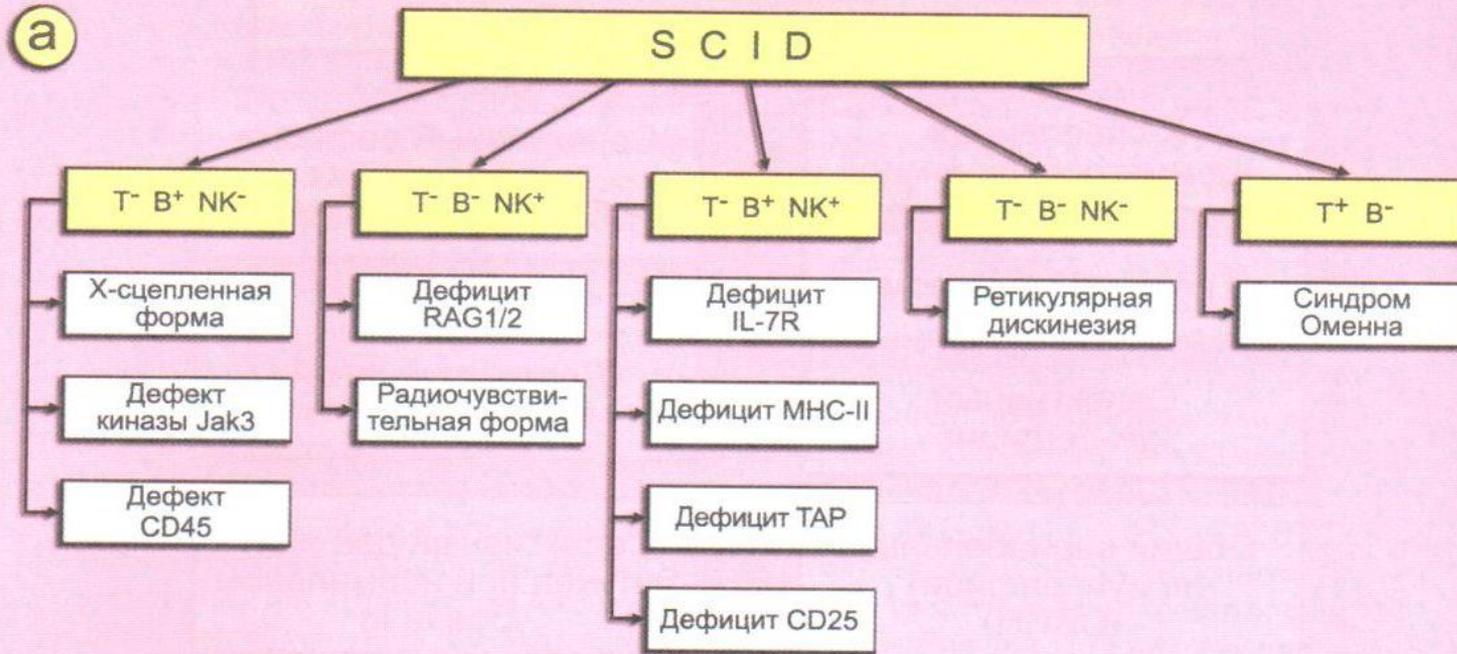
**4. Лабораторная диагностика**

(оценка различных звеньев иммунной системы с целью выявления конкретного дефекта клеток и/или молекул)

**5. Молекулярно-генетический анализ с**

**установлением локализации и природы мутаций**

# I. ТКИН



# ***I. Комбинированные Т- и В-клеточные ИД (ТКИН)***

## **Т=В±ТКИН**

**(дефицит  $\gamma$ -цепи IL-2R; JAK3; CD45;  $\alpha$ -цепи рецептора ИЛ-7; CD3 $\gamma$ ; CD3 $\delta$ ; CD3 $\epsilon$ ).**

## **Т=В=ТКИН**

**(дефицит RAG1, RAG2; RAG1/RAG2; АДА; ПНФ; CD40; CD40L; CD40-CD40L; HLA класса II; HLA класса I; TAP1; TAP2; CD8; CD8 $\alpha$ -цепи; CD4; ZAP-70; CD25 и другие)**

# I. ТКИН

## Клинические проявления:

- ✓ Наличие тяжелых, потенциально смертельных инфекций с 1-х недель жизни (**Характерная триада: диарея, пневмония, распространенный микоз слизистых**; а также сепсис, гнойные инфекционные заболевания кожи и слизистых).
- ✓ Характерно инфицирование низковирулентными микроорганизмами (Candida, пневмоцисты, ЦМВ)
- ✓ Появление с рождения кожной сыпи в виде эритродермии, обусловленной материнскими лимфоцитами, которые поступили к плоду во время беременности
- ✓ Отставание ребенка в росте и массе



А).Грибковые поражения кожи у больных  
ТКИН



Развитие вакцинальной BCG-инфекции  
у пациентки с ТКИН

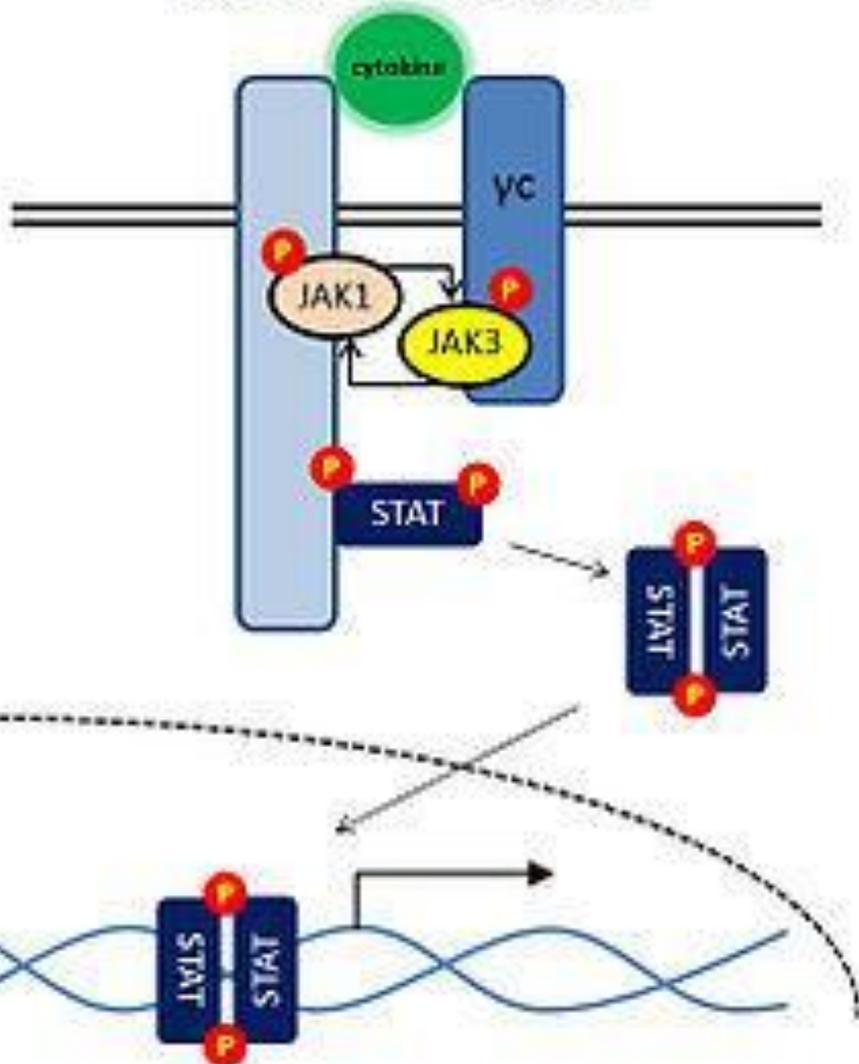
# ***I. ТКИН***

## **Лабораторные критерии:**

- ✓ **Лимфоцитопения (менее 1500 кл/мкл)**
- ✓ **Снижение или отсутствие Т и/или В-лимфоцитов в зависимости от формы иммунодефицита (Т-В+ или Т-В-)**
- ✓ **Снижение уровня IgG, IgM, IgA в сыворотке крови, отсутствие специфических АТ даже после вакцинации**

# Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)

IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21



- ✓ Частота: 1:100000 новорожденных (46% от всех ТКИН)
- ✓ Мутация гена  $\gamma$ -цепи ИЛ-2R на участке Xq13.1 (молекулярный дефект открыт в 1993г.).
- ✓  $\gamma$ -цепь – общая для рецепторов ИЛ-2; ИЛ-4; ИЛ-7; ИЛ-9; ИЛ-15; ИЛ-21
- ✓ Отсутствуют зрелые Т лф (блок на уровне перехода DN1 в DN2 и NK-клетки, В-лф развиваются нормально)

## Диагностика:

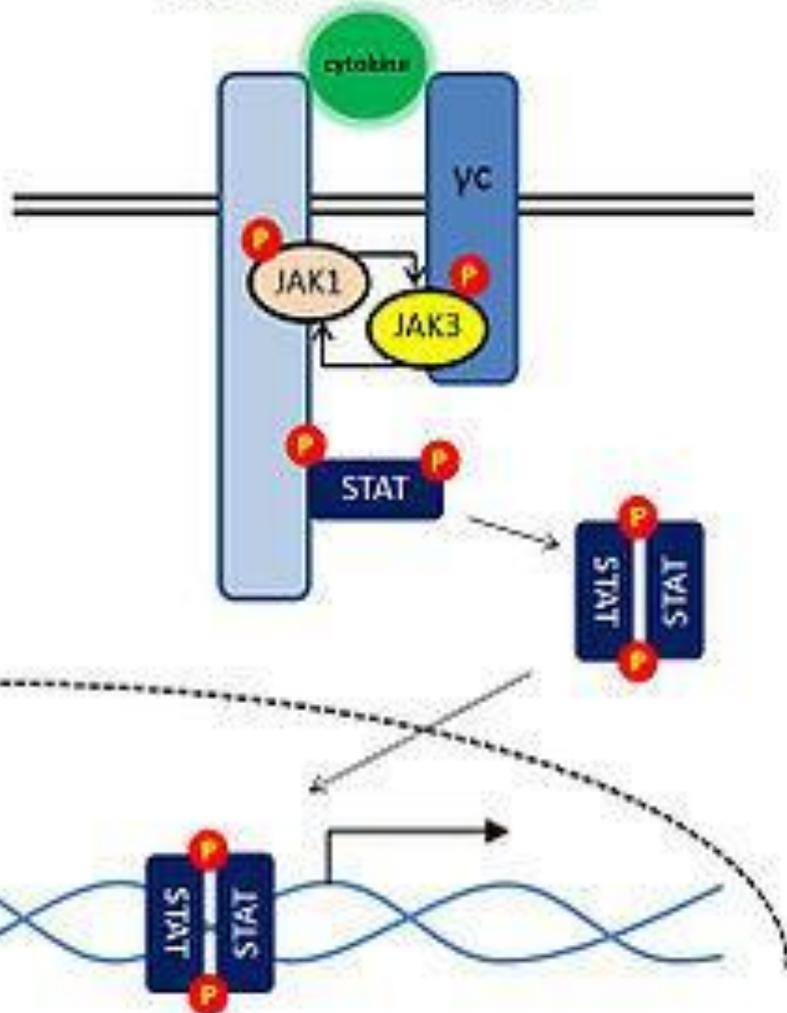
- ✓ Генетическое исследование ДНК на наличие мутации
- ✓ Определение экспрессии  $\gamma$ -цепи с помощью моАТ



# Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, обусловленная дефицитом

## JAK3

IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21



- JAK3-киназа, сигнальная молекула, взаимодействующая с  $\gamma$ -цепью, дефект гена этой киназы служит причиной развития аутосомно-рецессивного варианта ТКИД,
- В-лимфоциты повышены, содержание Т-лимфоцитов и НК-клеток резко снижено
- Популяцию НК-клеток не удается поддерживать на достаточном уровне, даже после трансплантации костного мозга
- Не восстанавливаются функции В-лимфоцитов, хотя содержание превышает норму
- Эти иммунные сдвиги обусловлены наличием аномального рецептора для цитокинов на поверхности В-клетки

# I. ТКИН

## *Дефицит RAG1 и RAG2 .*

- Мутации генов RAG1 и RAG2 блокируют процесс перестройки V-генов. Происходит блок развития Т лимфоцитов на стадии DN2, для В лимфоцитов на стадии про-В клеток. Развитие НК –не нарушено.

## *Синдром Оменна.*

- Неполная блокада RAG вследствие мутаций генов RAG1 и RAG2 . Частичный дефицит этих ферментов и частично сохраненная V(D)J-рекомбинация.

## Клиническая картина:

- Эритродермия, десквамация кожи, диарея, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, эозинофилия, повышен уровень IgE.
- Аномальная структура лимфоидных органов (отсутствие лимфоидных фолликулов, гипоплазия тимуса)



# I. ТКИН

## ***ТКИН с дефицитом аденозиндезаминазы (1972г.)***

- ✓ Мутация гена АДА (Известны более 50 мутаций). (АДА катализирует превращение аденозина и дезоксиаденозина в инозин и дезоксиинозин. В отсутствие АДА накапливаются токсичные метаболиты и приводят к повреждению Т- и В-лимфоцитов (наиболее чувствительны – тимоциты).

### **Клиническая картина:**

- ✓ Ранняя манифестация: повторные инфекции к 2-3 мес. возрасту, диареи, отставание в развитии
- ✓ Позднее начало: в возрасте 2-15 лет: повторные пневмонии, сепсис, аутоиммунные патологии
- ✓ Сочетается со скелетными нарушениями

### **Диагностика:**

- ✓ определение содержания АДА в эритроцитах, лимфоцитах, фибробластах; обнаружение дАТФ и дезоксиаденозина в моче; генетическое обследование на наличие мутации гена, кодирующего АДА.

### **Лечение:**

- ✓ трансплантация костного мозга; ферментозамещающая терапия 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций препарата АДА крупного рогатого скота; генная терапия

# I. ТКИН

## *ТКИН с дефицитом пурипнуклеозидфосфорилазы*

- ✓ Аутомомно-рецессивный тип наследования, дефект гена пурипнуклеозидфосфорилазы. При дефиците ПНФ в клетках накапливается дезоксигуанозинтрифосфат, ингибирующий пролиферацию Т-лимфоцитов.
- ✓ Выраженная лимфопения (до 500 клеток в 1 мкл)

### Клиническая картина:

- ✓ Рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции;
- ✓ Повышенная склонность к онкологическим заболеваниям
- ✓ Неврологическая симптоматика: атаксия, тремор, задержка умственного развития

# Основные принципы терапии ТКИН

- После постановки диагноза дети должны находиться в стерильных боксах
- Интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия;
- Заместительная терапия (Ig)
- Трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (обеспечивает выживание 97% пациентов)
- Генотерапия

## II. ИД с преимущественным нарушением продукции антител.

ХЛА (болезнь Брутона)

- (есть формы не связанные с полом)

ОВИН

ГиперIgM-синдром

Селективный дефицит IgA

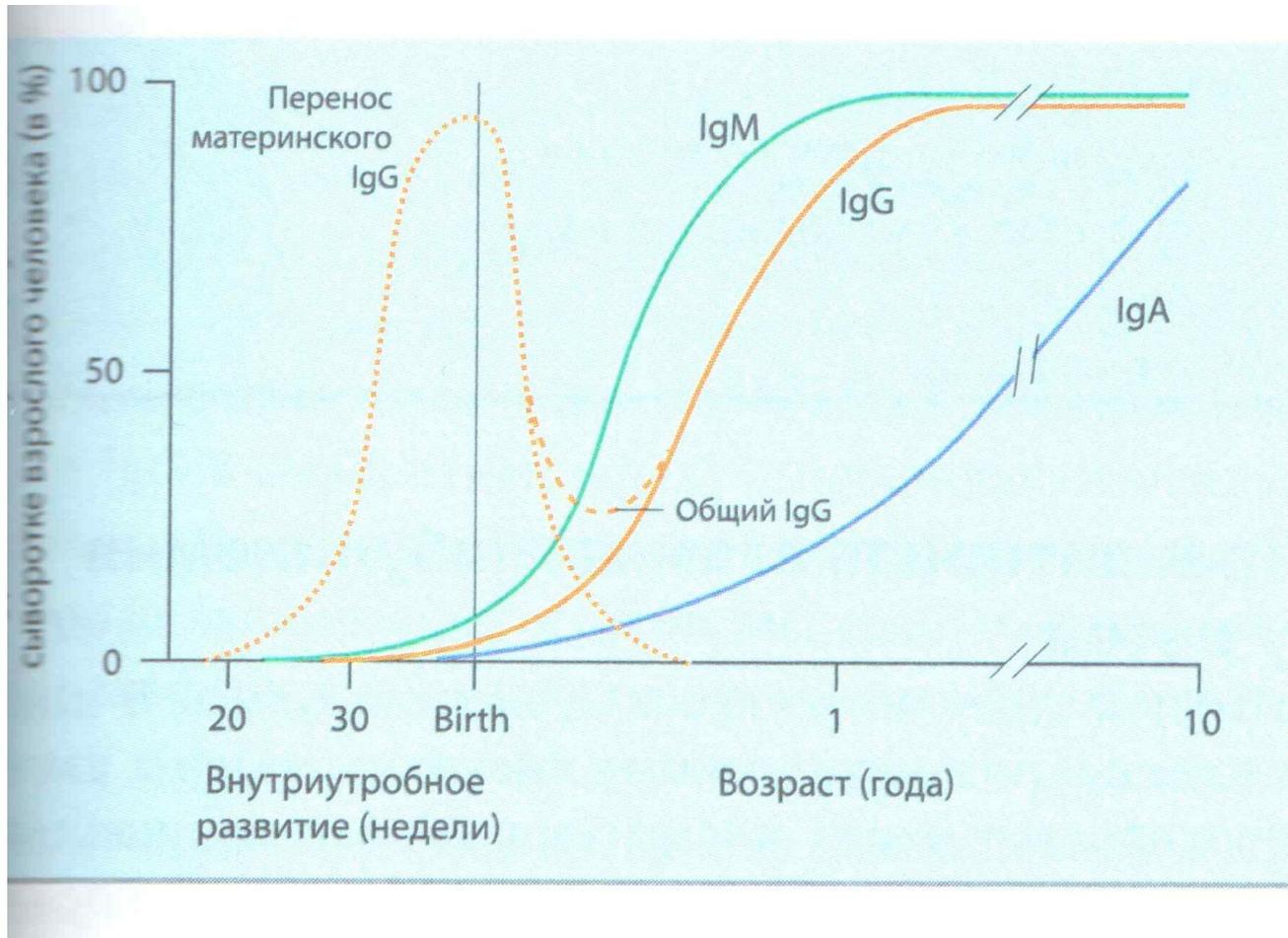
Транзиторная гипогаммаглобулинемия  
у детей раннего возраста и др.

## II. ИД с преимущественным нарушением продукции антител.

- ✓ Заболевание проявляется на втором полугодии жизни ребенка

### Симптомы:

- ✓ возвратные инфекции верхних и нижних дыхательных путей,
- ✓ повторные гнойные инфекции, пневмонии, отиты, синуситы, конъюнктивиты



**Динамика уровня различных классов иммуноглобулинов в детском возрасте.**

## II. ИД с преимущественным нарушением продукции антител.

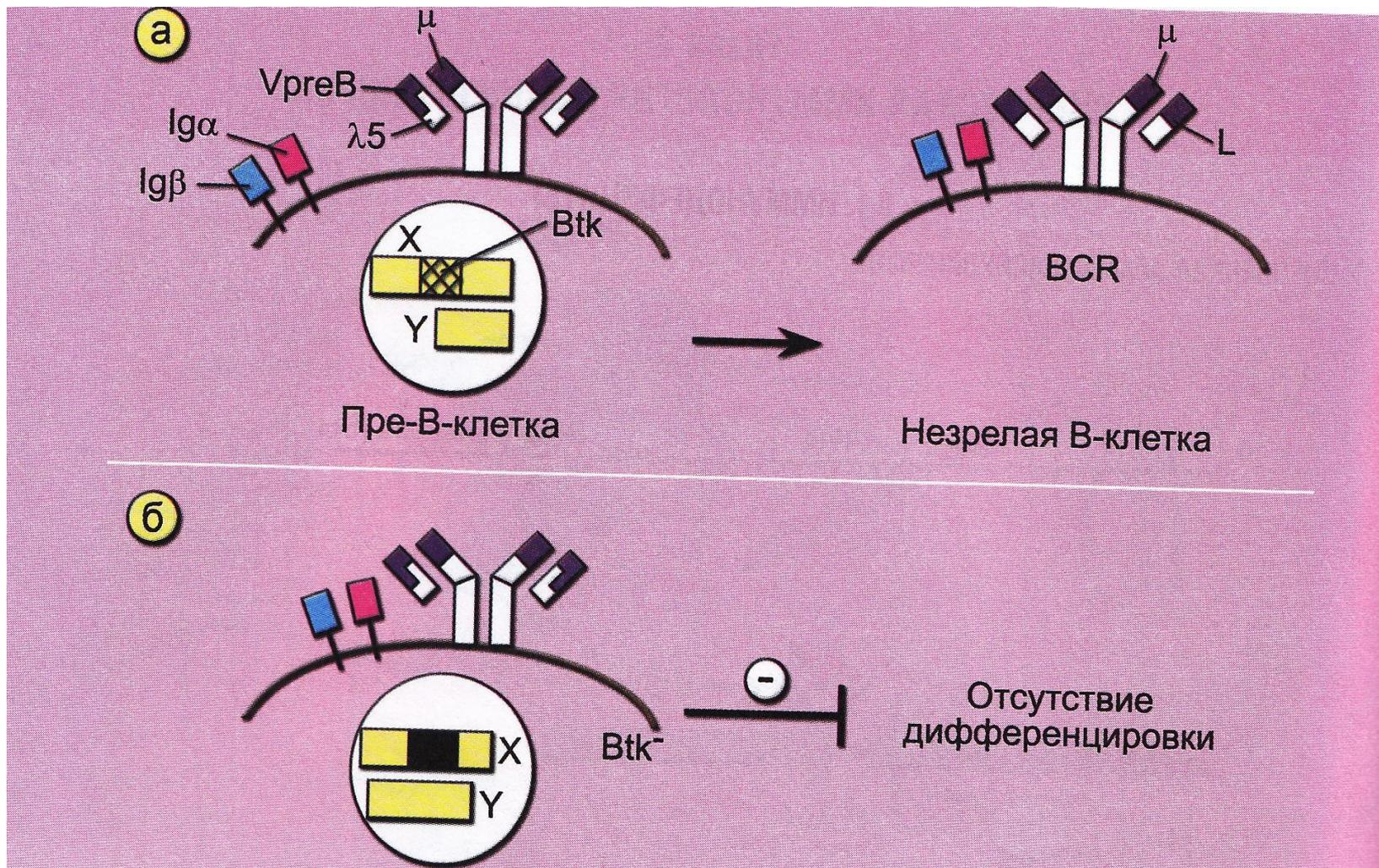
### *X-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток*

X-сцепленный вариант (85 %) Аутосомно-рецессивная форма (15 %). X-сцепленная форма – мутация гена ***Btk*** (кодирует специфичную для В-лимфоцитов протеинкиназу)

#### Клинические проявления:

- Первые клинические симптомы возникают в 7-11 мес в виде бактериальных инфекций (Характерно развитие тяжелых пиогенных инфекций: синуситов, отитов, бронхитов, пневмоний, пиодермий, менингитов).
- Гипоплазия лимфоидной ткани (отсутствие миндалин, мелкие лимфоузлы с отсутствием В-зон, зародышевых центров)
- С возрастом проявляется отставание в росте, пальцы имеют форму барабанных палочек, изменяется форма грудной клетки, возникают бронхоэктазы.
- Аутоиммунные нарушения (РА, СД 1 типа, неспецифический язвенный колит)  
Механизмы развития связаны с преобладанием у больных Th1 ответа
- Вирусные инфекции протекают нормально, восприимчивость к энтеровирусам

# Нарушение дифференцировки В лимфоцитов при X-сцепленной агаммаглобулинемии



## Диагностика:

- ▣ Содержание CD19+ В-клеток в периферической крови < 1-2 %
- ▣ Уменьшение содержания IgG в сыворотке крови (меньше 2 г/л)
- ▣ Уровень сывороточных IgA, IgM резко снижен, вплоть до полного отсутствия (меньше 0, 02 г/л)
- ▣ Резко снижены или отсутствуют естественные АТ к широко распространенным АГ
- ▣ Показатели Т-клеточного иммунитета в норме
- ▣ В пунктате КМ количество пре-В-клеток нормальное, но В-клетки на последующих стадиях отсутствуют или их количество снижено
- ▣ Мутации в гене *Btk*; отсутствие белка ВТК в клетках

## ЛЕЧЕНИЕ:

1. Антибактериальная терапия (постоянная профилактическая)
2. Заместительная терапия (Поддерживающая 1 раз в месяц)

## II. Общая переменная иммунологическая недостаточность (ОВИН).

ОВИН – сборная группа ПИД, и диагноз ставится после исключения других вариантов нарушения антителообразования.

Заболевание тесно связано с дефицитом IgA, встречающимся с высокой частотой у членов семей больных ОВИН.

### Критерии диагноза:

- значительное снижение трех, реже двух основных изотипов Ig (A, G, M), суммарная концентрация менее 300 мг/дл,
- отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцины,
- у большинства больных количество циркулирующих В-клеток нормально.

## II. Общая переменная иммунологическая недостаточность (ОВИН).

### Клиническая картина:

- ✓ Часто диагностируется в возрасте 20-40 лет
- ✓ Рецидивирующие инфекции респираторного и ЖКТ (повторные пневмонии, синуситы, артриты), вызванные разнообразными бактериями, вирусами, грибами и паразитами.
- ✓ Аутоиммунные заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, ревматоидный артрит)
- ✓ Повышена частота развития злокачественных опухолей (т.к. снижены NK-клетки)

# Молекулярные дефекты при ОВИН

Нарушения дифференцировки и созревания ДК

Дефекты фагоцитоза (моноциты, макрофаги)

Гиперпродукция ИЛ-12

Снижение количества и дефект функции НК-клеток

Врожденный иммунитет

В-клетки

ОВИ  
Н

?

Мутации генов кодирующих ICOS, TACI, BAFFR, CD19, Blimp1, Msh4, Msh5

Нарушение поздней дифференцировки В-клеток

Нарушение формирования зародышевых

Центров, ↓ В-клеток памяти (CD27+IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>)

Т-клетки

↓  
Экспрессии ICOS, CD40L  
ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ10  
Количества Т-клеток памяти  
Поляризация в сторону Th1 ответа  
Повышенние выработки ИЛ-7  
Повышение апоптоза

## II. ИД с преимущественным нарушением продукции антител.

### *Гипер-IgM-синдром (1974 г.)*

- редкая форма ПИД (X-сцепленная и 3 варианта аутосомно-рецессивной формы)

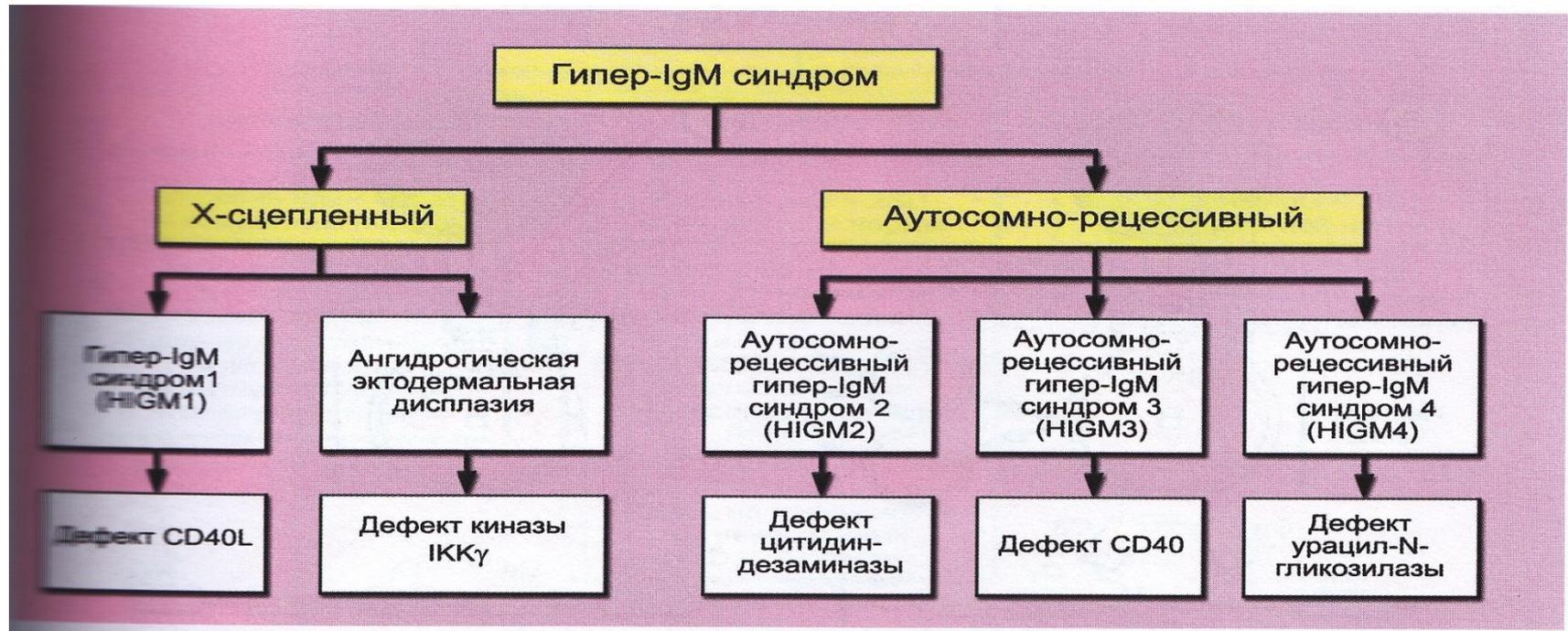
#### Критерии диагноза:

- ✓ резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM.
- ✓ Количество циркулирующих В-клеток - в норме.
- ✓ Наличие мутаций в гене *CD40L*

#### Клиническая картина (схожа с ОВИН):

- ✓ Повторные тяжелые инфекции на 1-м году жизни, вызванные внутриклеточными патогенами (Криптоспоридии),
- ✓ аутоиммунные расстройства,
- ✓ высокая частота онкологических заболеваний и гематологических заболеваний.
- ✓ Поражения респираторного тракта.
- ✓ Гиперплазия лимфоузлов и миндалин, гепатоспленомегалия.

# Молекулярные механизмы развития Гипер-IgM синдрома



## X-сцепленные формы

Гипер IgM 1: мутация в гене CD40L, что приводит к нарушению экспрессии и функции T-клеточного (CD154).

Ангидротическая эктодермальная дисплазия: мутация в гене сигнальной молекулы IKKγ

### **III. Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками**

- **Дефекты репарации ДНК:  
Атаксия- телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Ниймеген**
- **Синдром Вискотта–Олдрича**
- **Синдром Ди Джорджи (полная или частичная аплазия тимуса)**
- **Гипер-IgE-синдром**
- **Хронический кожно-слизистый кандидоз**

### **III. Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками**

#### **Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)**

Аутосомно-рецессивное заболевание, частота: 1:500000 – 1:1000000

#### **Молекулярный дефект.**

Ген картирован на длинном плече хромосомы 11, кодирует серинтреониновую протеинтирозинкиназу АТМ (Ataxia-Teleangiectasia Mutated), вовлекаемую в контроль клеточного роста, распознавание поврежденной ДНК и ее репарацию.

В результате дефекта развивается геномная нестабильность, проявляющаяся в повышенной радиочувствительности клеток больного.

### III. Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками

#### Атаксия-телеангиэктазия



#### Клинические проявления:

- ✓ Прогрессирующая мозжечковая атаксия, неустойчивая походка, гипотония мышц;
- ✓ Телеангиэктазия мелких сосудов, расположенных в конъюнктивах глазных яблок, на веках, скулах
- ✓ ИД, сопровождающийся повторными бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей; предрасположенностью к онкологическим заболеваниям (лимфомы, лейкозы)

#### Иммунологические нарушения:

- ✓ Уменьшается количество Т-клеток с преобладанием незрелых форм;
- ✓ Нарушение реакции бласттрансформации;
- ✓ Снижение CD4 лимфоцитов
- ✓ Уменьшается содержание IgA, IgE, IgG

# Синдром Ниймеген

## Молекулярный дефект.

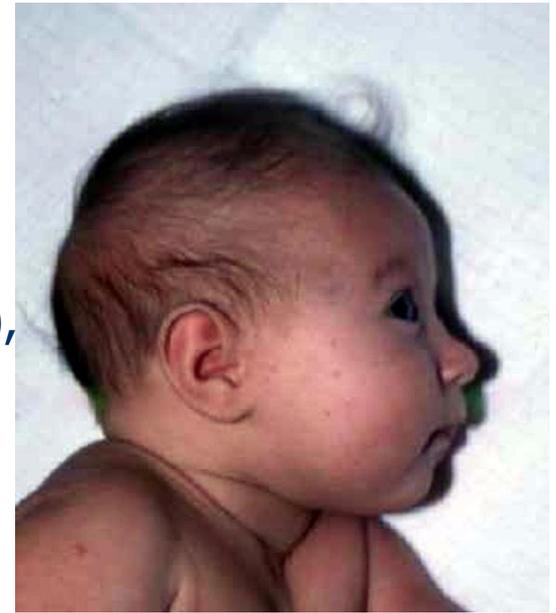
Дефект гена NBS1(Nijmegen breakage syndrome), кодирующего синтез белка нибрина (хромосома 8q.21), участвующего в репарации двухцепочечных разрывов ДНК (нибрин является субстратом для ПТ АТМ

❖ Спонтанная хромосомная нестабильность включает специфические транслокации, выявляемые между локусами генов иммуноглобулинов и TCR на хр. 7 и 14

## Иммунологические нарушения

- ✓ Гипогаммаглобулинемия,
- ✓ Нарушение функций Т клеток;

Патогенез и клинические проявления совпадают практически с Атаксией-телеангиэктазией.



Характерно: микроцефалия, «птичье лицо»

# III. Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками

## Синдром Вискотта-Олдрича (X-сцепленный ИД)



### Молекулярный дефект.

- 1) Мутация гена **WAS**, отвечающего за выработку белка **WASP** (*Wiskott-Aldrich Syndrome Protein*), картированного на **Xp11.22**
- 2) WASP является регулятором полимеризации актина и реорганизации цитоскелета в гемопоэтических клетках.
- 3) Уровень экспрессии WASP зависит от типа мутации гена WAS и связан с тяжестью течения



### **Клинические проявления:**

- Геморрагические проявления из-за тромбоцитопении: кровотечения, петехии;
- Экзема;
- Тяжелые инфекции (пневмоцистные пневмонии, герпетические инфекции), бактериальные инфекции с раннего возраста;
- Аутоиммунные расстройства (гломерулонефрит и др.);
- Повышен риск развития злокачественных новообразований

### **Иммунологические нарушения:**

- (снижены Ig, дисиммуноглобулинемия;
- нарушена продукция АТ на полисахаридные АГ;
- снижены Т лф; активация Т лф, пролиферация Т лимфоцитов; ГЗТ
- не происходит образование иммунного синапса между Т клетками и АПК; нарушение фагоцитарного процесса и цитолитической активности НК-клеток.)

### **Лечение**

- Трансплантация КМ от HLA-идентичного донора;
- Регулярная заместительная терапия;
- Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия

## **Синдром Ди Джорджи (ТКИН)**

Описан в 1965 году у пациентов, имеющих характерный фенотип: пороки сердца, лицевого скелета, эндокринопатию, гипоплазию тимуса



### **Молекулярный дефект**

Дефект гена *Tbx1* в результате делеции в хромосоме 22. Ген *Tbx1* кодирует транскрипционный фактор T-box1, запускающий процесс инвагинации жаберных дуг при закладке тимуса. Мутация *Tbx1* приводит к нарушению закладки не только тимуса, но и нервной трубки, крупных сосудов, сердца.

Гипоплазия или аплазия тимуса, связаны с отсутствием развития тимического эпителия.



# ***Синдром Ди Джорджи***

## **Иммунологические нарушения:**

- снижение числа CD3 клеток(< 500/мкл);CD4,CD8;
- В лимфоциты в норме; IgG,IgM – N; IgA-дефект.

## **Клинические проявления:**

- Судорожный синдром (отсутствие парашитовидных желез)
- Врожденные пороки сердца и аорты
- Аномалии лицевого скелета (гипоплазия нижней челюсти, низкое расположение ушей,расщелины лица)
- Аномалии гортани, трахеи и др.
- Аномалии скелета (полидактилия, отсутствие ногтей и др.)
- Инфекционные и аутоиммунные заболевания
- Повышен риск развития онкологических заболеваний

## **IV . ИД с иммунной дисрегуляцией**

- X-сцепленный лимфопролиферативный синдром**
- Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром**
- IPEX синдром**
- APCED-синдром**
- Синдром Чедиака–Хигаси(рецидивирующие инфекции, частичный альбинизм глаз и кожи, фотофобия, нейтрофилы, содержащие гигантские цитоплазматические гранулы.**

## **IV . ИД с иммунной дисрегуляцией**

### **Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром**

Дефект связан с нарушением апоптоза лимфоцитов.

**Симптоматика** заболевания вариабельна. Диагноз в основном устанавливают в первые 2-5 лет жизни.

Характеризуется незлокачественной лимфопролиферацией в сочетании с аутоиммунными нарушениями в виде той или иной формы аутоиммунной цитопении (анемия, тромбоцитопения, нейтропения).

Помимо гематологических нарушений, у больных выявляют аутоиммунный гепатит, тиреоидит, экзему, гломерулонефрит. Примерно у 10% больных развивается лимфома, преимущественно В-клеточной природы.

К основным **клиническим диагностическим критериям** относят лимфаденопатию (незлокачественную) и/или спленомегалию в течение последних 6 мес.

# Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

## Молекулярные дефекты:

- Дефект гена Fas (рецептора);
- Дефект гена FasL (лиганда);
- Дефект гена каспазы 10;
- неидентифицированные дефекты

## Лабораторные критерии:

- появление в циркуляции больше 1% двойных негативных CD4 CD8 T-клеток;
- повышение количества CD5+ В-клеток, гипергаммаглобулинемия.
- маркеры активации Т-клеток (экспрессия HLA-DR, высокий уровень растворимых молекул CD25),
- нарушения CD95-опосредованного апоптоза лимфоцитов in vitro:
- выявляемые при генетических исследованиях мутации в генах, кодирующих CD95, CD178, каспазы-8 и -10.

**Редкий тяжелый ИД, характеризующийся неспособностью развивать иммунный ответ к EBV**

## Молекулярный дефект.

- В основе заболевания лежит дефект гена SH2D1A. Мутация, возникающая в этом гене, кодирующем синтез белка SAP.
- SAP участвует в передаче сигнала от SLAM (signalling lymphocytic activation molecule) рецептора. SLAM экспрессируется на Т,В лимфоцитах, ДК, МФ, играет ведущую роль в противовирусном иммунитете
- Отсутствие SAP приводит к тому, что фосфатаза дефосфорилирует SLAM и подавляет передачу сигнала. В результате нарушается передача активационного сигнала от В-лимф, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр, к Т-лимф и NK-клеткам.
- Происходит индуцированная вирусом поликлональная В лимфоцитов, развивается лимфопролиферация.



# Х-цепленный лимфопролиферативный синдром.

## Клиническая картина.

- EBV вызывает поликлональную пролиферацию В,Т, моноцитов, эти клетки инфильтрируют печень,почки, вызывая нарушение функций этих органов
- Злокачественные и доброкачественные лимфоидные новообразования
- Дисгаммаглобулинемия
- Основная **клиническая особенность** — тяжелое течение инфекционного мононуклеоза, причем после первых 2 нед заболевания у пациентов развивается прогрессирующая панцитопения и одновременно массивная инфильтрация лимфоцитами костного мозга

# **IPEX синдром (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked)**

- Сцепленный с X-хромосомой синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии и энтеропатии. Развивается как следствие мутаций гена FOXP3. Дефицит гена FOXP3 сопряжен с отсутствием или дефектом Treg. клеток.
- Проявляется в развитии множественного аутоиммунного поражения эндокринных органов, пищеварительного тракта (сахарный диабет 1 типа, тиреоидит и др. диарея).
- Заболевание начинается в первые месяцы жизни
- Характерны анемия, тромбоцитопения, нейтропения
- Повышена чувствительность к тяжелым инфекциям (сепсис, менингит и др.)

## **Лечение:**

Постоянная иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А, кортикостероиды, инфликсимаб и др.)

Прогноз – плохой, наиболее частые причины гибели – кровотечения, сепсис, неконтролируемая диарея, осложнения СД.

## ***APECED синдром.***

- Аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия. Аутоиммунный синдром, обусловленный дефектом отрицательной селекции тимоцитов. Мутация гена AIRE ответственного за экспрессию органоспецифических белков в эпителиальных и ДК тимуса.
- Поражает преимущественно паращитовидные железы и надпочечники, щитовидную железу и островки поджелудочной железы

## V. Врожденные дефекты фагоцитов (числа, функций или и того и другого)

- Тяжелая врожденная нейтропения,
- Циклическая нейтропения
- Дефект лейкоцитарной адгезии (LAD)
- Хроническая гранулематозная болезнь
- Дефицит миелопероксидазы
- Дефицит специфических гранул

# Врожденные дефекты фагоцитов

<b>Возраст начала инфекций</b>	<b>Спектр патогенов</b>	<b>Пораженные органы</b>
Раннее начало	<b>Бактерии:</b> Staphylococci, Klebsiella, Salmonella <b>Грибы и паразиты:</b> Candida, Aspergillus	Гнойные инфекции кожи; гнойный лимфаденит, перидонтит, язвенный стоматит, абсцессы, остеомиелит

# Хроническая гранулематозная болезнь .

## Молекулярный дефект.

- Фагоциты больных не способны генерировать АФК, нарушается «кислородный взрыв», необходимый для уничтожения бактерий и грибов. NADPH-оксидаза состоит из 4-х субъединиц: gp91phox и p22-phox, составляющих цитохром b558 и 2-х цитозольных компонентов p47-phox и p67phox. Причиной ХГБ может быть дефект любого из этих компонентов.
- Наследование в 70-85% X-сцепленное (болеют мальчики), в остальных случаях — аутосомно-рецессивное.
- Появление гранулем связано с неспособностью фагоцитов к киллингу и перевариванию поглощенных микроорганизмов в процессе фагоцитоза

## Хроническая гранулематозная болезнь

### Клинические проявления.

Могут возникать у детей в раннем возрасте (1-1,5 года). Иногда у подростков развиваются гнойные поражения кожи (фурункулы, карбункулы, абсцессы с медленным прогрессированием). Заболевание, как правило, проявляется в виде рецидивирующих инфекционных заболеваний, поражающих органы дыхания, кожу, лимфатические узлы, печень, почки и др. Характерно возникновение лимфаденита, БЦЖита.

Помимо этого, у 80-100% больных выявляют абсцессы печени, легких, параректальные абсцессы. Имеет место гепатоспленомегалия.

Отличительная особенность ХГБ — формирование в любых органах гранулем, содержащих гигантские многоядерные клетки.

## **Клинические проявления**

**При хронической гранулематозной болезни у 15-30%** больных развивается остеомиелит мелких костей пальцев рук и ног и остеоартрит, вызванный стафилококком или аспергиллами. Нередко гранулематозный процесс приводит к утолщению костей, придавая им вид «вздутых».

Гнойный лимфаденит с преимущественным поражением шейных и подмышечных лимфатических узлов выявляют в 75-100% случаев ХГБ.

**Диагностика.** Для иммунодиагностики ХГБ используют тесты, помогающие выявить нарушения фагоцитоза, (НСТ). В иммунограмме выявляют снижение высвобождения супероксида из стимулированных фагоцитов до 3-30% от нормы. Помимо фагоцитарных нарушений, у большинства больных выявляют повышенный уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG).

### **Лечение.**

Пожизненная антибактериальная терапия, в ряде случаев в план лечения дополнительно включают препараты на основе ИФН-у.

Применение антимикотических препаратов.

Генная терапия — введение в стволовые клетки костного мозга гена *gp91phox*, поврежденного мутацией при ХГБ.

**Прогноз для жизни** сравнительно благоприятный, особенно когда заболевание развилось после 1 года. Пациенты в среднем доживают до 30 лет и больше. Описаны случаи беременности и родов у пациенток с ХГБ.

## **VI. Дефекты врожденного иммунитета: рецепторов и сигнальных компонентов**

### **Нарушения TLR-сигнального пути**

(Дефект IRAK4-киназы, трансмембранного белка эндоплазматического ретикулума UNC-93B (важен для проведения сигналов с участием TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, вовлеченных в ответ на вирусную инфекцию), и дефицит TLR3.

Эти дефекты приводят к повышенной чувствительности пациентов к инфекциям (пневмококковой и герпетической)

**Ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД** (обусловлена дефектом NF- $\kappa$ B, повреждается также TLR-сигнальная система)

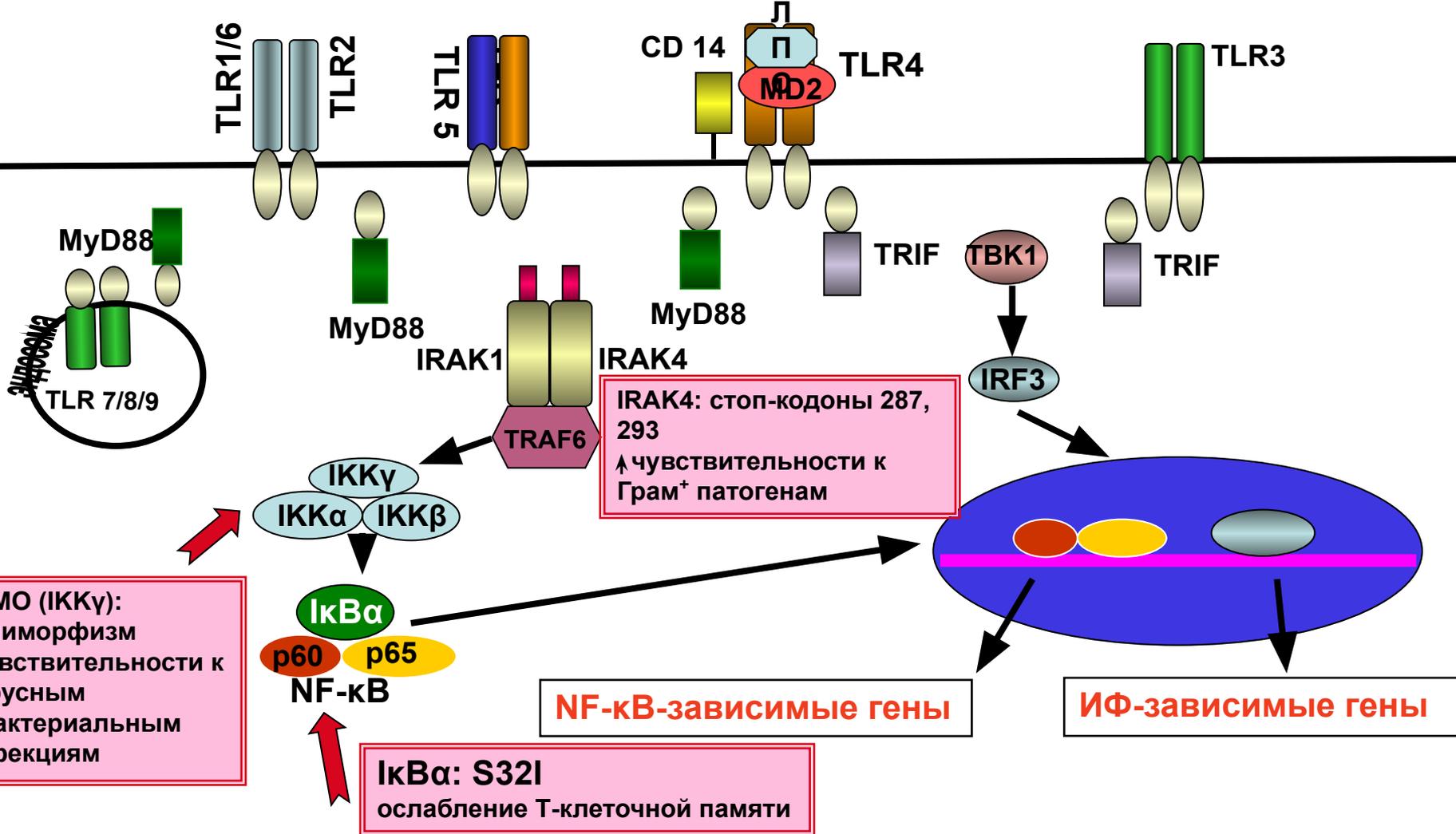
### **Мутации гена хемокинового рецептора**

Характерно тяжелое течение инфекционного заболевания на фоне слабого воспалительного ответа и отсутствия лихорадки

## Дефекты врожденного иммунитета: рецепторы и сигнальные молекулы (0,4%) (2007)

<p><b>Дефекты TLR-сигнального пути без эктодермальной дисплазии</b></p>	<p>1. Дефицит IRAK 4 (AR) 2. Дефицит TLR3 (AD) 3. UNC-93B (AR)</p>	<p>IRAK-4  TLR3  UNC-93B</p>	<p>Бактериальные инфекции Вирусные инфекции Вирусные инфекции</p>
<p><b>Дефекты TLR-сигнального пути с эктодермальной дисплазией</b></p>	<p>1. X-сцепленная ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД  2. АД ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД</p>	<p>IKK<math>\gamma</math> (NEMO)    IKK<math>\alpha</math></p>	<p>Бактериальные и вирусные инфекции    Бактериальные и вирусные инфекции</p>

# СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ TLR



# VII. Аутовоспалительные заболевания

□ Группа заболеваний, характеризующихся рецидивирующим, генерализованным воспалением в отсутствии явных инфекционных или аутоиммунных причин.

Причина воспаления - дисрегуляция врожденной иммунной системы из-за нарушений, в первую очередь, в системе NOD-подобных рецепторов (NLR)

**Характерно:** приступы, сопровождающиеся лихорадкой, недомоганием, артритом, артралгией, кожной сыпью.

Начало в раннем детском или подростковом возрасте.

- Семейная средиземноморская лихорадка
- Синдром гипер IgD и периодической лихорадки
- Семейный холодовой аутовоспалительный синдром
- Семейная холодовая крапивница
- Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне.

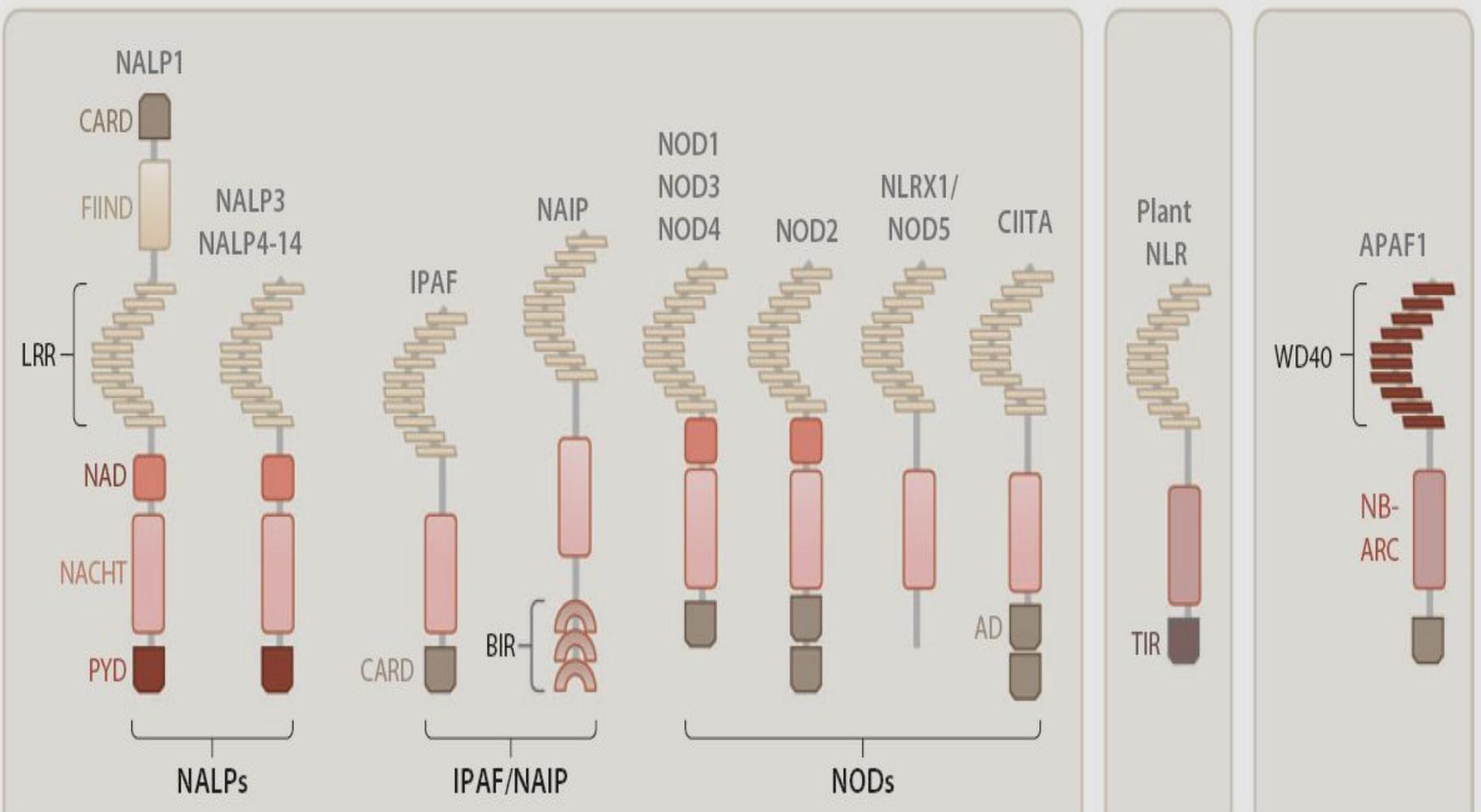
NOD1 рецептор экспрессируется практически во всех клетках организма, тогда как

NOD2 рецептор экспрессируется преимущественно лейкоцитами периферической крови (в основном моноцитами), эпителиальными клетками и клетками Панета

Передача сигнала через NOD1 и NOD2 ведет к запуску выработки провоспалительных цитокинов, а также экспрессии генов противомикробных пептидов, которые вносят вклад в развитие защитной реакции организма.

Наличие мутаций в генах NOD1 и NOD2 связаны с развитием хронических воспалительных заболеваний, таких как наследственные холодовые аутовоспалительные синдромы (наследственная холодовая крапивница), болезнь Крона

# NOD-like receptors



ТРИ ОСНОВНЫХ ДОМЕНА: 1. **РАСПОЗНАЮЩИЙ** (LRR – ОБОГАЩЕН ЛЕЙЦИНОВЫМИ ПОВТОРАМИ). 2. **ОЛИГОМЕРИЗУЮЩИЙ** (NBD, NACHT, В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ ЕЩЕ NAD). 3. **ЭФФЕКТОРНЫЙ** (пириновый – PYD, вовлекающий каспазу – CARD, BIR , AD).

(F. Martinon et al. 2009)

# В ответ на распознавание PAMP и DAMP

NLR белки могут участвовать в сборке  
мультибелкового комплекса,  
активирующего каспазу 1, и обозначаемого  
как  
**“inflammasome” (инфламмасома)**

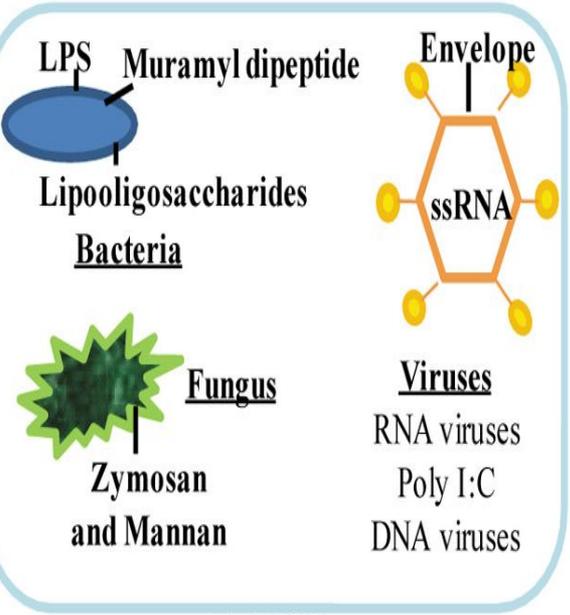
---

## NLR

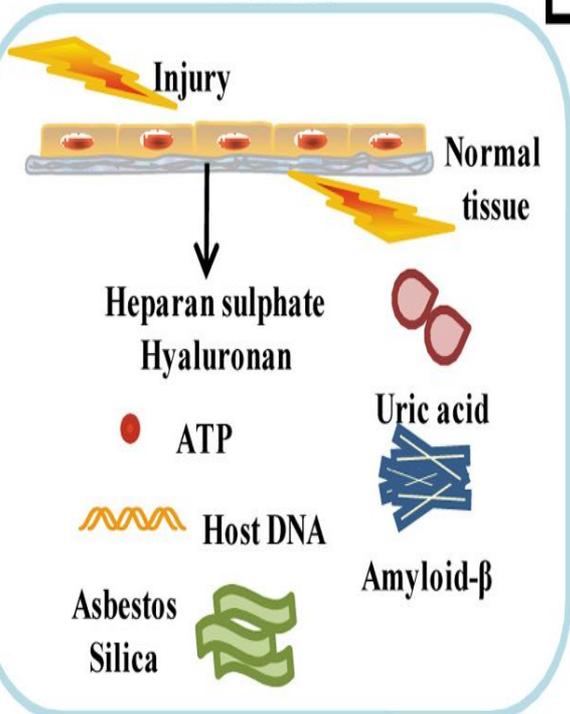
распознают DAMPs с помощью региона,  
обогащенного лейцином (LRR),  
что приводит к олигомеризации рецептора с  
последующим вовлечением  
адаптерных белков, которые активируют каспазу 1,  
процессирующую ИЛ-1 $\beta$ ,  
ИЛ-18 и, возможно, ИЛ-33

ИНФЛАММАСОМЫ (INFLAMMASOMES)  
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ (ПЛАТФОРМЫ)  
ДЛЯ АКТИВЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КАСПАЗ И  
ДЛЯ ПРОЦЕССИНГА И СЕКРЕЦИИ  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-1 $\beta$  И ИЛ-18.  
ИНФЛАММАСОМЫ СОДЕРАЖАТ ДОМЕНЫ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ  
КАСПАЗЫ (**CARDs**)  
ИЛИ ДОМЕНЫ PYRIN (**PYDs**)

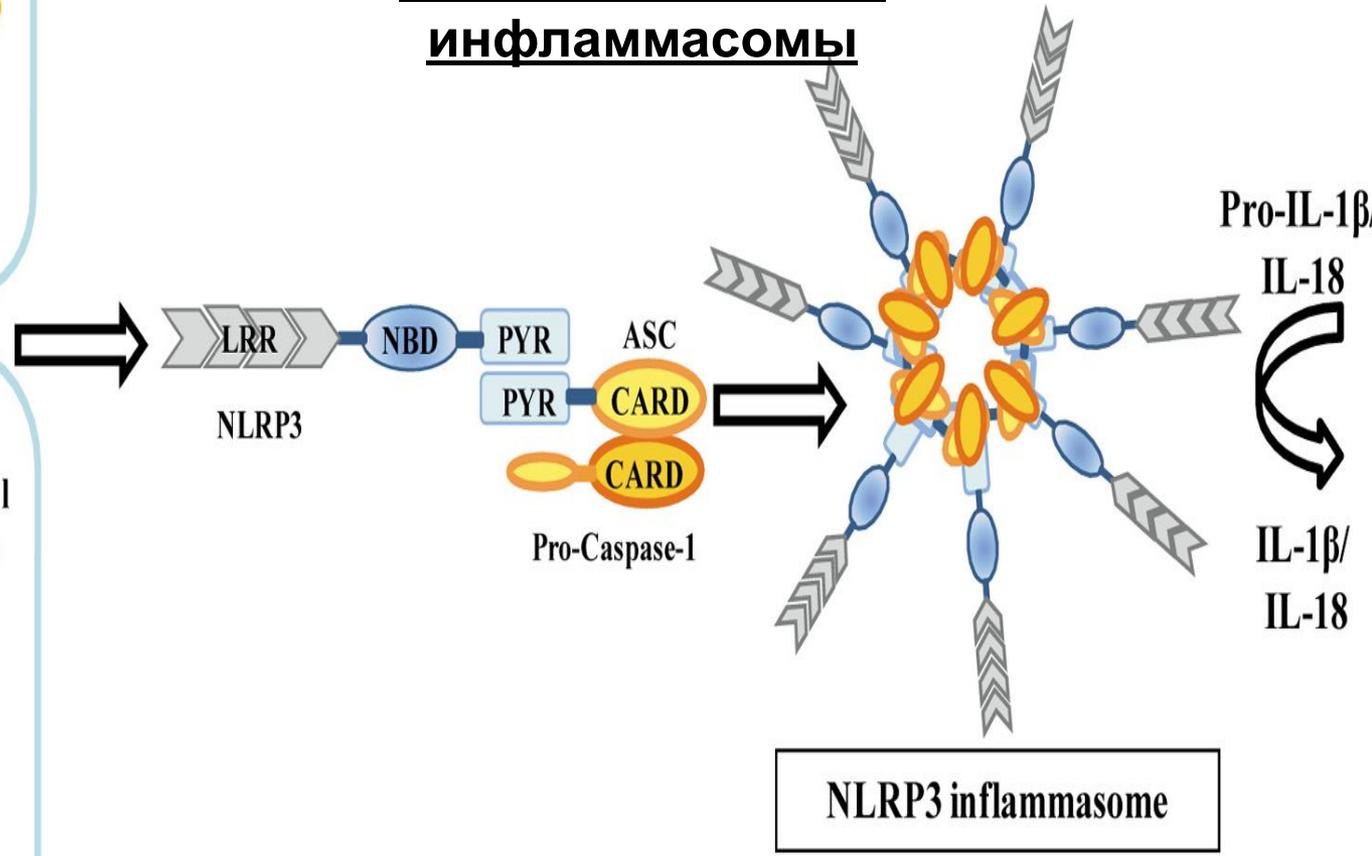
# PAMPs



# DAMPs



**В ответ на PAMP или DAMP NLRP3 активируется и образует мультибелковые платформы, активирующие каспазы, обозначаемые как инфламасомы**



# Классификация АВС

Группа болезней	Заболевание (год обнаружения)	Расположение гена в хромосоме	Белок	Тип наследования	Год обнаружения гена
Периодические лихорадки	FMF — семейная средиземноморская лихорадка (1945)	<i>MEFV</i> 16p13.3	Пирин	Аутосомно-рецессивный (АР)	1997
	Гипериммуноглобулинемия D (1984)	<i>MVK</i> 12q24	MVK	АР	1998
	TRAPS — периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (1982)	<i>TNFRSF1A</i> 12p13	TNFR1	Аутосомно-доминантный (АД)	1999
Криопирин (NLRP)-связанные заболевания	FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром, MWS — синдром Макла–Уэллса, CINCA — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (1940, 1962, 1982)	<i>NLRP3</i> 1q44	Криопирин	АД	2000
	FCAS 2 — семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2 (2008)	<i>NLRP12</i> 14p35	NLRP12	АД	2008
Гранулематозные заболевания	Синдром Блау (Blau) (1985)	<i>CARD15/NOD2</i> 16q12	CARD15	АД	2001
Дефицит протеасом	Накао-Нишимура (Nakajo-Nishimura) — рецидивирующая лихорадка, с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурой суставов (1993), JMP — синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами (2010), CANDLE — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой (2010)	<i>PSMB8</i>	PSMB8	АД	2010
Пиогенные заболевания	PAPA-синдром — состояние, характеризующееся пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом (1997)	<i>PSTPIP1</i> 15q24	PSTPIP1	АД	2002
	Маджид (Majeed)-синдром — хронический мультифокальный остеомиелит с дизэритропоэтической анемией (1989)	<i>LPIN2</i> 18p	LPIN2	АР	2005
	DIRA — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1 (2009)	<i>IL1RN</i> 2p22	IL1Ra	АР	2009
	DITRA — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36 (2011)	<i>IL36RN</i>	IL 36Ra	АД	2011

# Клинические проявления АВС

1

- эпизоды лихорадки

2

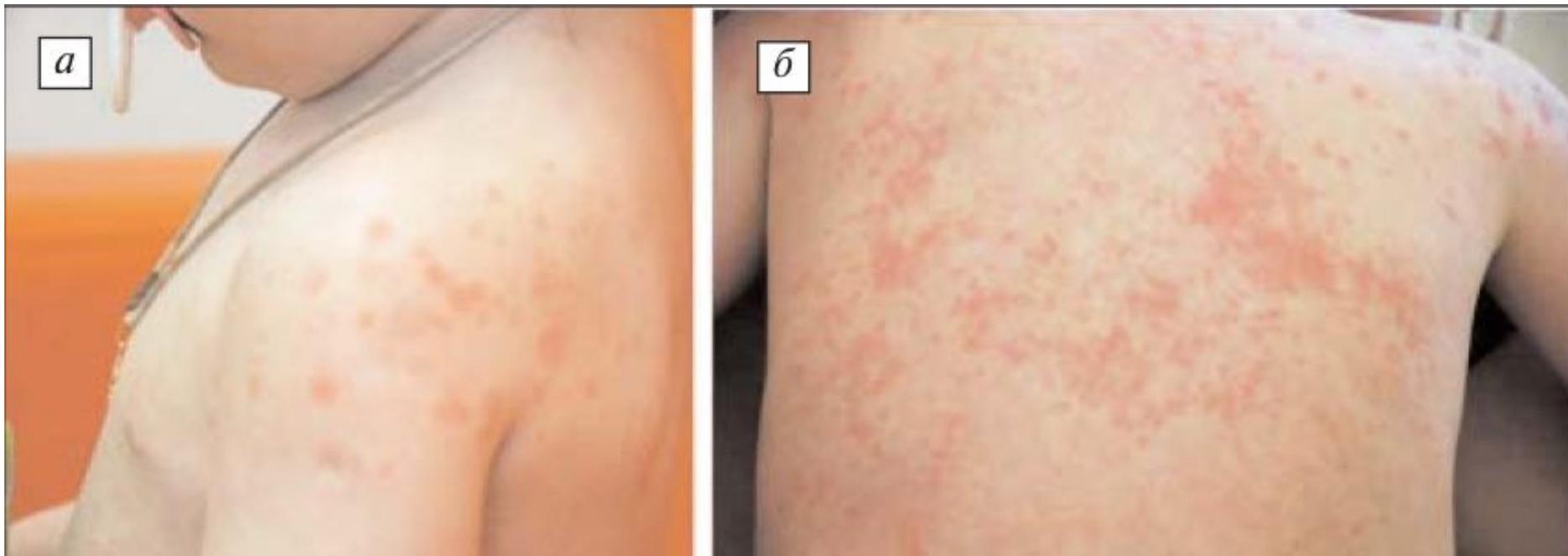
- полиморфная сыпь

3

- лимфопролиферативный синдром

4

- поражение различных органов



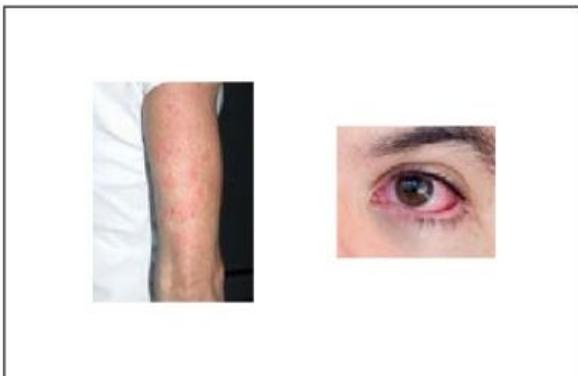
Сыпь у больных с семейным гемафагоцитарным  
гистиоцитозом (а)  
и с криопирин-ассоциированным АВС (б)

# Криопиринассоциированный периодический синдром

- мутации в гене NLRP3, который кодирует белок криопирин
- аутосомно-доминантный тип наследования

## Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)

- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Вызываемые холодом:
  - сыпь;
  - артралгия;
  - конъюнктивиты



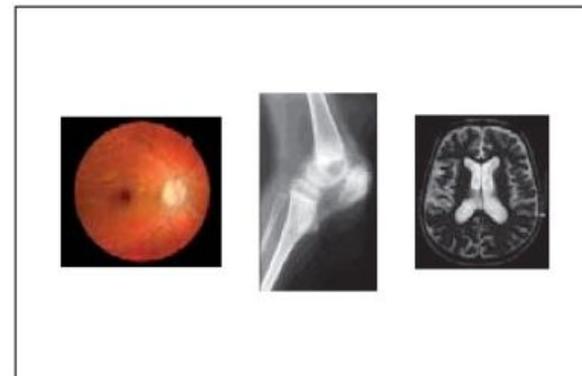
## Синдром Макла–Уэллса (MWS)

- Аутосомно-доминантный тип наследования
- Уртикарная сыпь (крапивница)
- Нейросенсорная глухота
- Вторичный амилоидоз (у 25% пациентов), ведущий к почечной недостаточности



## Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)

- Sporadic
- Прогрессирующий хронический менингит
- Глухота
- Нарушения зрения и умственного развития
- Деструктивный артрит



Заболевания средней степени тяжести

Тяжелые заболевания

# СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, FMF)

- один из наиболее исследованных синдромов, с которого началась эра изучения аутовоспалительных заболеваний.

- наиболее подвержены представители национальностей, распространенных в зоне средиземноморского бассейна (турки, армяне, северные африканцы и арабы)
- ген, дефект которого обуславливает FMF, локализован на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) и обозначается как *MEFV*
- Характерны короткие эпизоды лихорадки (24–48 часов) в сочетании с выраженным серозитом, который проявляется в виде болей в животе и грудной клетке. В момент приступа возможны также рвота, артрит/артралгия, рожеподобные высыпания на коже.
- Колхицин - препарат первой линии в лечении FMF, у резистентных к колхицину пациентов с успехом стали использоваться блокаторы ИЛ-1

## Появление генно-инженерных биологических препаратов значительно оптимизировало терапию ФМФ.

- Препараты, блокирующие ИЛ 1 (анакинра) и ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб)



## **VIII. Дефекты в системе комплемента**

- **Ангионевротический отек (дефицит C1-ингибитора)**
- **Рецидивирующие пиогенные инфекции (дефицит C3, факторов H и I)**
- **Рецидивирующие Neisseria инфекции (дефицит C5, C6, C7, C8, пропердина)**
- **Болезнь иммунных комплексов (дефицит C1q, C2, C4)**

## Врожденные дефекты системы комплемента

<b>Возраст начала инфекций</b>	<b>Спектр патогенов</b>	<b>Пораженные органы</b>
В любом возрасте	<b>Бактерии:</b> Neisseria, Escherichia coli	Менингит, повторные инфекции респираторного тракта

## Генетические дефекты системы комплемента человека

группа	тип патологии	дефицит	наследование		
			AR	AD	XL
I	болезнь иммунных комплексов	C1q C1s или C1r + C1s C2 C4	• • • •		
II	ангионевротический отек	C1-ингибитора		•	
III	рецидивирующие пиогенные инфекции	C3 фактора H фактора I	• • •		
IV	рецидивирующие <i>Neisseria</i> инфекции	C5 C6 C7 C8 пропердина фактора D	• • • • •		•
V	бессимптомный	C9	•		

**TABLE I. Novel PID genes and their phenotypes (J Allergy Clin Immunol 2013;131:314-23.013)**

<b>Gene</b>	<b>Protein</b>	<b>Inheritance</b>	<b>Phenotype</b>
<b>1. Combined immunodeficiencies</b>			
TRAC	TCRa	AR	TCRab1 T-cell deficiency, viral infections, autoimmunity
RHOH	RHOH	AR	Loss of naive T cells, HPV infection
STK4	MST1	AR	Loss of naive T cells, EBV infection, HPV infection, autoimmunity
LCK	LCK	AR	T-cell deficiency, CD41 lymphopenia
UNC119	UNC119	AD, dominant negative	ICL
<b>2. Well-defined syndromes with immunodeficiency</b>			
WIPF1	WIP	AR	Wiskott-Aldrich syndrome-like
PLCG2 (S707Y)	Phospholipase Cg2	AD, dominant negative	Cold urticaria, humoral deficiency, autoimmunity, atopy
		AD, hypermorphic	Autoinflammatory syndrome
<b>3. Predominantly antibody defects</b>			
PIK3R1	p85a subunit of PI3K	AR	Agammaglobulinemia, absent B cells
CD21	CD21	AR	Hypogammaglobulinemia
LRBA	LRBA	AR	Hypogammaglobulinemia, autoimmunity, colitis
<b>4. Defects of immune dysregulation</b>			
PLDN	Pallidin	AR	HPS type 9, albinism, immunodeficiency
CD27	CD27	AR	EBV-associated lymphoproliferation, hypogammaglobulinemia
<b>5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both</b>			
ISG15	ISG15	AR	MSMD
<b>6. Defects in innate immunity</b>			
NKX2-5	NKX2-5	AD, dominant negative	ICA
TRIF	TRIF	AR	Herpes simplex encephalitis
TBK1	TBK1	AD, dominant negative	Herpes simplex encephalitis
MCM4	MCM4	AR	NK cell deficiency, infection with herpesviruses, growth retardation, and adrenal insufficiency
<b>7. Autoinflammatory disorders</b>			
ADAM17	ADAM17	AR	Inflammatory skin and bowel disease, high IL-1 and IL-6 production
IL36RN	IL-36Ra	AR	Generalized pustular psoriasis

## ***ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПИД***

- 1. Трансплантация стволовых гемопоэтических и других клеток.**
- 2. Заместительная терапия (Ig терапия, компоненты комплемента, клеточная технология).**
- 3. Противомикробная терапия (антибиотики, химиопрепараты)**
- 4. Генотерапия.**
- 5. Противоопухолевая терапия (по показаниям)**

**«Кто научится лечить ИД, научится лечить рак»**

**Р.В. ПЕТРОВ**

# Вторичные (приобретенные) иммунодефициты:

- нарушения иммунной системы, развившиеся в постнатальном периоде вследствие действия ненаследственных индукторных факторов (внутренних или внешних).
- ВИД не являются самостоятельными нозологическими формами, а сопутствуют заболеваниям.

# Отличия первичных и вторичных иммунодефицитов

Критерии	ПИД	ВИД
Генетически установленный дефект	+	нет
Индущий фактор	нет	+
Раннее проявление	Выражено	После действия индущего фактора
Оппортунистические инфекции	Первично развиваются	После действия индущего фактора
Лечение	Заместительная терапия, противомикробная терапия трансплантация КМ, генотерапия	Устранение индущего фактора, Заместительная терапия, противомикробная терапия

# Механизмы развития ВИД:

## 1. гибель клеток иммунной системы по механизмам некроза и апоптоза.

Причины некроза: неадекватные условия и повреждение мембраны при ацидозе, термических воздействиях, действии вирусов и т.д.

Апоптоз развивается из-за неадекватной сигнализации. Основным фактором чувствительности клеток к апоптозу становится экспрессия внутриклеточных факторов защиты от апоптоза, особенно Bcl-2. Апоптоз может происходить при действии радиации, лечении кортикостероидами, цитостатиками и т.д.

# Механизмы развития ВИД:

2. Нарушение функциональной активности лимфоцитов.

3. Дисбаланс регуляторных механизмов популяций.

Может проявляться в виде преобладания регуляторных клеток и супрессорных механизмов..

**□ Единой картины иммунопатогенеза вторичных иммунодефицитов не существует**

- **Клинические проявления ВИД:**  
инфекционный, аллергический,  
аутоиммунный или  
иммунопролиферативный синдром
- Вторичные иммунодефициты могут  
развиться в любой период жизни.
  - часто рецидивирующие инфекции,
  - переход инфекционного заболевания в  
хроническую форму,
  - неэффективность обычного лечения,
  - небольшое, но длительное повышения  
температуры тела.

# Причины развития вторичных иммунодефицитов

- Инфекции
- Нарушение питания (дефицит белка, витаминов, микроэлементов: цинка, селена и др.)
- Лекарственные вещества (цитостатики, иммунодепрессанты, антибиотики)
- Физические воздействия (радиация и др.)
- Химические воздействия (производственные факторы, и др.)
- Стресс
- Лимфопролиферативные заболевания
- Травмы
- Хирургические вмешательства
- Ожоговая болезнь

# Классификация вторичных иммунодефицитов

## 1. Индуцированная форма

Возникает в результате конкретных воздействий: рентгеновского излучения, цитостатической терапии, применения глюкокортикоидов, хирургических вмешательств, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (сахарный диабет, заболевания печени, почек и др.

## 2. Спонтанная

Характеризуется отсутствием явной причины, вызывающей нарушения в иммунной системе. Клинически проявляются в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов в органах дыхания, урогенитальном и пищеварительном тракте, коже и др.

Возбудители – оппортунистические микроорганизмы.

## 3. Приобретенная (СПИД)

# Классификация вторичных иммунодефицитов

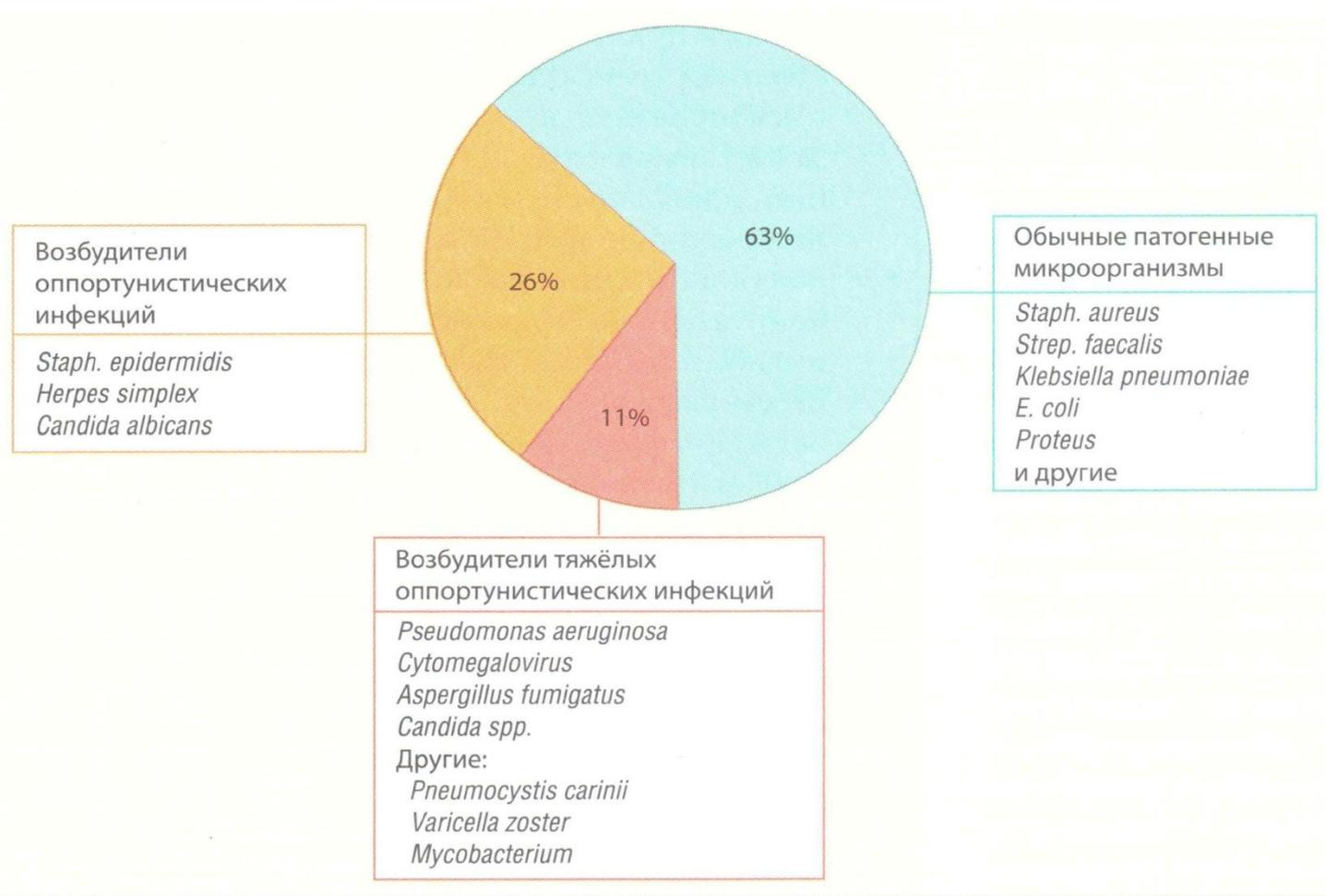
## 1. Острые

Возникают при травмах, ожогах, стрессах, тяжелой острой вирусной или бактериальной инфекции и др.

## 2. Хронические (длительно существующие, в течение не менее 1 года, часто 5-15 и больше лет)

- Формируются в раннем детском возрасте в результате неблагоприятного анамнеза матери, длительного вирусного воздействия, перенесенного сепсиса, массивной антибиотикотерапии
- формируются в подростковом или юношеском возрасте после перенесенных тяжелых инфекций
- Формируются у лиц зрелого возраста после перенесенных инфекций или использования иммунодепрессантов, глюкокортикоидов

# Патогенные микроорганизмы, вызывающие развитие инфекционных заболеваний у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию.



# **Физиологические иммунодефициты**

## При стрессе:

В основе стресса лежит повышенная выработка АКТГ, выброс глюкокортикоидов и катехоламинов.

При умеренном воздействии гормонов происходит перераспределение лимфоцитов: незрелые тимоциты мигрируют из тимуса в костный мозг, массовая гибель клеток отсутствует.

Функциональная активность лимфоцитов и макрофагов, а так же суммарный ответ снижается. Но подобные перестройки еще не являются проявлением иммунодефицита.

При интенсивных стрессорных воздействиях выброс гормонов переходит границу, при которой еще не происходит апоптоза. Устойчивость клеток определяется наличием факторов типа Bcl-2, блокирующих апоптоз.

К действию глюкокортикоидов наиболее чувствительны кортикальные CD4+CD8+ лимфоциты, а среди периферических лимфоцитов В-кл более устойчивы, чем Т-кл.

Также происходит подавление функции макрофагов, что частично обусловлено увеличением внутриклеточной концентрации цАМФ.

Результатом всех этих изменений является подавление гуморального ответа и некоторых форм клеточного, уже развившийся иммунный ответ не ингибируется. Последствия стресса ликвидируются из-за сохранности клеток-предшественниц.

# Возрастные иммунодефициты:

## *1. Иммунодефицит раннего постнатального периода.*

Связан с тем, что формирование иммунной системы не завершается к моменту рождения. К этому времени из тимуса выселяются только  $\gamma\delta$ -клетки, с ограниченной способностью к распознаванию Аг. Заселение  $\alpha\beta$ -клетками идет позже в течение нескольких недель. Это проявляется в слабости ответа Т-кл на митогены и Аг, в недостаточности Т-клеточного контроля за гуморальным иммунитетом и функцией макрофагов. Одна из причин этого – слабая выработка цитокинов.

Недостаточность ИФН $\gamma$  влияет на функцию макрофагов, а низкая секреторная активность Th2 и недостаточность косигналов – на выработку Ат.

Первые IgG поступают из организма матери через плаценту, IgM и IgA через нее не проходят. В период кормления молоком поступают IgA. Из собственных иммуноглобулинов у новорожденных образуются IgM в малых количествах. Их синтез достигает уровня взрослого к 2-м годам.

Собственный синтез IgG появляется к 6 месяцам, полного развития достигает к 5 – 6 годам. Способность к образованию IgA и IgE завершается к 10 годам.

Т.е. у детей первых лет жизни появляется естественный гуморальный иммунодефицит, затрагивающий все изотипы. В возрасте 6 месяцев его выраженность достигает максимума, а к 10 годам ликвидируется.

Предполагают, что к иммунодефицитам раннего возраста могут иметь отношение супрессорные клетки, мигрирующие из циркуляции матери.

# Возрастные иммунодефициты:

## *2. Старение иммунной системы и связанный с ним иммунодефицит.*

Изменения в иммунной системе, приводящие к старческому иммунодефициту, проявляются в течение всей жизни. Инволюция тимуса начинается с годовалого возраста, но клинически значимые признаки проявляются после 70 лет или не проявляются вообще

# Основные проявления возрастных изменений тимусзависимой системы:

а) передача функции тимуса на периферию. Т.е. повышается роль периферии в поддержании популяции Т-кл.

Они не только развиваются *de novo*, но и из существующей популяции. В основе этого процесса – накопление клеток памяти. Это обеспечивает защиту от основных Аг.

В случае массовой гибели Т-кл, функция тимуса временно усиливается (с возрастом эта способность уменьшается).

- б) Снижение способности тимуса привлекать клетки – предшественники и его «пропускающей способности» в отношении созревающих клеток.
- в) Снижение секреторной активности эпителия тимуса. Уменьшается секреция тимулина, начиная с периода полового созревания.
- г) Атрофия эпителиального ретикулума. Резкое опустошение тимуса происходит позже 60 лет. Масса почти не меняется из-за замещения жировой тканью.

- д) Функциональная недостаточность периферических Т-кл., из-за дефицита гормонов тимуса.
- е) снижение численности Т-клеток на периферии регистрируется после 60 – 70 лет, сильнее затрагивает CD4+, чем CD8+, а среди хелперов – сильнее Th1, чем Th2. Численность В-кл и NK не меняется, а активность фагоцитов даже повышается.

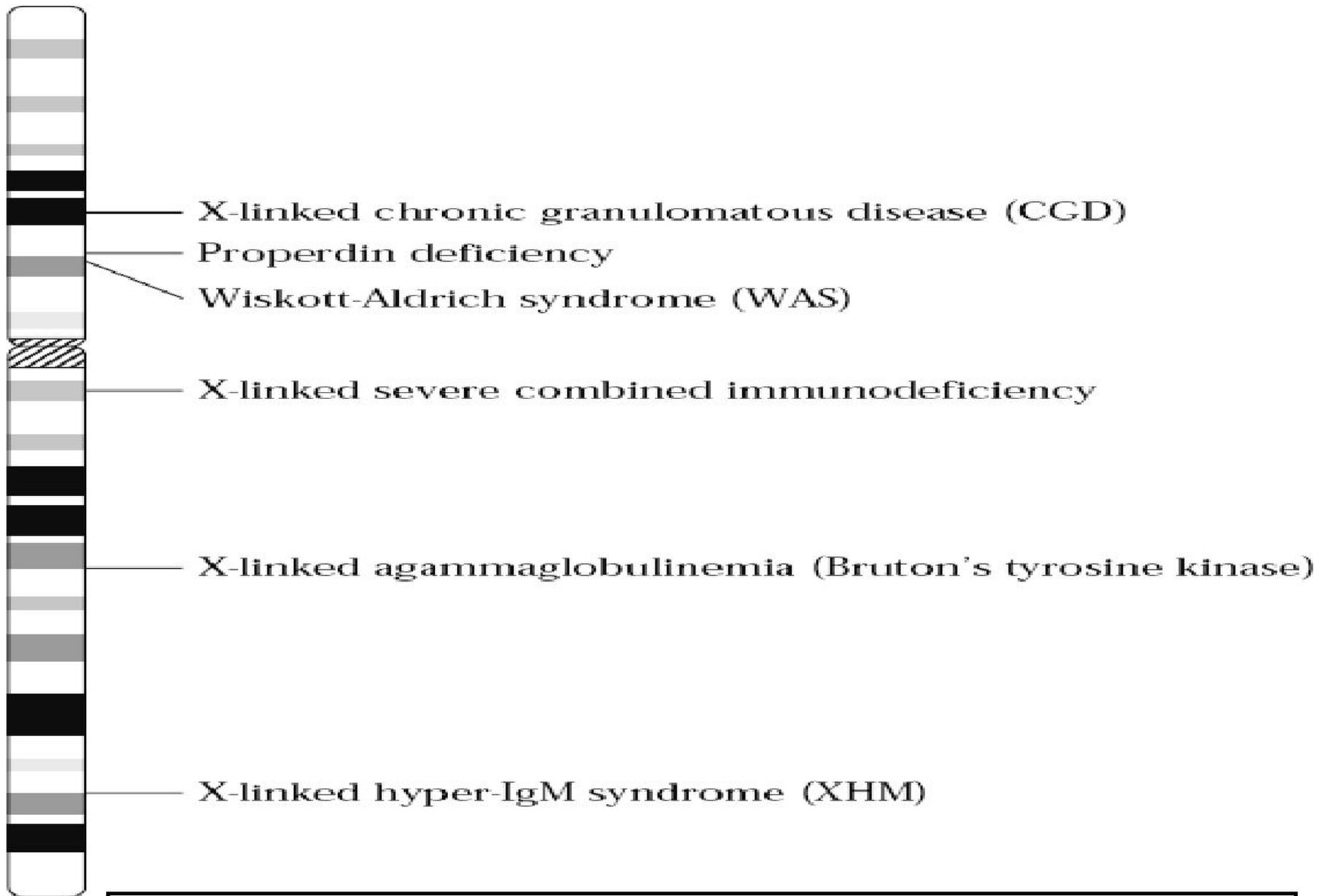
Ослабление иммунной защиты в основном затрагивает реакции, обусловленные Т-клетками, хотя явного роста заболеваемости не происходит. Увеличивается частота опухолей.

Происходит повышение концентрации IgG и IgA. Но характерно снижение их аффинитета. Накапливаются аутоАт к распространенным (ДНК, коллаген, IgG) и к органоспецифическим (белки щитовидной железы) антигенам. Гиперпродукцию аутоантител связывают с ослаблением контроля Т-супрессоров.

Процесс старения иммунной системы может быть ускорен неблагоприятными факторами среды. Иммунологические изменения однонаправлены и необратимы.

Среди факторов внешней среды выделяют естественные (климатические условия, дефицит/избыток микроэлементов и т.д.) и искусственные (антропогенные: загрязнение среды, физические поля, профессиональные вредности).

Неблагоприятные факторы среды не вызывают заболевание, а выступают в роли кофакторов, или вызывают патологию при накоплении эффекта.



X-сцепленные иммунодефициты