

# ИММУНОДЕФИЦИТЫ

```
graph TD; A[ИММУНОДЕФИЦИТЫ] --> B[Врожденные, которые обусловлены генетическими дефектами организма]; A --> C[Приобретенные вследствие воздействия облучения, цитостатиков, токсинов и компонентов патогенов, угнетающих иммунитет];
```

**Врожденные,**  
которые обусловлены  
генетическими дефектами  
организма

**Приобретенные**  
вследствие воздействия  
облучения, цитостатиков,  
токсинов и компонентов  
патогенов, угнетающих  
иммунитет

# СУПЕРАНТИГЕНЫ

взаимодействуя с определенными  $V\beta$  и молекулами МНС класса II вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов

**Бактериальные** - SEB, SEA, TSST - Токсины, ассоциированные с пищевыми отравлениями. Индуцируя неспецифическую активацию Т-клеток и массивный выброс цитокинов, вызывают синдром токсического шока и угнетают специфический иммунитет к патогену

TSST - Toxic Shock Syndrome Toxin  
SEA - Staphylococcal enterotoxin A  
SEB - Staphylococcal enterotoxin B  
MMTV - Mouse Mammary Tumour Virus  
mls - mixed lymphocyte stimulation

**Вирусные** - MMTV - вирусы рака молочной железы у мышей. Кодированные ими суперантигены стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, чтобы вирус смог их инфицировать и попасть в эпителий молочной железы. Длительная экспрессия инфекционного вируса ведет к делеции Т-клеток с определенными  $V\beta$ . Экспрессия провирусов (mls) приводит к устойчивости к инфицированию некоторыми формами вируса.

# Антигенная вариабельность позволяет патогенам обойти иммунитет

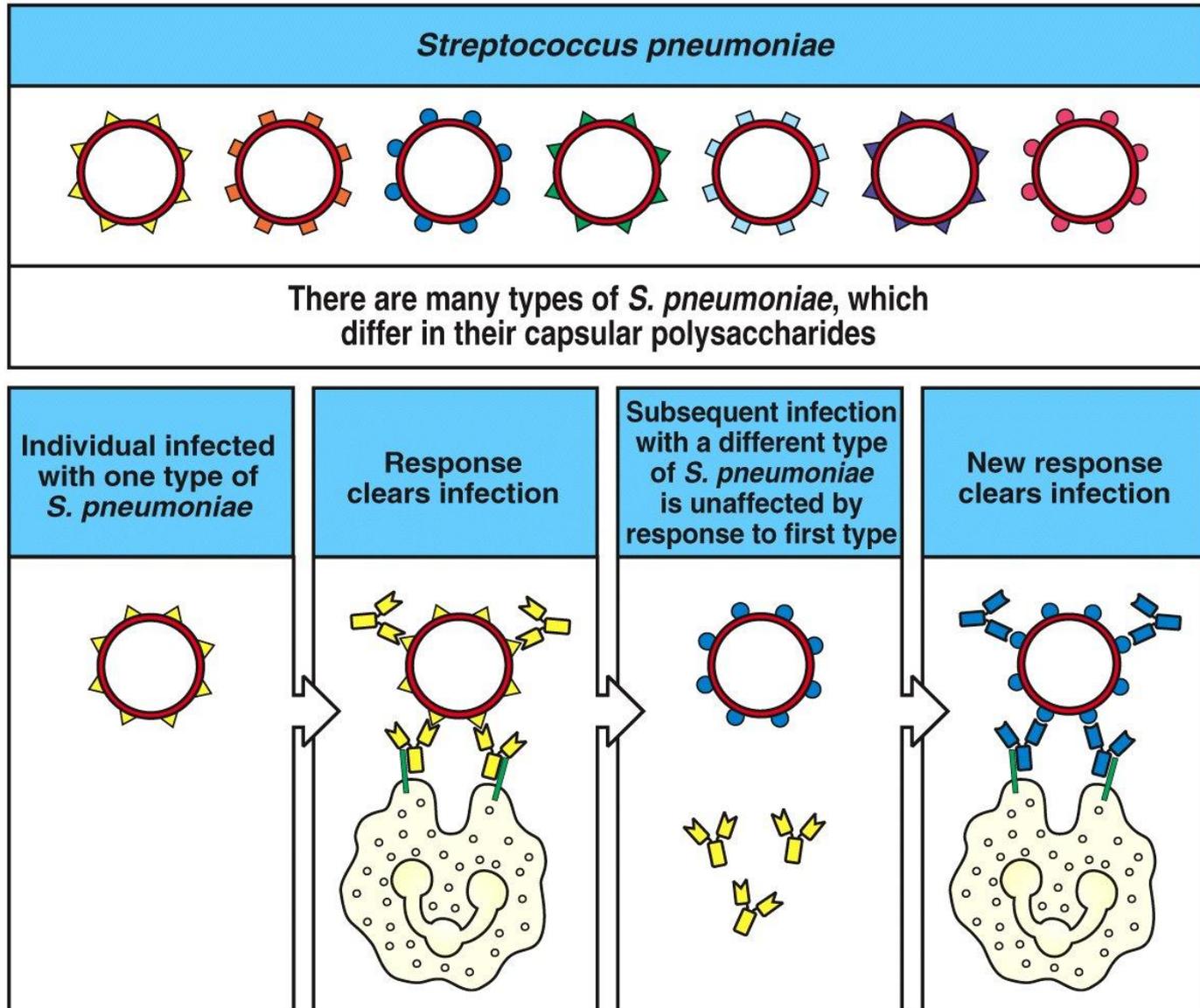
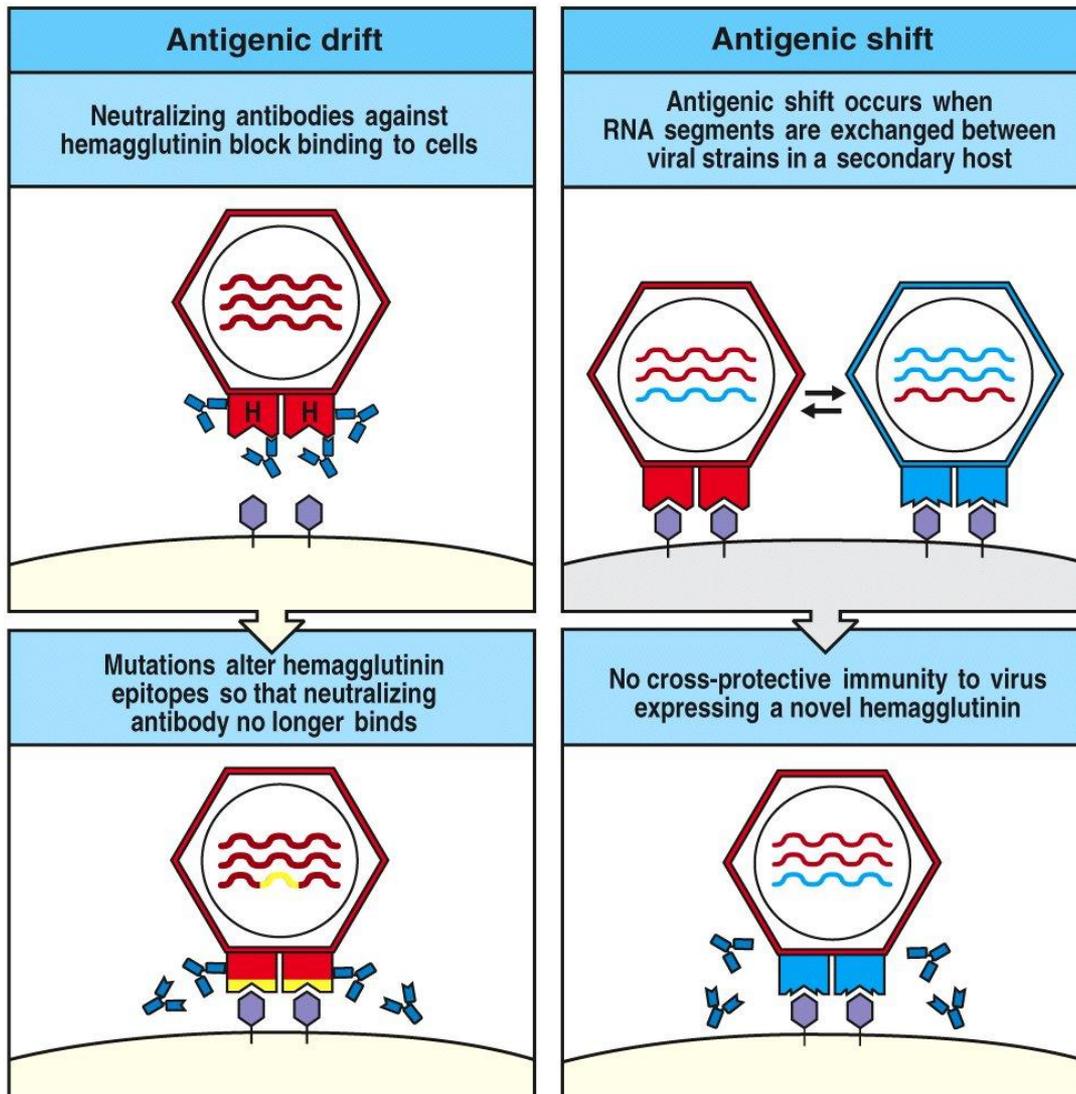


Figure 11-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

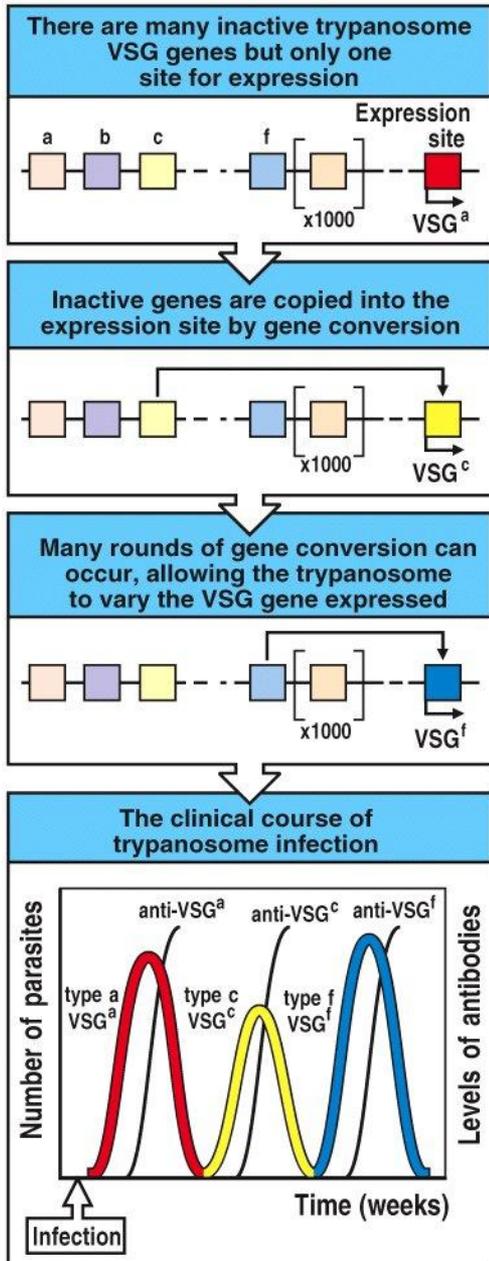
# Два типа изменений, приводящих к повторному инфицированию вирусом гриппа



Относительно  
легкое  
излечение

Полное отсут-  
ствие иммуни-  
тета, пандемии

Figure 11-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

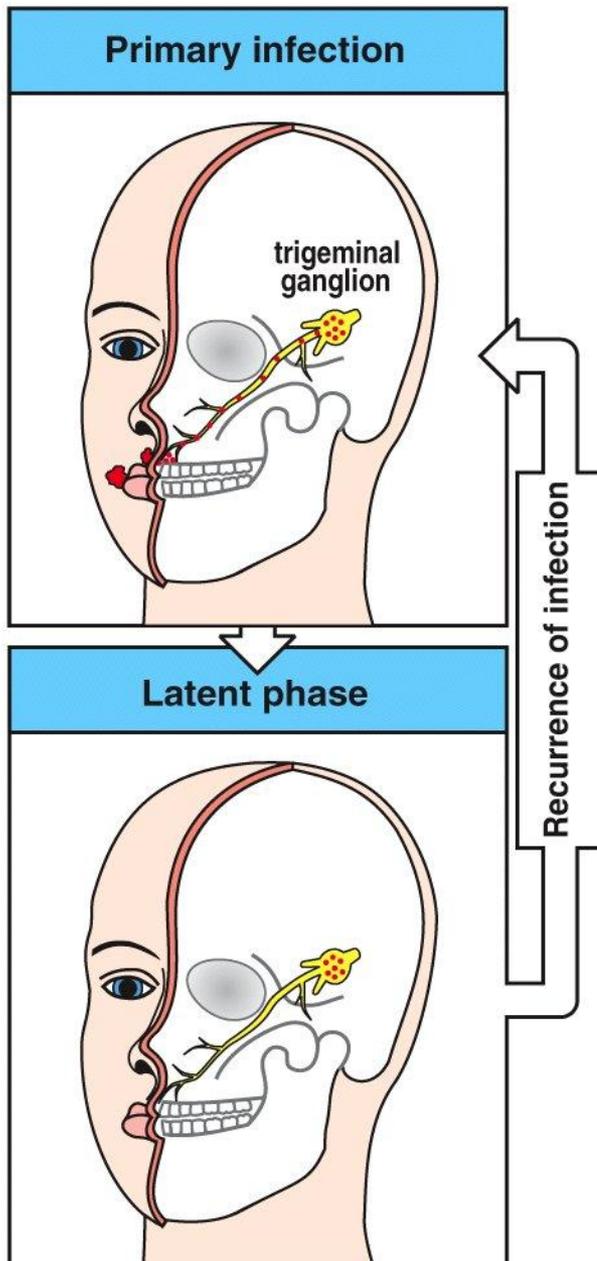


Третий механизм антигенной вариации - программированная реаранжировка ДНК патогена: у африканской трипаномы около 1000 генов кодируют вариант-специфический гликопротеин, лишь один из которых экспрессируется в данный момент. Реаранжировки генов ведут к появлению новых вариантов и рецидивам заболевания.

Figure 11-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## «Original antigenic sin» - первородный антигенный грех

Феномен, в котором начавшийся иммунный ответ на антигенный эпитоп подавляет ответ на сходный антигенный эпитоп, что создает период неотвечаемости на сходные антигены, например, мутантные варианты вируса.



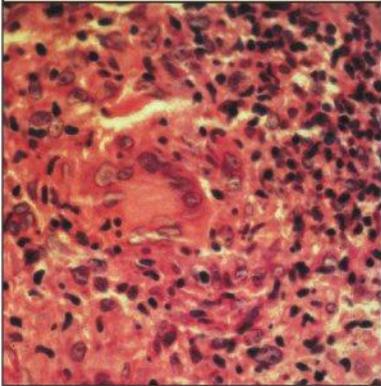
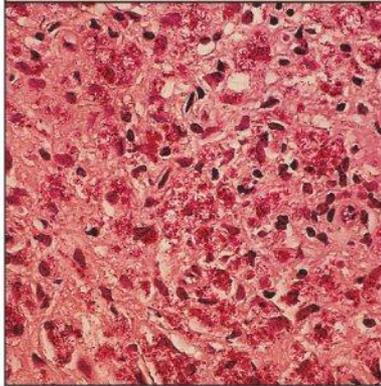
Ответ на вирус простого герпеса легко устраняет его из первичного сайта инфицирования - кожи, но остаточная инфекция персистирует в сенсорных нейронах, например, в ганглии тройничного нерва, аксоны которого иннервируют губы. Когда вирус реактивируется, кожа в иннервируемой области реинфицируется вирусом из ганглия и образуются язвочки. Этот процесс может повторяться много раз.

Figure 11-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Viral strategy	Specific mechanism	Result	Virus examples
Inhibition of humoral immunity	Virally encoded Fc receptor	Blocks effector functions of antibodies bound to infected cells	Herpes simplex Cytomegalovirus
	Virally encoded complement receptor	Blocks complement-mediated effector pathways	Herpes simplex
	Virally encoded complement control protein	Inhibits complement activation by infected cell	Vaccinia
Inhibition of inflammatory response	Virally encoded chemokine receptor homolog, eg, $\beta$ -chemokine receptor	Sensitizes infected cells to effects of $\beta$ -chemokine; advantage to virus unknown	Cytomegalovirus
	Virally encoded soluble cytokine receptor, eg, IL-1 receptor homolog, TNF receptor homolog, interferon- $\gamma$ receptor homolog	Blocks effects of cytokines by inhibiting their interaction with host receptors	Vaccinia Rabbit myxoma virus
	Viral inhibition of adhesion molecule expression, eg, LFA-3 ICAM-1	Blocks adhesion of lymphocytes to infected cells	Epstein-Barr virus
	Protection from NF $\kappa$ B activation by short sequences that mimic TLRs	Blocks inflammatory responses elicited by IL-1 or bacterial pathogens	Vaccinia
	Inhibition of MHC class I expression	Impairs recognition of infected cells by cytotoxic T cells	Herpes simplex Cytomegalovirus
Blocking of antigen processing and presentation	Inhibition of peptide transport by TAP	Blocks peptide association with MHC class I	Herpes simplex
	Virally encoded cytokine homolog of IL-10	Inhibits T <sub>H</sub> 1 lymphocytes Reduces interferon- $\gamma$ production	Epstein-Barr virus

Механизмы преодоления нормальных иммунных функций вирусами семейств герпеса и оспы.

Figure 11-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Infection with <i>Mycobacterium leprae</i> can result in different clinical forms of leprosy	
There are two polar forms, tuberculoid and lepromatous leprosy, but several intermediate forms also exist	
Tuberculoid leprosy	Lepromatous leprosy
	
Organisms present at low to undetectable levels	Organisms show florid growth in macrophages
Low infectivity	High infectivity
Granulomas and local inflammation. Peripheral nerve damage	Disseminated infection. Bone, cartilage, and diffuse nerve damage
Normal serum immunoglobulin levels	Hypergammaglobulinemia
Normal T-cell responsiveness. Specific response to <i>M. leprae</i> antigens	Low or absent T-cell responsiveness. No response to <i>M. leprae</i> antigens

Т-клеточные и макрофагальные функции в ответе на *Mycobacterium leprae* сильно различаются при двух формах проказы - туберкулоидной и лепроматозной.

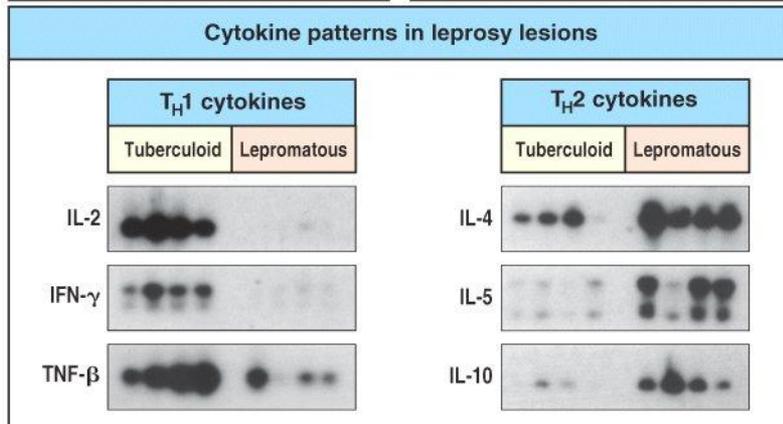


Figure 11-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Оценка иммунного статуса организма

Evaluation of the cellular components of the human immune system			
	B cells	T cells	Phagocytes
Normal numbers (x10 <sup>9</sup> per liter of blood)	Approximately 0.3	Total 1.0–2.5 CD4 0.5–1.6 CD8 0.3–0.9	Monocytes 0.15–0.60 Polymorphonuclear leukocytes Neutrophils 3.00–5.50 Eosinophils 0.05–0.25 Basophils 0.02
Measurement of function <i>in vivo</i>	Serum Ig levels Specific antibody levels	Skin test	—
Measurement of function <i>in vitro</i>	Induced antibody production in response to pokeweed mitogen	T-cell proliferation in response to phytohemagglutinin or to tetanus toxoid	Phagocytosis Nitro blue tetrazolium uptake Intracellular killing of bacteria
Specific defects	See Fig. 11.8	See Fig. 11.8	See Fig. 11.8

Evaluation of the humoral component of the human immune system					
	Immunoglobulins				Complement
Component	IgG	IgM	IgA	IgE	
Normal levels in adults	600–1400 mgdl <sup>-1</sup>	40–345 mgdl <sup>-1</sup>	60–380 mgdl <sup>-1</sup>	0–200 IU ml <sup>-1</sup>	CH <sub>50</sub> of 125–300 IU ml <sup>-1</sup>

Figure 11-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Severe combined immune deficiency	ADA deficiency	No T or B cells	General
	PNP deficiency	No T or B cells	General
	X-linked <i>scid</i> , $\gamma_c$ chain deficiency	No T cells	General
	Autosomal <i>scid</i> DNA repair defect	No T or B cells	General
DiGeorge's syndrome	Thymic aplasia	Variable numbers of T and B cells	General
MHC class I deficiency	TAP mutations	No CD8 T cells	Chronic lung and skin inflammation
MHC class II deficiency	Lack of expression of MHC class II	No CD4 T cells	General

Figure 11-8 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Phagocyte deficiencies	Many different	Loss of phagocyte function	Extracellular bacteria and fungi
Complement deficiencies	Many different	Loss of specific complement components	Extracellular bacteria especially <i>Neisseria</i> spp.
Natural killer (NK) cell defect	Unknown	Loss of NK function	Herpes viruses
X-linked lymphoproliferative syndrome	SH2D1A mutant	Inability to control B cell growth	EBV-driven B cell tumors
Ataxia telangiectasia	Gene with PI 3-kinase homology	T cells reduced	Respiratory infections
Bloom's syndrome	Defective DNA helicase	T cells reduced Reduced antibody levels	Respiratory infections

Figure 11-8 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Wiskott-Aldrich syndrome	X-linked; defective WASP gene	Defective anti-polysaccharide antibody and impaired T-cell activation responses	Encapsulated extracellular bacteria
X-linked agammaglobulinemia	Loss of Btk tyrosine kinase	No B cells	Extracellular bacteria, viruses
X-linked hyper IgM syndrome	Defective CD40 ligand	No isotype switching	Extracellular bacteria <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Common variable immunodeficiency	Unknown; MHC-linked	Defective IgA and IgG production	Extracellular bacteria
Selective IgA	Unknown; MHC-linked	No IgA synthesis	Respiratory infections

Figure 11-8 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Первичные иммунодефициты человека. Специфический генетический дефект, его последствия для иммунной системы и чувствительность к болезни.  
 ADA - аденозиндезаминаза  
 PNP - пурипнуклеотидфосфорилаза  
 TAP - транспортеры, асс. с процессингом  
 WASP - протеин Вискотта-Олдрича  
 EBV - вирус Эпштейна-Барра  
 NK - естественные киллеры

Иммуноэлектрофорез позволяет выявить отсутствие некоторых изотипов иммуноглобулинов в сыворотке пациента с X-связанной агаммаглобулинемией (XLA)

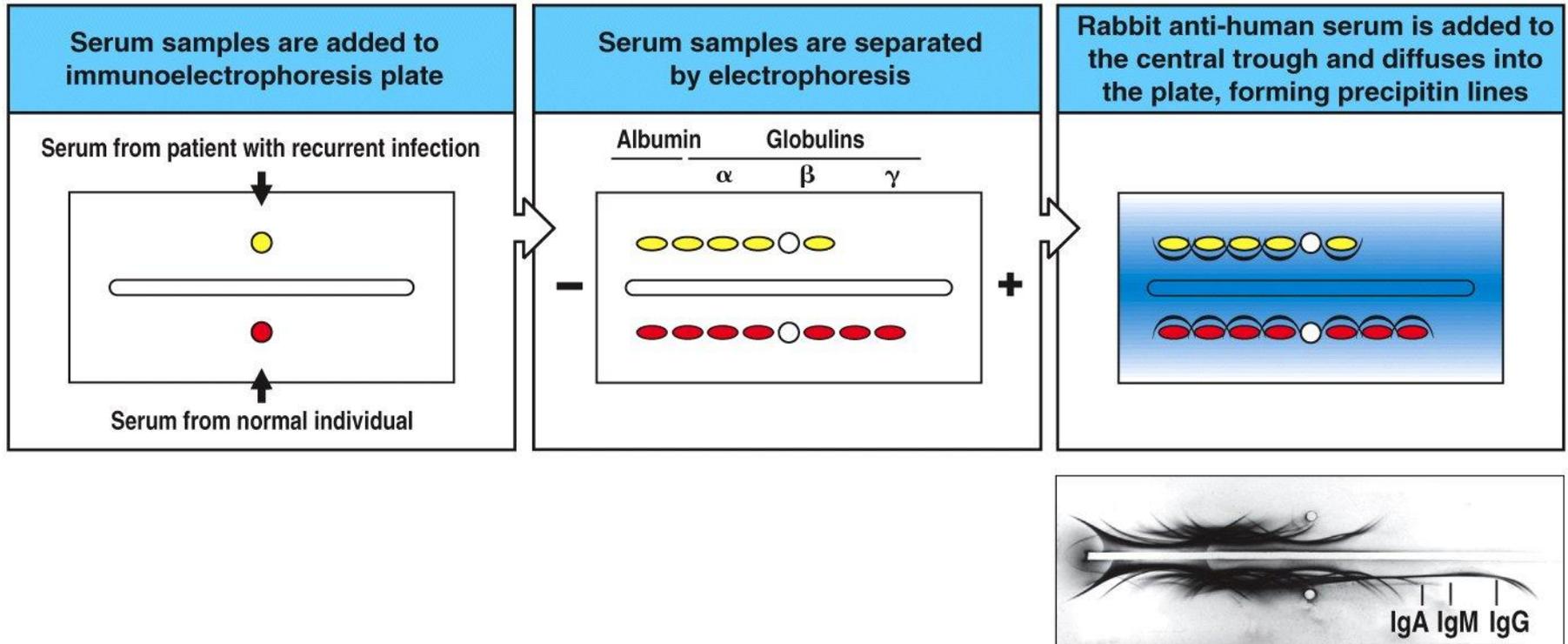
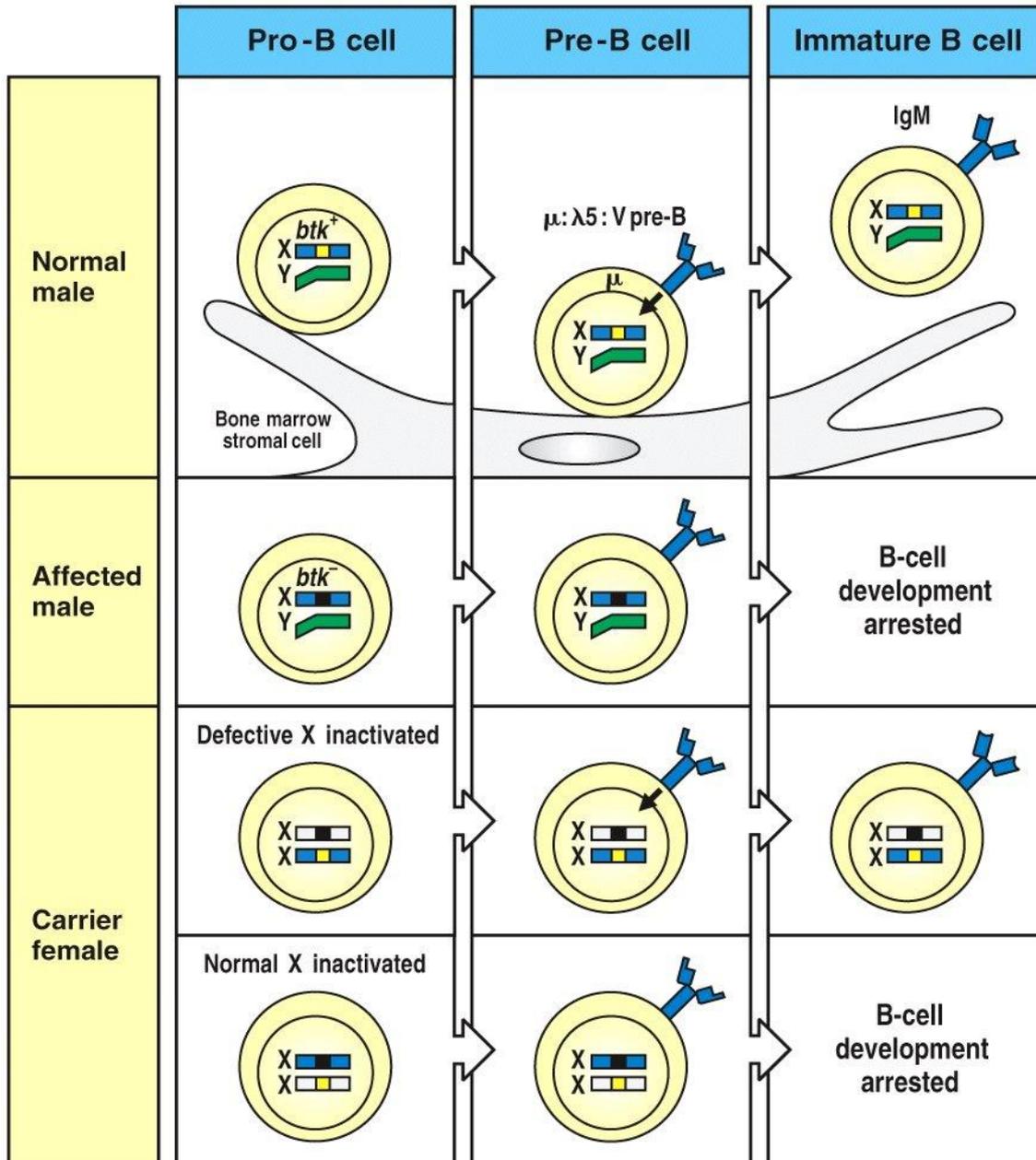


Figure 11-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Продукт гена *btk* важен для развития В-лимфоцитов.

При развитии XLA протеин-тирозинкиназа *btk*, кодируемая в X-хромосоме, является дефектной. Вследствие этого отсутствует сигнал через *btk*, включающий дальнейшее развитие В-лимфоцитов, хотя рецептор для антигена присутствует на поверхности клетки.

Figure 11-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Уровни иммуноглобулинов у новорожденных детей не снижаются до 6-месячного возраста, пока присутствуют иммуноглобулины матери

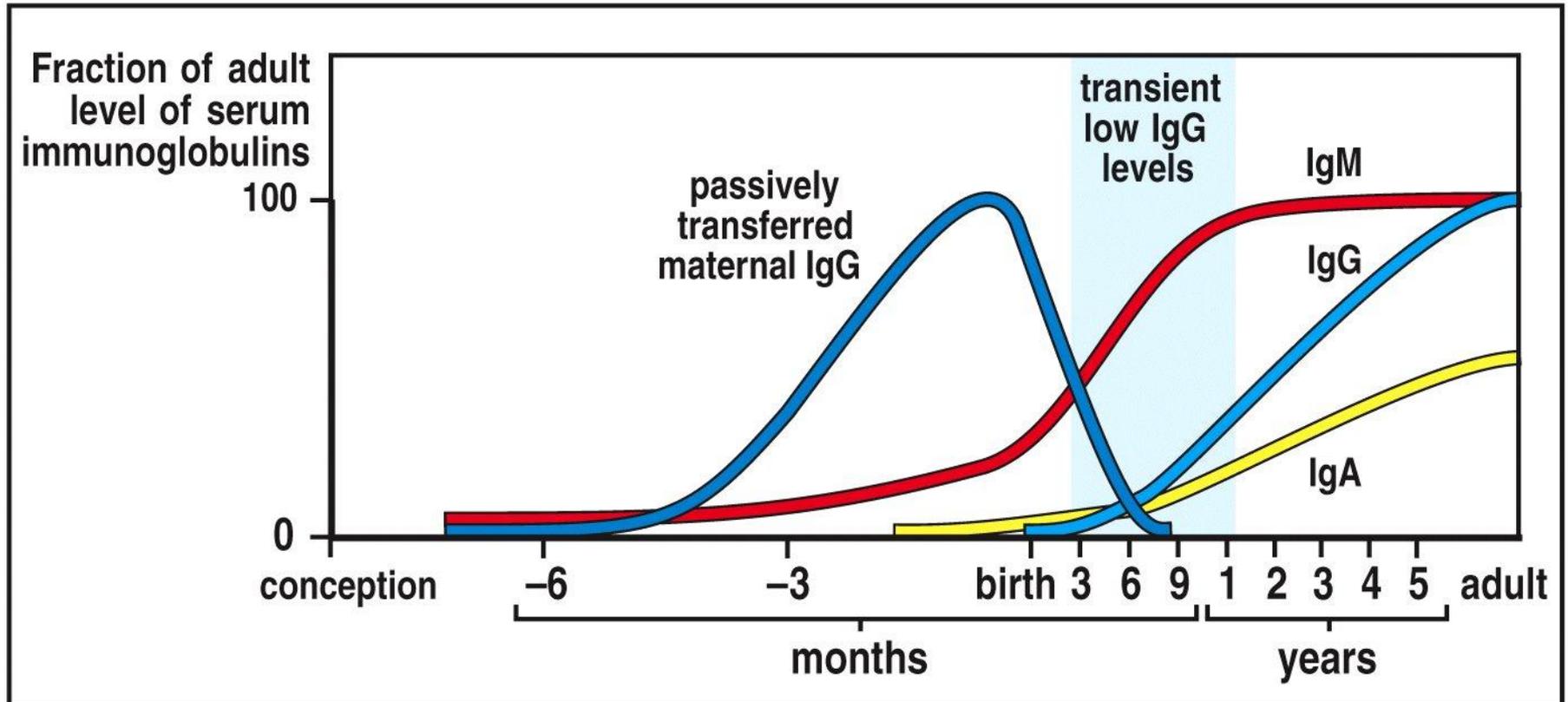
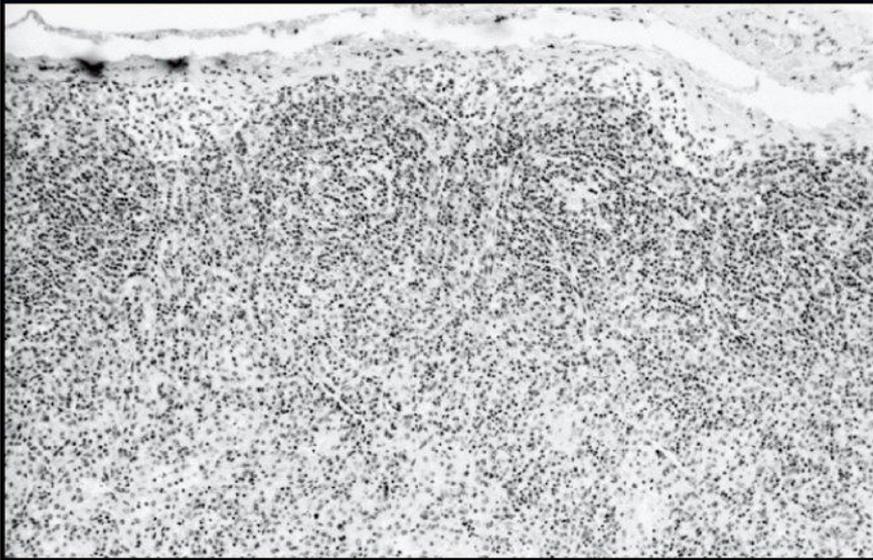


Figure 11-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

У пациентов с X-ассоциированной гиперглобулинемией М. лимфатические ткани лишены герминальных центров, формирование которых зависит от Т-клеток. Активация В-лимфоцитов Т-клетками требуется как для переключения изотипов антител, так и для формирования герминальных центров

**Lymph node from patient with hyper-IgM syndrome (no germinal centers)**



**Normal lymph node with germinal centers**



Figure 11-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Дефекты системы комплемента связаны с чувствительностью к некоторым инфекциям и накоплением иммунных комплексов

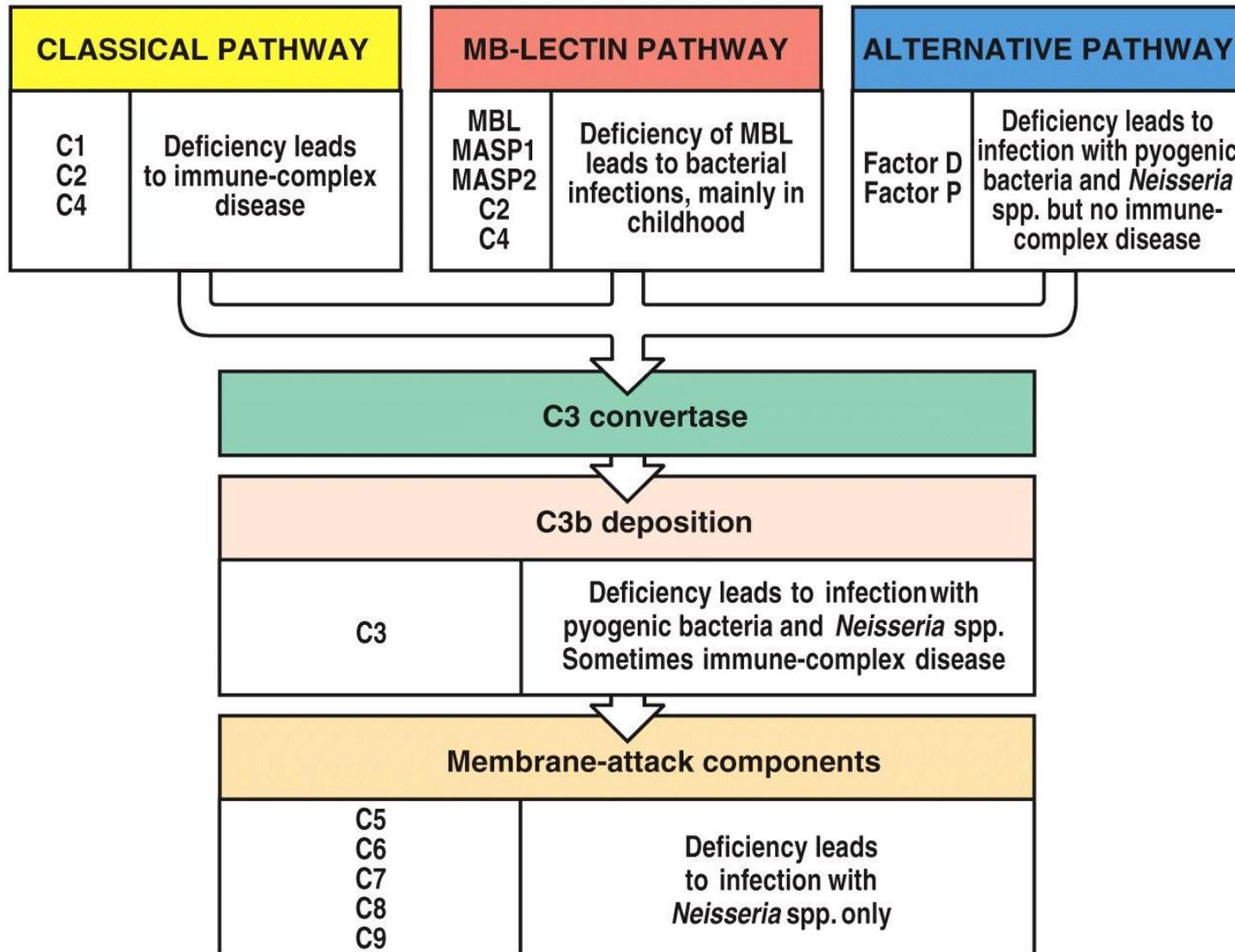


Figure 11-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Дефекты в фагоцитирующих клетках связаны с персистенцией бактериальных инфекций

Type of defect/name of syndrome	Associated infections or other diseases
Congenital neutropenias (e.g., elastase 2 deficiency)	Widespread pyogenic bacterial infections
Leukocyte adhesion deficiency	Widespread pyogenic bacterial infections
TLR signaling defects (e.g., MyD88 or IRAK4)	Severe cold pyogenic bacterial infections
Chronic granulomatous disease	Intracellular and extracellular infection, granulomas
G6PD deficiency	Defective respiratory burst, chronic infection
Myeloperoxidase deficiency	Defective intracellular killing, chronic infection
Chediak–Higashi syndrome	Intracellular and extracellular infection, granulomas

G6PD - Glucose-6-phosphate dehydrogenase

## Экспрессия TLR-2 позволяет макрофагам эффективно отвечать на микобактерии

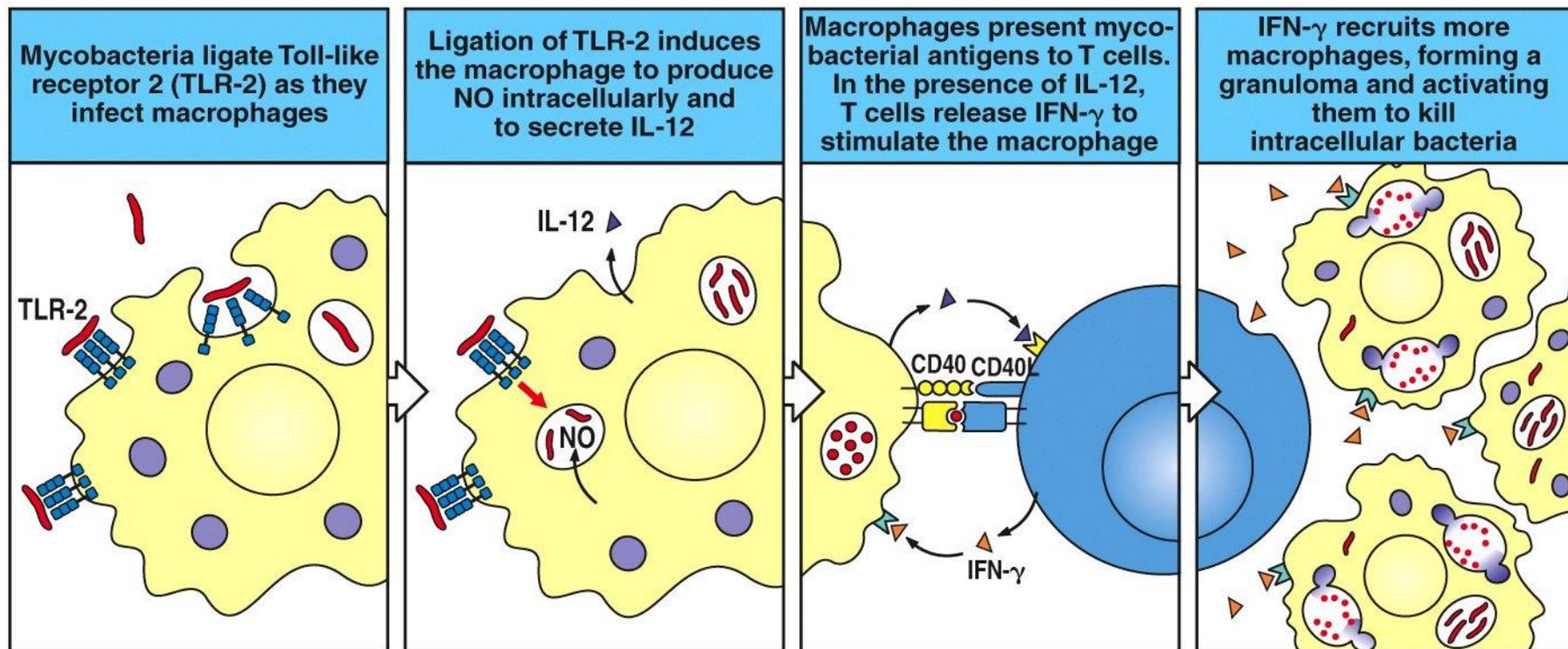


Figure 11-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Для восстановления иммунных функций пересадкой костного мозга необходимо, чтобы донор и реципиент совпадали хотя бы по некоторым молекулам МНС

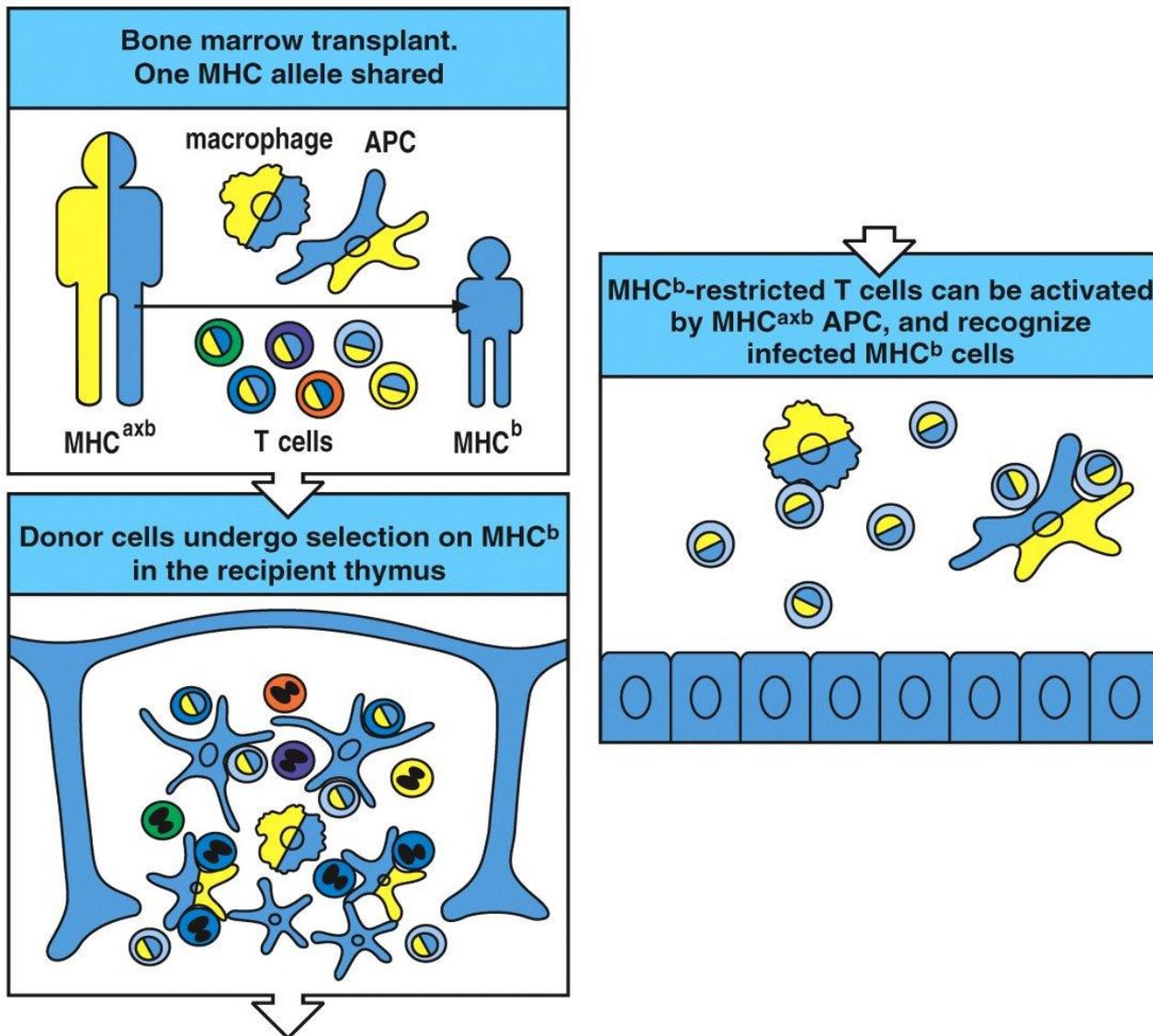


Figure 11-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Реакции трансплантат против хозяина и хозяин против трансплантата являются двумя главными проблемами на пути успешной пересадки костного мозга

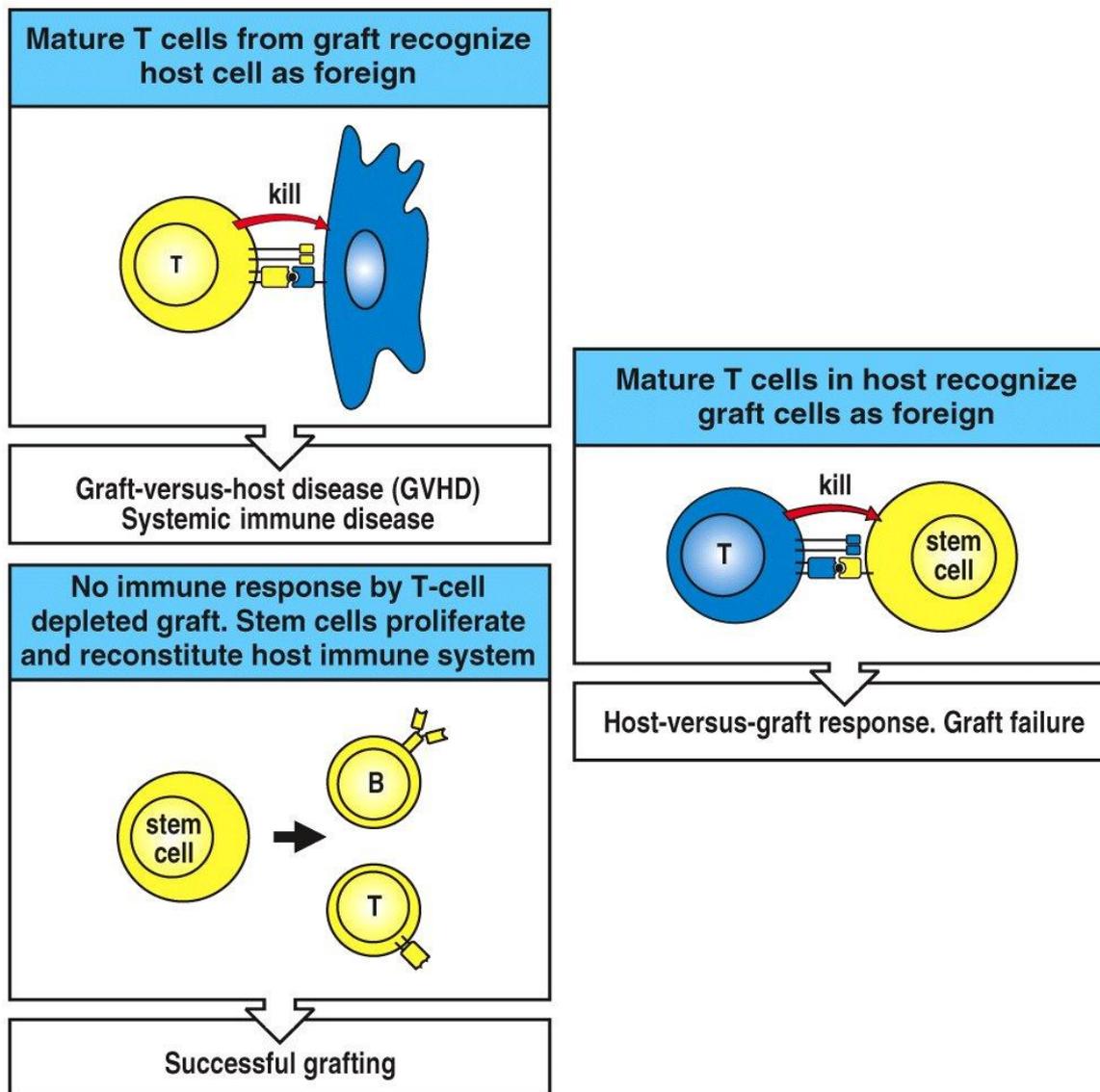
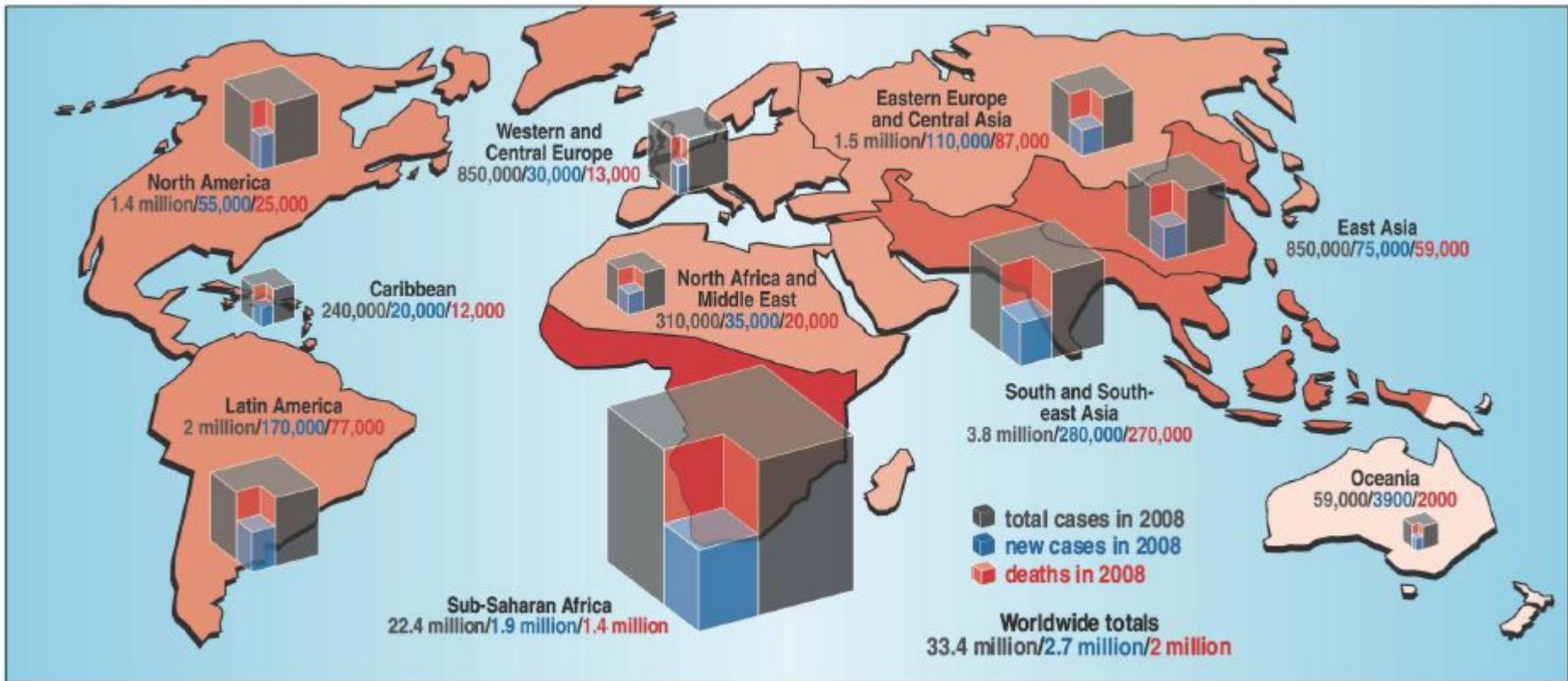


Figure 11-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Распространение инфекции ВИЧ по всем континентам



# Большинство HIV-инфицированных пациентов заболевает СПИДом

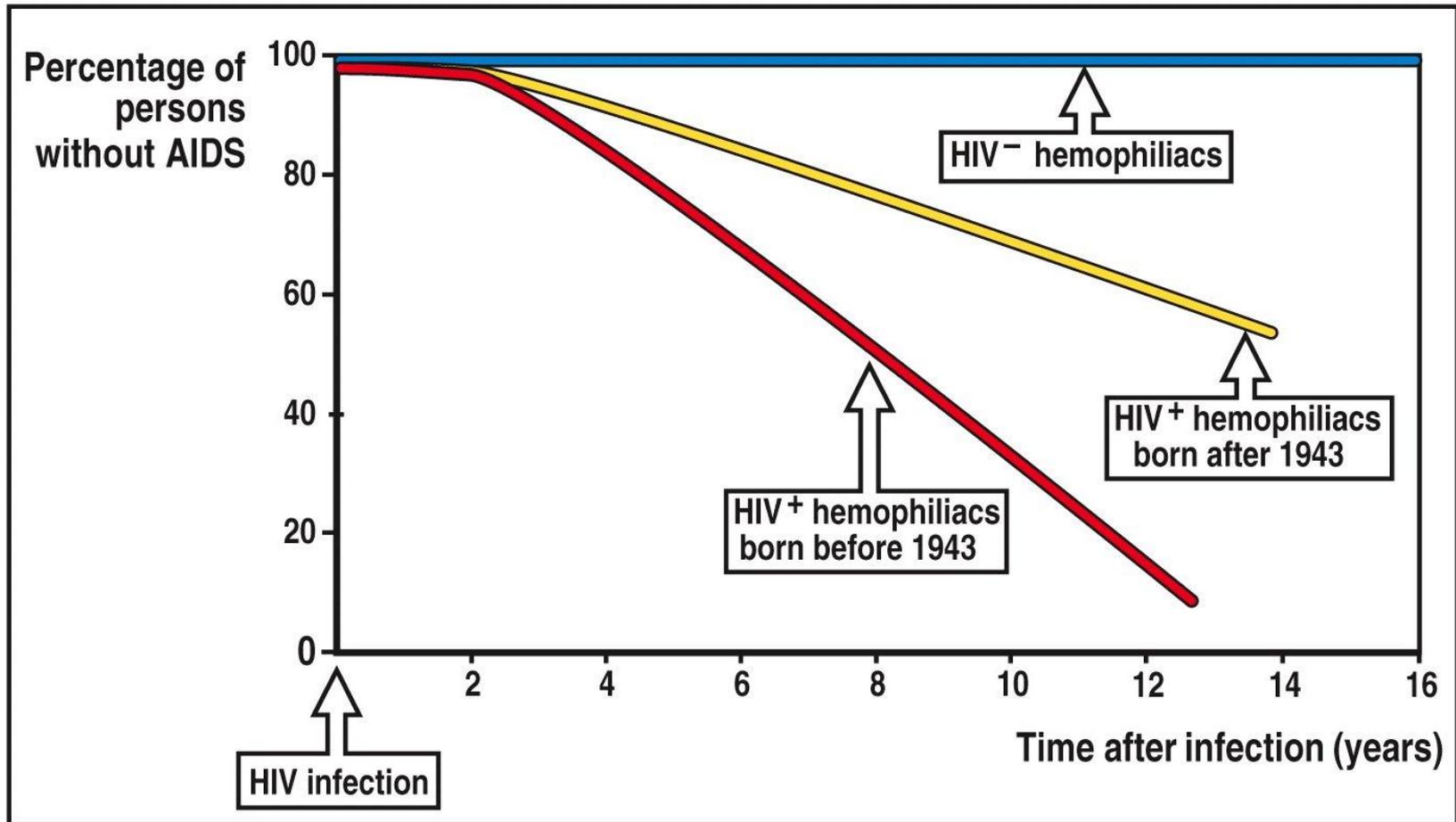


Figure 11-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

1943 г. - P. Beeson published the classic description of transfusion-transmitted hepatitis.

Существует группа инфицированных HIV пациентов, у которых СПИД не развивается благодаря дефекту в корцепторе вируса CCR5. HLA-B57 и HLA-B27 коррелируют с лучшим прогнозом болезни, HLA-B35 и гомозиготность по HLA класса I - с более быстрым ее развитием.

Обычный курс развития инфекции HIV без лечения. Оппортунистические инфекции и другие симптомы становятся выраженными при падении уровня содержания Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> в крови ниже 500 клеток на микролитр.

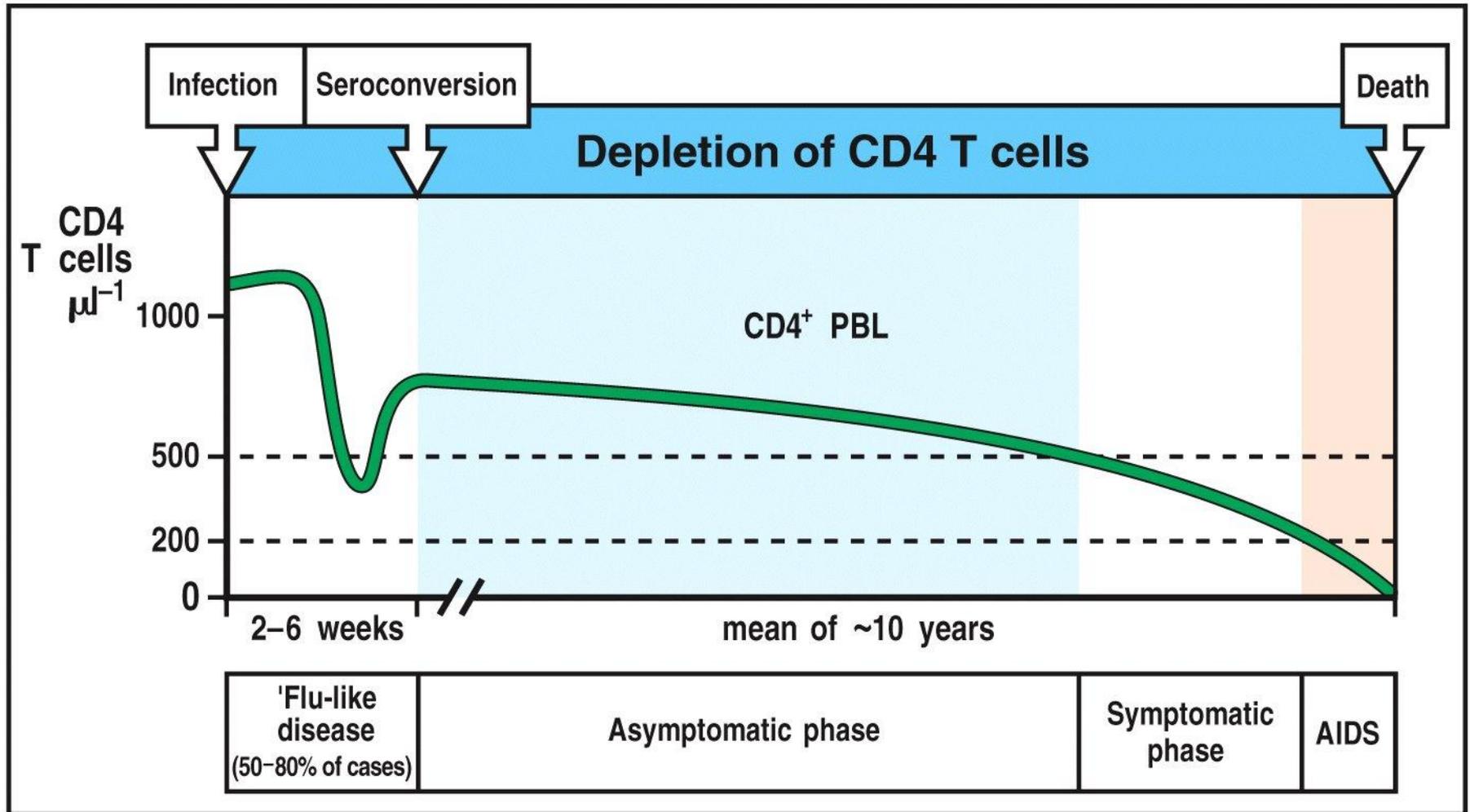


Figure 11-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HIV является ретровирусом, который инфицирует Т-клетки CD4<sup>+</sup>, дендритные клетки и макрофаги. CCR5 дендритных клеток и макрофагов и CXCR4 активированных Т-клеток являются главными корецепторами вируса.

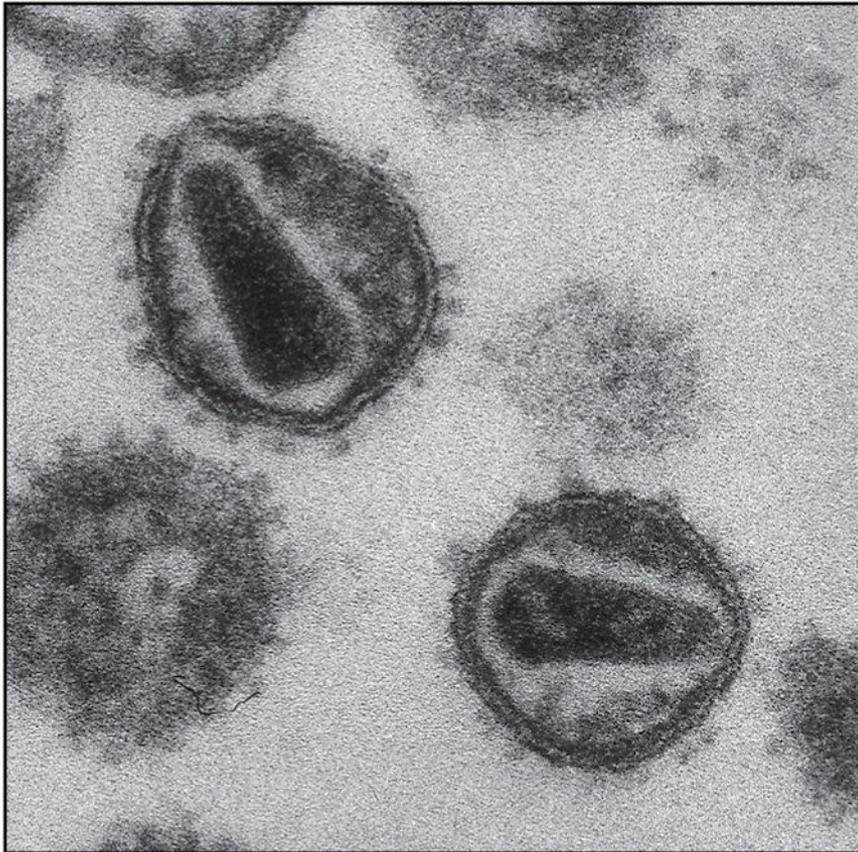
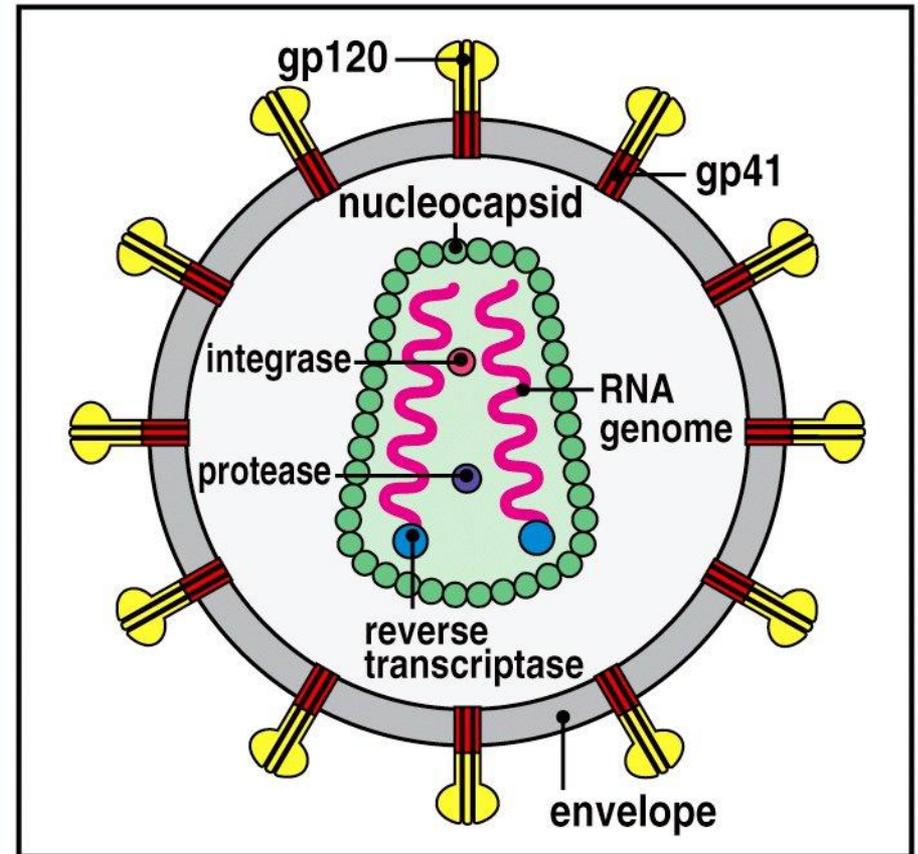


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Существуют макрофаготропные (R5) и лимфоцитотропные (X4) варианты вируса. Вирусы R5 распространяются посредством сексуальных контактов и доминируют у новоинфицированных пациентов.

Дендритные клетки инициируют развитие инфекции, транспортируя вирус с поверхностей слизистых оболочек к лимфоидной ткани. Это происходит в результате связывания gp120 вируса с DC-SIGN дендритной клетки

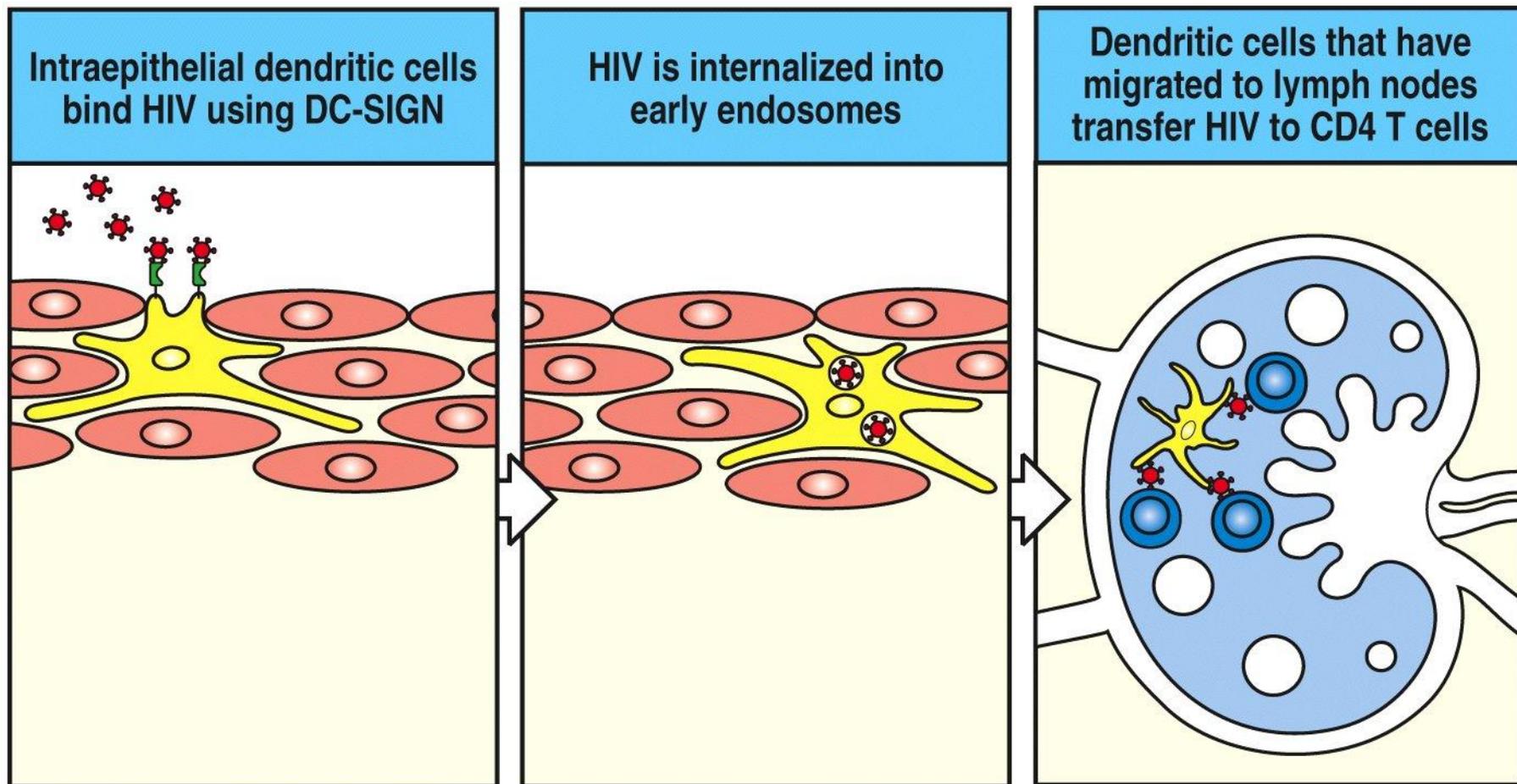


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Инфицирование Т-клеток HIV.

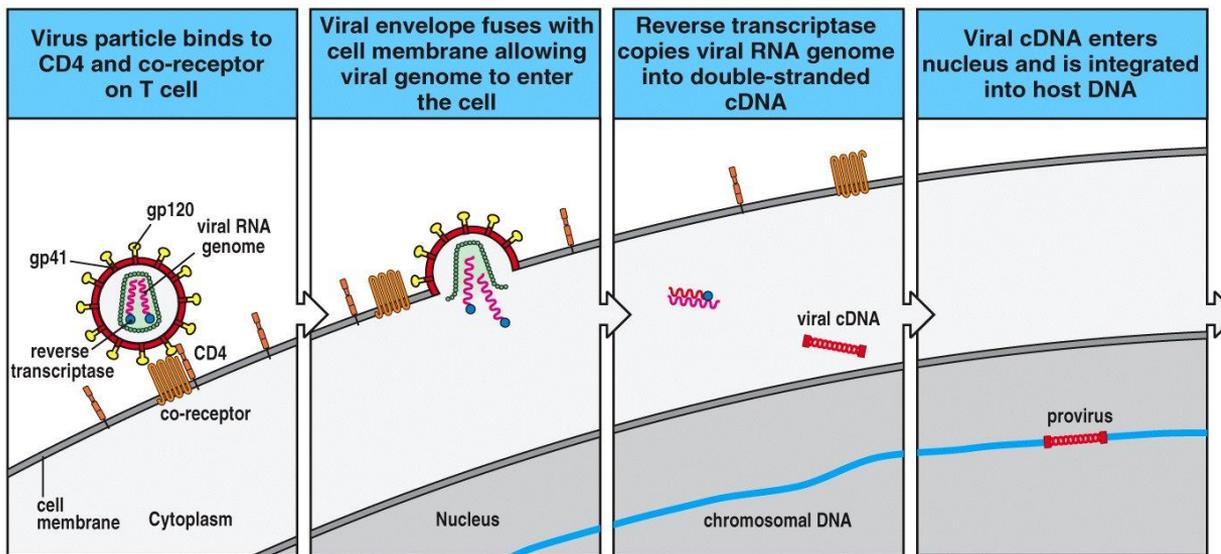
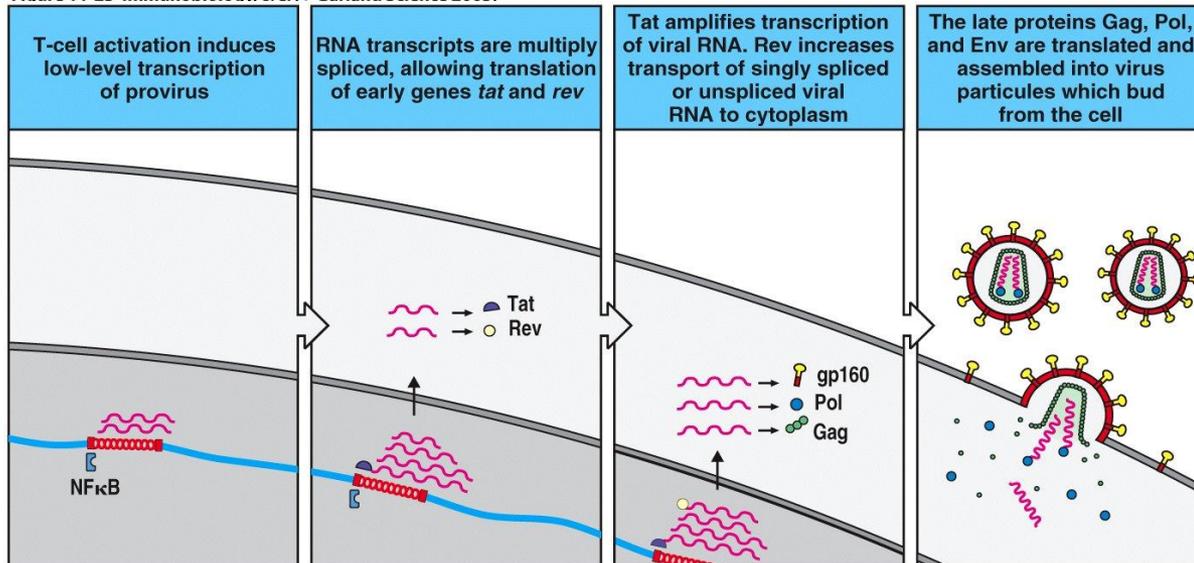


Figure 11-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Репликация вируса требует активированного состояния Т-клетки, т.к. использует NFκB

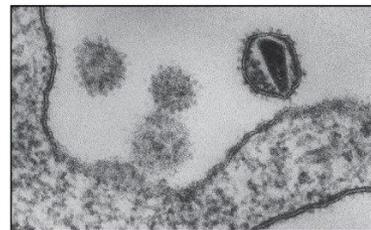


Figure 11-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Снижение количества циркулирующего вируса в результате лечения комбинацией ингибиторов протеаз и обратной транскриптазы. Вирус быстро исчезает из циркуляции в течение фазы 1, медленно освобождается из инфицированных клеток в течение фазы 2 и может длительно сохраняться в клетках памяти и др. резервуарах в течение фазы 3.

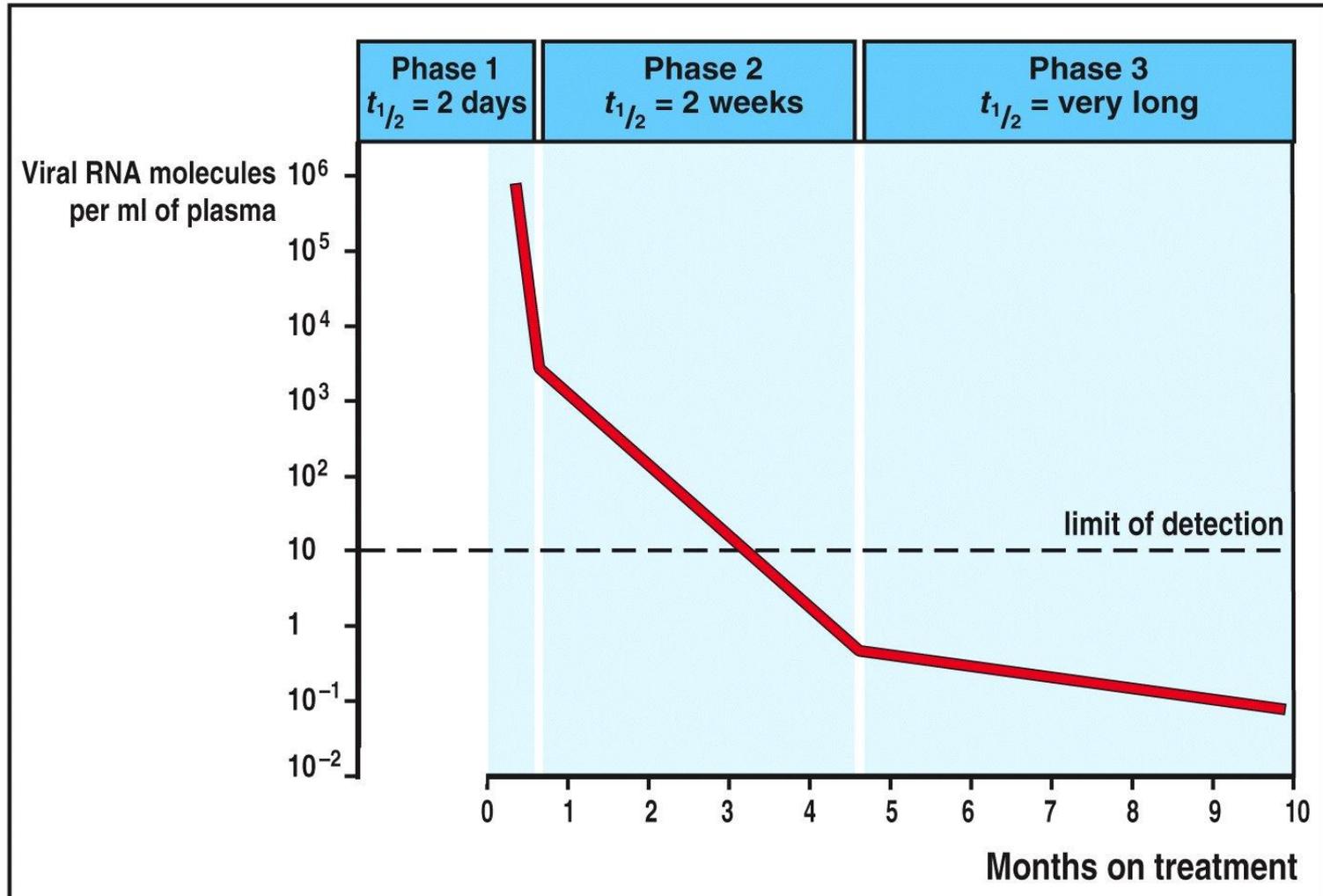


Figure 11-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HIV накапливает много мутаций в течение курса инфекции у отдельного индивидуума и поэтому лечение сопровождается увеличением числа вариантов, устойчивых к воздействию лекарственного препарата.

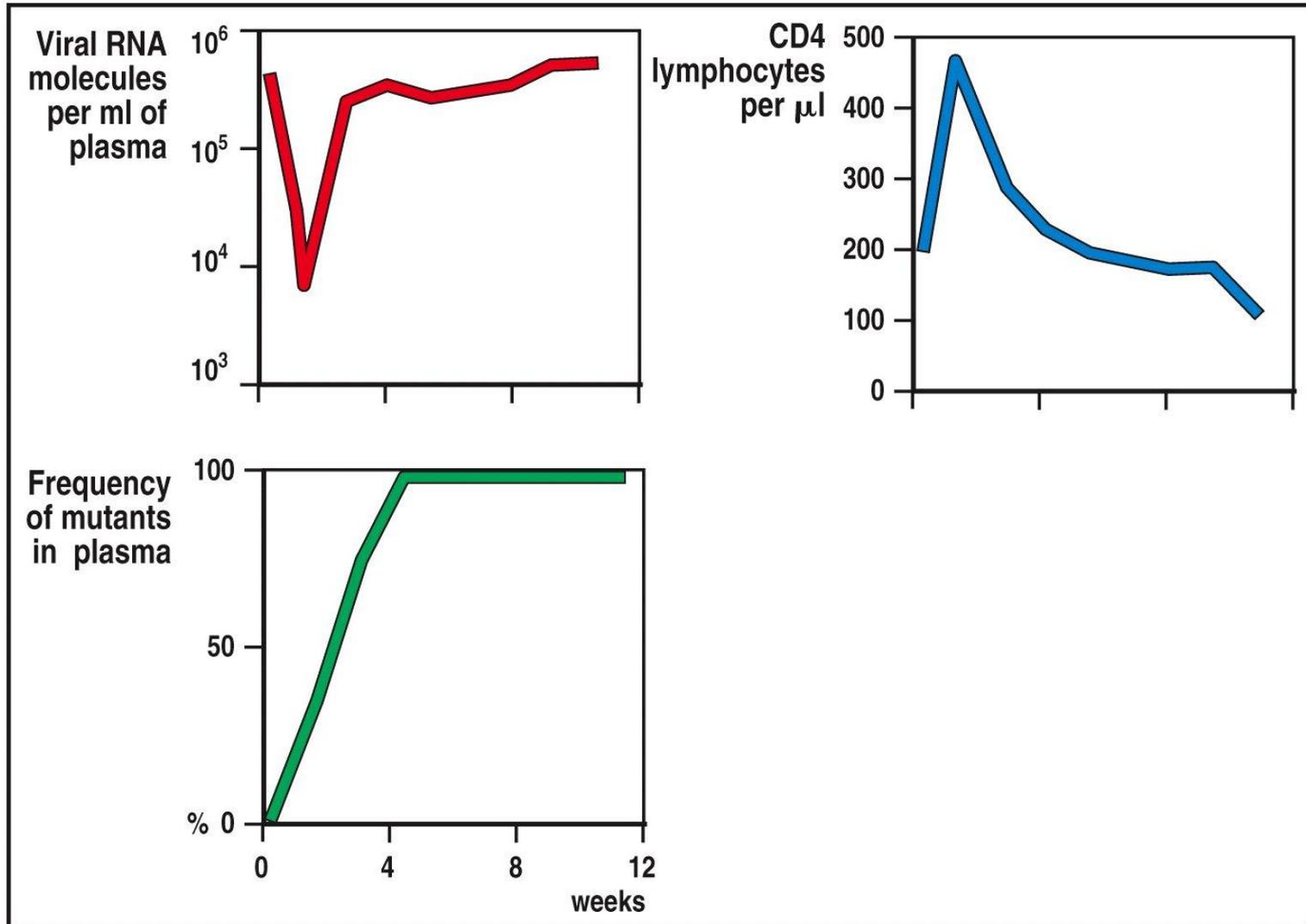


Figure 11-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Комбинированная антиретровирусная терапия позволила снизить смертность пациентов с развитым инфекционным процессом и частоту развития у них оппортунистических инфекций

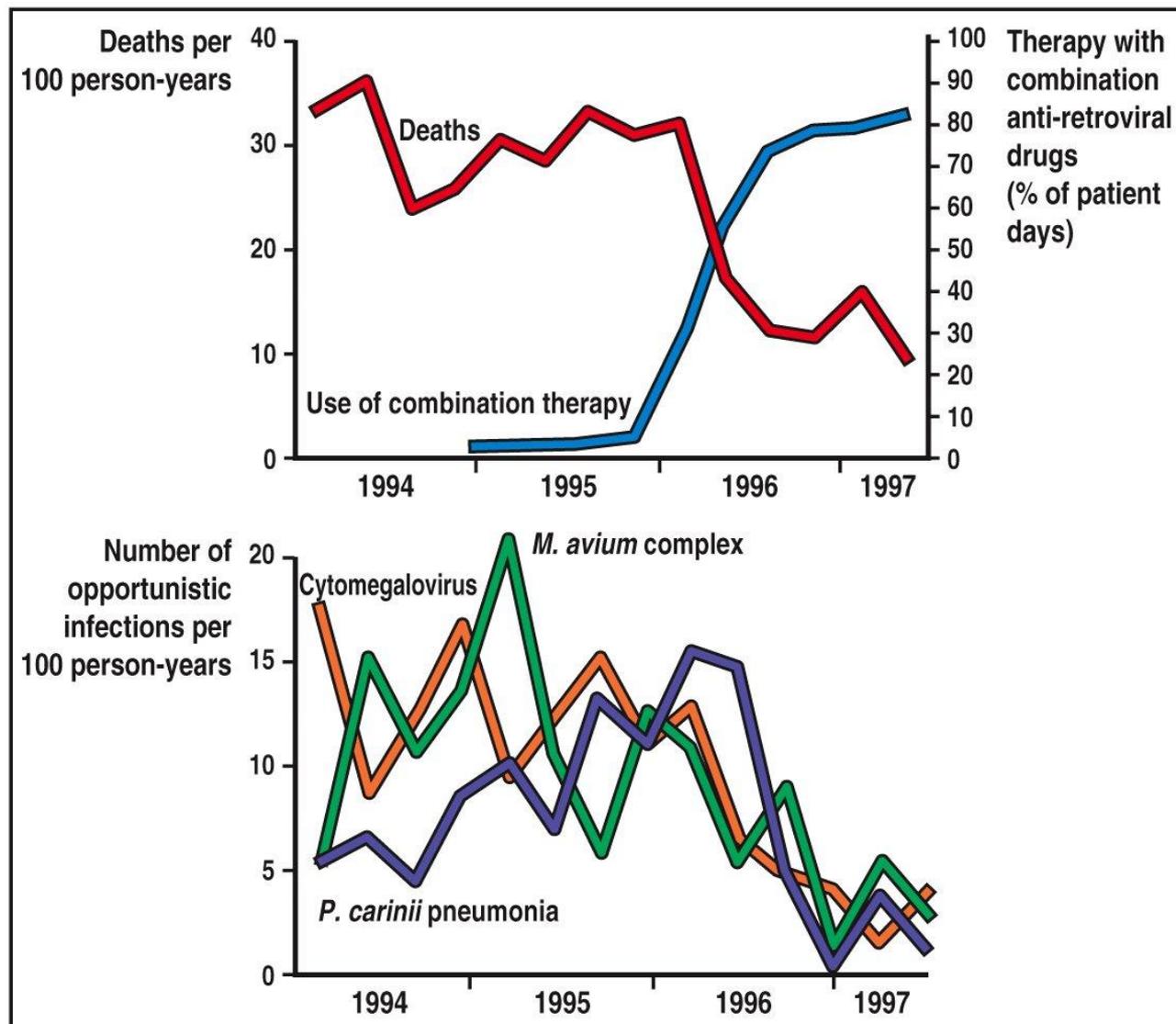


Figure 11-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Иммунный ответ к HIV. Сопровождается длинной асимптоматической фазой, в течение которой вирус персистирует в лимфоидной ткани. В течение этого периода количество Т-клеток CD4<sup>+</sup> постоянно снижается. Финальная фаза инфекции сопровождается подавлением всех видов ответа и увеличением количества инфекционного вируса в плазме.

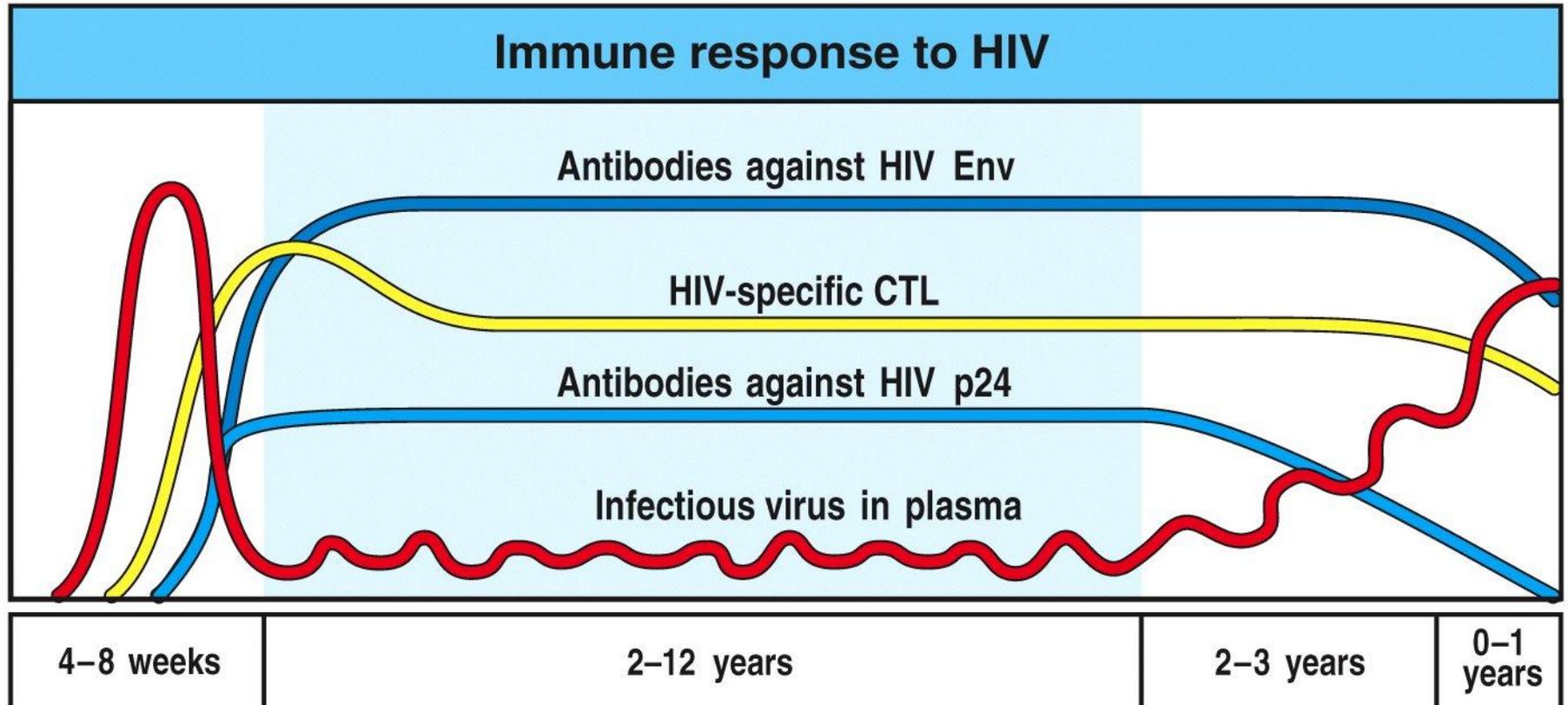


Figure 11-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Положительную роль в контроле за вирусинфицированными клетками играют Th1 и CTL.

Разнообразие оппортунистических патогенов и онкологических заболеваний,  
убивающих пациентов со СПИД

Infections		Malignancies
Parasites	<i>Toxoplasma</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Leishmania</i> spp. <i>Microsporidium</i> spp.	Kaposi's sarcoma - HHV8 Non-Hodgkin's lymphoma, including EBV-positive Burkitt's lymphoma Primary lymphoma of the brain
Intracellular bacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Salmonella</i> spp.	
Fungi	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>	
Viruses	Herpes simplex Cytomegalovirus Varicella zoster	

Figure 11-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)