

Первичные иммунодефициты



Первичные иммунодефициты (ПИД)

- Это генетически детерминированные моногенные заболевания, передающиеся как аутосомно-рецессивный (АР) или X-сцепленный признак.
- Встречается и аутосомно-доминантный тип наследования.

- *В защите организма принимают участие: Т и В лф, НК-клетки, клетки моноцитарно-макрофагальной и миелоидной линии*
 - *Предшественник Т-, В-, и НК-клеток - ГСК.*
 - *Блок созревания или дифференцировки клеток приводит к утрате последующих звеньев иммунитета.*
- 

Клинические проявления:

- ❖ Тяжело протекающие инфекционные заболевания
 - ❖ Аутоиммунные заболевания
 - ❖ Повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований
- 

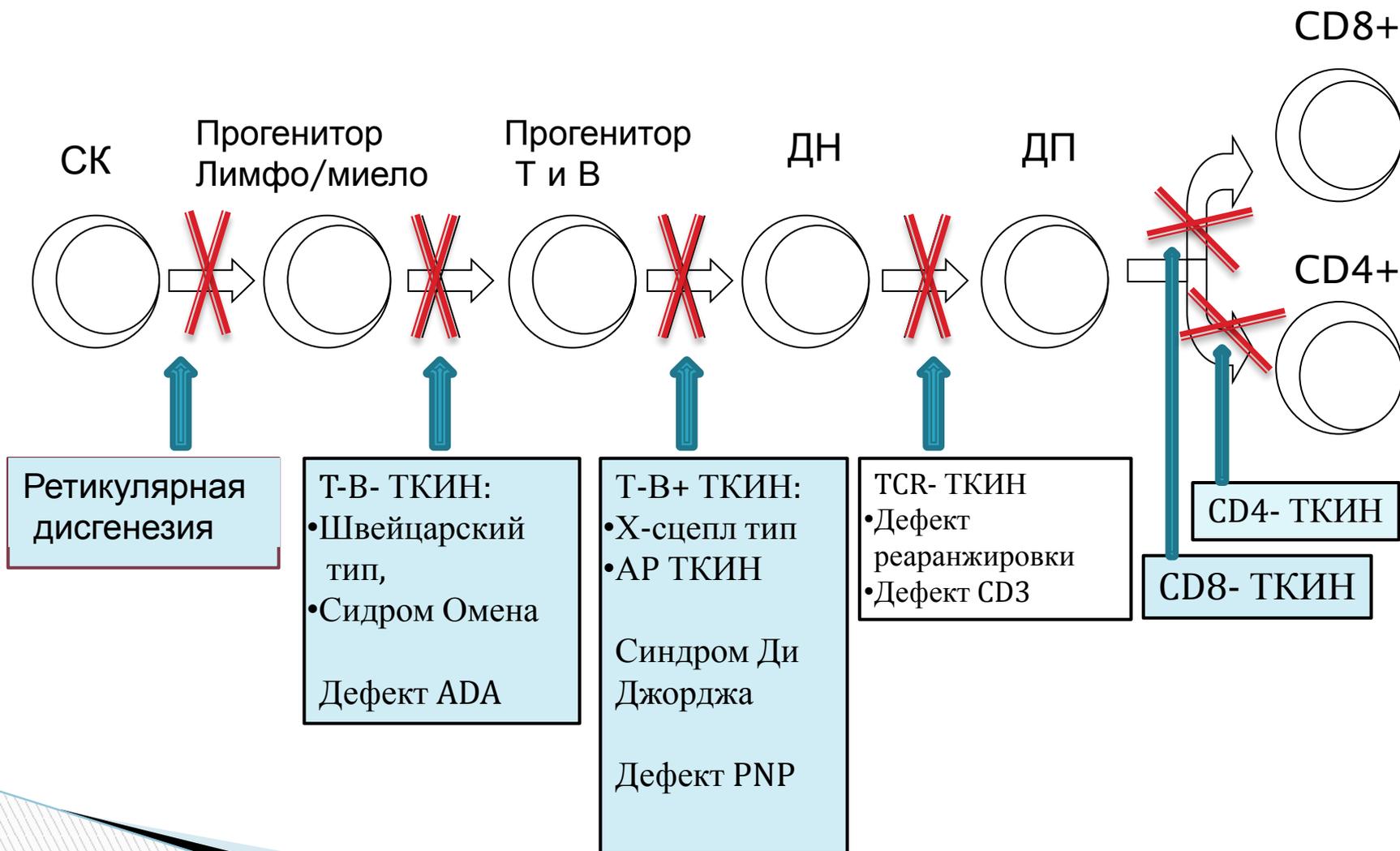
Характеристика инфекций

- 1) Начало в раннем возрасте
 - 2) Локализация: дыхательный тракт и ЛОР-органы
 - 3) Поражение кожи и слизистых
 - 4) Условно-патогенные и вирулентные МО
 - 5) Тяжелое течение
 - 6) Рецидив
 - 7) Задержка физического развития
 - 8) Сочетание 2 и более хронических заболеваний
- 

Характерные инфекционные проявления ИД

Характ-ка	Комбинир. ИД	Приемущ. В-кл дефекты	Фагоцитарные дефекты	Дефекты комплем.
Возраст	Раннее начало, 1-3 мес.	После ↓ материнских а/т, 5-7 мес.	Раннее начало	Любой возраст
Патогенны	<u>Бакт:</u> как при В + микобактерии <u>Вирусы:</u> герпес, энтеровирусы, CMV, вирус Эпштейна-Барр <u>Грибы и паразиты:</u> кандида, криптоспоридии	<u>Бакт.:</u> стрепто- и стафилококки, кампилобактерии. <u>Вирусы:</u> энтеровирусы. Herpes zoster <u>Паразиты:</u> giardia lablia пневмоцисты	<u>Бакт:</u> стафилококки, псевдомонада Serratia, Klebsiella Salmonella <u>Грибы и паразиты:</u> Кандида, Nocardia, Aspergillus	<u>Бакт:</u> Neisseria, E. coli
Пораж. органы	Отставание в физ. развитии, поражение легких, диарея, кандидоз кожи и слизистых.	Повторные инфекции респираторного тракта и ЖКТ, энтеровирусный энцефалит	Гнойные инфекции кожи гнойный лимфаденит, перидонтит, язвенный стоматит, абсцессы, остеомиелит	Менингит, повторные инфекции респираторного тракта

I. Дефекты дифференцировки и созревания Тлф.



ТКИН

Для больных ТКИН характерно в 1ые недели жизни начало клинических проявлений :

- характерная триада (диарея, пневмония, микоз слизистых), бактериальные и грибковые поражения кожи и слизистых
- вирусные инфекции
- гипоплазия лимфоидной ткани
- отставание в росте и массе
- эритродермия

1) Ретикулярная дисгенезия

- Редкое заболевание характеризующиеся дефектом созревания всех лимфоидных и миелоидных клеток.
 - У больных в костном мозге отсутствуют гранулоциты и их предшественники.
 - В периферической крови снижено содержание лимфоцитов
 - в органах кроветворения отсутствуют стромальные ретикулярные клетки.
 - Причина – не ясна.
- 

- 2) Швейцарский тип (Т-В-) – проявляется Т и В лимфоцитозом с агаммаглобулинемией. Синдром получил название в связи с возникновением тяжелой формы иммунного дефицита у детей, проживающих в Швейцарии.

- 3) Синдром Омена (Т-В-) - характеризуется эозинофилией и ТкЛ инфильтрацией ряда органов: кожа, к-к, печень, селезенка.

- 4) X-сцепленный ТКИН (Т-В+) - Наиболее распространенная форма. Характеризуется дефектом γ -цепи ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21 R.

X-сцепленный ТКИН. «Мальчик в скафандре»

- Дэвид Филлип Веттер - в течение первых 10 секунд после своего появления на свет (1971 г.) был помещён в обеззараженную пластиковую среду — пузырь-изолятор, ставший для него жильём на всю последующую жизнь.



5) Аутосомно-рецессивный ТКИН (Т-В+) - Мутация в гене протеинкиназы Jak 3. Jak 3 экспрессируется в лимфоидной ткани. Это выражается изолированным ИД без поражения других органов.

6) Синдром Ди Джорджа (Т-В+)

- ▣ Дефект развития Т клеток связанный с микроокружением.
- ▣ Синдром представляет собой множественные аномалии тимуса, лица, сердца, паращитовидных желез с гипокальциемией и судорогами. Пороки развития пищеварительного тракта
- ▣ ИД связан с гипоплазией тимуса.

Продолжительность жизни: летальность на 1 мес. жизни – 55%, в первые 6 мес. – 86%.



4) Метаболические дефекты (ТКИН)

- I. Дефицит аденозиндезаминазы (ADA).
- II. Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы (PNP).

ADA и PNP приводят к накоплению токсичных продуктов, которые действуют на лф.

ADA протекает тяжелее (Т-В-), сопровождается скелетными нарушениями. Нарушения окостенения приводят к дефекту реберно-хрящевых соединений, деформации костей таза.

PNP (Т-В+) сопровождается неврологическими расстройствами.

Прогноз при ТКИД

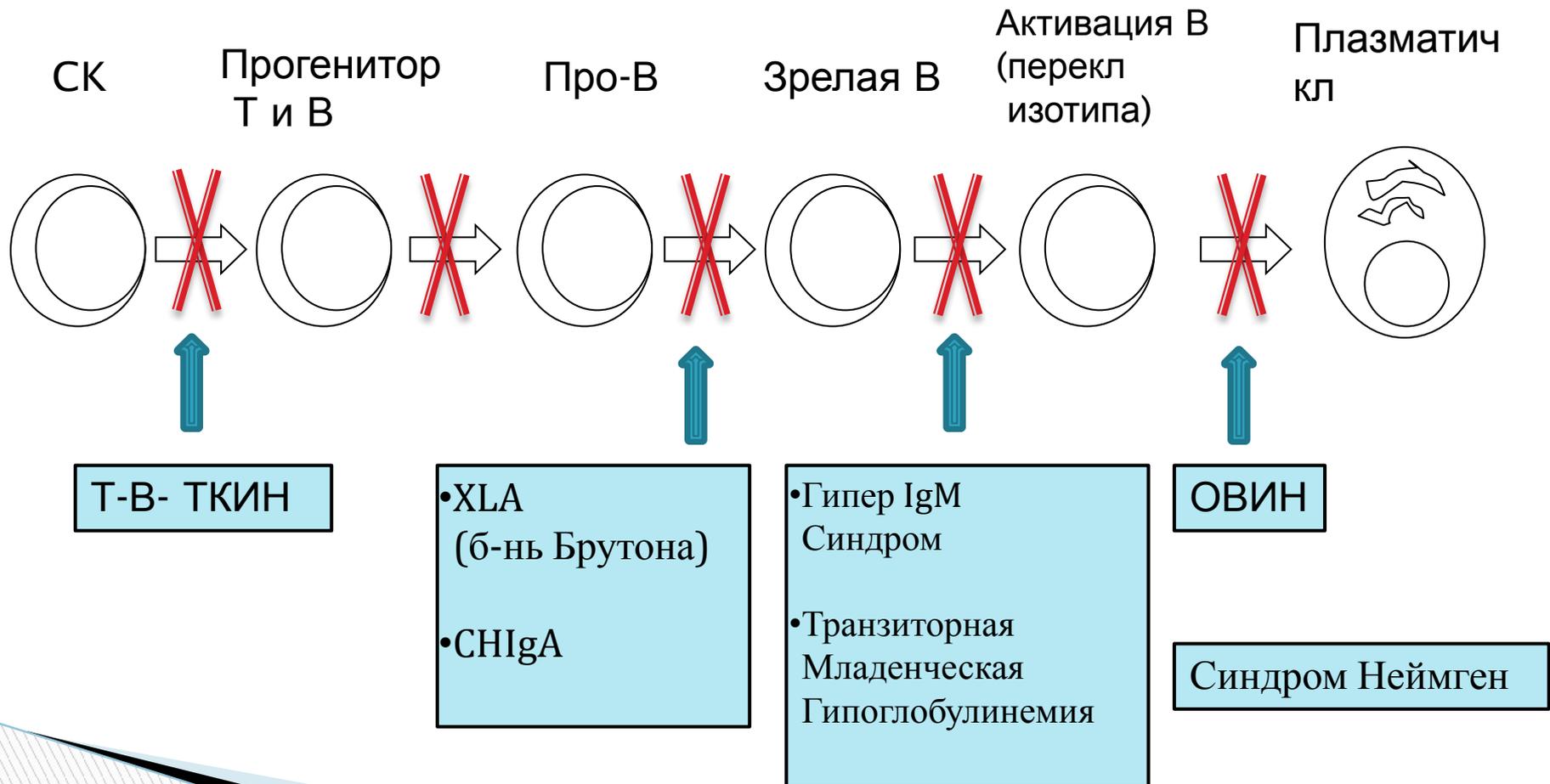
Неблагоприятный. Смерть в первые 2 года жизни

Лечение ТКИН

*Единственный способ лечения – трансплантация КМ.
Заместительная терапия- в/в Ig.
Интенсивная антибактериальная, противогрибковая и
противовирусная терапия – в период подготовки к
пересадке КМ и поиска донора.
При диагнозе ТКИН младенцев помещают в
специальные гнотобиологические боксы.*

II. Дефекты дифференцировки и созревания

Влф.



1) X-сцепленная агаммаглобулинемия (б-нь Брутона)- мутация btk.

- Заболевание характеризуется **агаммаглобулинемией**
- Отсутствуют **зрелые В кл** в крови.
- Важный признак – гипоплазия лимфоидной ткани: нет миндалин, мелкие лимфоузлы с отсутствием В-зон.
- Повышенная предрасположенность к гнойным инфекциям, но вирусные инфекции проходят нормально.
- Отставание в росте, изменение формы грудной клетки
- Аутоиммунные нарушения

**X-сцепл.
АР формы**

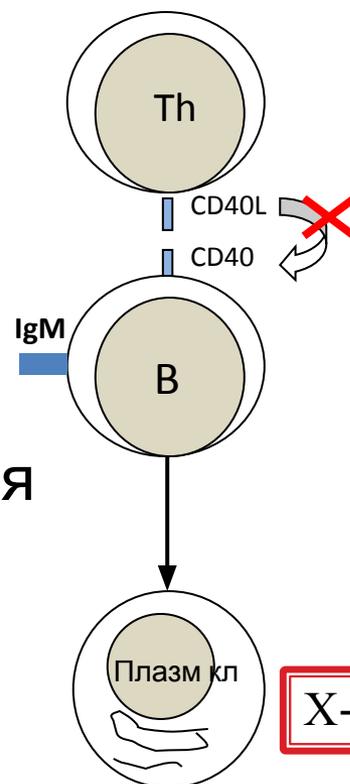
2) Селективная недостаточность IgA (СНІgА)

- Результат отсутствия созревания IgA-продуцирующих клеток.
- Характерны:
 - -аллергические
 - -аутоиммунные
 - -инфекционные заболевания (ЛОР органы, бронхолегочный тракт)
- Лечение: основные клинические проявления. *Не показаны препараты Ig*

3) гипер-IgM-синдром.

- Повторные инфекции
 - Аутоиммунные расстройства
 - Онкологические осложнения
 - Гематологические нарушения
-
- ❖ Поражения респираторного тракта- на 1 месте. Синусит, бронхит, пневмонии.
 - ❖ Гастроэнтерологические нарушения- язвенные поражения ЖКТ.

AP-формы (3шт)



Пациент с HIGM 1-синдромом

4) ОВИН (общая переменная иммунная недостаточность)

- Является комбинированным ИД т.к. выявлены дефекты Тлф.
 - Основные клинические симптомы- повторные инфекции респираторного тракта и ЖКТ.
 - Высока частота злокачественных опухолей
 - Потеря веса, диарея.
- 

5) Синдром Неймеген

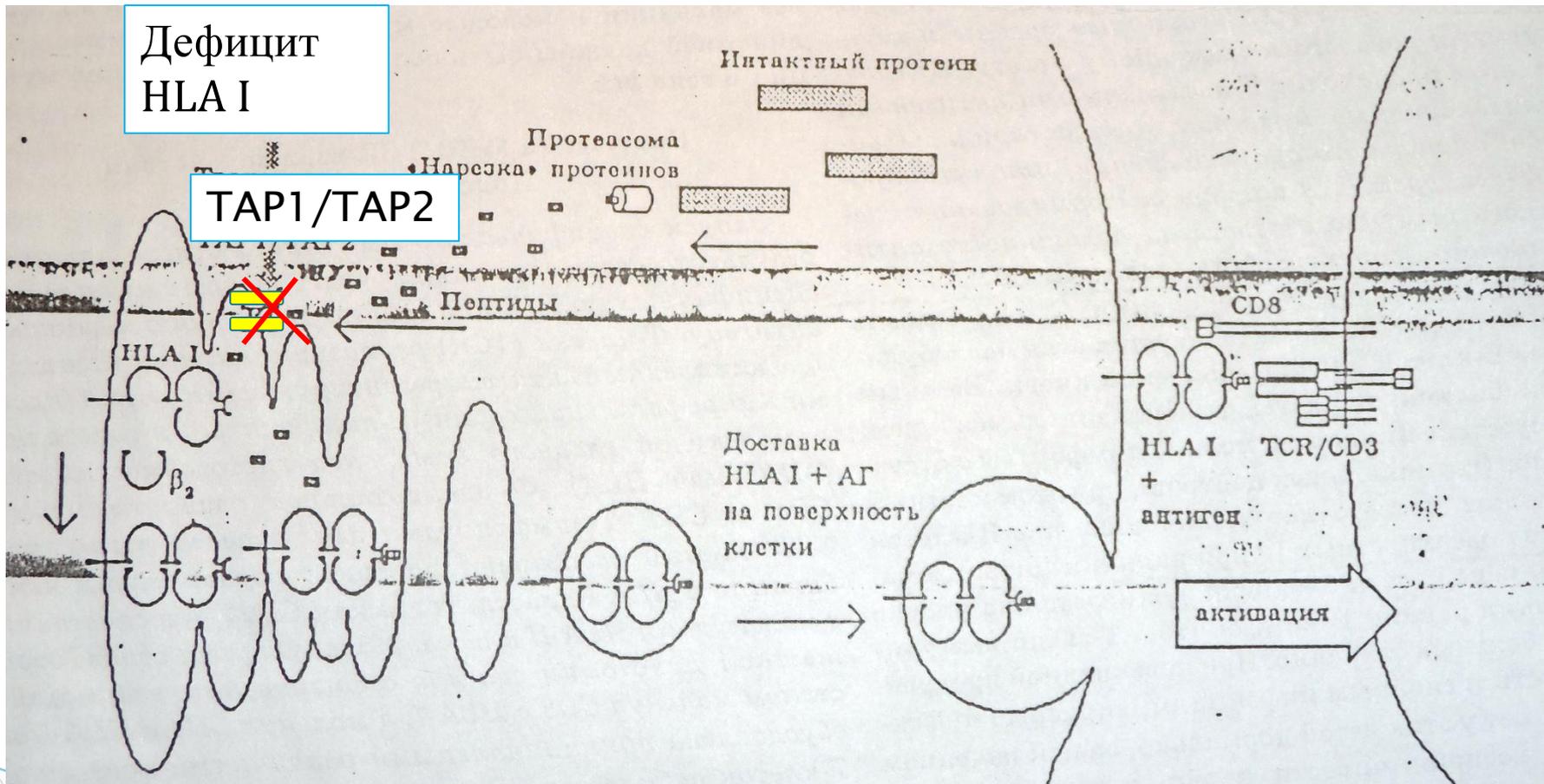
- Дефект репарации ДНК.
- Комбинированный ИД (гипо- или агаммаглобулинемия, нарушение функции Тлф)

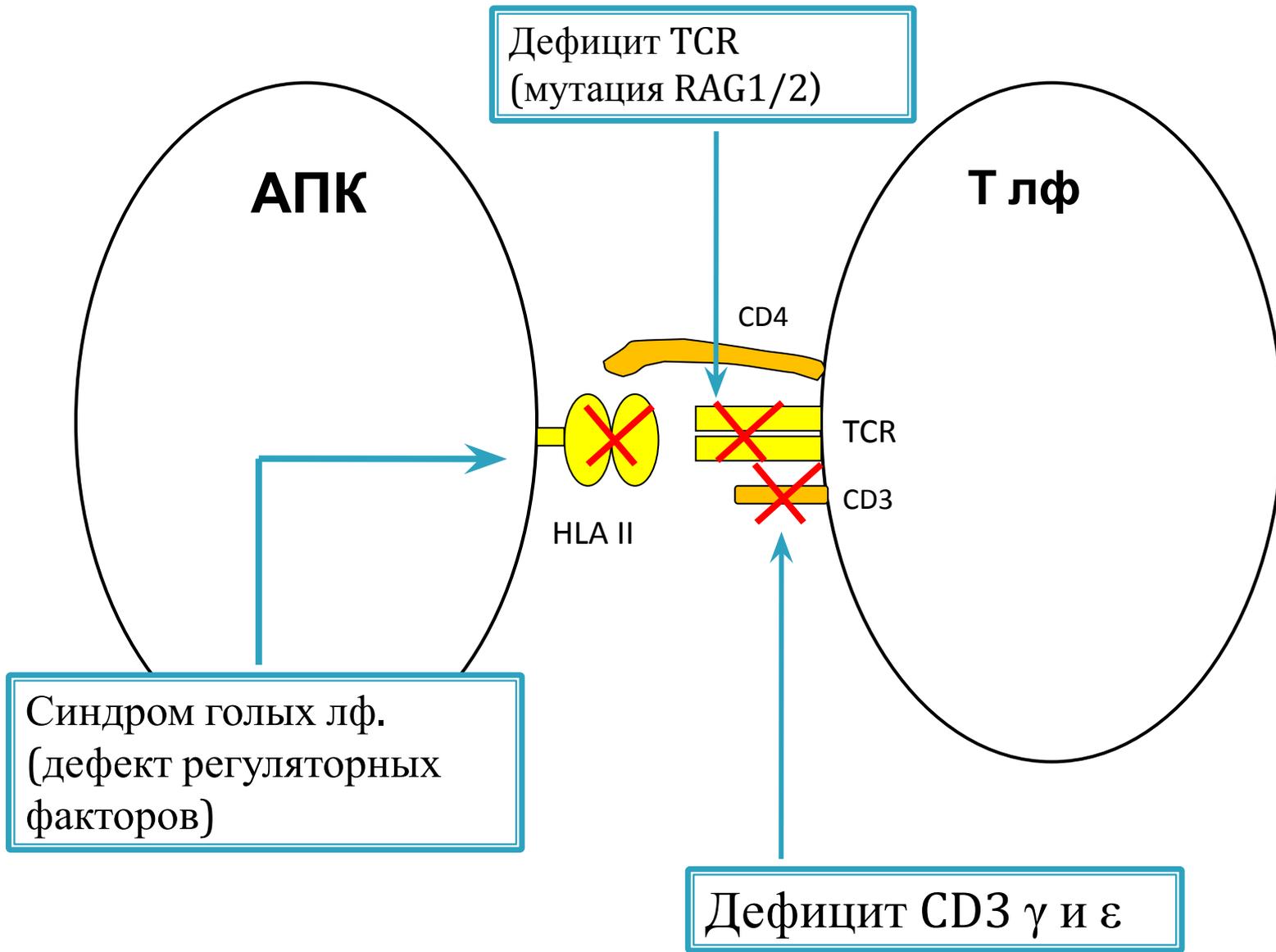
- Клинические признаки:
- Микроцефалия
- Птичье лицо
- Большой нос
- Инфекционные осложнения
- Злокачественные новообразования.

Лечение

- Заместительная терапия препаратами Ig в сочетании с антибактериальной терапией.

III. Нарушения МНС/ТСР взаимодействия





- Кроме типичных клинических признаков ТКИИ для дефектов МНС/ТСR характерна ассоциация с аутоиммунными феноменами (гемолитическая анемия, энтеропатия, продукция аутоантител)

IV. Синдром Вискотта-Олдрича

□ Мутация гена белка WASP (регулирует цитоскелет в ГК)

□ Ключевые клинические признаки:

□ тромбоцитопения

□ Экзема

□ Комбинированный ИД

*Характерная
триада*

□ тяжелые инфекции (сепсис, пневмония, менингит, отит, диарея)

□ Опухоли

□ Геморрагические проявления

Х-сцепленная форма



□ **Лечение:**

- трансплантация КМ от HLA идентичного донора
- Антибиотикотерапия
- Заместительная терапия
- Для купирования тяжелых кровотечений прободится переливание тц.

□ **Прогноз:** гибель от кровотечения

V. Атаксия- телеангиэктазия (дефект репарации ДНК)

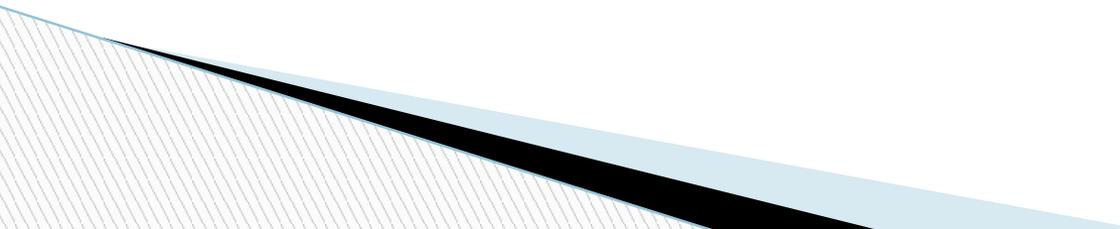
- прогрессирующая мозжечковая атаксия (нарушение координации движений)
- Тремор
- Нарушение речи
- телеангиэктазии кожи и склер
- нарастающая дистрофия
- повторные инфекции респираторного тракта
- Онкологические образования
- Комбинированный ИД

АР-форма



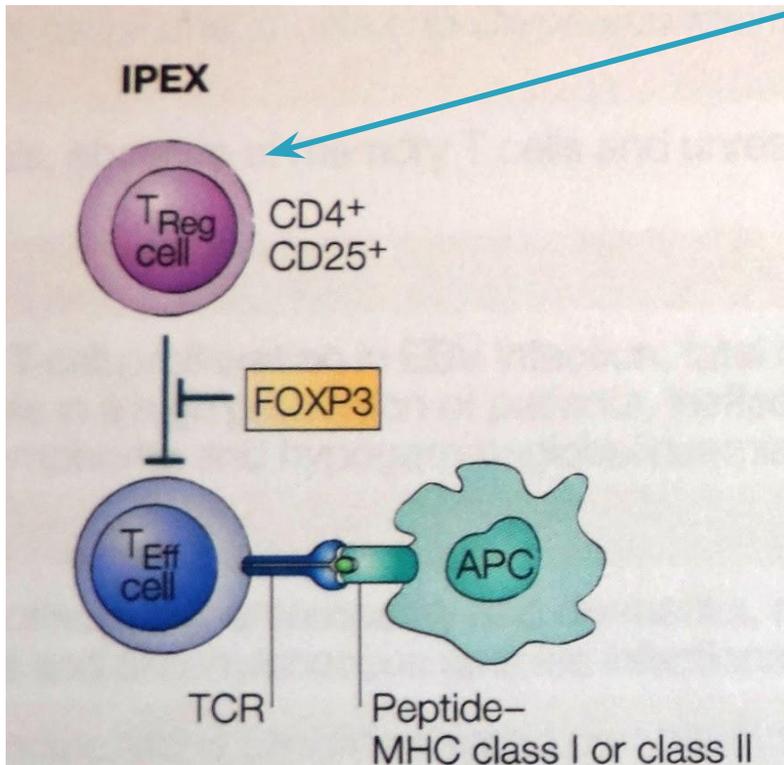
Продолжительность жизни до 20-30 лет

Лечение:

- ❑ Терапия неврологических расстройств
 - ❑ Антибактериальная терапия
 - ❑ Заместительная терапия
 - ❑ Противовирусная и противогрибковая терапия
- 

VI. IPEX-синдром

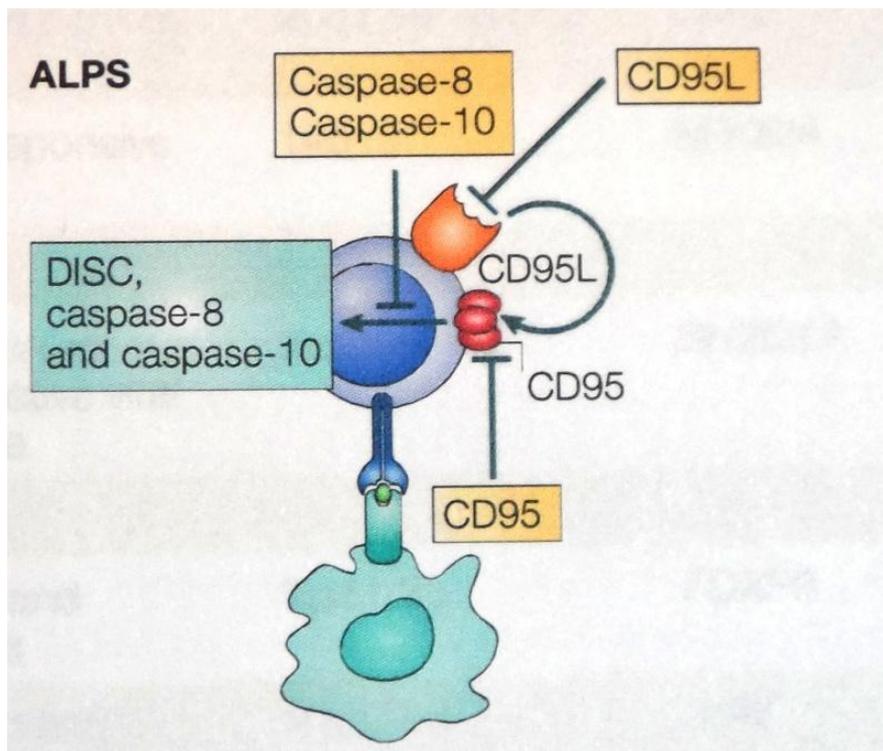
Дефект T reg



- Аутоиммунные поражения эндокринных органов , пищеварительного тракта.
- Увеличенная чувствительность к инфекциям (сепсис, менингит)
- Тяжелая диарея, кахексия, сахарный диабет 1 типа

Х-сцепленный тип

VII. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром



Первичные дефекты апоптоза лимфоцитов.

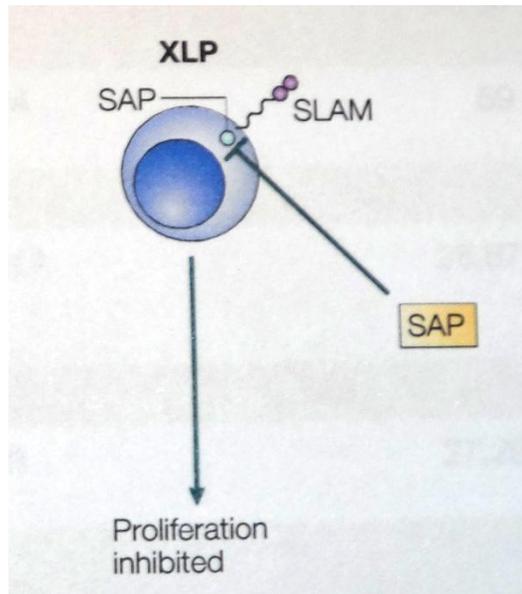
В результате:

- 1) Незлокачественная лимфопролиферация
- 2) Гиперпродукция Ig
- 3) Выработка аутоантител

Клинические признаки:

1. Лимфоаденопатия
2. Гепатоспленомегалия
3. Аутоиммунные гемоцитопении
4. Аутоиммунные расстройства

VIII. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром



Характеризуется неспособностью
развивать ИО к EBV.

Белок SAP играет ведущую роль в
противовирусном иммунитете.
Если нет белка, то сигнал не проводится,
происходит поликлональная активация
Влф.

Клиническая особенность: тяжелое
течение инфекционного мононуклеоза.

VI. Дефекты системы фагоцитоза

- Начало с первых недель, месяцев жизни
- Эпизоды длительной лихорадки
- Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки различной локализации (абсцессы, флегмоны)
- Рецидивирующие гнойные инфекции: стоматит, лимфаденит, синусит пневмония



Хроническая гранулематозная
болезнь

VII. Дефекты системы комплимента

Описаны дефекты всех основных белков системы комплемента.

Дефицит белков комплемента приводит к нарушению выведения из циркулирующей крови микробных тел и иммунных комплексов.

Возбудители:

Пневмококки

Псевдомонады

Протей

Нейссерии

Ангионевротический отек (C1)

