



ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішніх хвороб-3

On-Line курс:

СУЧАСНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ

Змістовий модуль 2.

Клінічна імунологія

Тема заняття № 5:

**Природжені та набуті
імунодефіцитні захворювання**

Болезни иммунной системы

повреждение структуры и функции органов и клеток иммунной системы, которые сопровождаются клиническими и лабораторными проявлениями и требуют иммуотропных методов лечения

(первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, иммуногематология, аутоиммунные болезни).

Иммунодефицит

врожденное или приобретенное нарушение иммунного ответа, которое проявляется потерей способности к защите от инфекций и опухолей

У человека изучено 30 000 генов

- У человека изучено 30 000 генов
- 300-3000 из них отвечают за регуляцию иммунного ответа
- Существует 5000 генетических заболеваний
- Из них 80 - первичные иммунодефициты

Распространенность врожденных ИД:

- В США зарегистрировано 10 000 больных
- В Европе - 9 907 больных
- В Львовской области - 69 больных (выявляют 2-5 в год)
- В Ивано - Франковске и области - 21, из них 11 подтверждены молекулярно-генетическим тестированием

Распространенность отдельных ИД составляет:

- Селективный ИД IgA 1:300-1:1000
- Агаммаглобулинемия 1:10000000
- Гипогаμμαглобулинемия 1-3: 100000
- Синдром Вискотта-Олдрича 5: 1000000
- Множественный комбинированный иммунодефицит 1: 5000000
- Наследственные дисфункции фагоцитов 2:1000

ЭТИОЛОГИЯ

Lawton A. (1986) выделяет следующие молекулярно-генетические дефекты-причины первичных ИДС:

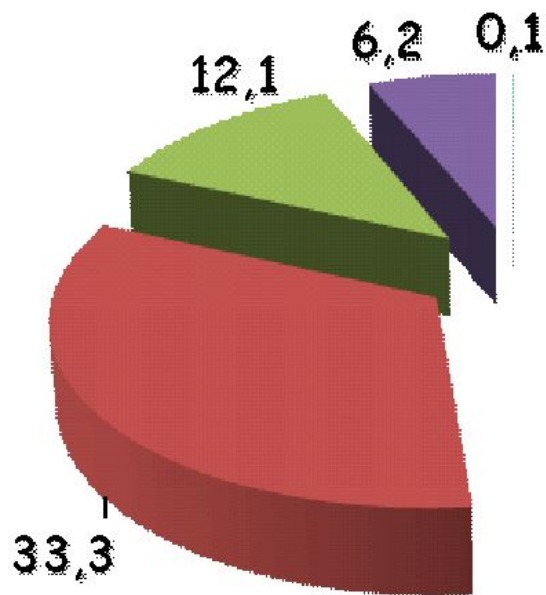
- 1) делеции генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов и рецепторов Т-лимфоцитов, хромосомная мутация;
- 2) мутация, нарушающая контактирование генов иммуноглобулинов и рецепторов Т-лимфоцитов;
- 3) дефекты альтернативного сплайсинга РНК (избыточная вырезка некодированных генов ферментов во время транскрипции);
- 4) мутация генов X-хромосомы, регулирующих дифференцирование и созревание лимфоцитов;
- 5) мутация, вызывающая потерю антигенов тканевой гистосовместимости;
- 6) мутация, нарушающая созревание и дифференцирование Т-лимфоцита в вилочковой железе;
- 7) мутация генов, кодирующих синтез интерлейкинов;
- 8) мутация генов, контролирующих синтез ферментов и компонентов комплемента.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАССТРОЙСТВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Частота (%)



- Вторичный ИД
- Приобретенный ИД
- ИД не верифицирован
- Врожденный ИД
- Наследственный

ТЯЖЕСТЬ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- **I степень** - может клинически проявляться, лабораторные показатели изменены 15-29%
- **II степень** - клинически подострый или хронический ход, лабораторные отклонения 30-59%
- **III степень** - острый, подострое течение, с инфекционным синдромом, или комбинацией синдромов, лабораторные отклонения 60%

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ
врожденный грубый дефект

- системы комплемента
- В-клеток преимущественно
- Т-клеток преимущественно
- несколько типов клеток
- миелоидных клеток

ВТОРИЧНЫЙ
приобретенный

- возрастной
- алиментарный
- лекарственный
- инфекционный
- опухолевый
- радиационный

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

- наследственный ангионевротический отек (C1)
- СКВ (дефект C1, C4, C2)
- инфекции (дефект C5-C9)

ДЕФЕКТ В-ЛЦ преимущественно

- агаммаглобулинемия (б. Брутона)
- дефицит IgA (реже IgG, IgM)
- аутоиммунная патология

ДЕФЕКТ Т-ЛЦ преимущественно

- синдром Ди Джорджа
- синдром Незелофа
- первичный дефицит CD4 клеток

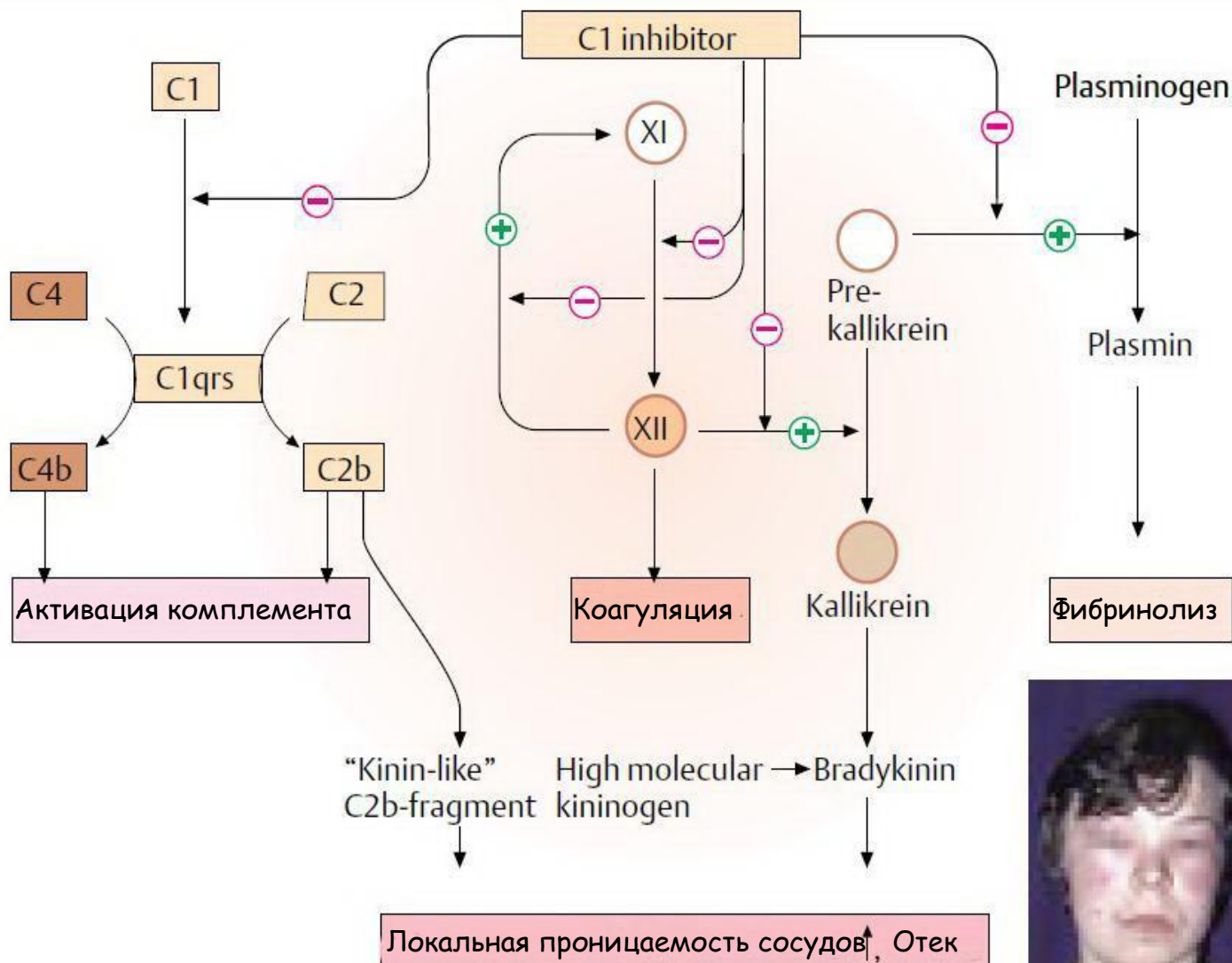
ДЕФЕКТ ФАГОЦИТОЗА

- хр. гранулематозная б-нь
- дефицит МПО, Г6Ф

ДЕФЕКТ КЛЕТочно-гуморальный

- тяжелый конституциональный ИД
- ИД с атаксией-телеангиоэктазией
- синдром Вискотта-Олдрича

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: дефект системы комплемента

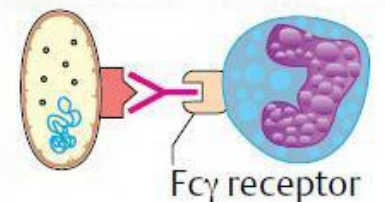


дефицит ингибитора C1
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК



ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: дефект В-ЛЦ преимущественно

Бактерия **Макрофаг**



→ Недостаточная опсонизация, фагоцитоз, цитотоксичность

Снижение чувств. иммунитета к инфекции

IgG1 + IgG3

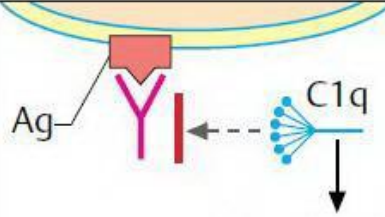
S. pneumoniae,
H. influenzae,
N. meningitidis



Недостаточное действие против бактериальных антигенов

Снижение чувств. иммунитета к инфекции

IgG2



Ag

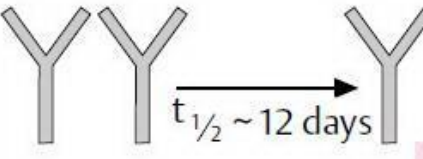
C1q

Каскад комплемента

Не активируется комплемент

Опасно при снижении других подклассов Ig

IgG4



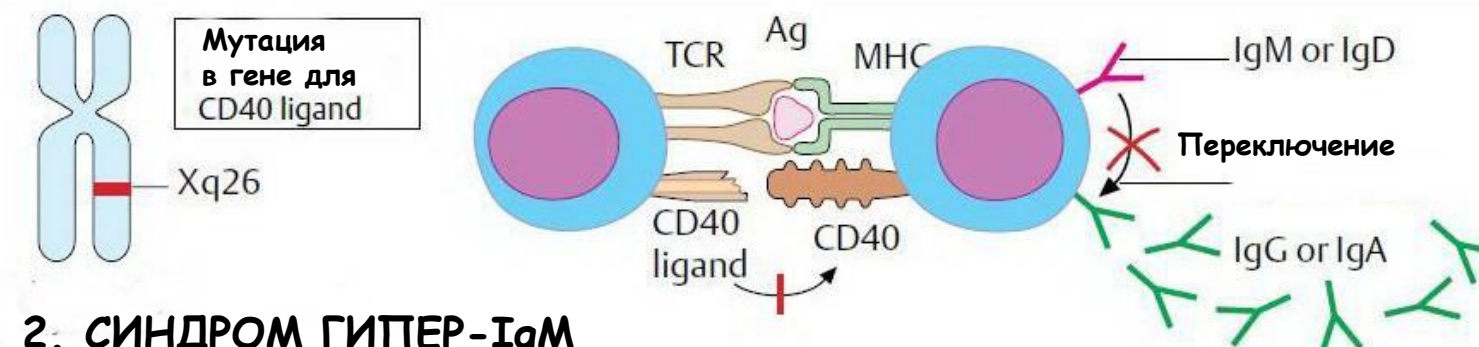
Half life ($t_{1/2}$):
of IgG1 = 23 days

$t_{1/2} \sim 12$ days

Опасно когда снижается IgG1

IgG3

1. СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФЕКТ ПОДКЛАССОВ IgG



Мутация в гене для CD40 ligand

Xq26

TCR Ag MHC

CD40 ligand CD40

IgM or IgD

Переключение

IgG or IgA

2. СИНДРОМ ГИПЕР-IgM

СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ Ig A

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

а) клинические

- повышенная частота инфекции верхних дыхательных путей
- - аллергические заболевания;
- аутоимунні заболевания;
- в части пациентов бессимптомная.

б) імунологічні:

- Снижение уровня сывороточного IgA (менее 0,05-0,07 г / л)
- нормальная количество сывороточных Ig G и Ig M.

ДИСГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

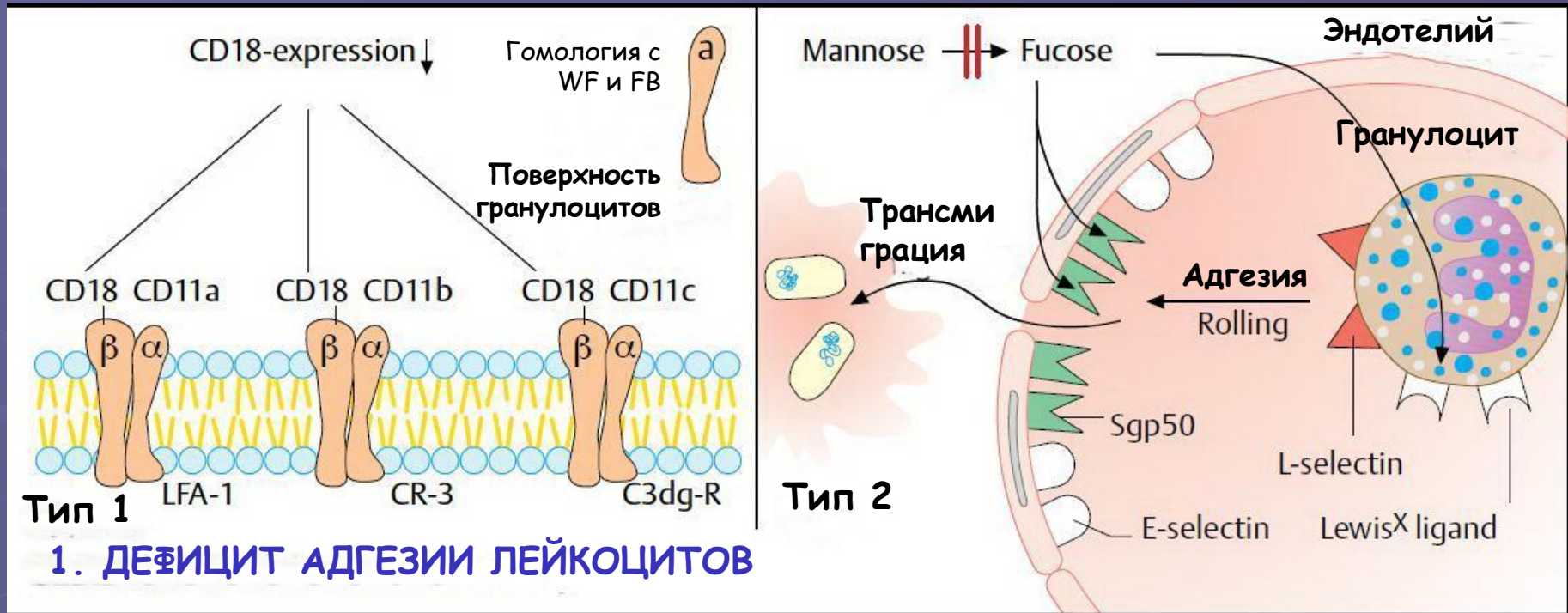
а) клинические:

- рецидивирующие бактериальные и оппортунистические инфекции с первого года жизни;
- пневмоцистная пневмония;
- рецидивирующая или хроническая диарея;
- апластическая анемия,
- нейтропении,
- лимфаденопатия, спленомегалия;
- повышенная частота злокачественных образований

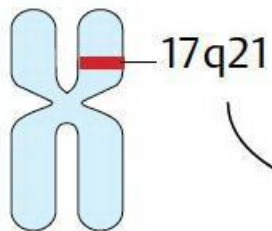
б) лабораторные:

- снижение концентрации $Ig G < 2 \text{ г / л}$
- повышение концентрации $Ig M$;
- нормальное или повышенное количество В-клеток;
- нормальное количество Т-клеток,
- нейтропения

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ДЕФЕКТ ФАГОЦИТОЗА



1. ДЕФИЦИТ АДГЕЗИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

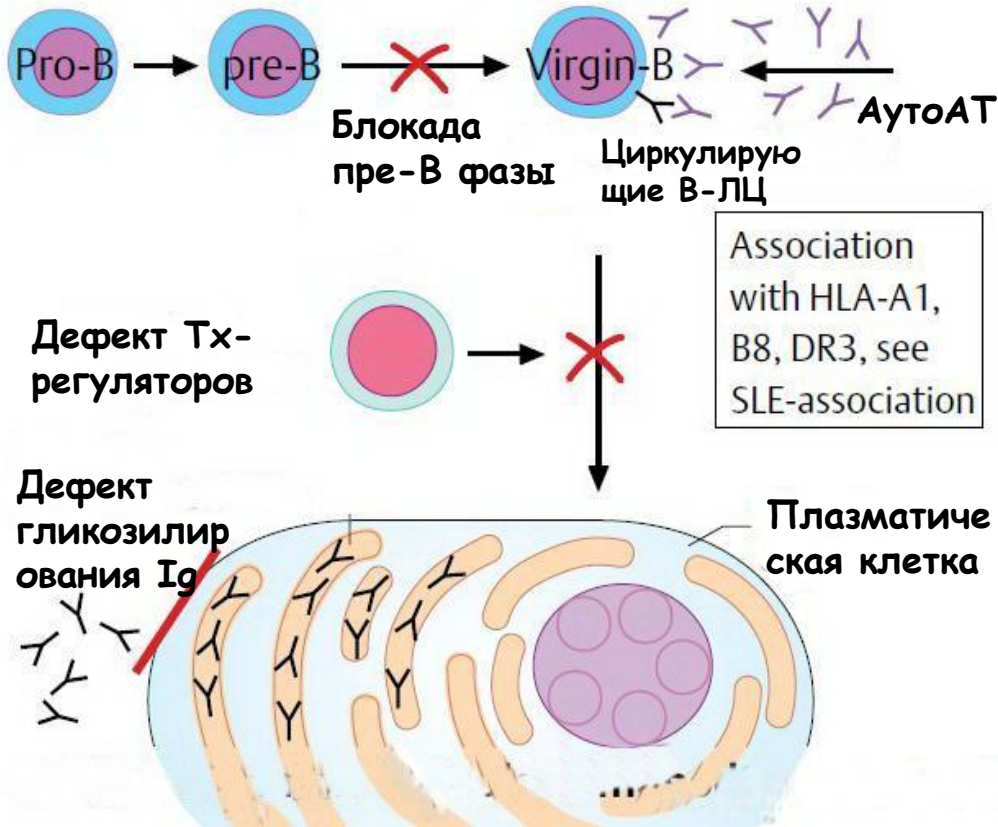


Дефект

Бактерицидная активность → C. albicans

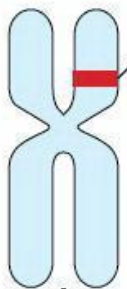
2. ДЕФИЦИТ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ДЕФЕКТ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ КЛЕТОК

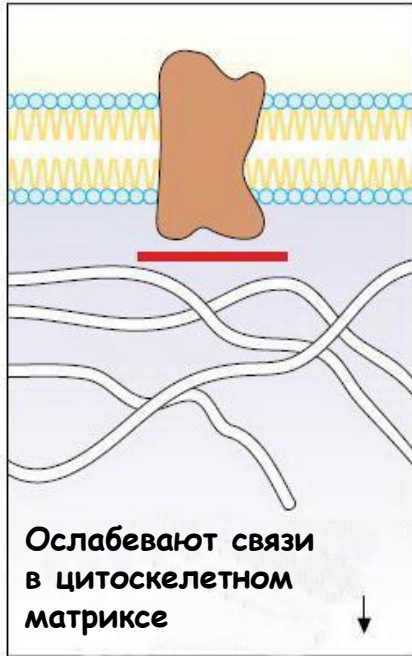


ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ДЕФЕКТ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ КЛЕТОК

Хр11.22



CD43
(Sialoglyco-
proteins)



Ослабевают связи
в цитоскелетном
матриксе



Thrombo-
cytes ↓



T cells ↓

Нарушение
функции

СИНДРОМ ВИСКОТА-ОЛДРИЧА

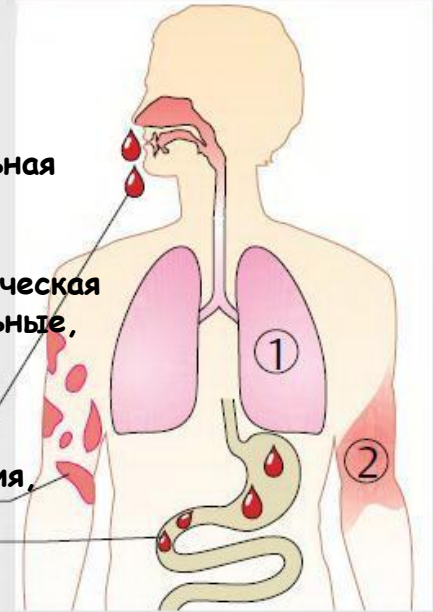
1. Частые
инфекции

2. Конституциональная
экзема

3. Тромбоцитопеническая
пурпура, петехиальные,

носовые,

кожные кровотечения,
мелена



Классификация вторичных иммунодефицитов

ПО ТЕМПАМ РАЗВИТИЯ

- острый
- хронический

ПО УРОВНЮ ПОЛОМКИ

- Т-клеточный
- В-клеточный
- система фагоцитоза
- комплемента

ПО РАСТПРОСТРАНЕННОСТИ

- местный
- системный

ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

- компенсированный
- субкомпенсированный
- декомпенсированный

Синдромы при ИД:

- **Инфекционный** - клинически - хронические или острые тяжелые инфекции; лабораторно - снижение количества лейкоцитов, активности фагоцитоза, комплемента, НК клеток, уменьшение уровня иммуноглобулинов, В и Т лимфоцитов, Т-хелперов.
- **Аллергический** - клинически аллергические заболевания или реакции, лабораторно - снижение содержания Т-лимфоцитов, рост иммунорегуляторного индекса (ИРИ) более 3, рост уровня IgE более 175 МЕ, патологические проявления реакций гиперчувствительности немедленного или замедленного типа.
- **Аутоиммунный** - клинически аутоиммунные заболевания или реакции, лабораторно - снижение Т-лимфоцитов, значительный рост ИРИ, уменьшение Т-цитотоксических и резкий рост Т-хелперов, рост количества иммунных комплексов, уровня специфических антител, снижение активности фагоцитоза, изменения комплемента.
- **Имунопролиферативный** - клинически системное увеличение лимфоузлов, селезенки, печени (мононуклеоз острый, хронический, мононуклеозоподобный синдром, лимфомы, лейкемии, парапротеинемиями агранулоцитоз), лабораторные изменения зависят от конкретных нозологических форм.
- **Нейроиммуноэндокринный** - клинически - патология эндокринных органов и нервной системы, лабораторные изменения зависят от конкретных нозологических форм.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ЗАПОДОЗРИТЬ ИММУНОДЕФИЦИТ

Рецидивирующие инфекции

- с хроническим течением
- с неполным выздоровлением
- с неустойчивыми ремиссиями
- рефрактерные к лечению
- необычным возбудителем

Иммунодефицит у родственников

Необычные реакции на вакцины

- живые вакцины опасны

Ятрогенные вмешательства

- химиотерапия
- спленэктомия
- облучение

Гематологический дефицит

- лейко-, тромбо- пении
- анемии гемолит. и МегБ

Аллергия

- I типа в виде отека Квинке на медикаменты, переливание крови

Аутоиммунные болезни, опухоли, пороки развития

Особенности инфекций при иммунодефицитных состояниях

Локализация

- ВДП
- придаточные пазухи
- слизистые ЖКТ

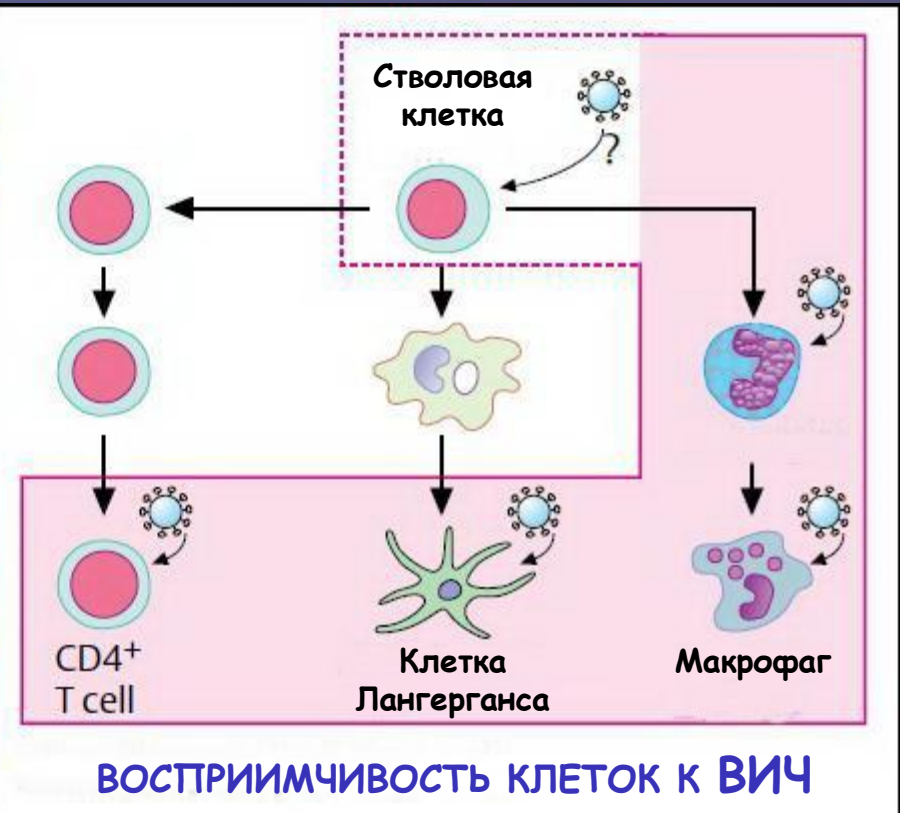
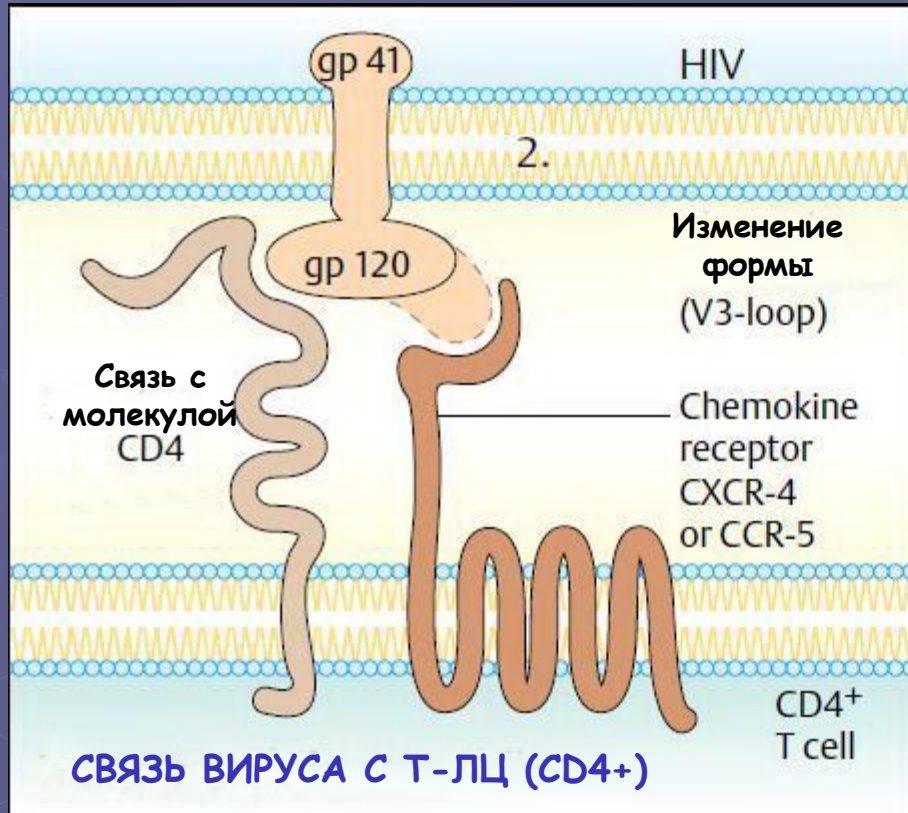
Возбудитель

- оппортунистические бактерии
- простейшие
- грибы
- вирусы

Течение

- затяжное
- септицемии

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ ВИЧ и поражение Т-лимфоцитов



- Аутоиммунное поражение ЛЦ-CD4
- Прямое повреждение ЛЦ ВИЧ
- Образование синцития из пораженных ЛЦ под действием ВИЧ
- Токсическое действие вирусных белков на зрелые ЛЦ и костный мозг
- Апоптоз ЛЦ

ПРИЗНАКИ ИММУНОДЕФИЦИТА

- ✓ Длительные изменения (более месяца) клеточного и гуморального иммунитета: лейкопения, нейтропения, лимфопения / лимфоцитоз, моноцитоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гипо / гипергаммаглобулинемия, высокая СОЭ, нарушение фагоцитоза и комплемента, криоглобулинемия, специфические аутоантигены и аутоантитела
- ✓ Низкие защитные титры антител через 3 недели после вакцинации

Имеют существенное значение для выявления иммунодефицита

Семейный анамнез

Аллергологический анамнез

Пери- и постнатальный анамнез

Вакцинальный анамнез

Стигматизация лица

Диагноз иммунодефицита ставится при наличии трех клинических или лабораторных признаков

Шифр по МКБ 10

Иммунодефицит неуточненный D 84.9

Иммунодефицит уточненный D 84.8

Иммунодефицитное состояние уточненное D 89.8

Иммунодефицитное состояние неуточненное 89.9

ТАКТИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИММУНОДЕФИЦИТ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ (гемограмма)



НАПРАВЛЕНИЯ К КЛИНИЧЕСКОМУ ИММУНОЛОГУ

ИД неуточненный - D84.9 ПО МКБ-10



КОНСУЛЬТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИММУНОЛОГА



ИММУНОТЕРАПИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ: ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОГРАММЫ

