

ЛЕКЦИЯ №3

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА

ПЕРВИЧНЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ)

И

ПРИБРЕТЕННЫЕ (ВТОРИЧНЫЕ)

БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.

В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

РАЗВИВАЮТСЯ **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ**

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ:

РАННЫЙ ДЕТСКИЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ,
БЕРЕМЕННОСТЬ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
РАЗВИВАЮТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО БЛОКА
СТАНОВЛЕНИЯ
КЛЕТОЧНЫХ и/или МОЛЕКУЛЯРНЫХ
КОМПОНЕНТОВ
**АДАПТИВНОГО (Т- и/или В-ЛИМФОЦИТОВ) И
ВРОЖДЕННОГО (ФАГОЦИТЫ, КОМПЛЕМЕНТ)
ИММУНИТЕТА.**

ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ЭФФЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ
КЛЕТОЧНОГО и/или ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУННОГО ОТВЕТА.



14 июня 1908 г. –
20 января 2003 г.

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

У мальчика 8 лет с рецидивирующим
пневмококковым

сепсисом селективно отсутствовала фракция
сывороточных белков, содержащих гаммаглобулины.

Развились синопульмональные пиогенные инфекции,
вызванные *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*,
Staphylococcus и др. Несмотря на вакцинацию,
больной не имел антител против пневмококков,
дифтерийного токсина.

Положительный лечебный эффект получен
при лечении гаммаглобулинами.

Заболевание получило обозначение как
«Болезнь Брутона» или
«Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия».
(Частота около 0,3-0,6 на 10^5)

В 1993 году обнаружена мутация
брутоновской тирозинкиназы (**Btk**), блокирующая развитие
В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток
Ген Btk расположен на Xq21.3-Xq22 хромосоме

Иммунологический дефект:

Отсутствие или глубокий дефицит В-клеток, плазматических
клеток, IgM, IgA, IgE, IgD и IgG – в небольшом
количестве (<100 мг/100 мл). Число и функция Т-клеток
могут быть сохранены.

Болеют мальчики, но могут болеть девочки
(т.е. АГГ, не связанная с полом)

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

Роберт Алан ГУД (Good)

(1922-2003)

АМЕРИКАНСКИЙ ПЕДИАТР - ОДИН ИЗ
ОСНОВОПОЖНИКОВ УЧЕНИЯ
ОБ ИММУНОДЕФИЦИТАХ.



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



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

Основные клинические характеристики ПИД

- Манифестация иммунодефицита, как правило, с раннего возраста.
- Рецидивирующие инфекционные поражения ЛОР-органов и органов дыхания.
- Рецидивирующие пиогенные инфекционные заболевания.
- Оппортунистические инфекционные заболевания с необычно тяжелым течением.
- Рецидивирование инфекционных заболеваний, вызванных одним и тем же типом патогена.
- Аутоиммунные или хронические воспалительные заболевания и/или лимфопролиферация.
- Характерны комбинации клинических особенностей для определенных синдромов.
- Ангиотеки.

ИД И ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ (оппортунистические) ИНФЕКЦИИ:

- Т-клеточные, комбинированные (вирусы, грибы, микобактерии, простейшие)
- В-клеточные (пиогенные бактерии - стафилококк, стрептококк и другие; простейшие, энтеровирусы).
- Дефект фагоцитоза (бактерии – стафилококк, микобактерии, протейс, клебсиелла и другие; грибы – кандиды, аспергиллы).
- Дефект комплемента (пиогенные бактерии – нейссерии, грибы – аспергиллы)

В целом частота ПИД соответствует другим генетическим дефектам человека (1:10000-15000),

но встречаемость отдельных нозологических форм выше: «лидируют» селективный дефицит IgA (1:300–1:700); ОВИН (1:7000–1:200 000); X-сцепленная агаммаглобулинемия (1:50 000–1 000 000); ХГБ (1:50 000–1:250 000).

В РФ выявлены около 1000 больных, но, по-видимому, число их выше.

КЛАССИФИКАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (по данным ВОЗ)

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

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

(ЛОПУХИН Ю.М., ПЕТРОВ Р.В.

«Новая классификация первичной иммунологической
недостаточности»

Вестн. АМН СССР 1974, №3, с. 35-42)

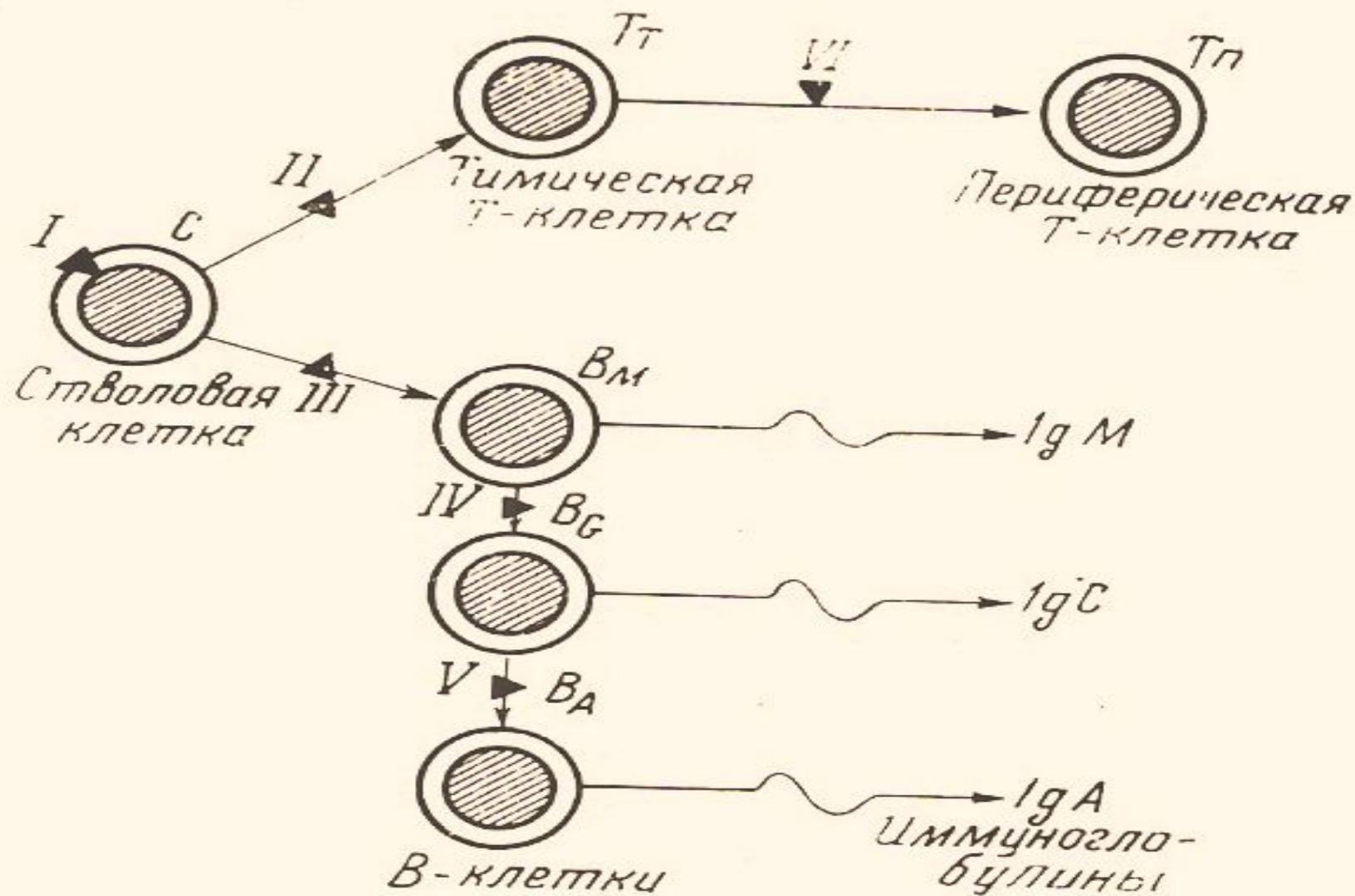
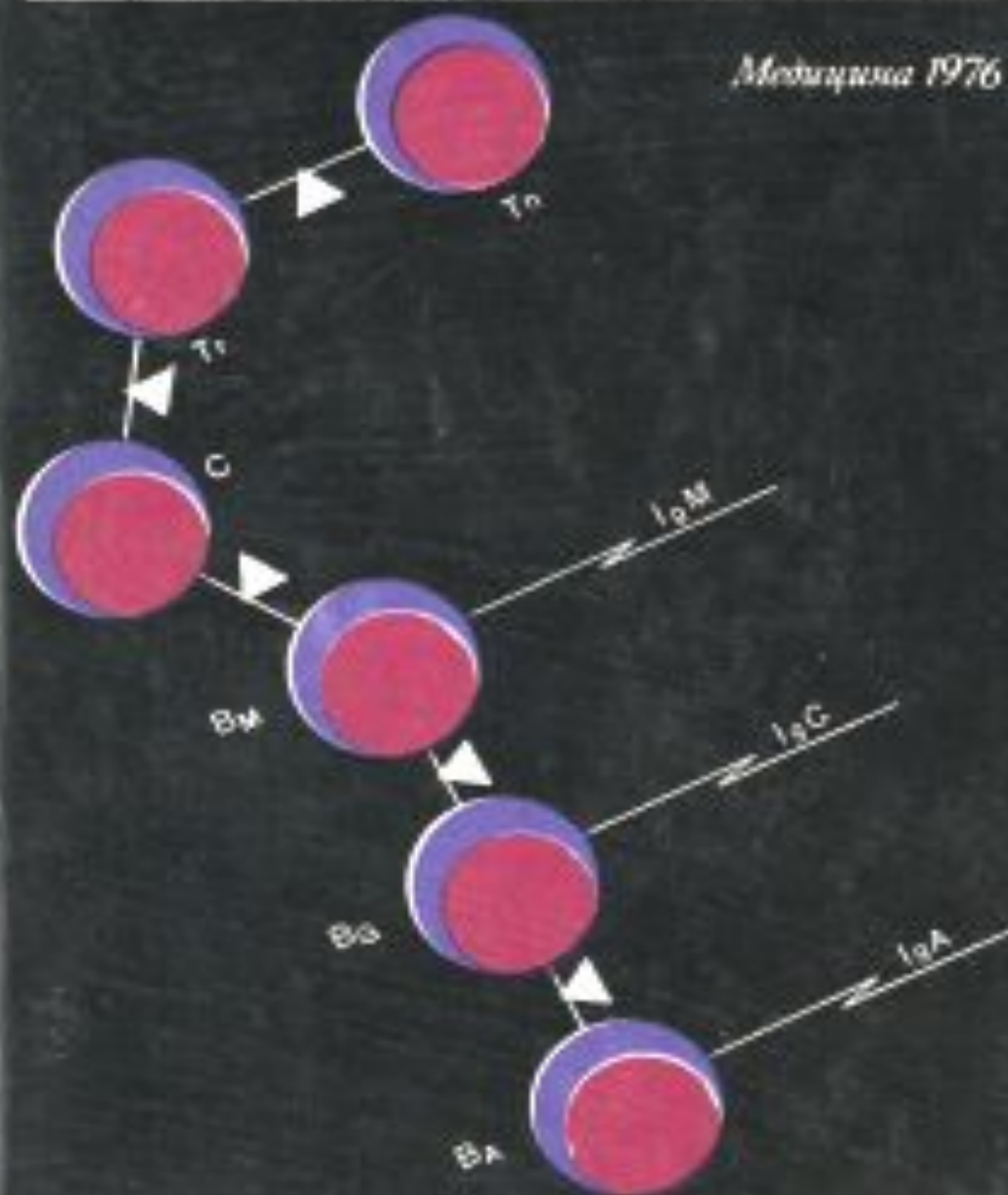


Схема последовательности этапов развития Т- и В-систем иммунитета.

Р.В. Петров

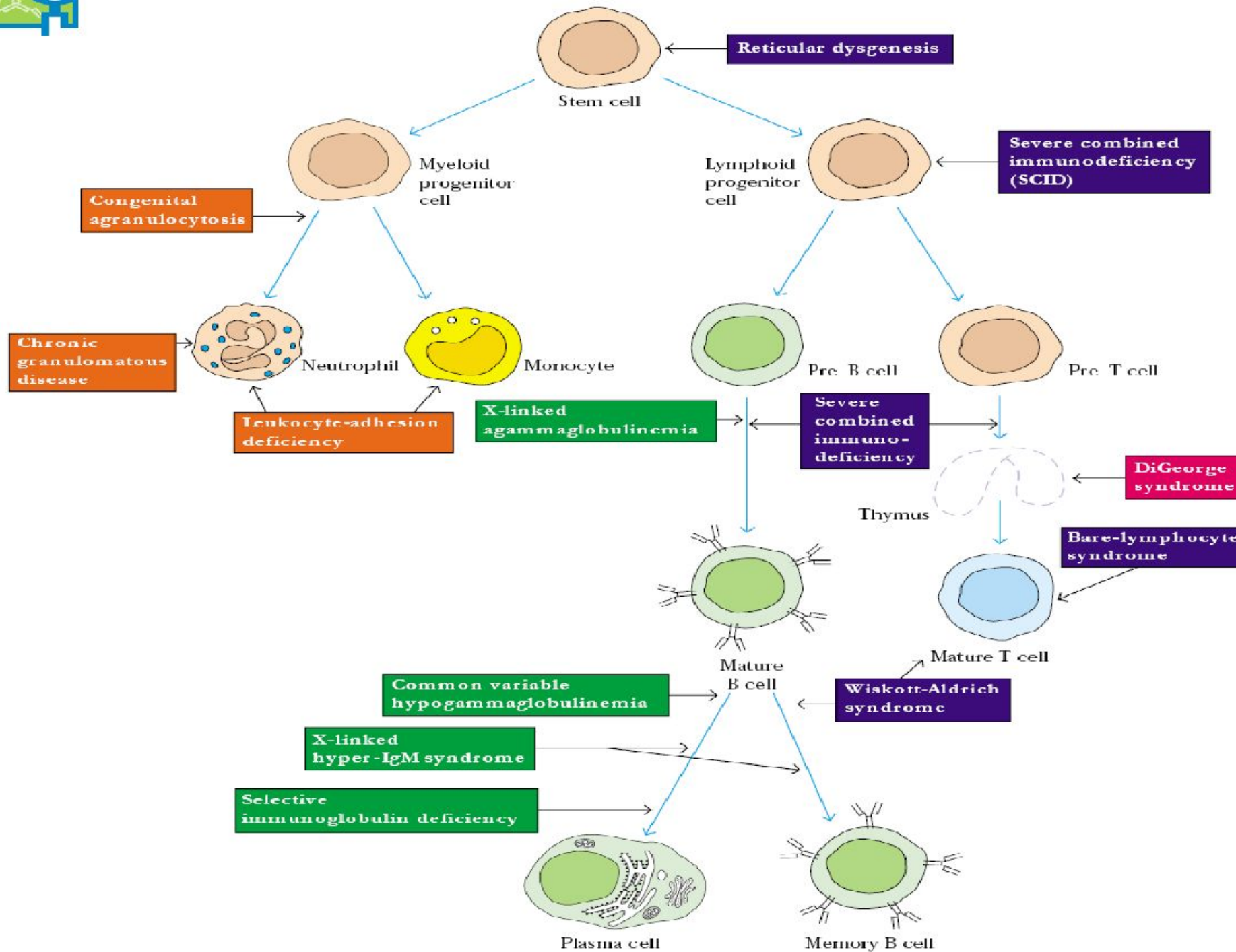
ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОГЕНЕТИКА

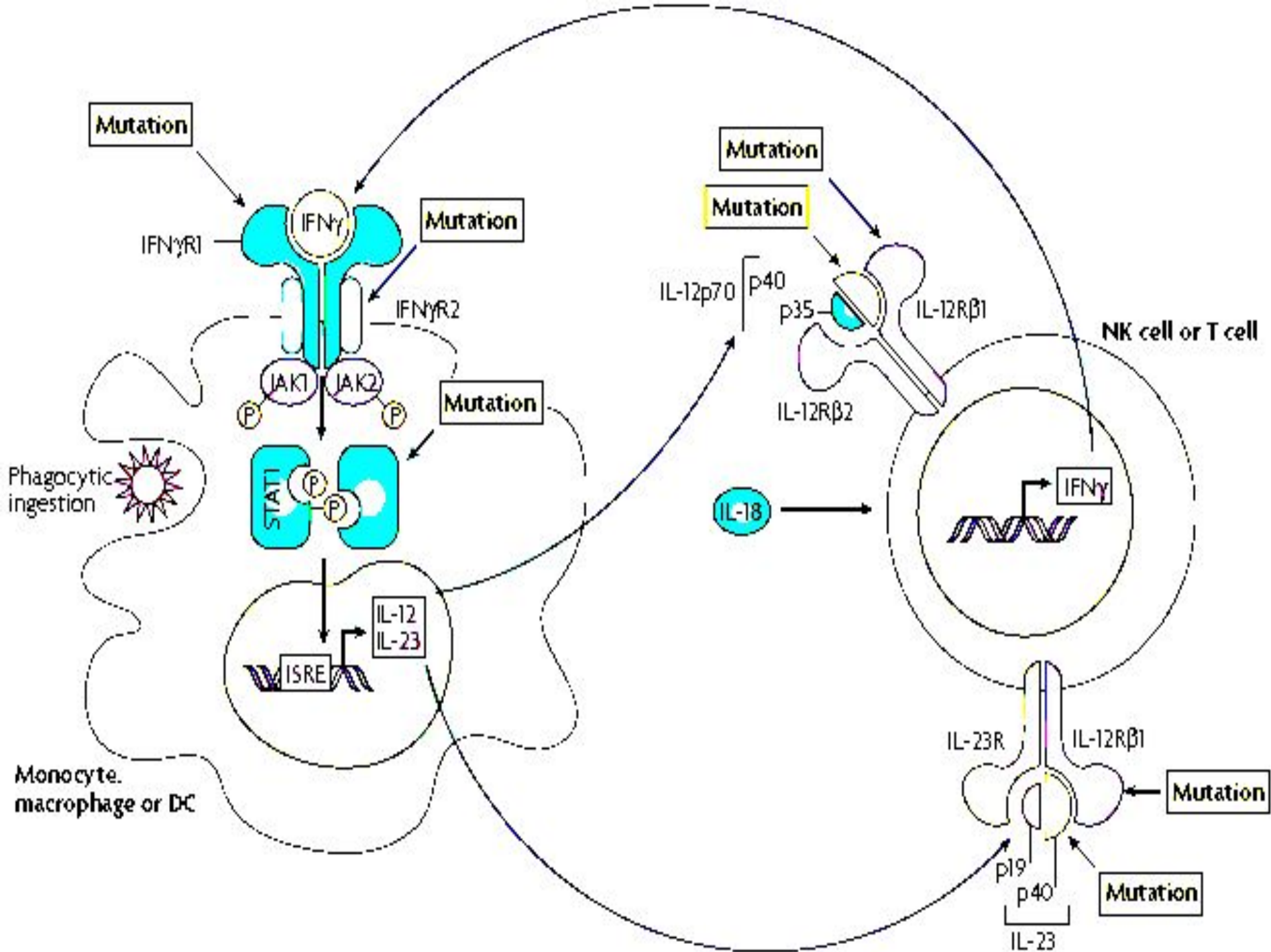
Медицина 1976



**Согласно квалификации 2007 года все
генетически опосредованные первичные ИД
разделены на 8 групп**

- 1 - комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты;
- 2 - преимущественный дефицит антител;
- 3 - синдромы иммунодефицитов с хорошо охарактеризованными клиническими признаками;
- 4 - генетические нарушения иммунной регуляции;
- 5 - врожденные дефекты фагоцитов (числа, функций или и того и другого);
- 6 - дефекты врожденного иммунитета;
- 7 - аутовоспалительные заболевания;
- 8 - дефициты комплемента.





1. Комбинированные Т- и В-клеточные ТКИН

Т=В[±]ТКИН

(дефицит общей γ -цепи; JAK3; CD45; α -цепи рецептора ИЛ-7; CD3 γ ; CD3 δ ; CD3 ϵ).

Т=В=ТКИН

(дефицит RAG1, RAG2; RAG1/RAG2; АДА; ПНФ; CD40; CD40L; CD40-CD40L; HLA класса II; HLA класса I; TAP1; TAP2; CD8; CB8 α -цепи; CD4; ZAP-70; CD25 и другие (**всего 27 вариантов**))

2. Преимущественный дефицит антител-

- Сцепленная с Х-хромосомой агаммаглобулинемия (синдром Брутона)
- есть формы не связанные с полом
- Дефицит IgA
- Дефицит субклассов IgG
- Иммунодефицит с гипер-IgM
- Общий переменный иммунодефицит
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей раннего возраста

3. Синдромы ИД с хорошо охарактеризованными клиническими признаками

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

4. Генетические нарушения иммунной регуляции

- Синдром Чедиака–Хигаси (рецидивирующие инфекции, частичным альбинизмом глаз и кожи, фотофобия, нейтрофилы, содержащими гигантские цитоплазматические гранулы).
- X-сцепленный лимфопролиферативный синдром
- Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

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

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

6. Дефекты врожденного иммунитета: рецепторов и сигнальных компонентов Без

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

7. Аутовоспалительные заболевания

Чаще всего упоминаются хронические периодические воспалительные заболевания

Дисрегуляция врожденной иммунной системы служит причиной воспаления из-за нарушений, в первую очередь, в системе NOD-подобных рецепторов (NLR)

8. Дефициты компонента

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

Генетические дефекты системы комплемента человека

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

TABLE 19-1 Some primary human immunodeficiency diseases and underlying genetic defects

Immunodeficiency disease	Specific defect	Impaired function	Inheritance mode [†]	Chromosomal defect
Severe combined immunodeficiency (SCID)	RAG-1/RAG-2 deficiency	No TCR or Ig gene rearrangement	AR	11p13
	ADA deficiency } PNP deficiency }	Toxic metabolite in T and B cells	{ AR AR	20q13 14q13
	JAK-3 deficiency } IL-2R γ -deficiency }	Defective signals from IL-2, 4, 7, 9, 15,	{ AR XL	19p13 Xq13
	ZAP-70 deficiency	Defective signal from TCR	AR	2q12
Bare lymphocyte syndrome	Defect in MHC class II gene promoter	No class II MHC molecules	AR	16p13
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	Cytoskeletal protein (CD13)	Defective T cells and platelets	XL	Xp11
Interferon gamma receptor	IFN- γ -receptor defect	Impaired immunity to mycobacteria	AR	6q23
DiGeorge syndrome	Thymic aplasia	T- and B-cell development	AD	22q11
Ataxia telangiectasia	Defective cell-cycle kinase	Low IgA, IgE	AR	11q22
Gammaglobulinemias	X-linked agammaglobulinemia	Bruton's tyrosine kinase (Btk); no mature B cells	XL	Xq21
	X-linked hyper-IgM syndrome	Defective CD40 ligand	XL	Xq26
	Common variable immunodeficiency	Low IgG, IgA; variable IgM		Complex
	Selective IgA deficiency	Low or no IgA		Complex
Chronic granulomatous disease	Cyt p91 ^{phox} } Cyt p67 ^{phox} } Cyt p22 ^{phox} }	No oxidative burst for bacterial killing	{ XL AR AR	Xp21 1q25 16q24
Chediak-Higashi syndrome	Defective intracellular transport protein (LYST)	Inability to lyse bacteria	AR	1q42
Leukocyte-adhesion defect	Defective integrin β 2 (CD18)	Leukocyte extravasation	AR	21q22

[†]AR = autosomal recessive; AD = autosomal dominant; XL = X linked; "Complex" indicates conditions for which precise genetic data are not available and that may involve several interacting loci.

Возможная роль дефицита аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы при SCID

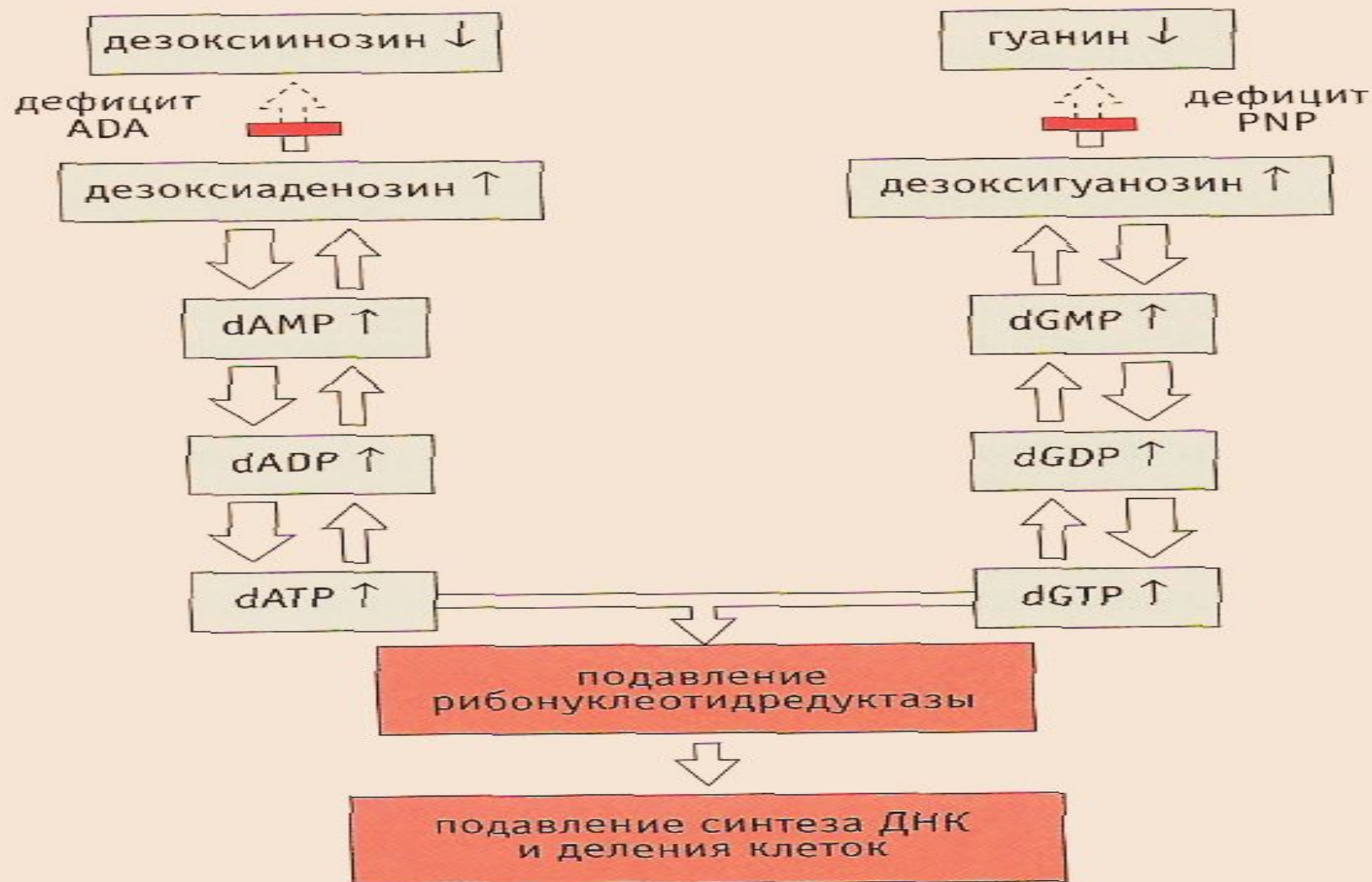
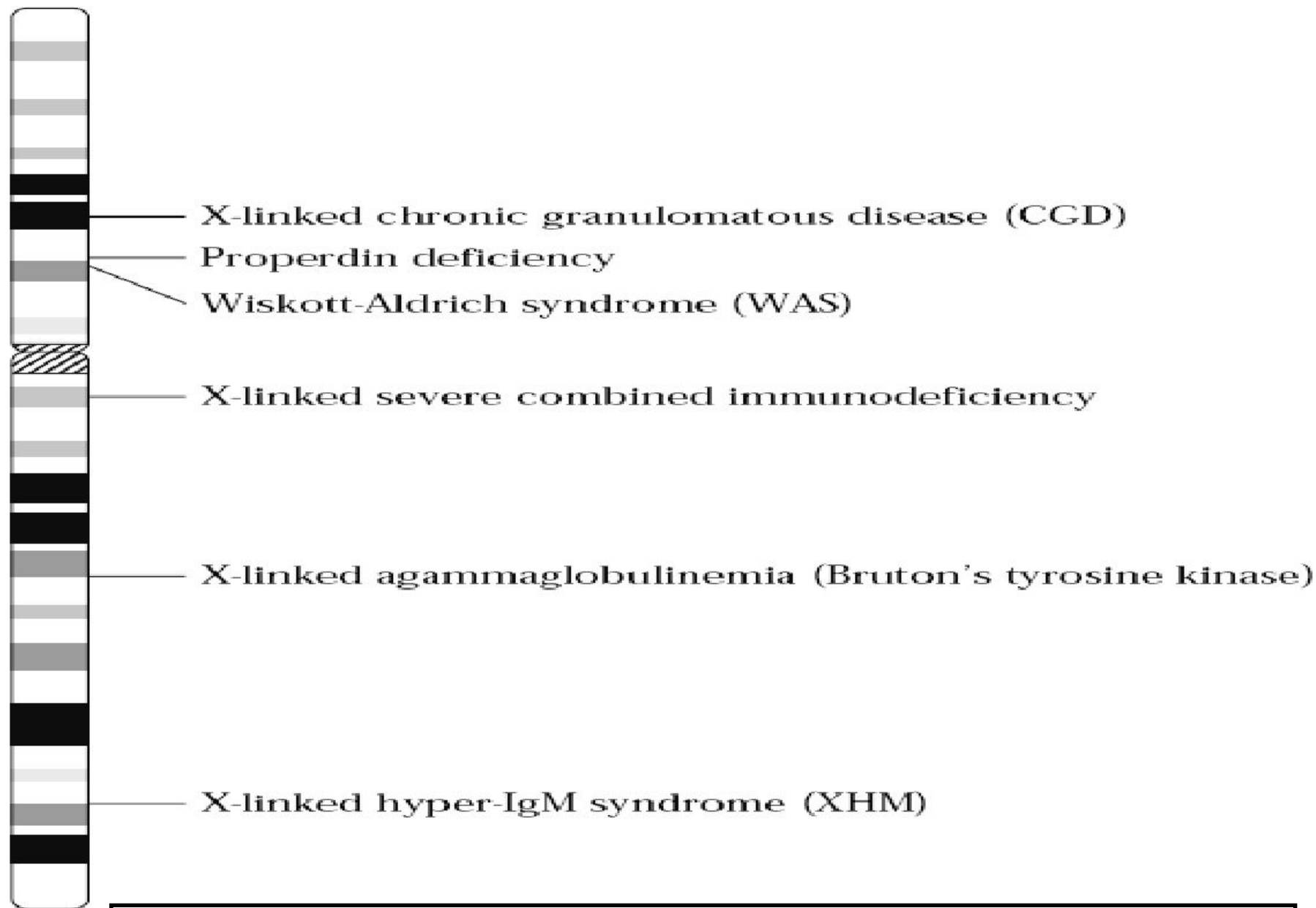


Рис. 16.9 Полагают, что дефицит ADA и PNP ведет к накоплению dATP и dGTP соответственно. Оба метаболита — сильные ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, существенной для синтеза ДНК.



Х-сцепленные иммунодефициты

X-linked recessive, carrier mother

Unaffected father



Carrier mother



■ Unaffected
□ Affected
■ Carrier



X-linked recessive, affected father

Affected father

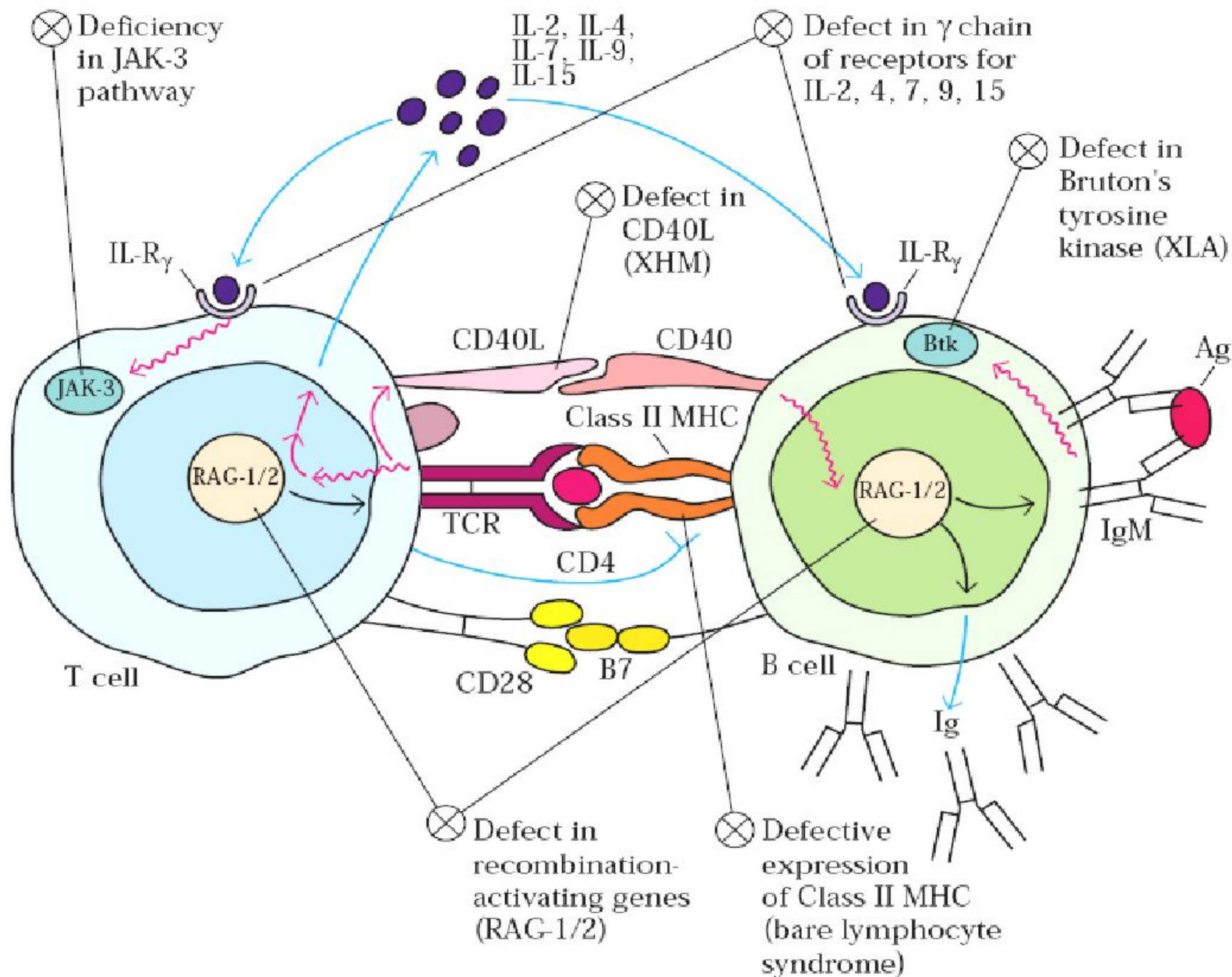


Unaffected mother



■ Unaffected
□ Affected
■ Carrier





ПРИОБРЕТЕННЫЕ (ВТОРИЧНЫЕ)
ИД

ЗАБОЛЕВАНИЯ И БОЛЕЗНЕННЫЕ
СОСТОЯНИЯ, КОТОРЫЕ РАЗВИВАЮТСЯ
НА ФОНЕ СФОРМИРОВАВШЕЙСЯ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ ПОРАЖАЮЩИХ
ВНУТРЕННИХ И ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- СПИД И ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ
- ИММУНОСУПРЕССИЯ: лекарственная (кортикостероиды, иммунодепрессанты и другие)
- НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ: белково-энергитическая, дефицит цинка, железа, селена, меди, кальция и другие.
- ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ
- ФАКТОРОВ
- АПОПТОГЕННЫЕ ИД. ДРУГИЕ ФАКТОРЫ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ИД

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.

2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

3. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И ГЕННАЯ
ДИАГНОСТИКА.

4. СЕМЕЙНЫЙ АНАЛИЗ.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИД

ПЕРВИЧНЫЕ ИД:

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

«Кто научится лечить ИД, научится лечить
рак»

Р.Р. ПЕТРОВ

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ИД

1. Элиминация «патологического» фактора.
2. Заместительная терапия (Ig терапия, микроэлементы, клетки и другие)
3. Иммуномодулирующая (иммунокорригирующая) терапия.
4. Противοинфекционная терапия.
5. Иммунореабилитация