

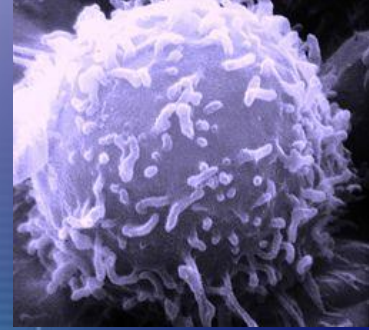
**Министерство образования и науки Украины  
ХНУ им. В.Н. Каразина  
Кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии**

# **Лекции по клинической иммунологии**

**зав.каф., д.м.н., проф. Попов Николай Николаевич**

**Харьков 2014**

# Лекция 1



## Иммунодефициты



# Определение иммунодефицита –

под иммунодефицитами понимают состояния, характеризующиеся неспособностью организма развивать полноценную иммунную реакцию на патоген

Иммунодефициты

Первичные  
иммунодефициты (ПИД)

Вторичные  
иммунодефициты (ПИД)

- К **первичным** иммунодефицитам относятся состояния, в основе которых лежат дефекты развития иммунных органов или дефекты генов, контролирующих и регулирующих работу иммунной системы.

- **Вторичные** иммунодефициты – это состояния, приобретенные человеком в течение жизни, их развитие связано с неблагоприятным воздействием на организм экзогенных и эндогенных факторов.



# *Классификация первичных иммунодефицитов*

- Комбинированные иммунодефициты
- Т-клеточные иммунодефициты
- Гуморальные иммунодефициты
- Дефициты системы фагоцитов
- Дефицит системы комплемента

# Комбинированные иммунодефициты

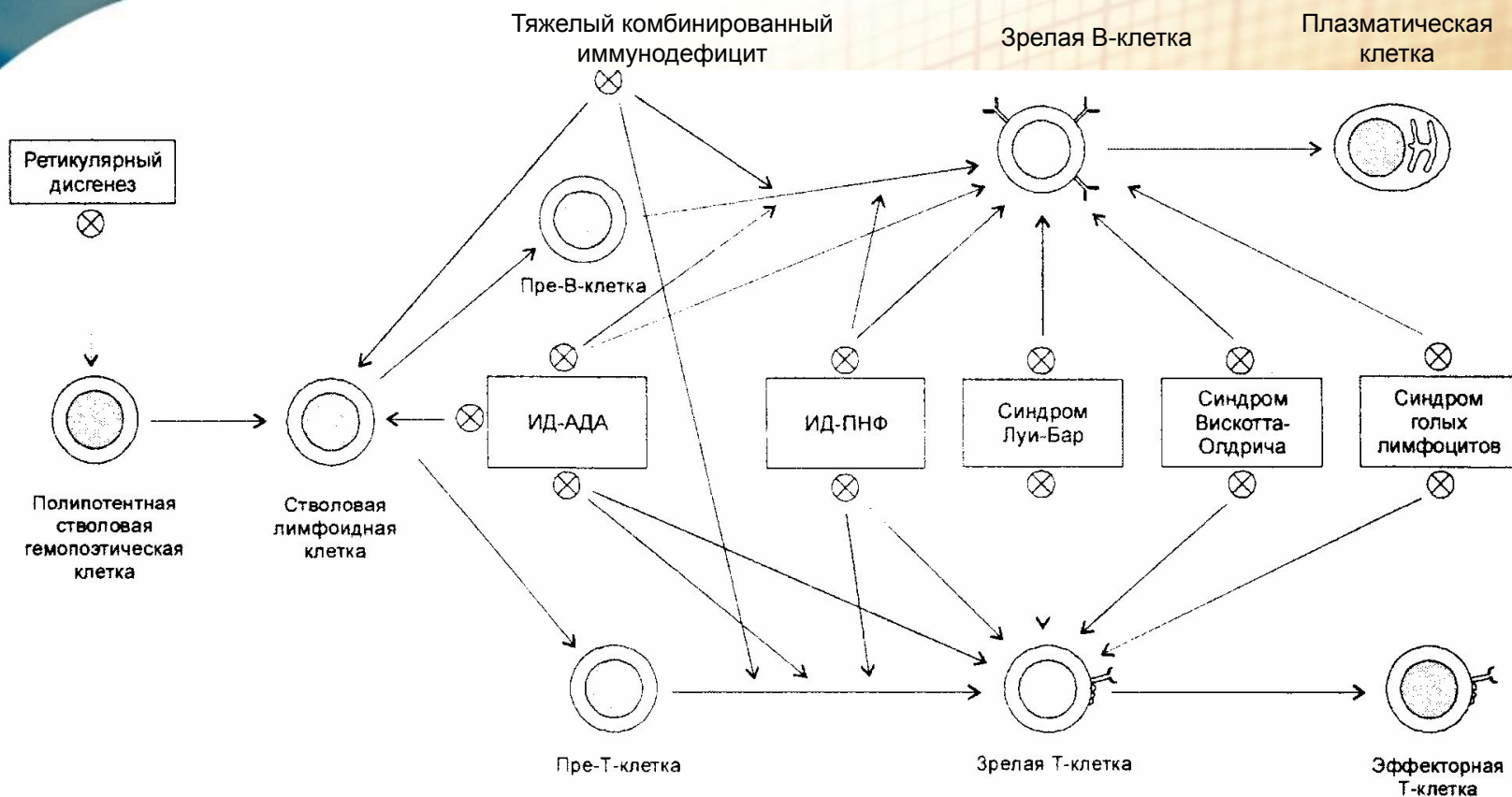
## Классификация

- Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дигенезией (ретикулярный дисгенез)
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит - X-сцепленный - аутосомно-рецессивный
  - Иммунодефицит, сцепленный с дефицитом АДА (аденозиндезаминазы)
  - Иммунодефицит, сцепленный с дефицитом ПНФ (пуриннуклеозидфосфорилазы)
  - Синдром «голых» лимфоцитов
  - Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)
  - Синдром Вискотта-Олдрича



# Комбинированные иммунодефициты

## Уровни нарушений в системе иммуногенеза.



При комбинированных иммунодефицитах нарушается процесс формирования из стволовых кроветворных клеток стволовых лимфоцитарных клеток, пре-Т-клеток и пре-В-клеток, антиген-реактивных Т- и В-клеток

# Комбинированные иммунодефициты.

## Молекулярно-генетические дефекты и характер иммунных расстройств

Иммунодефицит	Специфический дефект	Характер нарушения	Наследование	Локализация	Характер иммунных расстройств
1. Ретикулярная дисгенезия		Нарушение дифференцировки и пролиферации СКК в лимфоидные и миелоидные клетки.	-	-	Отсутствия лимфоцитов и гранулоцитов
2. Тяжелый КИД		Нарушение дифференцировки СКК в Т и В-лимфоциты			
a. X-сцепленный тип	Дефект $\gamma$ -цепи рецепторов ИЛ-2, 4, 7, 9, 15	Нарушение трансдукции сигнала с R-ИЛ-2, 4, 7, 9, 15	X-связанное	Xq13	Лобщ $\downarrow$ , Т-кл $\downarrow$ , В-кл $\downarrow$ , Ig $\downarrow$ , Т- и В-кл функции $\downarrow$ , ГТЗ $\downarrow$
a. AP-тип	Дефицит ZAP-70	Нарушение трансдукции сигнала с ТКР	AP	2q12	Лобщ $\downarrow$ , Т-кл $\downarrow$ , CD8 $^+$ $\downarrow$ , CD4 $^+$ $\downarrow \rightarrow$ , В-кл $\downarrow$ , Ig $\downarrow \rightarrow$ , Т- и В-кл функции $\downarrow$ , ГТЗ $\downarrow$
	Дефицит JAK-3	Нарушение трансдукции сигнала с R-ИЛ-2	AP	11p13	Лобщ $\downarrow$ , Т-кл $\downarrow$ , В-кл $\downarrow$ , Т- и В-кл функции $\downarrow$ , ГТЗ $\downarrow$ , Ig $\downarrow$
	Дефект генов, кодирующих RAG-1/ RAG-2	Нарушение реаранжировки генов, кодирующих ТКР и Ig-молекулы	AP	11p13	Лобщ $\downarrow$ , Т-кл $\downarrow$ , В-кл $\downarrow$ , Т- и В-кл функции $\downarrow$ , ГТЗ $\downarrow$ , Ig $\downarrow$

# Комбинированные иммунодефициты. Молекулярно-генетические дефекты и характер иммунных расстройств

3.	Иммунодефицит, сцепленный с АДА (аденозиндезаминазой)	Дефект гена, кодирующего АДА, дефицит ФДА	Токсическое подавление продуктами обмена (дезоксиаденозином и др.) функциональной активности Т- и В-лимфоцитов	АР	20q13	Расстройство функций Т- и В-лимфоцитов
4.	Иммунодефицит, сцепленный с ПНФ (пуриннуклеозидфосфоорилазой)	Дефект гена, кодирующего ПНФ, дефицит ПНФ	Нарушение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, синтеза в клетках ДНК	АР	14q13	Расстройство функций Т- и В-лимфоцитов CD3↓, CD8↓, РБТЛ↓, В→, Ig↓→
5.	Синдром голых лимфоцитов	Дефект гена – промотера молекул HLA II класса	Отсутствие молекул HLA II и/или I класса на лимфоцитах и АПК	АР	16p13 2q12	Нарушение развития иммунных реакций клеточного и гуморального типов. CD4 <sup>+</sup> кл↓, РБТЛ↓→, ГТЗ↓, Ig↓, выработка АТ↓



# Комбинированные иммунодефициты. Молекулярно-генетические дефекты и характер иммунных расстройств

6.	Атаксия – телеангиоэктозия (синдром Луи-Бар)	Дефект клеточных киназ	Дефект киназ, участвующих в клеточном делении и передаче активационных сигналов	АР	14q22	Нарушение функции Т- и В-клеток. IgA↓, IgE↓, иногда IgG <sub>2</sub> ↓,
7.	Синдром Вискотта-Олдрича	Дефект цитоскелетного гликопротеина (CD43)	Нарушение функции Т- и В-клеток, дефектность тромбоцитов	Х-связанное	Хр11	Нарушена активация CD8 <sup>+</sup> и CD4 <sup>+</sup> -клеток, IgM↓. Нарушена продукция IgM к капсулярным бактериям
8.	Гипер-IgM синдром	Дефект гена, кодирующего CD40-лиганд на Т-клетках	Нарушение кооперативного взаимодействия Т- и В-клеток при развитии иммунного ответа	Х-связанное	Хq26	Повышенное содержание IgM на фоне низких концентраций IgG, IgA и IgE. В-клетки↓→. Нарушена выработка специфических антител класса G, A, E

# **Комбинированные иммунодефициты**

## **Общим для комбинированных иммунодефицитов является:**

- Раннее их появление ( в возрасте 2-7 мес.)
- Инфицирование множеством микроорганизмов (грибы, бактерии, вирусы)
- Инфицирование маловирулентными микроорганизмами (Candida, пневмоцисты, цитомегаловирус)
- Выраженная клиническая симптоматика
- Тяжелое течение инфекционного процесса (часто с летальным исходом)
- Задержка физического развития (рост, масса тела)



# Комбинированные иммунодефициты

## Клиническая характеристика

Дети с ПКИД страдают от тяжело протекающих бактериальных, вирусных и грибковых инфекций кожи, подкожной клетчатки, слизистых, легких (пневмоцистная пневмония), персистирующей и бактериальной инфекции слизистой рта и горла, часто наблюдается кандидоз глотки, пищевода, у больных развивается хронический понос (более 14 дней), сепсис, менингит, гнойный отит, диссеминированная БЦЖ-инфекция



# Комбинированные иммунодефициты

## *Для ПКИД характерно:*

- Лимфоцитопения
- Гипоплазия тимуса
- Гипоплазия лимфатических узлов, миндалин
- Снижение количества Т-клеток в крови
- Снижение функциональной активности Т-клеток (РБТЛ на ФГА, КОН-А, СКЛ)
- Снижение содержания в крови IgG и IgA (на два стандартных отклонения (2 сигмы) от нормы)
- Аномалии скелета

# Комбинированные иммунодефициты

## 1.ТКИД с ретикулярной дисгенезией (ретикулярный дисгенез)

Для заболевания характерно:

- В костном мозге практически отсутствуют или в малом количестве содержатся клетки-предшественники лейкоцитов.
- Панцитопения
- Гипоплазия вилочковой железы
- Гипоплазия лимфоузлов и лимфоидных образований
- В селезенке и лимфоузлах отсутствуют лимфоциты, преобладают ретикулоциты, макрофаги, отсутствуют фолликулы
- Младенцы умирают в течение 1-го месяца жизни от тяжелой пневмонии и сепсиса
- *Иммунологические нарушения:*
  - отсутствие лимфоцитов в периферической крови
  - отсутствие гранулоцитов в периферической крови
  - нарушены реакции гуморального и клеточного типов

Лечение: трансплантация гемопоэтической ткани (костного мозга)



# Комбинированные иммунодефициты

## 2.ТКИД:

- Х-сцепленный тип (болеют только мальчики)
- Аутосомно-рецессивный тип (болеют в равной степени мальчики и девочки)

## Для ТКИД характерно:

- Гипоплазия тимуса
- Лимфоцитопения
- Сниженное количество в периферической крови Т- и В-лимфоцитов
- Сниженное количество в периферической крови Т-лимфоцитов нормальное количество В-лимфоцитов
- Сниженная функциональная активность Т- и В-лимфоцитов
- Отсутствуют кожные реакции замедленного типа (ГЗТ)
- Подавлена продукция АТ на специфические Аг
- Снижена концентрация в крови IgA, IgM, IgG
- Продолжительность жизни детей составляет 1 год. Часто дети умирают от интерстициальной пневмонии, пневмоцитоза, сепсиса

Лечение: трансплантация гемопоэтической ткани (костного мозга)



# Комбинированные иммунодефициты



Мальчик с первичной тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. У малыша выраженная дистрофия, вздутый живот, вертикальные складки кожи, едва различимая подкожная жировая ткань



# Комбинированные иммунодефициты

## **3. Иммунодефицит, сцепленный с дефицитом АДА (аденозиндезаминазой)**

Заболевание связано с дефицитом аденозиндезаминазы в лимфоцитах. Ее недостаточность приводит к накоплению в Т- и В-лимфоцитах продуктов пуринового обмена (дезоксиаденозина и др.), которые токсически действуют на клетки и подавляют в них метаболизм и их функциональную активность. Заболевание протекает тяжело, манифест в 2-3 мес. возрасте (редко в 2-15 лет.возрасте).

### **У пациентов наблюдается:**

- Аномалии развития скелета (деформации, окостенения), хондродисплазия
- Т- и В-лимфоцитопения
- Снижение уровня сывороточных Ig всех типов

### **Лечение:**

- трансплантация гемопоэтической ткани;
- переливание эритроцитарной массы как источника АДА;
- Ферментозамещающая терапия 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций препарата ADA (ADAGEN)
- противомикробные препараты;
- симптоматическое лечение.

# Комбинированные иммунодефициты

## 4. Иммунодефицит, сцепленный с дефицитом ПНФ (пуриннуклеозидфосфорилазы)

Развитие синдрома связано с недостаточностью в лимфоцитах ПНФ, подавлением активности рибонуклеотидредуктазы и синтеза в лимфоцитах ДНК. При отсутствии ПНФ токсические метаболиты (дезоксигуанозинтрифосфотаза - дГТФ) накапливаются внутри клеток и нарушают пролиферацию лимфоцитов. При этом больше угнетается функция Т-лимфоцитов, чем В-лимфоцитов.

Клинически заболевание проявляется развитием рецидивирующих, трудно поддающихся лечению вирусно-бактериальных инфекций дыхательных путей. Затем в процесс вовлекаются другие органы и системы.

**Часто у пациентов наблюдаются:**

- Т-лимфоцитопения
- Содержание сывороточных Ig в норме

У  $\frac{2}{3}$  пациентов наблюдается неврологическая симптоматика:

- Спастические тетраплегии
- Атаксия
- Тремор
- Диплегия



# Комбинированные иммунодефициты

## 4. Иммунодефицит, сцепленный с дефицитом ПНФ (пуриннуклеозидфосфорилазы)

В некоторых случаях развиваются аутоиммунные расстройства

- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Идиопатическая тромбоцитопения, СКВ

### **Лечение:**

- Трансплантация гемопоэтической ткани
- Переливание эритроцитарной массы как источника ПНФ
- Противомикробные препараты
- Симптоматические средства

# Комбинированные иммунодефициты

## 5. Синдром «голых» лимфоцитов (дефицит экспрессии на лимфоцитах HLA-антигенов I и II класса)

Синдром развивается из-за нарушения экспрессии HLA I и II классов на лимфоцитах и антигенпредставляющих клетках

***Клинически заболевание проявляется:***

- Развитием частых вирусных инфекций герпетической, аденовирусной и цитомегаловирусной природы
- Поражением придаточных пазух носа, бронхов, легких (интерстициальная пневмония)/бактерии, грибы/
- Синдром мальабсорбции
- Трудноизлечимые диареи



# Комбинированные иммунодефициты

## 5. Синдром «голых» лимфоцитов (дефицит экспрессии на лимфоцитах HLA-антигенов I и II класса)

Дети погибают от септических состояний в течение первых лет жизни

- Количество лимфоцитов в норме (Т- и В-лимфоцитов)
- Уменьшено количество CD4+ - Т-лимфоцитов
- Уменьшено содержание в сыворотке Ig

### **Лечение:**

- Пересадка гемопоэтической ткани
- Противомикробные препараты
- Препараты иммуноглобулинов (ВВИГ)



# Комбинированные иммунодефициты

## **6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)**

Заболевание связано с дефективностью киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла лимфоцитов

Клиническая манифестация – в возрасте 3-5 лет и старше

# Комбинированные иммунодефициты

## 6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)

У больных наблюдается триада:

ИД + сосудистая патология + нервные нарушения

**Проявления:**

- Рецидивирующие инфекции вирусной и бактериальной природы носовых пазух, дыхательных путей, пневмонии
- Заболевания принимают затяжной характер и сопровождаются бронхоэктазами, дыхательной недостаточностью.





# Комбинированные иммунодефициты

## 6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)

### Проявления:

- Кожно-глазные телеангиэктазии (телеангиэктазии мелких сосудов расположенных в конъюнктивах глазных яблок, на веках, ушных раковинах, скулах, крыльях носа, в межлопаточной области)
- мозжечковая атаксия (дети поздно учатся ходить), неустойчивая походка, частые спотыкания и падения
- гипотония мышц, в далеко зашедших стадиях – атрофия мышц.
- Глазодвигательная атаксия возникает рано и проявляется в нарушении способности писать и читать.



# Иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)

## **Иммунные нарушения:**

- Снижено количество Т-лимфоцитов
- Количество В-лимфоцитов, как правило, в пределах нормы
- Снижена функциональная активность Т-лимфоцитов в (РБТЛ на митогены)
- Содержание сывороточных Ig в норме (часто снижено содержание IgA)
- Прогноз жизни относительно неблагоприятный . В среднем пациенты доживают до 14-20 лет.

## **Лечение:**

- Пересадка гемопоэтической ткани
- Противомикробные препараты
- Препараты гормонов тимуса
- Препараты иммуноглобулинов (ВВИГ)
- Симптоматические средства



# Комбинированные иммунодефициты

## 7. Синдром Вискотта-Олдрича

*Заболевание развивается только у мальчиков (X-сцепленный тип наследования). Манифест с 6-месячного возраста.*

### Для синдрома характерны:

- Тромбоцитопения
  - Дерматит
  - Пиогенные инфекции
1. Вначале заболевание проявляется кровотечениями (кровь в кале, петехиальные кровоизлияния)
  2. С 1 года кожные проявления манифестируют атоническим дерматитом (прогрессирующая экзема, склонная к переходу в нейродермит)
  3. У больных обычно развиваются гнойные отиты, ангины, назофарингиты, гнойный ринит, риносинусит, конъюнктивит. Часто заболевания протекают с гипертермией и клиникой септицемии.
  4. У 40% больных манифестируют аутоиммунные заболевания (васкулиты, артриты, гломерулонефриты, гемолитическая анемия).

# Синдром Вискотта-Олдрича



## **Иммунные нарушения:**

- снижено количество Т-лимфоцитов в крови, количество В-лимфоцитов – в норме
- снижено содержание сывороточных IgM и IgA

## **Лечение:**

- Пересадка гемопоэтической ткани
- Противомикробные препараты
- Препараты иммуноглобулинов (ВВИГ)
- Симптоматические средства
- При снижении Hb менее 50мг% - переливание эритроцитарной массы
- Переливание крови
- Кровезаместительные препараты



# Комбинированные иммунодефициты

## 8. Синдром Незелофа

У детей с этим синдромом наблюдается недоразвитый эмбриоподобный тимус, который не способен поддерживать Т-клеточную дифференцировку.

### **Клиническая манифестация:**

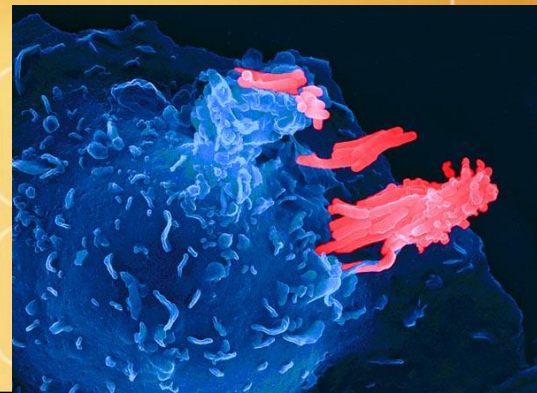
Затяжные рецидивирующие вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции дыхательных путей, легких, кожи.

### **Иммунный статус:**

- Лимфоцитопения
- Снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), их низкая функциональная активность в РБТЛ и СКЛ
- Угнетение кожных реакций ГЗТ
- Уровень В-лимфоцитов и Ig- в норме
- Снижение продукции специфических антител

### **Часто наблюдается:**

- Гемолитическая анемия (реакция Кумбса +)
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Бактериальный сепсис





# Синдром Незелофа

## Лечение

- Трансплантация тимуса
- Препараты тимуса
- Препараты иммуноглобулинов
- Противомикробные средства





# ***T-клеточные иммунодефициты***

## ***Классификация T-клеточных иммунодефицитов***

1. Синдром Ди-Джорджи
1. Хронический кожно-слизистый кандидоз

# ***T-клеточные иммунодефициты***

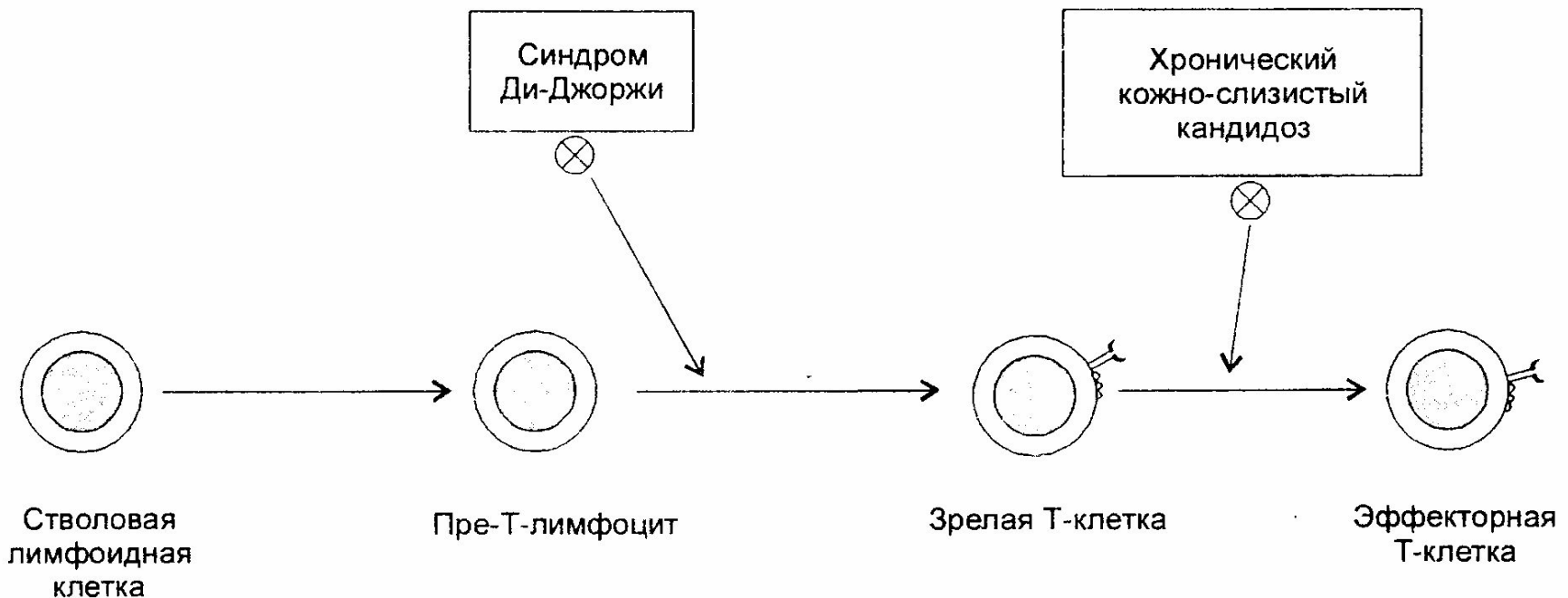
## ***Специфические дефекты и характер иммунных расстройств у детей с первичными T-лимфоцитарными иммунодефицитами.***

<b>Иммунодефицит</b>	<b>Специфический дефект</b>	<b>Характер нарушения</b>	<b>Наследование</b>	<b>Локализация</b>	<b>Характер иммунных расстройств</b>
<b>1. Синдром Ди-Джорджи</b>	<b>Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез вследствие недоразвития 3-ого и 4-ого глоточных карманов</b>	<b>Нарушение созревания пре-T-клеток в T-клетки</b>	<b>А.Д.</b>	<b>22q11</b>	<b>Лимфоцитопения Снижение количества и функции T-клеток, реакцией ГТЗ. CD3↓, CD4↓, CD8↓, РБТЛ↓, СКЛ↓, CD19→, Ig→</b>
<b>2. Хронический кожно-слизистый кандидоз</b>	<b>Не выявлен</b>	<b>Специфический дефект T-клеток реагировать на Candida-АГ</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>Селективный дефицит развития иммунной реакции на Candida-АГ</b>

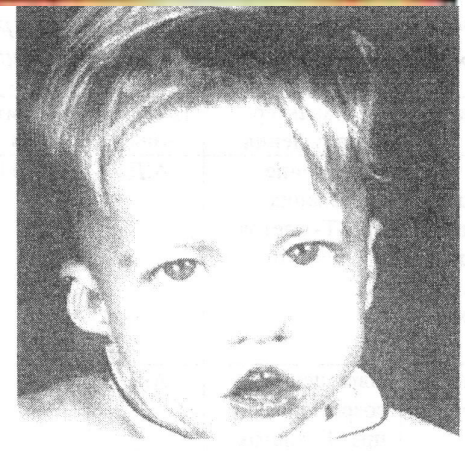


# T-клеточные иммунодефициты

## Уровни нарушений в системе иммуногенеза



# T-клеточные иммунодефициты



## 1. Синдром Ди-Джорджи

- Для заболевания характерна триада аномалий:
- Гипоплазия тимуса
- Гипоплазия паращитовидных желез
- Аномалия дуги аорты (сочетающаяся с аномалиями крупных сосудов, грудины, «волчьей пастью», катарактой)
- Рецидивирующие вирусные инфекции верхних дыхательных путей
- Персистирующие инфекции, вызванные вирусом герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3)
- Грибковые поражения слизистых и кожи

Для детей характерен гипертелоризм – широкая переносица, увеличенное расстояние между зрачками, низко посаженные уши



# T-клеточные иммунодефициты

## 1. Синдром Ди-Джорджи

Кардиальные нарушения проявляются:

- цианозом
- одышкой в покое
- шумовой симптоматикой при аускультации
- Недоразвитие *паращитовидных желез* проявляется неонатальными тетаниями, развивающимися через 1-2 суток после рождения (вследствие гипокальциемии).

### **Лечение:**

- трансплантация тимуса (при аплазии)
- препараты тимуса (при гипоплазии)

Иммунная недостаточность, за редкими исключениями, не определяет прогноз заболевания. Если пациент переживает 6-месячный возраст, наблюдается спонтанное восстановление T-клеточного иммунитета.

# ***T-клеточные иммунодефициты***

## ***2. Хронический кожно-слизистый кандидоз***

Клинически T-клеточный кандидоз проявляется в поражении кожи, ногтей, волосистой части головы и слизистых оболочек грибами рода *Candida Albicans*

### ***Лечение:***

- противомикозная терапия
- препараты, стимулирующие T-клеточный иммунитет



# Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

## *Классификация*

1. Наследственная гипогаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона)
1. Несемейная гипогаммаглобулинемия (D80.1).
2. Общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогаммаглобулинемия)
3. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей (медленный иммунологический старт)
4. Дисгаммаглобулинемии (избирательный дефицит иммуноглобулинов):
  - Селективный дефицит IgA
  - Селективный дефицит IgM
  - Селективный дефицит IgG (IgG2 и IgG4)
  - Селективный дефицит IgE
  - Дефицит специфических антител при нормо- или гипергаммаглобулинемии
6. Гипер-IgM-синдром (иммунодефицит с повышенным уровнем IgM)

# Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

## Общим для этой группы ИД является:

1. Заболевания возникает со второго полугодия жизни ребенка, когда из организма ребенка исчезают материнские АТ.
2. Манифестируют хроническими рецидивирующими бактериальными инфекциями бронхо-легочного аппарата (бронхиты, пневмонии), ЛОР-органов (гнойные отиты, синуситы), бактериальными инфекциями кожи и подкожной клетчатки (пиодермии, фурункулез, флегмоны, абсцессы), ЖКТ (диареи, дисбактериоз)
3. Частое развитие аллергических реакций (на лекарственные препараты, продукты питания и др.)
4. Сохранен иммунитет к вирусным инфекциям (корь, паротит, краснуха и пр.)
5. Нормальное содержание в крови Т-лимфоцитов, нормальный уровень РБТ на ФГА, реакции ГЗТ имеют обычный вид, нормальная продукция ИЛ и ИНФ.



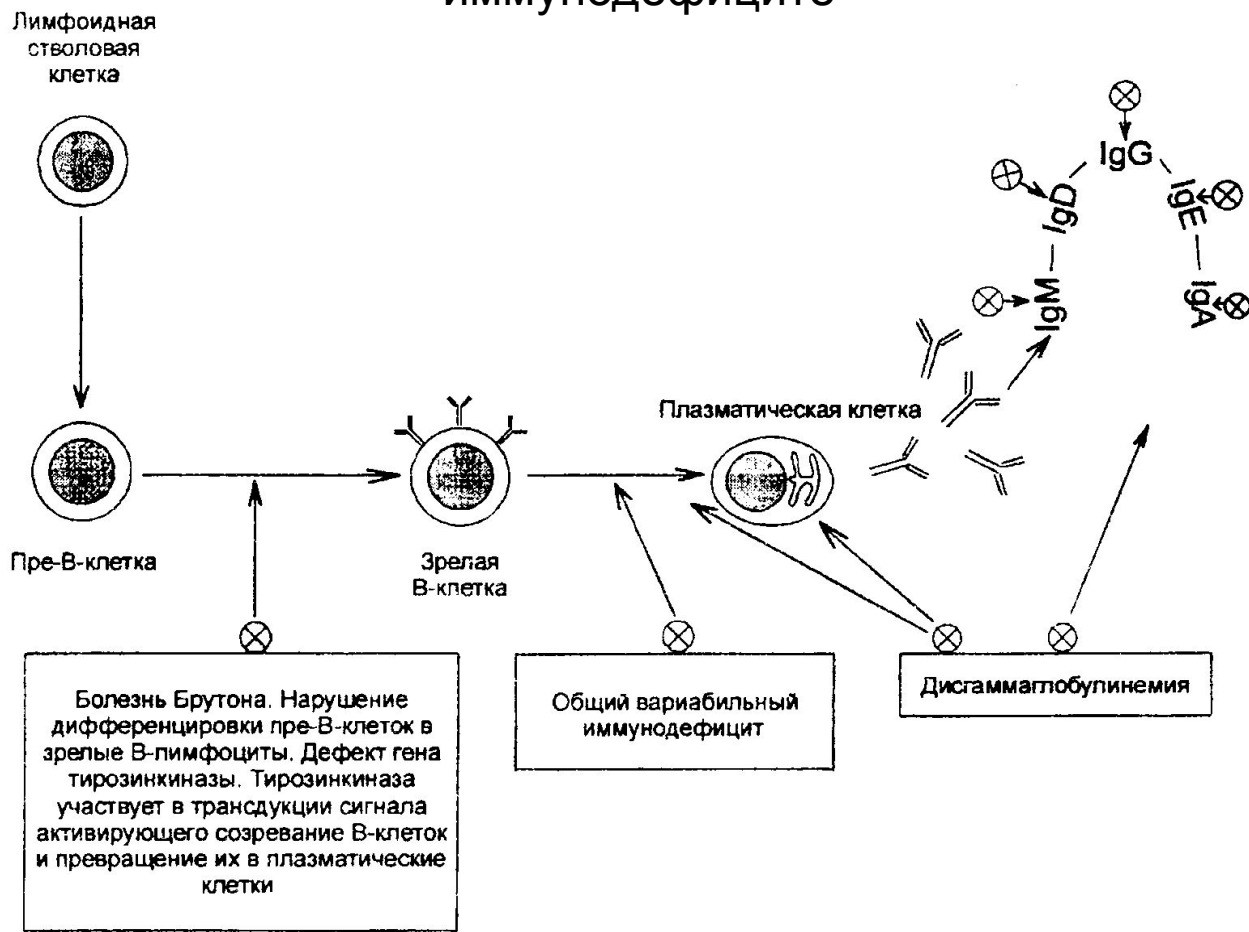
# Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

Молекулы... и характер иммунных...  
расстрой... гуморальными иммунодефицитами

Иммуно-дефицит	Специфический дефект	Характер нарушения	Наследование	Локализация	Характер иммунных расстройств
1. Болезнь Брутона	Дефект гена тирозинкиназы. Нарушение трансдукции активационных сигналов в В-клетках, важных для их созревания	Нарушение созревания пре-В-клеток в В-лимфоциты	Х-связанное	Xq21	Отсутствие или низкое содержание В-клеток и всех классов иммуноглобулинов
2. Общий переменный иммунодефицит	Не известен	Нарушение способности В-клеток дифференцироваться в плазматические клетки	—	—	Нарушена способность продуцировать АТ. В-кл↓→, IgM↓, IgG↓, IgA↓
3. Дисгаммаглобулинемия	—	Нарушение механизмов контроля и переключения синтеза иммуноглобулинов	—	—	Селективные дефициты IgA, IgM, IgG, IgE и дефицит образования антител

# Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

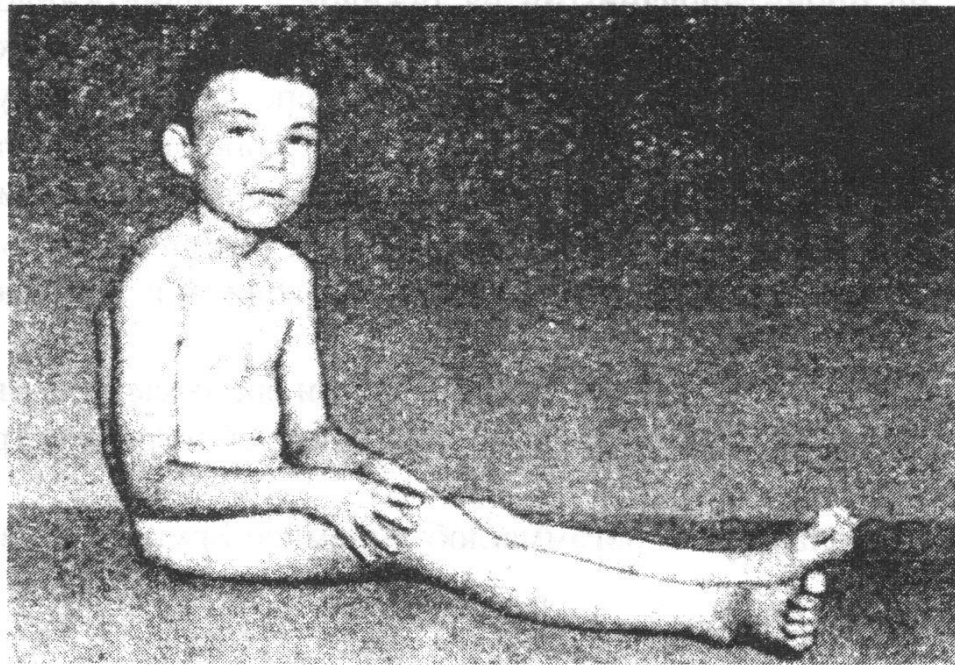
Уровни нарушения в системе иммуногенеза при гуморальном иммунодефиците





# Дефицит гуморального иммунитета

1. *Наследственная гипогаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона)*  
Заболевание сцеплено с X-хромосомой, болеют только мальчики.



*Больной гипогаммаглобулинемией Брутона.*

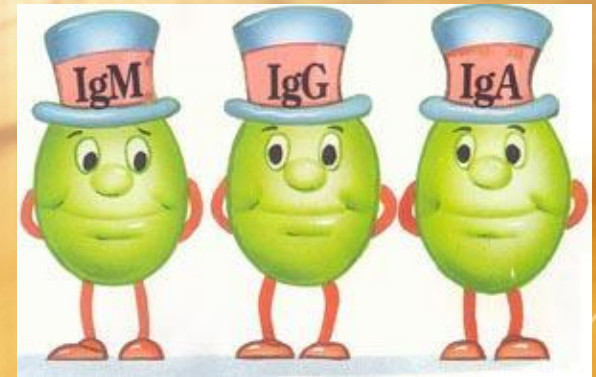


# Дефицит гуморального иммунитета

## 1. Болезнь Брутона

Клинически заболевание манифестирует хроническими рецидивирующими инфекциями дыхательной системы, ЛОР-органов, кожи, ЖКТ.

В разгар заболевания у детей не наблюдается реактивного увеличения лимфоузлов, селезенки, гиперплазии миндалин, развития аденоидов.



### *Иммунный статус:*

- низкое содержание В-лимфоцитов в периферической крови (<1%), CD19+, CD20+, CD22+-клеток
- низкое содержание в крови IgA, IgM, IgG (IgG<200мг/%, IgA<20 мг/%)



# Дефицит гуморального иммунитета

## **Болезнь Брутона**

### **Лечение:**

1. Заместительная терапия ВВИГ (нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения). Заместительная терапия с впервые выявленным заболеванием, а также после всех серьезных инфекционных эпизодов проводится в режиме насыщения. После достижения у ребенка в крови уровня IgG не ниже 400 мг/% переходят на поддерживающий режим.

#### Режим насыщения:

- ВВИГ вводят 2 раза в неделю в дозе 0,1-0,2 г/кг (месячная доза 1,2 г/кг)
- Нативная плазма 2 раза в неделю в дозе 15-20 мг/кг (месячная доза 120 мг/кг)

#### Поддерживающая доза:

- ВВИГ 1 раз в месяц в дозе 0,1-0,2 г/кг массы тела
  - Нативная плазма 1 раз в месяц в дозе 15-20 мг/кг.
2. Антимикробная терапия (дозы антибиотиков возрастные, ориентированные на лечение тяжелых и среднетяжелых инфекций), курсы лечения 10-14 дней, 21 день.
  3. Антигистаминные препараты
  4. Симптоматическое лечение

# Дефицит гуморального иммунитета

## 2. Несемейная гипогаммаглобулинемия (D80.1)

Болеют мальчики и девочки.

По клинике и иммунным нарушениям заболевание сходно с болезнью Брутона.

### Иммунный статус:

- Сниженное содержание в крови основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG)
- Количество В-лимфоцитов снижено или нормальное. В отличие от мальчиков с болезнью Брутона, у этих больных не выявляют дефект гена тирозинкиназы в хромосоме Xq21.

**Лечение:** аналогичное детям с болезнью Брутона.



# Дефицит гуморального иммунитета

## *3. Общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогамаглобулинемия)*

- Заболевание может возникнуть в любом возрасте, пик манифестации заболевания 1-5 лет, 14-36 лет.
- Клинически манифестирует патологией, характерной для групп гуморальных ИД
- Иммунологические показатели:
  - В период развития заболевания у больных выявляется низкое содержание основных классов Ig (IgA, IgM, IgG – суммарно <300 мг/%)
  - Количество В-лимфоцитов в крови снижено или нормальное
  - Снижена продукция специфических антител (к этиологическим инфекционным агентам)

# Дефицит гуморального иммунитета

## 3. *Общий переменный иммунодефицит (общая переменная гипогаммаглобулинемия)*

### **Лечение:**

- Антимикробная терапия
- Заместительная терапия антителосодержащими препаратами (ВВИГ – доза, как при болезни Брутона)
- Симптоматическая терапия



# Дефицит гуморального иммунитета

## 4. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей (медленный иммунологический ответ)

- Естественное иммунодефицитное состояние, встречающееся у 5-8% детей. Развивается в силу запаздывания продукции собственных иммуноглобулинов. Диагноз выставляется в возрасте от 7 мес до 4 лет
- Клинически заболевание манифестирует патологией, характерной для группы гуморальных ИД
- Иммунологические показатели:
  - Снижение одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов ( $IgG < 500$  мг/%,  $IgA < 20$  мг/%,  $IgM < 40$  мг/%)

ТГД, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением

# Дефицит гуморального иммунитета

4. *Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей (медленный иммунологический ответ)*

## **Лечение:**

1. Симптоматическое, направленное на купирование инфекций
1. В тяжелых случаях – заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов (ВВИГ)



# Дефицит гуморального иммунитета

## *5. Дисгаммаглобулинемии (избирательный дефицит отдельных классов иммуноглобулинов)*

Клинически заболевания манифестируют патологией, характерной для группы гуморальных ИД.

При этом заболевании наблюдается снижение в сыворотке крови одного или двух классов Ig, при нормальном содержании других.

# Дефицит гуморального иммунитета

Различают следующие разновидности дисгаммаглобулинемий:

## 5.1 Селективный дефицит IgA

- Ставится детям старше 1 года, если концентрация IgA < 5 мг/%, IgM и IgG – в норме
- Частые аллергические реакции
- Состояние способствует аутоиммунным заболеваниям

## 5.2 Селективный дефицит IgM

## 5.3 Селективный дефицит IgG



# Дефицит гуморального иммунитета

## 5. Дисгаммаглобулинемии

### Лечение:

1. Симптоматическое, подавление инфекции (антибиотики)
1. Иммуностимуляция препаратами (рибомунил, бронхомунил, биостим, ликопид, натрия нуклеинат, полиоксидоний)
1. В тяжелых случаях - ВВИГ

# Дефицит гуморального иммунитета

## 6. Гипер-IgM синдром

X-сцепленное заболевание.

Клинически заболевание манифестирует патологией, характерной для группы гуморальных ИД.

У больных повышена чувствительность к оппортунистическим инфекциям (пневмоцистные пневмонии, энтероколиты, вызываемые *Cryptosporidium*)

Иммунологические нарушения:

- Повышено содержание в сыворотке крови IgM в 2-3 раза (до 10,0 г/л)
- IgA, IgE – следовые количества (IgA < 0,5 г/л)
- IgG < 2 г/л



# Дефицит гуморального иммунитета

## *6. Гипер-IgM синдром*

### **Лечение:**

1. Антимикробная терапия
1. Препараты ВВИГ (вначале в режиме насыщения, затем в режиме поддерживающей терапии)
1. Симптоматическое лечение

# Дефицит системы фагоцитов



*Дефицит системы фагоцитов манифестирует*

1. Хроническим гранулематозом
2. Синдромом Чедиака-Хигаси
3. Синдромом Джоба (гипериммуноглобулинемия E)
4. Дефицитом экспрессии молекул адгезии (дефект адгезии лейкоцитов)



# Дефицит системы фагоцитов

*Молекулярно-генетические дефекты и характер иммунных расстройств у больных с первичным дефицитом системы фагоцитов*

Заболевание, с которым сцеплен иммунодефицит	Специфический дефект	Характер нарушения	Наследование	Локализация	Характер иммунных расстройств
1. Хронический гранулематоз	Снижение активности НАДФ-оксидаз, дефект цитохрома b <sub>558</sub> <sup>phox</sup> , Cytp91 <sup>phox</sup> , Cytp67 <sup>phox</sup> , Cytp22 <sup>phox</sup> .	Нарушение способности фагоцитов продуцировать активные формы кислорода и, как следствие, нарушение их способности к киллингу и перевариванию поглощенных каталазоположительных микробов	X-связанное А.Р.	Xp21.1 1q25 16q24	Снижение киллерной способности фагоцитов, НСТ-тест ↓
2. Синдром Чедиака-Хигаси	—	Нарушение хемотаксиса и способности нейтрофилов высвобождать лизосомные ферменты в фагосомы	А.Р.	—	Неспособность нейтрофилов разрушать бактерии

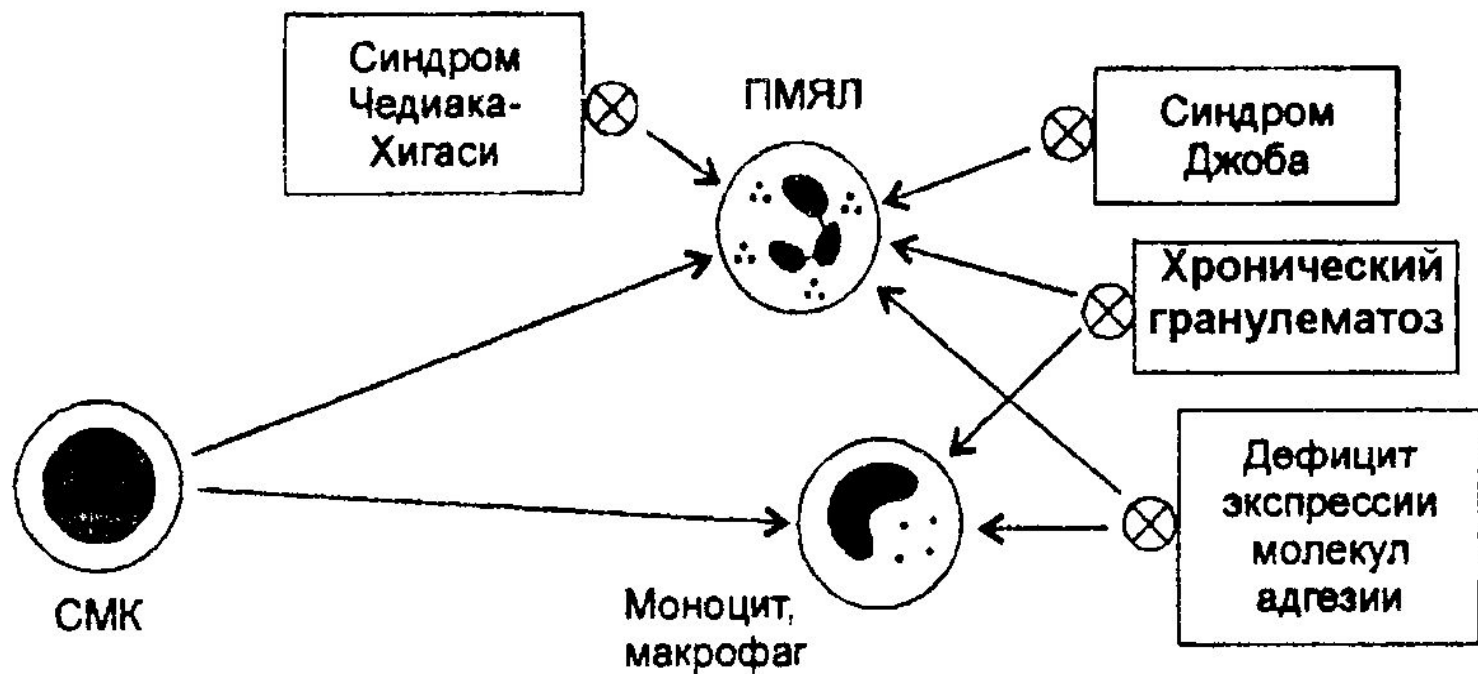
# Дефицит системы фагоцитов

*Молекулярно-генетические дефекты и характер иммунных расстройств у больных с первичным дефицитом системы фагоцитов*

3.	<b>Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джобса)</b>	<b>Снижение продукции гаммаинтерферона, повышенная секреция IgG, чрезмерное высвобождение гистамина</b>	<b>Нарушение хемотаксиса нейтрофилов</b>		<b>–</b>	<b>Нарушение функции нейтрофилов, гаммаинтерферон↓, IgE↑, гистамин↑</b>
4.	<b>Дефицит экспрессии молекул адгезии</b>	<b>Дефект β2 интегрина (CD 18)</b>	<b>Нарушение адгезии лейкоцитов</b>	<b>A.P.</b>	<b>21q22</b>	<b>Снижение бактерицидной активности фагоцитов</b>



# Дефицит системы фагоцитов



# Дефицит системы фагоцитов

## 1. Хронический гранулематоз

Заболевание может появиться в детстве, так и у взрослых. Возникновение заболевания связано с неспособностью фагоцитов продуцировать активные формы кислорода

### Клинические проявления

- Вначале гнойничковые инфильтраты кожи
- Экзематозный дерматит вокруг рта, носа, ушей
- Затем гранулемы и абсцессы в различных органах (чаще легких)
- Гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия



# Дефицит системы фагоцитов



*Мальчик 9 лет с хронической стафилококковой инфекцией, связанной с недостаточностью внутриклеточного переваривания бактерий*

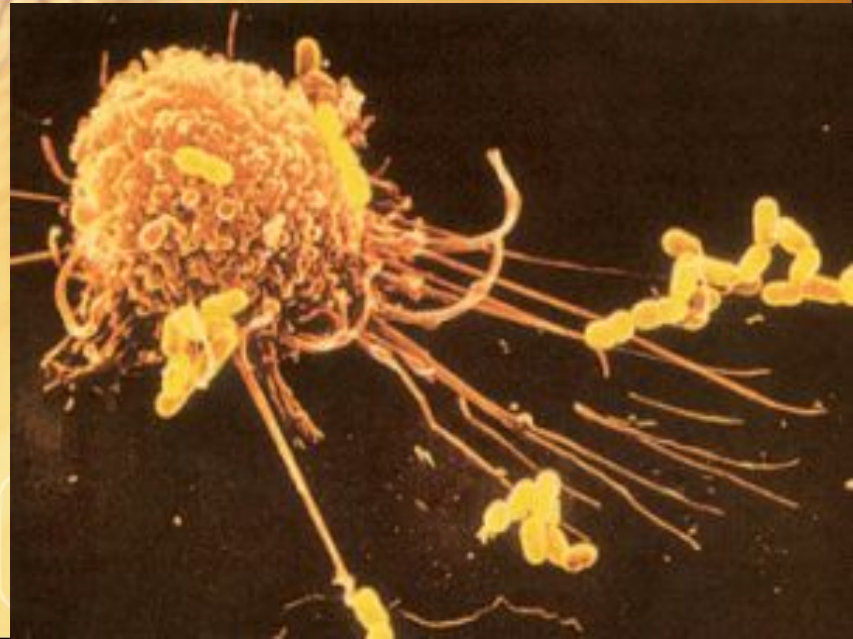


# Дефицит системы фагоцитов

## 1. Хронический гранулематоз

### Иммунологические расстройства

- ПМЯЛ, макрофаги способны к киллингу и перевариванию поглощенных микробов (St.aureus, Serratia, Echerichia, Pseudomonas)
- БЦ < 50% нормы
- НСТ-тест, ст.и инд. < 50% нормы





# Дефицит системы фагоцитов

## *1. Хронический гранулематоз*

### **Лечение:**

1. Антибактериальная и противогрибковая терапия – пожизненно (терапия проводится даже в период ремиссии инфекционного процесса). Антибиотики – цефалоспорины, грибы рода *Candida* – интраконазол
2. Симптоматическое лечение
3. При тяжелом течении – переливание лейкомассы

# Дефицит системы фагоцитов

## 2. Синдром Чедиака-Хигаси

Развитие инфекции связано с потерей способности нейтрофилов переваривать микробы (нарушена способность лизосом высвободить ферменты с фагосомы)

Особенность: в нейтрофилах определяются гигантские гранулы (лизосомы).

Клинически заболевание манифестирует. Часто у больных наблюдается:

- Рецидивирующие инфекции кожи (абсцессы кожи и подкожной клетчатки), органов дыхания (бронхиты, пневмонии), лимфаденопатия;
- Частичный альбинизм глаз и кожи, нистагм, прогрессирующая периферическая нейропатия.



# Дефицит системы фагоцитов

## *2. Синдром Чедиака-Хигаси*

### **Лечение:**

1. Антимикробные средства
2. Симптоматическое лечение
3. Высокие дозы витамина С  
(500 мг/сут)
4. При тяжелом течении –  
переливание лейкомассы

# Дефицит системы фагоцитов

## 3. Синдром гипериммуноглобулинемии (синдром Джоба)

### **Клинические проявления:**

- атипичное течение воспаления ( без повышения температуры тела)
- холодные абсцессы кожи и подкожной клетчатки, лимфоузлов, рецидивирующие гнойные отиты, рецидивирующие бронхиты, повторные пневмонии с холодным течением
- часто – хроническая экзема
- характерны диспластические черты лица: широкая переносица, широко посаженные глаза, грубая кожа лица
- спонтанные переломы трубчатых костей, сколиоз, гипермобильность суставов
- аномалия прорезывания зубов (задержка молочных зубов, прорезывание постоянных зубов рядом с молочными)



# Дефицит системы фагоцитов

## 3. Синдром Джоба

### **Лабораторные показатели:**

- высокая концентрация в крови IgE (1000 МЕ/мл)
- высокая концентрация в крови гистамина (более 75 мкг/мл)
- эозинофилия
- снижение продукции АТ на вакцинальные Аг (дифтерийный, столбнячный анатоксины, Аг Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae)

### **Лечение:**

1. Антимикробная терапия (пожизненная) – антибактериальная, антимикотическая
2. Индукторы интерферона
3. Симптоматическое лечение

# Дефицит системы фагоцитов

## 4. Дефицит экспрессии молекул адгезии (дефицит адгезии лейкоцитов)

Клинически заболевание проявляется инфекционным поражением органов и систем, характерным для этой группы ИД:

- Нарушена способность к формированию гноя
- Лейкоцитоз ( $15-20 \times 10^9/\text{л}$ )
- Лихорадка неясной этиологии
- У больных нарушена бактерицидная функция фагоцитов

### **Лечение**

1. Антимикробная терапия
2. Лейкоцитарная масса
3. Симптоматическая терапия



# Дефицит системы комплемента

Различают следующие виды:

- Дефицит C1, C4, C2
- Дефицит C3
- Дефицит C5-C9
- Дефицит C3b-ингибитора (фактора I)
- Дефицит C1-ингибитора
- Дефицит 3b

# Дефицит системы комплемента

Клинические проявления дефицита компонента системы комплемента

Дефицит компонента комплемента	Клинические проявления
C1, C4, C2	Иммунокомплексная патология (СКВ, гломерулонефрит)
C3	Рецидивирующие пиогенные инфекции (пневмонии, септицемии, отиты, менингиты)
C5-C9	Рецидивирующие нейссерияльные инфекции
C1-ингибитора	Врожденный ангионевротический отек
C3b-ингибитора (фактора I)	Рецидивирующие пиогенные инфекции
C3b	Низкий уровень C3, C5, фактора В. Пневмонии, менингиты, синуситы, отиты, септицемии.



# Дефицит системы комплемента

## ***Наследственный ангионевротический отек***

### Клинические проявления:

Рецидивирующие самоорганизующиеся отеки кожи и слизистых покровов (глотки, гортани, желудка, кишечника, реже лица и конечностей)

#### *Отеки:*

- Плотные
- Ограниченные по площади
- Белесоватые
- Без зуда и сыпи
- Длительность 24-72 часа

Отек гортани – асфиксия, отек кишечника – непроходимость

# Дефицит системы комплемента

## ***Наследственный ангионевротический отек***

### Провоцирующие факторы

- Травма
- Операции
- Психоэмоциональные и физические перенапряжения
- Химические и лекарственные препараты
- В 40% случаев спонтанно, без провоцирующих факторов



# Дефицит системы комплемента

## ***Наследственный ангионевротический отек***

### ***Лечение:***

#### **В острый период:**

Переливание нативной или свежезамороженной плазмы, не менее 250 мл одномоментно или 5% раствор аминокaproновой кислоты в/в капельно по 100-200 мл, затем каждые 4 часа по 100 мл до полного купирования обострения

#### **При отеке гортани:**

ингаляционное введение 0,1% раствора адреналина, 5% раствора эфедрина,  $\beta$ -адреностимуляторов, трахеостомия, эндотрахеальная интубация

#### **Профилактика:**

даназол 600 мг в сут, при достижении эффекта – 200 мг в сутки или метилтестостерон – 0,01 г в сутки, при ремиссии – 0,005 г в сутки ежедневно в течение 1 мес

# Дефицит системы комплемента

## ***Наследственный ангионевротический отек***

### *Лечение:*

При наличии противопоказаний для назначения андрогенов их заменяют на аминокaproновую кислоту 4-12 г в сутки перорально

Перед оперативным вмешательством рекомендуется:

- в/в капельно нативная плазма 250-300 мл или аминокaproновая кислота 200-300 мл
- Дексазон 8-12 мг (преднизолон 90-120 мг)



Спасибо за внимание!