

*Иммунопатология.*

*Первичные*

*иммунодефициты.*

***Иммунопатология*** – это нарушение функционирования иммунной системы, характеризующееся недостаточным или избыточным реагированием на эндо- и экзоантигены.

# КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- 1. Болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы –**  
иммунодефициты: первичные, вторичные.
- 2. Болезни, обусловленные избыточным реагированием иммунной системы:**  
аутоиммунные, аллергические.
- 3. Инфекции иммунной системы с непосредственной локализацией вируса в лимфоцитах:** ВИЧ-инфекция, мононуклеоз и др.
- 4. Опухоли иммунной системы:** лимфогранулематоз, лимфомы, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома.
- 5. Болезни иммунных комплексов**

## ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

– болезни обусловленные врожденными (первичными) или приобретенными (вторичными) расстройствами иммунной системы.

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- это болезни, при которых нарушения иммунных механизмов связаны с генетическими дефектами (пороками развития иммунной системы).

# Распространенность первичных ИДС

По данным ведущего иммунолога страны академика Р.В. Петрова средняя частота (включая дефекты комплемента и фагоцитоза) в разных странах составляет **2 на 1000 новорождённых**.

Считается, что

- **50-75%** общего количества больных с ПИД - дети с дефектом В-лимфоидной системы (наиболее часто селективный дефицит IgA, его распространение 1:200 – 1:1000; агаммаглобулинемия Брутона – 1:1 000 000),
- **5-10%** - Т-клеточного иммунитета,
- **а остальные** - имеют комбинированную иммунологическую недостаточность (частота 1:66 000).

# **Классификация первичных иммунодефицитов по механизмам развития (генетическому дефекту).**

**БЛОК 1** - отсутствуют стволовые клетки.

**БЛОК 2** - полное выключение клеточного иммунитета.

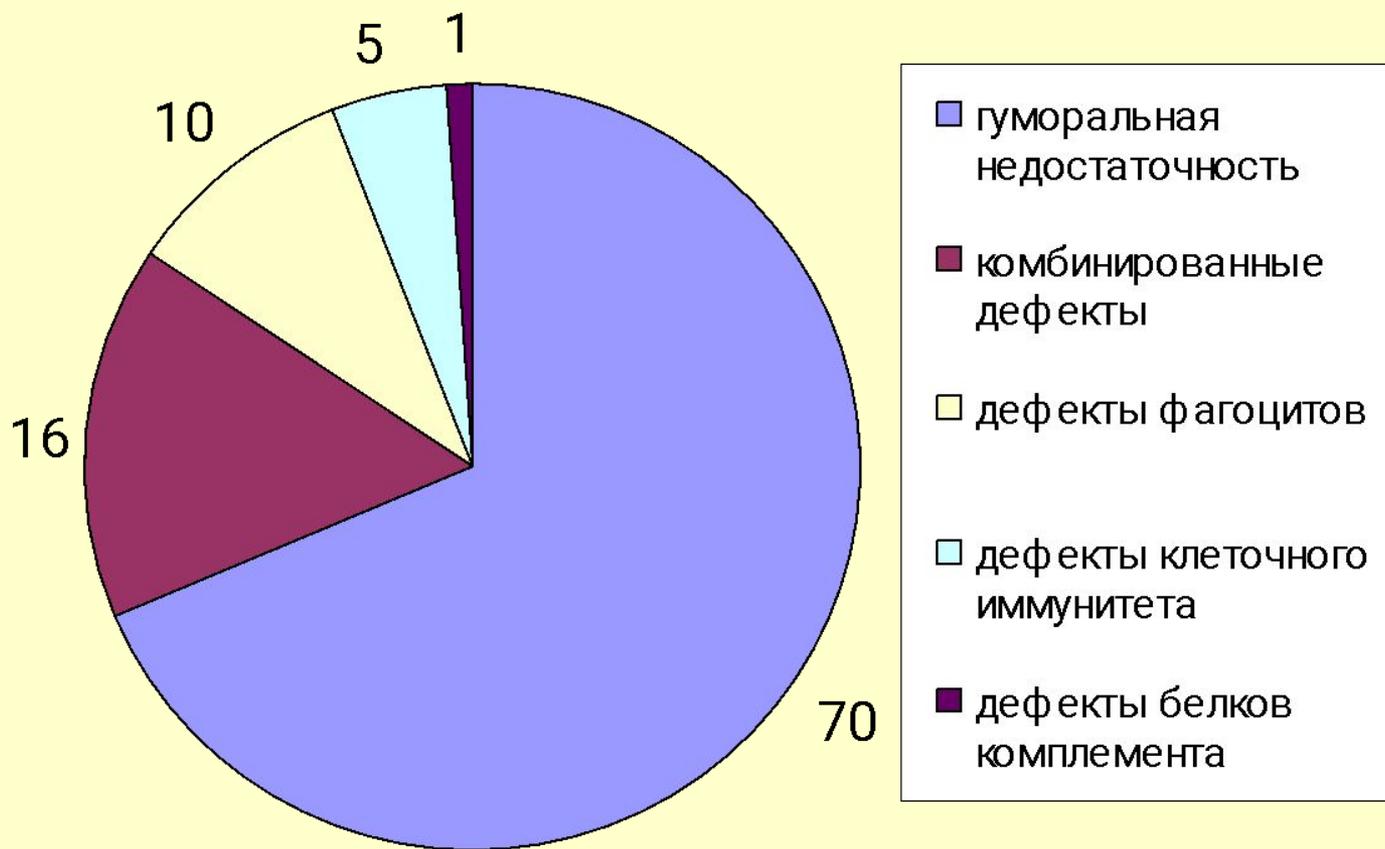
**БЛОК 3** - “молчит” гуморальный иммунитет.

**БЛОК 4** - снижено число плазмоцитов, синтезирующих Ig G.

**БЛОК 5** - уменьшено число плазмоцитов, синтезирующих Ig A.

**БЛОК 6** - нарушены процессы созревания и миграции Т-лимфоцитов из тимуса в кровь и периферические лимфоидные органы.

# ЧАСТОТА ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



# Болезнь Брутона

(агаммаглобулинемия,  
X-сцепленная  
инфантильная, врожденная  
агаммаглобулинемия)

- вариант первичного  
гуморального  
иммунодефицита, вызванный  
мутациями в гене,  
кодирующем тирокиназу

Брутона

- Заболевание характеризуется нарушением созревания В-лимфоцитов и почти полным отсутствием плазмочитов и иммуноглобулинов.

# История изучения заболевания

- **Впервые был описан в 1952 году американским педиатром Огденом Брутоном.**

Он сообщил о 8-летнем мальчике, страдавшем различными инфекционными заболеваниями: с 4-летнего возраста **14 раз** болел пневмонией, перенёс отиты, синуситы, сепсис, менингиты.

При исследовании в сыворотке крови не обнаружили антител.

- Молекулярный механизм заболевания был открыт в 1993 году, две группы учёных продемонстрировали, что

**X-сцепленная агаммаглобулинемия** является следствием мутаций в гене *нерецепторной тирозинкиназы*, которая впоследствии получила название **тирозинкиназы Брутона**.

# Дефицит гуморального звена иммунитета.

## Агамма (гипогамма) глобулинемия (болезнь Брутона)

- Отсутствие зрелых В-клеток (мутация гена цитоплазматической тирозинкиназы, участвующего в созревании В-лимфоцитов)
- Низкий уровень иммуноглобулинов
- Проявляется с 7 – 8 месяцев

### Клиника:

- Рецидивирующие гнойные инфекции придаточных пазух носа, среднего уха, кожи;
- Пневмония – 40% аллергические реакции на а/б, атопические дерматиты, экзема, аллергический бронхит, бронхиальная астма, т.к. снижается Ig E
- Менингит.

При общем осмотре: гладкие миндалины, мелкие лимфоузлы, нет адекватного ответа на инфекцию, уменьшена селезёнка

### Иммунограмма:

- Низкий уровень иммуноглобулинов всех классов
- Отсутствие зрелых В-клеток в периферической крови
- Сохранная функция Т-лимфоцитов

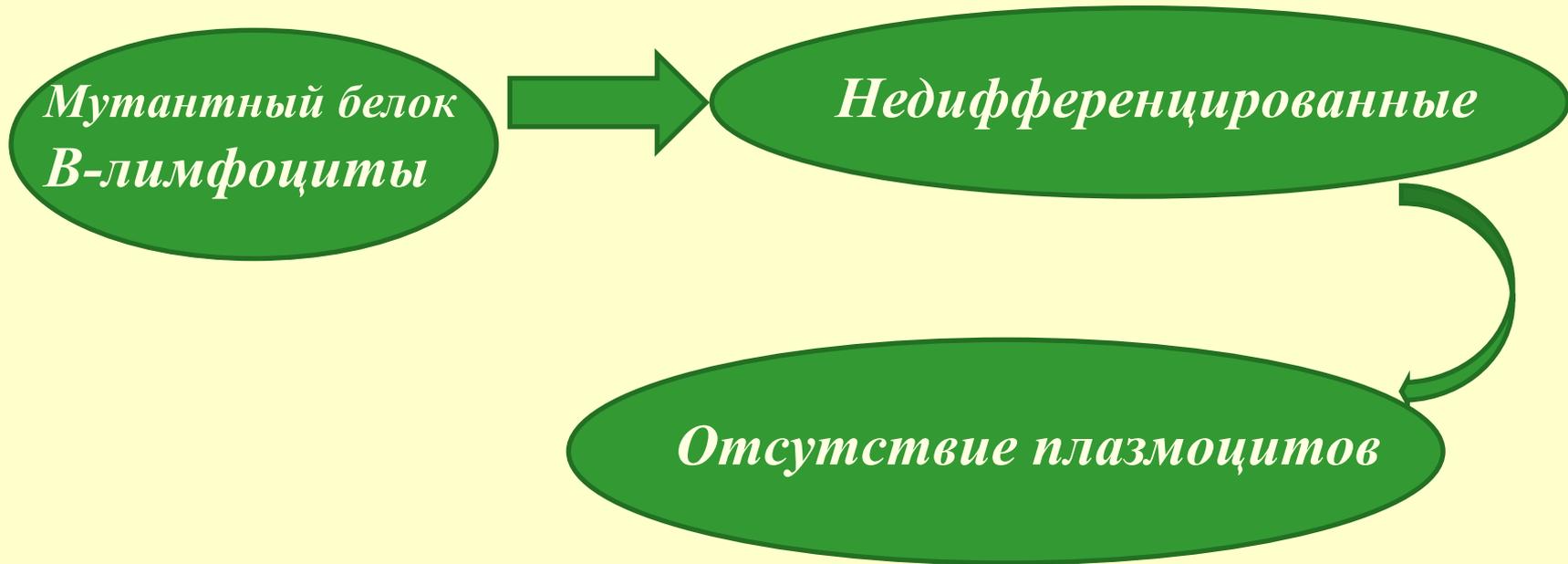
## Этиология

- Мутантный белок — тирозинкиназа Брутона.
- Мутантный ген ВТК картирован на Xq21.3—22.2.

## Наследование

- Наследуется по X-сцепленному рецессивному типу: признаки заболевания выявляются только у мальчиков

# Патогенез



Ретикулоэндотелиальные и лимфоидные органы, в которых эти клетки пролиферируются, дифференцируются и хранятся, развиты плохо. Селезенка, миндалины, аденоиды, кишечник и периферические лимфоузлы, могут быть уменьшены в размере или вообще отсутствовать.

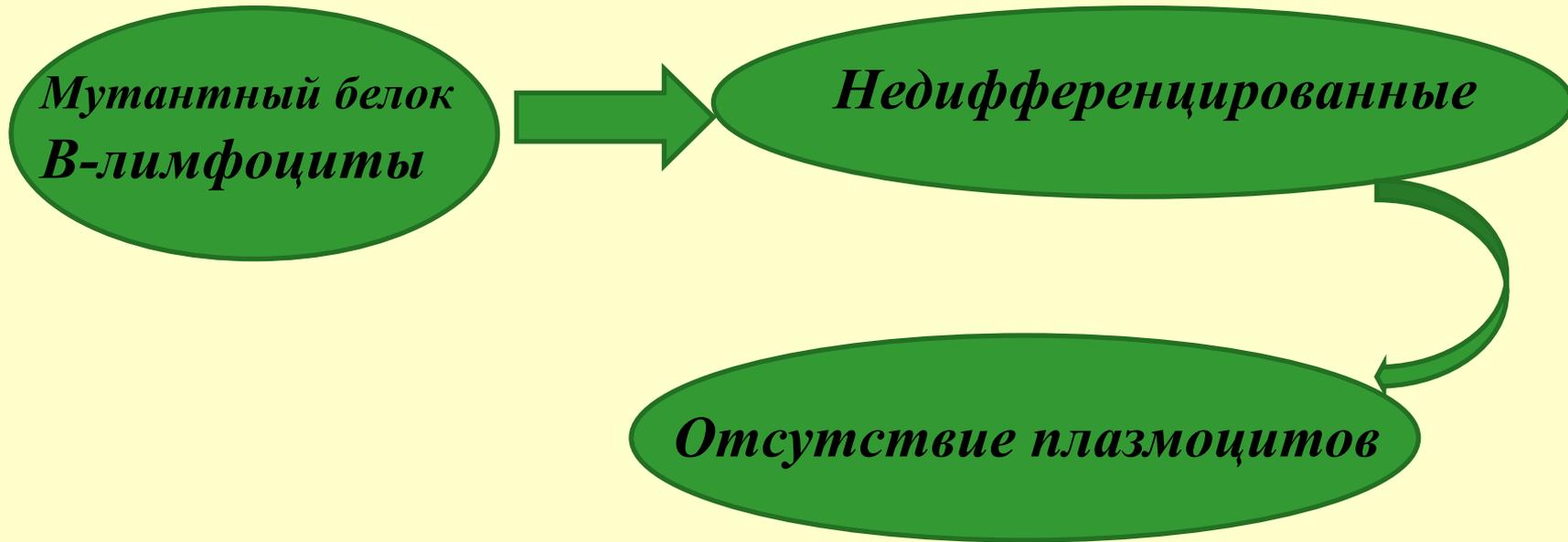
Мутации в каждой из области гена могут привести к этой болезни.

Самым распространенным генетическим событием является **миссенс мутация**.

- Тем не менее, тяжесть заболевания не может быть предсказана с помощью конкретных мутаций. Примерно одна треть точечных мутаций влияет на CGG сайты, которые, как правило содержат код для остатков **аргинина**.

**Аргинин** является необходимым для пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.

# Патогенез



*Ретикулоэндотелиальные и лимфоидные органы, в которых эти клетки пролиферируются, дифференцируются и хранятся, развиты плохо. Селезенка, миндалины, аденоиды, кишечник и периферические лимфоузлы, могут быть уменьшены в размере или вообще отсутствовать.*

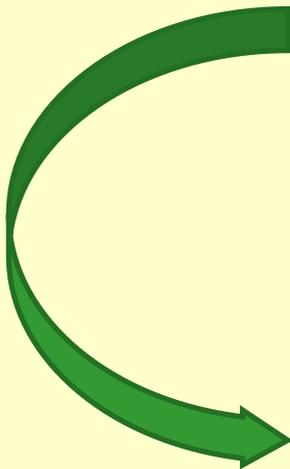
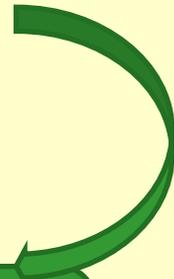
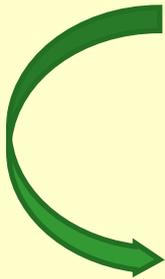
Миссенс мутация

Усечение белка

Критические остатки в цитоплазме

Влияние на CGG сайты (содержат код для остатков аргинина)

Данный важный белок является необходимым для пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов



# Клинические проявления

- Самым частым проявлением является увеличение восприимчивости к **инкапсулированным гнойным бактериям**, к таким как гемофильные инфекции, и некоторые виды *Pseudomonas*.

Кожные инфекции у пациентов с болезнью в основном вызываются стрептококками группы А и стафилококками, они могут проявляться в виде импетиго, целлюлита, абсцессов, или фурункулов.

- Симптомы начинают проявляться с **4-6 месяцев** по мере того, как в крови ребенка снижается количество антител, переданных ему от матери.



- **Другие инфекции**, которые обычно присутствуют при этой болезни, включают энтеровирусные инфекции, сепсис, менингит и бактериальный понос.
- Пациенты также могут иметь **аутоиммунные заболевания, тромбоцитопении, нейтропении, гемолитические анемии и ревматоидный артрит**.

- **Воспалительные заболевания кишечника** могут быть очень трудно контролируемые и они часто способствуют развитию хронической потери веса и недоеданию.
- **Диарея** является общей и вызывается *Giardia* или *Campylobacter* видами.
- **Постоянные энтеровирусные инфекции** очень редко приводят к смертельному энцефалиту или синдрому дерматомиозит-менингоэнцефалит.
- В дополнение к неврологическим изменениям, клинические проявления этого синдрома включают **отеки и эритематозную сыпь** на коже над разгибательными суставами

- **Младенцы мужского пола могут быть физически меньше, чем младенцы мужского пола без болезни из-за замедленного роста и развития от рецидивизирующих инфекций.**



- При осмотре лимфатические узлы, миндалины, а также другие лимфоидные ткани могут быть очень маленькими или вообще могут отсутствовать.

## **Другие проявления агаммаглобулинемии:**

- **отсутствие реакции со стороны лимфатической системы в острый период заболеваний;**
- **бронхоэктазия – расширение бронхов, сопровождающееся приступами астмы.**

# Принципы лечения.

- Введение **иммуноглобулина** является основным методом контроля болезни. Типичные дозы – 400-600 мг/кг/мес должны назначаться каждые 3-4 недели. Дозы и интервалы могут быть скорректированы на основе отдельных клинических реакций.
- Терапия должна начинаться в возрасте 10-12 недель.
- Терапия с применением IgG должна начинаться с минимального уровня 500-800 мг/дл.

- **Цефтриаксон** может быть использован для лечения хронических инфекций, пневмонии, или сепсиса. Если это возможно, врачи должны получить культуры для выяснения чувствительности антибиотиков, так многие организмы уже сейчас проявляют устойчивость к многим антибиотикам. Инфекции стрептококка, в частности, могут потребовать цефтриаксона, цефотаксима или ванкомицина.
- **Бронхорасширители, стероидные ингаляторы**, а также регулярные исследования функций легких (по крайней мере 3-4 раза в год) могут быть необходимой частью терапии в дополнение к антибиотикам.
- **Хронические дерматологические проявления атопического дерматита и экземы** контролируются ежедневным увлажнением кожи специальными лосьонами и стероидами.