

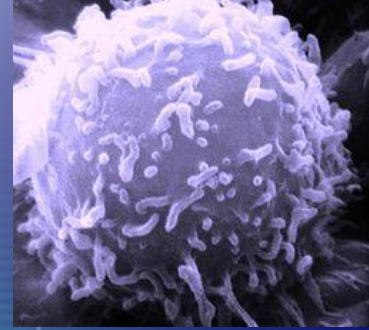
**Министерство образования и науки Украины
ХНУ им. В.Н. Каразина
Кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии**

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

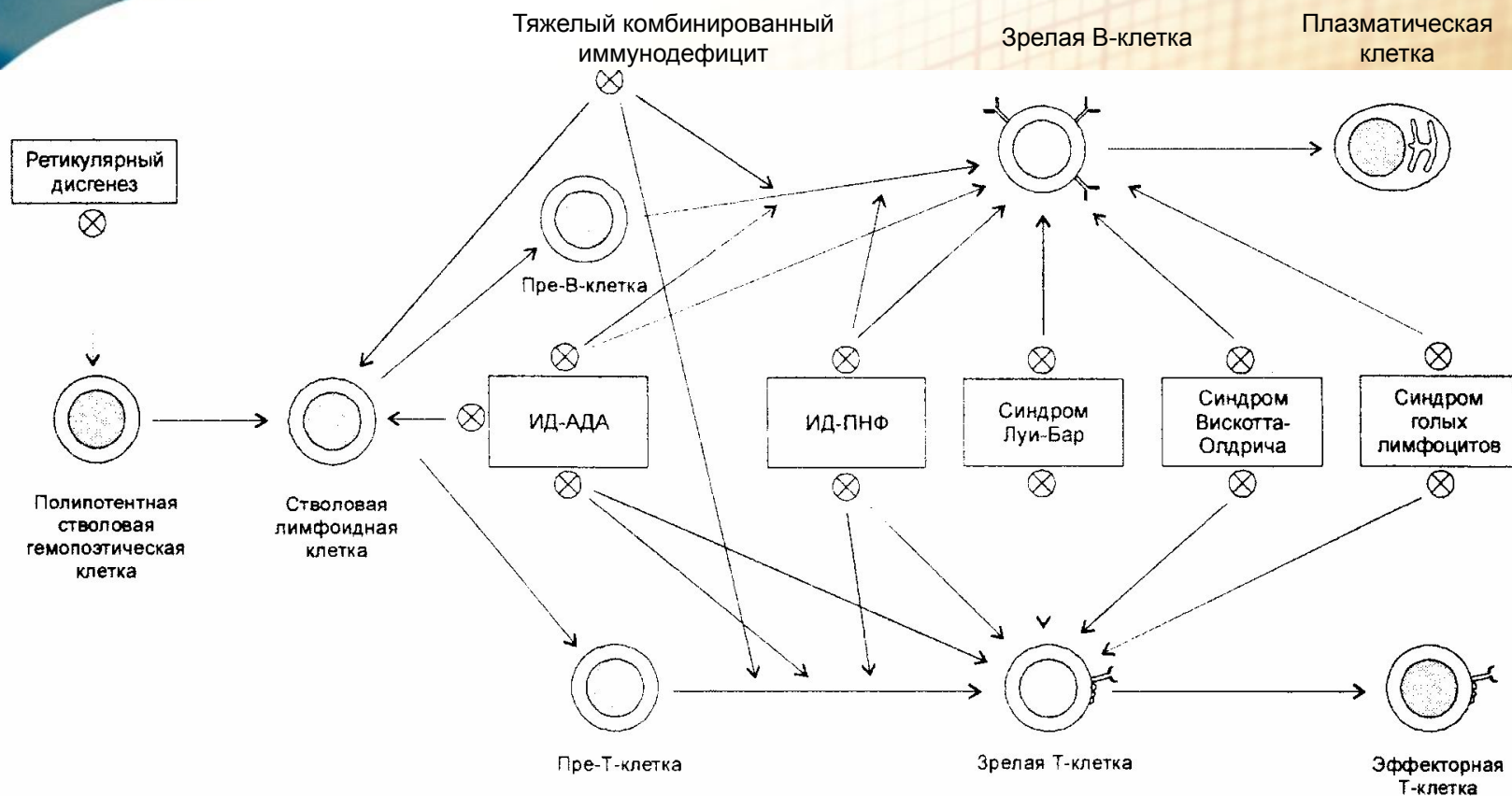
Классификация

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 γ -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
a. AP-тип	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
a. AP-тип	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 (пуриннуклеозидфосфорилазой)	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 ⁺ 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 ₂ ↓,
7.	Синдром Вискотта-Олдрича	Дефект цитоскелетного гликопротеина (CD43)	Нарушение функции Т- и В-клеток, дефектность тромбоцитов	Х-связанное	Хр11	Нарушена активация CD8 ⁺ и CD4 ⁺ -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 (пурипнуклеозидфосфорилазы)

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.

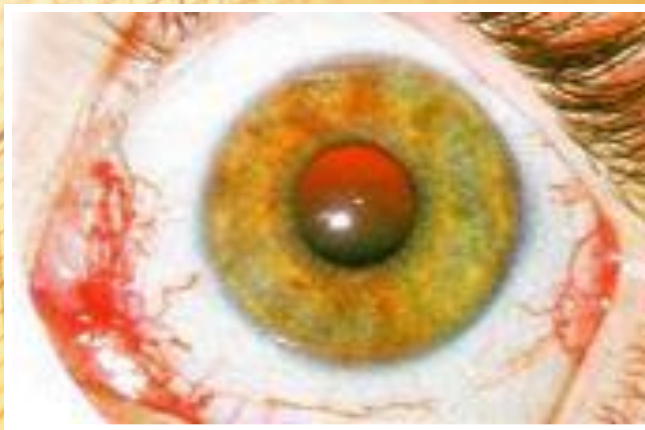


Комбинированные иммунодефициты

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:

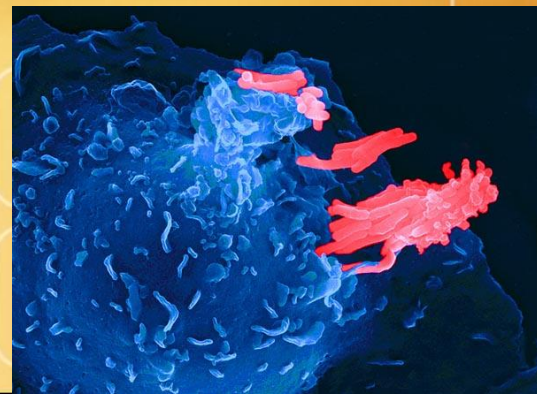
Затяжные рецидивирующие вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции дыхательных путей, легких, кожи.

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:

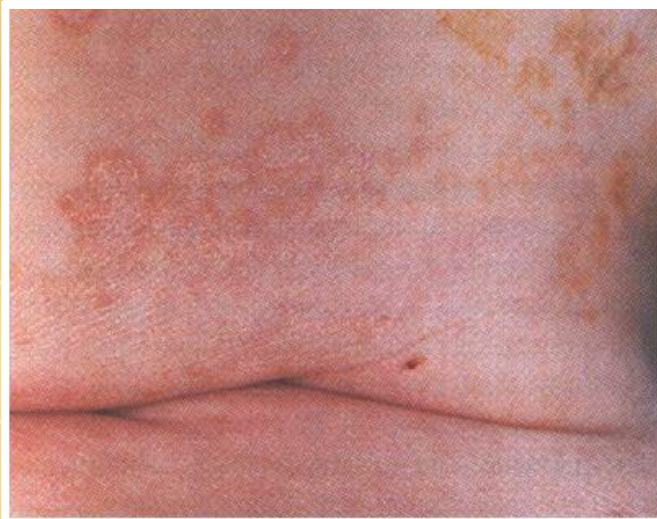
- Гемолитическая анемия (реакция Кумбса +)
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Бактериальный сепсис



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

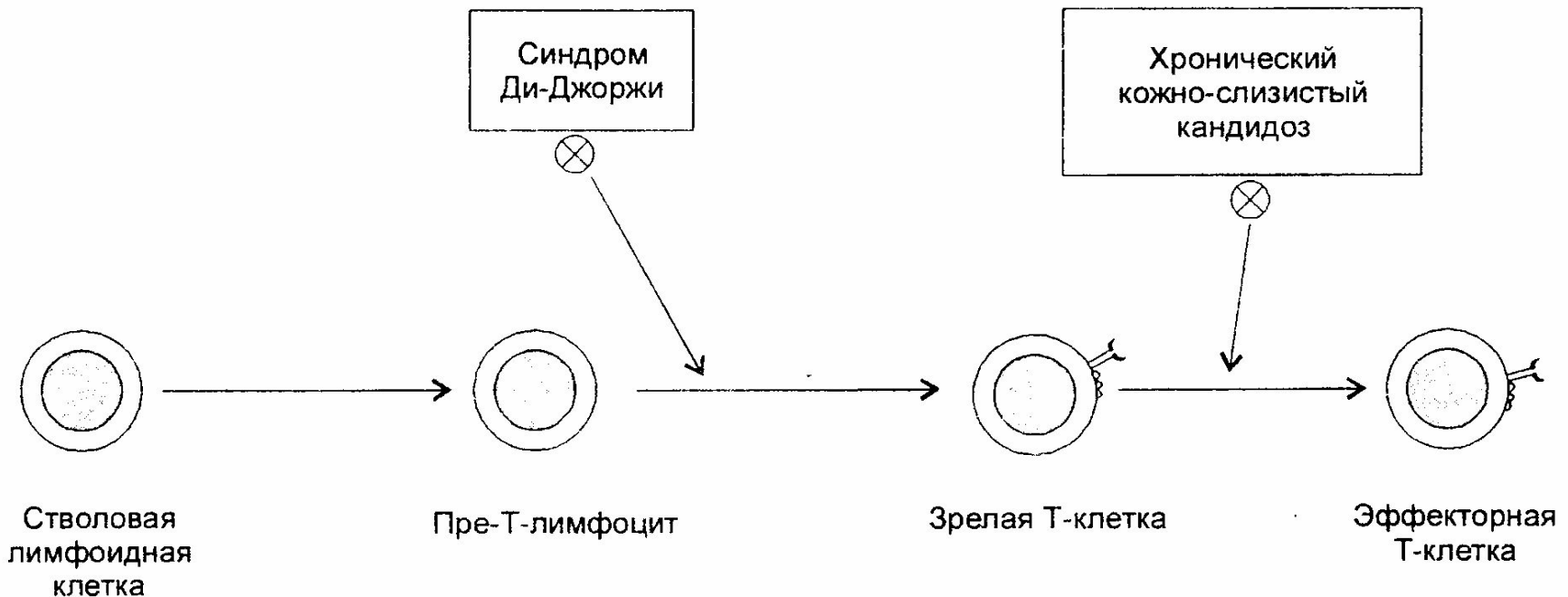
T-клеточные иммунодефициты

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

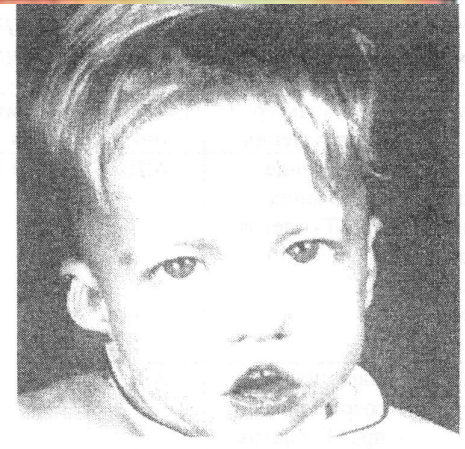
Иммунодефицит	Специфический дефект	Характер нарушения	Наследование	Локализация	Характер иммунных расстройств
1. Синдром Ди-Джорджи	Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез вследствие недоразвития 3-ого и 4-ого глоточных карманов	Нарушение созревания пре-T-клеток в T-клетки	А.Д.	22q11	Лимфоцитопения Снижение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

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.

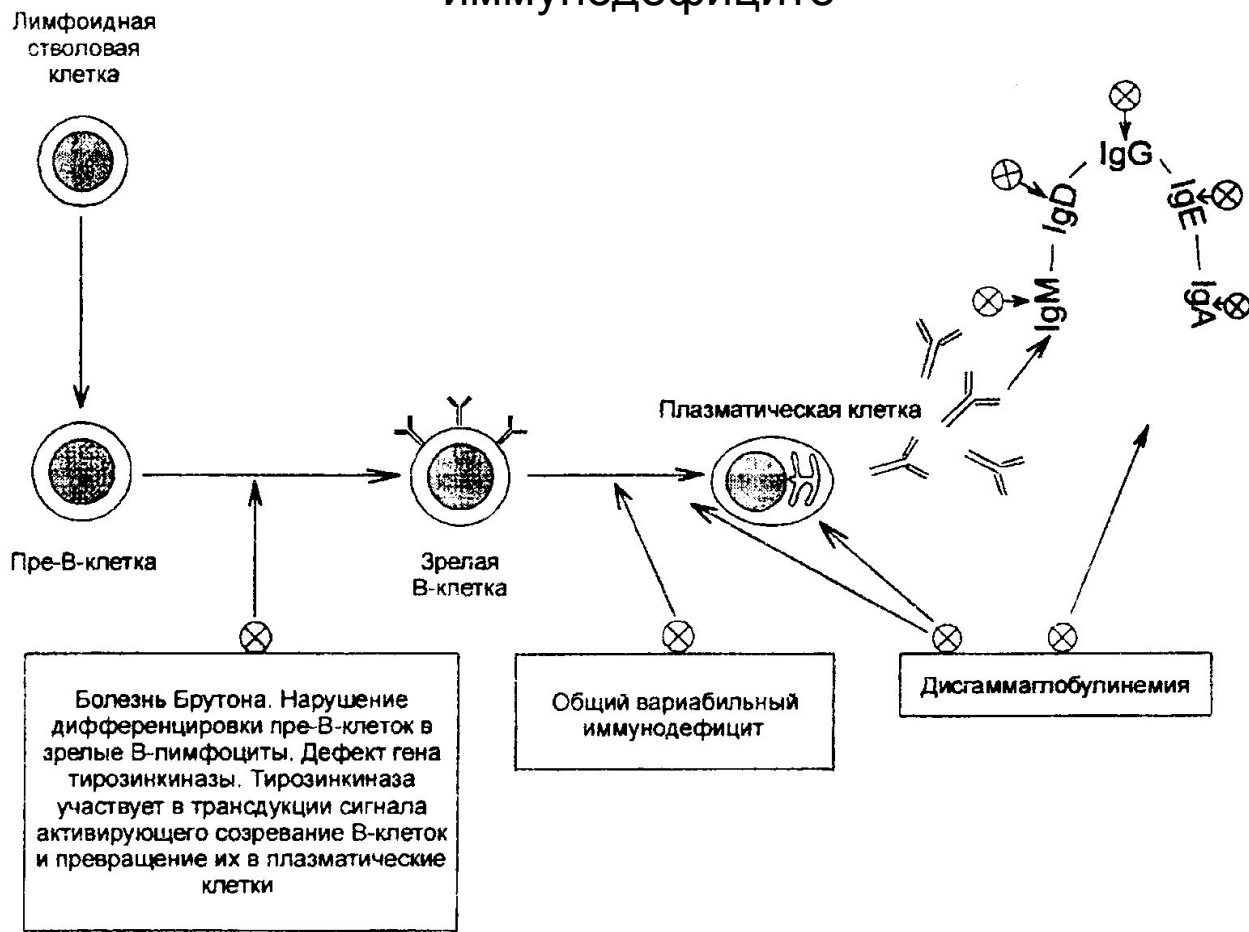
Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

Молекулярная иммунология и характер иммунных расстройств при наследственных гуморальными иммунодефицитами

Иммунодефицит	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

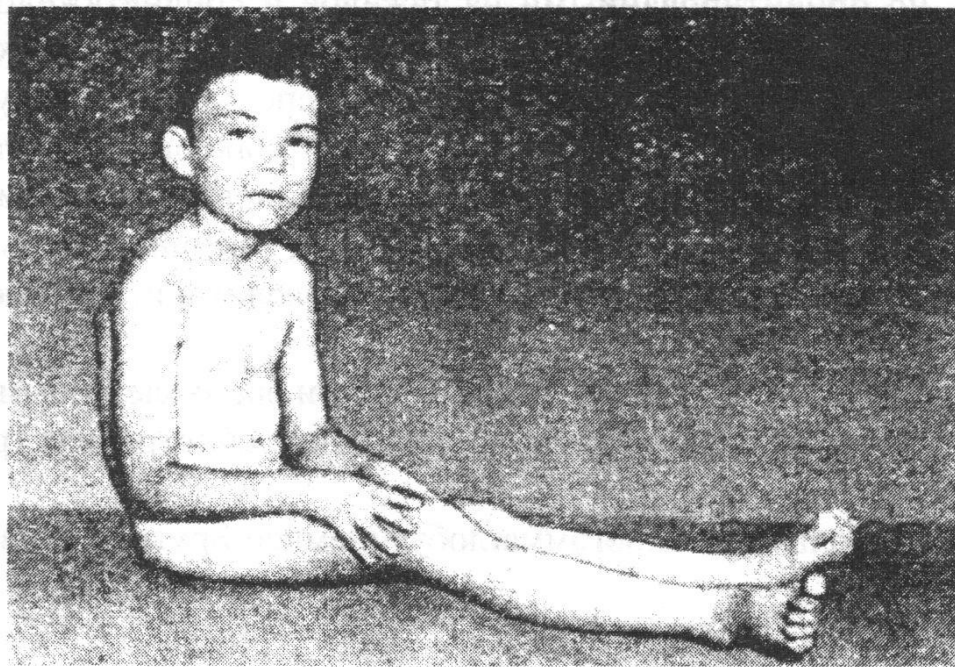
Дефицит гуморального иммунитета (антителообразования)

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.



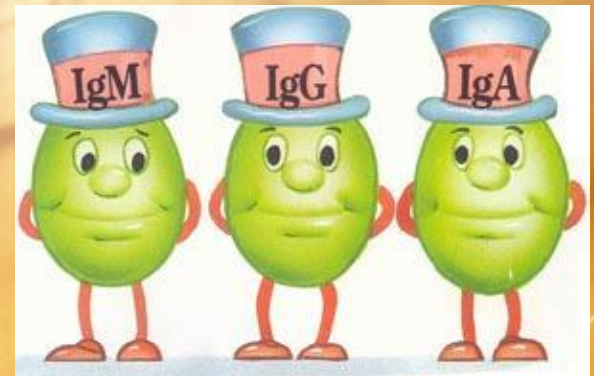
Больной гипогаммаглобулинемией Брутона.

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

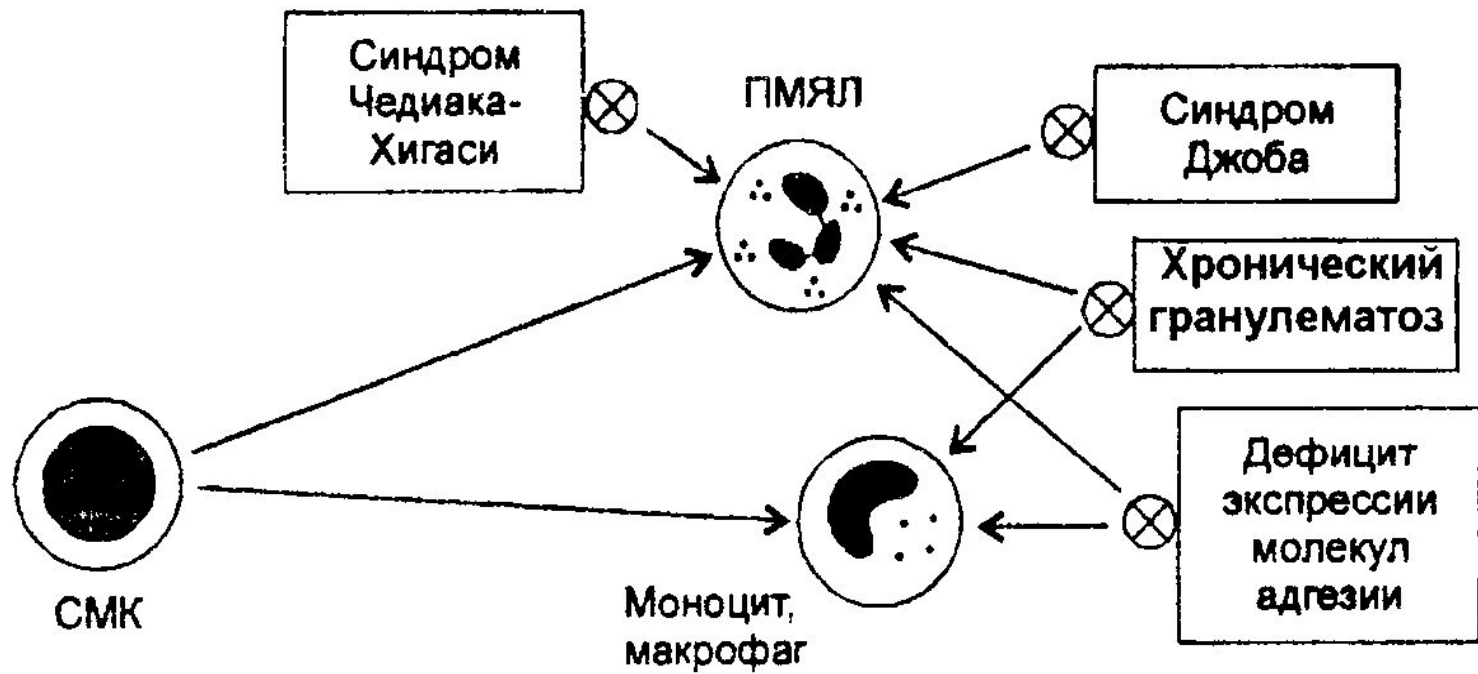
Заболевание, с которым сцеплен иммунодефицит	Специфический дефект	Характер нарушения	Наследование	Локализация	Характер иммунных расстройств
1. Хронический гранулематоз	Снижение активности НАДФ-оксидаз, дефект цитохрома b ₅₅₈ [·] Cytp91 ^{phox} , Cytp67 ^{phox} , Cytp22 ^{phox} .	Нарушение способности 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.	Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джобса)	Снижение продукции гаммаинтерферона, повышенная секреция IgG, чрезмерное высвобождение гистамина	Нарушение хемотаксиса нейтрофилов		—	Нарушение функции нейтрофилов, гаммаинтерферон↓, IgE↑, гистамин↑
4.	Дефицит экспрессии молекул адгезии	Дефект β2 интегрина (CD 18)	Нарушение адгезии лейкоцитов	A.P.	21q22	Снижение бактерицидной активности фагоцитов

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, спленоmegалия, лимфаденопатия

Дефицит системы фагоцитов



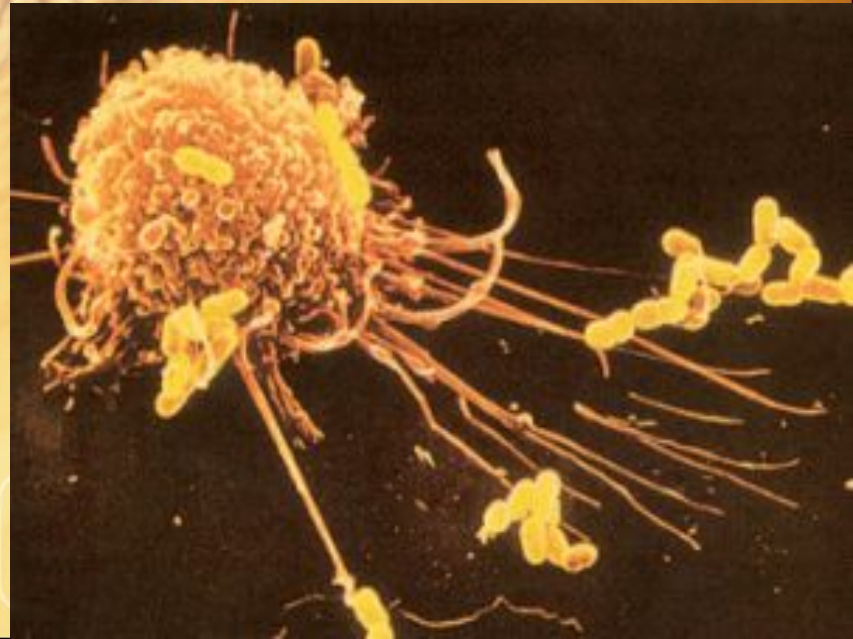
Мальчик 9 лет с хронической стафилококковой инфекцией, связанной с недостаточностью внутриклеточного переваривания бактерий

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, β -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!