

# Иммунодефицит (ИД)

*- это нарушение функционирования иммунной системы качественного или количественного характера.*

Может быть обусловлен нарушением функций клеток или компонентов:

- врожденного иммунитета (фагоцитоз, компоненты комплемента);
- приобретенного иммунитета (Т- или В-лимфоциты).

**Проявляется повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям.**

# ИД разделяются на две группы:

- *Первичные ИД (ПИД)* – врожденные, в основном наследственные ИД, обусловленные генетической недостаточностью того или иного звена иммунной системы, характеризующиеся ранним началом, прогрессирующим течением и воспроизводимыми лабораторными данными.
- *Вторичные ИД* – многочисленные случаи приобретенной недостаточности тех или иных звеньев иммунитета, вызванные инфекционными заболеваниями, нарушениями питания, лекарственными средствами, ионизирующим излучением, злокачественными или аутоиммунными болезнями.

# Классификация первичных иммунодефицитов (ВОЗ 2000)

- Преимущественно гуморальные или В-клеточные – 60 %.
- Иммунодефициты комбинированные с патологией других органов и систем – 9 %.
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) – 10 %.
- Дефицит комплемента – 1 %.
- Дефицит фагоцитоза – 10%
- Другие четко очерченные иммунодефициты (дефекты активации Т-лимфоцитов и др.) – 10 %

Данные Регистра Института иммунологии ФМБА России  
– 2005 г.

# Диагностические критерии ПИД

- 1999-2000 г. эксперты ESID (European Society for Immunodeficiency) и PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) разработали диагностические критерии ПИД для врачей общей практики (неиммунологов).
- Достоверные (точность диагностики 98 %) - имеются клинические, иммунологические, молекулярно-генетические признаки.
- Вероятные (точность диагностики 85%) - имеются клинические и иммунологические признаки
- Предположительные, вероятные (точность диагностики около 50%) - имеются часть клинических и/или иммунологических признаков.

# Критерии вероятности наличия ПИДС (ECID, PAGID)

- Частые заболевания верхних дыхательных путей:
  - дети дошкольного возраста – 9 раз в год и более;
  - взрослые – 3-4 раза в год и более;
- 2 и более гнойных синуситов в год;
- 2 и более пневмоний в год;
- Повторные тяжелые кожные гнойные процессы;
- Упорная молочница у лиц старше 1 года;
- Отсутствие эффекта от длительной адекватной антибактериальной терапии.

# Критерии вероятности наличия ПИДС (продолжение)

- Более 2 тяжелых бактериальных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.).
- Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carini* и др.).
- Повторные эпизоды диареи в сочетании с отставанием в развитии.
- Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте от инфекционных заболеваний или выявленного ИДС.

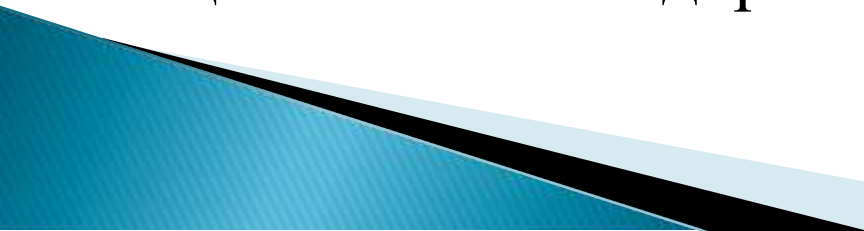
*Показано проведение иммунологического обследования.*

# ИДС у детей может быть заподозрено на основании:

- бактериальная пневмония в возрасте до 6 мес., или повторные пневмонии;
- осложненная ЛОР-патология (мастоидит, абсцесс мозга, менингит);
- рецидивирующий отит после 5-летнего возраста;
- одновременное заболевание отитом, синуситом, пневмонией.
- упорная молочница, микоз слизистых и кожи;
- тяжелое течение ветряной оспы;
- пневмоцистная пневмония и другая оппортунистическая инфекция;
- упорная, не поддающаяся диетической коррекции диарея;
- генерализованный БЦЖ-ИТ или БЦЖ-осеит
- вакциноассоциированный полиомиелит;

Не являются признаками ИДС: «частые» ОРЗ, рецидивирующий отит в возрасте до 5 лет, ИМС, общая астения, плохой аппетит и т.д.

# Особенности инфекций при ПИДС

- Хроническое или рецидивирующее их течение, склонность к прогрессированию.
  - Тяжесть и множественность поражений различных органов и тканей.
  - Полиэтиологичность (восприимчивость ко многим инфекциям, в том числе оппортунистическим, реже к грибам, еще реже – к вирусам).
  - Неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект от лечения (отсутствие нормальной цикличности «здоровье - болезнь – здоровье»).
- 



# Оценка иммунитета у детей

1 уровень:

- исследование сывороточной концентрации IgA, M, G;
- тест на ВИЧ;
- клинический анализ крови (ОАК и БАК)

2 уровень:

- цитофлюорометрическое определение CD-антигенов лимфоцитов периферической крови:
- Т-клетки – CD3<sup>+</sup>
- Т-хелперы – CD4<sup>+</sup>
- Т-киллеры – CD8<sup>+</sup>
- NK-клетки – CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>
- В-лимфоциты – CD19, 20 или 72
- Т-клетки памяти – CD 45RO<sup>+</sup> и т.д.
- Функциональные методы

# Оценка иммунитета у детей

## Продолжение.

*В 1982 г. ВОЗ не рекомендовала использование методов розеткообразования для клинической иммунологии (ЕАС-РОК, Е-РОК).*

Для оценки функции фагоцитов:

- фагоцитарный индекс;
- индекс завершенности фагоцитоза;
- хемотаксис нейтрофилов (in vitro в камере Бойдена);
- хемотаксис нейтрофилов (in vivo в кожном окне);
- НСТ - тест

Для оценки системы комплемента:

- СН50;
- метод иммунодиффузного определения С-1 ингибитора, С2, С4, С3.
- исследование мембранатакующего комплекса С5-9.

# У ребенка с гнойными или повторными инфекциями:

## *Общий анализ крови*

- Нормальное абсолютное количество лимфоцитов - Т-клеточные дефекты маловероятны
- Нормальное абсолютное количество нейтрофилов - исключает врожденную нейтропению и дефицит адгезии нейтрофилов (количество нейтрофилов высокое всегда, в т.ч. в период между инфекциями);
- Нормальное количество тромбоцитов исключает синдром Вискотта-Олдриджа
- Нормальная СОЭ – исключает хроническую бактериальную и грибковую инфекцию.

# Парадоксы иммунитета

- Пациент болеет неадекватно долго и тяжело, но все показатели иммунитета в норме.

Причина 1. Причина заболеваемости лежит вне иммунитета (врожденные пороки развития, наследственные болезни, например, муковисцидоз, и т.д.)

Причина 2. Некорректные лабораторные методы.

- У ребенка нет симптомов ИДС, но у него нашли лабораторные признаки «нарушения иммунитета».

Причина 1. Некорректные лабораторные методы.

Причина 2. Реакции иммунной системы многократно дублированы, ослабление одного звена компенсируется другими.

- *В настоящее время нет надежных способов прогнозирования развития иммунного ответа и его эффективности на уровне целого организма.*

# Селективный дефицит IgA (SD IgA) – 1:500

- Патогенез:

\_\_\_ - дефекты 18 хромосомы приводят к дефициту ТФР-β-основного индуктора переключения синтеза с IgG на IgA;  
- антитела против IgA.

- Клиника. Большая часть (60-80%) субъектов с SD IgA не имеют клинических проявлений (компенсаторное повышение мономеров Ig M на слизистых).

У части пациентов SD IgA повышена частота заболеваний верхних дыхательных путей, аллергических и аутоиммунных болезней. Повышен риск трансформации острых инфекций в хронические.

- Лабораторная диагностика. У детей старше 4 лет концентрация IgA менее 0,07 г/л, нормальный поствацинальный синтез IgG.
- Лечение – симптоматическое. Заместительная терапия иммуноглобулинами не показана из-за риска появления антител к донорскому IgA.

# Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия Брутона

- Патогенез: дефект гена X хромосомы, кодирующего синтез специфической тирозинкиназы Брутона (BtK), участвующей в активации В-клеток.
- Клиника. До 9 месяцев младенцы защищены иммуноглобулинами матери и не болеют. Болеют только мальчики. После 9-12 месяцев жизни развиваются менингоэнцефалиты, остеомиелиты, отиты и т.д., вызванные гноеродными бактериями (стрепто-, стафилококками). Уменьшаются лимфоузлы и миндалины.
- Лабораторная диагностика. В костном мозге имеются пре-В-клетки, а в крови отсутствуют В-лимфоциты (CD-19). Иммуноглобулинов всех классов очень мало или они отсутствуют (IgG ниже 2 г/л, IgA и IgM ниже 0,2 г/л). Нет антител (изогемаглютининов) к антигенам АВО. В лимфоузлах отсутствуют герминтативные центры и плазматические клетки. Обнаруживаются мутации BtK. Т-система без изменений, вирусными инфекциями болеют как обычные дети.
- Лечение: заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином 1 раз в неделю 300-500 мг/кг массы. Антимикробная терапия.

# Гипер-IgM-синдром (HIGM)-сцепленный с X-хромосомой

- Патогенез. Сохранение в сыворотке Ig M на нормальном или повышенном уровне при отсутствии или при выраженном снижении IgG и IgA. X-сцепленный тип – мутация в гене CD40L (лиганда). Белок CD40L экспрессируется на плазмолемме активированных Tх2 (CD4+). Tх2 взаимодействуют CD40L с молекулами CD40, представленными на плазмолемме В-лимфоцитов. Если взаимодействия CD40L и CD40 не происходит, В-лимфоциты прекращают развитие, не происходит переключение с IgM на IgG, IgA и IgE.
- Клиника. При HIGM наблюдаются повторные бактериальные и оппортунистические (*Pneumocystis carini*) инфекции, дебютирующие на первом году жизни, хроническая профузная диарея, требующая парентерального питания. У 50% больных – хроническая или рецидивирующая нейтропения. Часто – криптоспоридиоз, приводящий к тяжелым холангитам и раку печени.
- Лабораторная диагностика. Количество IgG ниже 2 г/л, IgA ниже 0,2 г/л, IgM – нормальное или высокое количество.
- Лечение. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами и антибактериальными препаратами.



# Общий переменный иммунодефицит (CVID)

- Патогенез. Один из наиболее распространенных ПИДС, проявляется снижением уровня одних Ig при нормальном содержании других Ig (дисгаммаглобулинемия).

- переменность появления клиники – 2-е, 3-е или 4-е десятилетие жизни (в среднем 25-28 лет).

Механизмы CVID разнообразны: поражение В-клеток, недостаток CD4+ (Тх), дефицит цитокинов, дефект CD40L и т.д.

- Клиника. Характерна гиперплазия лимфоузлов и миндалин, у 30% - спленомегалия. 50% - аутоиммунные болезни. Рецидивирующие бактериальные, вирусные, грибковые болезни органов дыхания и ЖКТ. Высокая частота злокачественных опухолей ЖКТ и лимфоидной системы.
- Лабораторная диагностика. Снижен уровень IgG, А, Е. Уровень IgM у 50 % - в норме и остальных снижен. Изогемаглютинины не определяются. Снижена или отсутствует реакция на вакцины. Количество В-клеток в норме.
- Лечение. Антибактериальная терапия. Возможно назначение внутривенных Ig.



# Транзиторная гипо- $\gamma$ -глобулинемия младенцев

- Патогенез. Материнский IgG переходит плоду через трансплацентарный барьер с 4 мес. беременности. Максимальный транспорт – на последних 2 месяцах беременности. У доношенных новорожденных уровень IgG у матери и ребенка одинаковые. При разрушении IgG матери до начала синтеза собственных IgG у ребенка отмечается физиологический провал IgG. У части детей синтез собственных IgG задерживается из-за нарушений взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами. Проблема особенно актуальна для детей, родившихся до 32 нед. беременности.
- Клиника. Частые инфекции органов дыхания. Отиты.

# Транзиторная гипо- $\gamma$ -глобулинемия младенцев

## Продолжение.

- Лабораторная диагностика. Повторное определение сывороточных Ig. Анализ ответов на вакцинальные антигены.
- Лечение. Обычно не проводится. При тяжелом течении инфекций – внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ).

*Недоношенным детям в США и Западной Европе проводится заместительная терапия ВВИГ до начала синтеза собственного.*

# Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар)

- Патогенез. Мутация гена на длинном плече 11 хромосомы. Продукт гена – белок семейства внутриядерных протеинкиназ (теломеры) контролирует клеточный цикл, мейоз, участвует в репарации ДНК, препятствует хромосомным аномалиям. Клетки больных высоко чувствительны к ионизирующему излучению и другим мутагенным факторам.

# Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар)

- Клиника. Отмечается гипоплазия тимуса, селезенки, лимфоузлов (100%), повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина (91%). Прогрессирующая мозжечковая атаксия с началом после 1 года (100%); появление в возрасте от 2 до 6 лет телеангиоэктазий на конъюнктиве, открытых участках тела, слизистых оболочках (100%), гиперпигментация после инсоляции, задержка роста и прогрессирующая дистрофия (63%), раннее старение.
- Лабораторная диагностика. Прогрессирующее с возрастом снижение числа и функции Т-лимфоцитов (95%), дефицит IgA (60%) и IgG (20%), резко повышен уровень  $\alpha$ -фетопротеина.
- Лечение не разработано. Используются антибиотики, ВВИГ.

# Синдром Вискотта-Олдрича (иммунодефицит, сопровождающийся тромбоцитопенией и экземой (WAS))

- Патогенез. X-сцепленный синдром, обусловленный дефектами гена, кодирующего белок WASP. WASP - лейкоцитарный гликопротеин, участвующий в полимеризации актина и формировании цитоскелета, имеется на тромбоцитах, всех лейкоцитах, кроме покоящихся В-клеток. При WAS его количество снижено, Т-клетки теряют микроворсинки, тромбоциты уменьшаются в размерах.
- Клиника. Бронхолегочные инфекции (100%), гнойные инфекции, кожи и мягких тканей (90%), ЛОР-органов (60%), рецидивирующие энтероколиты (60%), генерализованная герпетическая инфекция (60%), высокий риск неопластических процессов (20%), тромбоцитопения (100%) и высокая кровоточивость, атопический дерматит (98%). Спленомегалия. Аутоиммунные болезни (20%).

# Синдром Вискотта-Олдрича (иммунодефицит, сопровождающийся тромбоцитопенией и экземой (WAS))

## Продолжение.

- Лабораторная диагностика. Тромбоцитопения с мелкими тромбоцитами с измененной структурой. Повышены IgA и IgE, снижен IgM, нормальный уровень IgG, прогрессирующее снижение числа и функции Т-лимфоцитов.
- Лечение. Трансплантация костного мозга, стволовых клеток или спленэктомия (после вакцинации пневмококковыми вакцинами). ВВИГ. Антибиотики. Симптоматическая терапия.



# Синдром Ди Джорджи

- Патогенез. Врожденное нарушение формирования 3 и 4 глоточных щелей (карманов) в период эмбриогенеза. Характеризуется аномалией развития гистогенетически родственных органов: гипоплазия или аплазия тимуса, паращитовидных желез, пороки сердца и аорты. Причины – спонтанные мутации (микроделеции 22 или 10 хромосом на 8 нед беременности под действием неблагоприятных факторов).
- Клиника. Первичный гипопаратиреоз с гипокальциемией и тетанией – прогностический фактор. ВПС и дуги аорты – прогностический фактор. Иммунодефицит Т-клеточный – частые инфекции. Аномалии лицевого скелета.

# Синдром Ди Джорджи

## Продолжение.

- Лабораторная диагностика. Лимфопения, снижение Т-лимфоцитов, снижен ответ Т-клеток на митогены. Гипокальциемия (100%).
- Лечение. Симптоматическое. Возможна пересадка фетального тимуса или тимического эпителия. Компенсация паращитовидной недостаточности.



# Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)

- Патогенез. Регуляторные субпопуляции Т-клеток необходимы для активации клеточного иммунитета ( $T_{H1} \rightarrow T_K$ ) и гуморального ( $T_{H2} \rightarrow B$ ). При поражении клеточного звена страдают все виды приобретенного иммунитета.

# Некоторые разновидности тяжелых комбинированных иммунодефицитов

Фенотип	Патогенез	Характер наследования
Т-В-НК- (дефект аденозиндезаминазы	Дефицит аденозиндезаминазы приводит к образованию метаболитов пуриновых оснований, токсичных для иммунокомпетентных клеток	Аутосомно-рецессивный
Т-В-НК+ (дефект генов RAG1/ RAG2 <i>1 вариант</i>	Нарушен процесс рекомбинации генов VDJ антиген-распознающих рецепторов на поверхности Т- и В-клеток вследствие нарушения процессов разрезания ДНК с помощью ферментов RAG1 и RAG2 – синдром Омена	Аутосомно-рецессивный

# Некоторые разновидности тяжелых комбинированных иммунодефицитов

Фенотип	Патогенез	Характер наследования
Т-В-НК+ (дефект генов RAG1/ RAG2) <i>2 вариант</i>	Нарушение репарации ДНК после ее разрезания ферментами RAG1 и RAG2	Аутосомно-рецессивный
Т-В+НК-	Отсутствие рецепторов для цитокинов с общей $\gamma$ -цепью	Сцепленный с X-хромосомой
	Дефекты JAK3-киназы, участвующей в проведении внутриклеточного сигнала после связывания с рецепторами для вышеуказанной группы цитокинов	Аутосомно-рецессивный

# Некоторые разновидности тяжелых комбинированных иммунодефицитов

Фенотип	Патогенез	Характер наследования
Т-В+НК+ <i>1 вариант</i>	Дефекты генов, кодирующих $\alpha$ -цепь рецептора к ИЛ-7 делают невозможным дифференцировку Т-лимфоцитов	Аутосомно-рецессивный
Т-В+НК+ <i>2 вариант</i>	Дефект молекул CD3, участвующих в формировании комплекса с антигенраспознающим рецептором	Аутосомно-рецессивный

# Некоторые разновидности тяжелых комбинированных иммунодефицитов

Фенотип	Патогенез	Характер наследования
T-B+NK+ <i>3 вариант</i>	Нарушение передачи активационного сигнала внутри клетки вследствие дефекта фермента ZAP-70	Аутосомно-рецессивный
T-B+NK+MHC I	Нарушение транскрипции адаптерного белка TAP-2 приводит к нарушению экспрессии молекул MHC I класса	Аутосомно-рецессивный
T-B+NK+MHC II	Нарушение транскрипции транспортных белков, обеспечивающих экспрессию молекул MHC II класса	Аутосомно-рецессивный

# Клиника тяжелого комбинированного иммунодефицита

Клинические проявления с первых недель/ месяцев жизни. Возбудителями инфекций чаще являются вирусы и грибы, реже – бактерии. Типичным признаком является хроническая диарея. Часто – инфекции дыхательных путей. Отмечается задержка физического развития.

Характерна лимфопения, наблюдаемая во всех случаях, все инфекции протекают с лимфопенией.

# Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)

- Лечение и профилактика. Профилактика осложнений ТКИД возможна. Лечение осложнений ТКИД малоэффективно (антибактериальная терапия).
- *Профилактика.*
  - Специальные стерильные палаты.
  - Метод выбора – пересадка костного мозга, стволовых клеток.
  - Терапия недостающими ферментами, например, аденозиндезаминазой, дает хороший эффект, может стимулировать синтез собственных аналогов недостающих ферментов (инновационные проекты).
  - Поскольку установлены генетические дефекты всех ТКИД, возможна их генотерапия.



# Требования, указывающие на целесообразность и возможность проведения генотерапии у человека

Отсутствие других эффективных методов лечения

Установлен генетический дефект, ответственный за развитие клинических симптомов

Возможность клонирования

Идентификация клеток-мишеней для проведения трансплантации гена и возможность последующей оценки их созревания и дифференцировки

Высокая вероятность успешной доставки (трансфекции)

Безопасность трансфекции (например, использование для трансфекции векторов, не являющихся потенциально онкогенными)



# Первичные нарушения функции нейтрофилов

- Патогенез. Основной функцией нейтрофилов является захват, уничтожение и переваривание патогенов бактериальной и грибковой природы. Для реализации своей основной функции нейтрофилы проходят несколько этапов:
  1. мобилизация из депо (костный мозг, селезенка);
  2. хемотаксис к месту внедрения патогена;
  3. фагоцитоз возбудителя и последующее его переваривание в результате слияния фагосом с лизосомами.

*Нарушение любого этапа приводит к нарушению функции нейтрофилов.*

# Первичные нарушения функции нейтрофилов

Состояние	Клинические проявления	Характер дефекта	Тип наследования
Дефицит молекул адгезии	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Задержка отделения последа</li><li>2. Инфекции кожных покровов и гингивиты</li><li>3. Глубокие абсцессы кожи, перитониты, остеомиелиты</li></ol>	Неспособность адгезии лейкоцитов к эндотелию и, следовательно, мигрировать в очаг воспаления и осуществлять фагоцитоз бактерий	Аутосомно-рецессивный I тип – дефект $\beta$ -цепи интегринов - хемотаксис, адгезия к эндотелию сосудов, АПК к клетке-мишени. II тип – дефекты селектинов - адгезия к эндотелию , роллинг, миграция нейтрофилов в очаг

# Первичные нарушения функции нейтрофилов

Состояние	Клинические проявления	Характер дефекта	Тип наследования
Синдром Чедиака-Хигаси	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение размера лизосом («гигантские гранулы» в фагоцитах</li> <li>2. Частичный альбинизм</li> </ol>	<p>Нарушение хемотаксиса нейтрофилов и снижение их микробицидной активности из-за неспособности слияния фагосом с лизосомами. Дисфункция микротрубочек цитоскелета</p>	Ауто-сомно-рецессивный
Гипер-IgE-синдром (Джоба)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кандидоз кожи и слизистых оболочек.</li> <li>2. Высокий уровень IgE</li> <li>3. Абсцессы легких</li> <li>4. Нарушения кальциевого обмена</li> </ol>	<p>Снижение продукции <math>\gamma</math>-интерферона <math>T_{H1}</math> приводит к активации <math>T_{H2}</math> и гиперпродукции IgE, что способствует высвобождению гистамина, который блокирует хемотаксис нейтрофилов.</p>	Ауто-сомно-рецессивный

# Первичные нарушения функции нейтрофилов

Состояние	Клинические проявления	Характер дефекта	Тип наследования
Хроническая гранулематозная болезнь	<p>1. Абсцессы, вызываемые микроорганизмами, содержащими каталазу (St.aureus, serracia, E.coli, Pseudomonas), грибами</p> <p>2. Образование гранулем</p> <p>3. Манифестирует в первые 2 месяца жизни</p>	<p>Снижение образования продуктов «дыхательного взрыва» и неспособность к уничтожению стафилококков и грибов.</p> <p>Фагоциты превращаются в «хранилища для микробов», образующие скопления, гранулемы.</p>	<p>Сцепленный с X-хромосомой (дефекты НАДФ-оксидазы).</p> <p>Аутосомно-рецессивный 3 типа (дефекты в цепи цитохромов P и др.).</p>

# Лечение больных дефектами фагоцитоза

- В период клинических проявлений – антимикробная терапия, хирургические вмешательства, повторные переливания гранулоцитарной массы.
- Профилактическая (базисная) терапия – триметоприм сульфаметоксазол, в тяжелых случаях, в сочетании с фторхинолонами, противогрибковая терапия.
- Трансплантация костного мозга, стволовых клеток (требуется мощное кондиционирование пациента, учитывая полную сохранность лимфоидного звена иммунитета).

# Дефицит системы комплемента

- Патогенез. Белки комплемента участвуют в выведении из крови циркулирующих иммунных комплексов (C1, C2, C4) и микробных тел (C3, C5-9- мембранатакающий комплекс).

Дефицит системы комплемента и рецепторов к комплексу на клетках приводит к развитию различных патологических состояний.

- Клиника.

*Дефекты белков*

C<sub>1q</sub>

*Клинические проявления*

Иммунокомплексная патология (системная красная волчанка, гломерулонефрит)

C<sub>1Г</sub>, C4, C2

Иммунокомплексная патология, пиогенные инфекции, например, пневмококковый сепсис

# Дефицит системы комплемента

## *Дефекты белков*

C<sub>3</sub>, фактор Н, фактор I  
(C<sub>36</sub> инвактиватор)

Фактор Д, Р (пропердин)

C<sub>5-8</sub>

C<sub>9</sub>

C<sub>1</sub>ингибитор

## *Клинические проявления*

Иммунокомплексная  
патология, пиогенные  
инфекции

Рецидивирующие инфекции,  
вызванные бактериями рода  
Neisseria

- то же -

Симптомы отсутствуют

Наследственный  
ангионевротический отек

# Дефицит системы комплемента

## Дефекты белков

ДАФ (фактор, ускоряющий распад  $C_3$  конвертаз)

CD5-9

CR3, CR4, LFA

(функциональный антиген лимфоцитов)

## Клинические проявления

Гемолиз с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

- то же -

Пиогенные инфекции, сепсис, гингивит



# Наследственный (врожденный) ангионевротический отек (НАО)

- Патогенез. Наследственный аутосомно-доминантный синдром. Впервые описан в 1888 г. Ослером – пять поколений американской семьи страдали от эпизодических отеков, приводящих к смерти.
  - 1 тип – истинный НАО – снижение уровня  $C_1$ -ингибитора не сопровождается потерей его функции.
  - 2 тип – вариантный НАО – количество  $C_1$ -ингибитора в норме или повышено, но его функция снижена.
  - 3 тип – структурно измененный  $C_1$ -ингибитор образует агрегаты с альбуминами или глобулинами, или аутоантителами, ингибирующими его функции.

# Наследственный (врожденный) ангионевротический отек (НАО)

- Взаимосвязь: свертывающая система крови (XII фактор Хагемана) – фибринолиз – кинины - C<sub>1</sub>-ингибитор. В результате травмы, стресса активируется XII фактор свертывания крови, который переводит плазминоген в плазмин, запускающий в отсутствие C<sub>1</sub>-ингибитора, классический путь активации компонента. C<sub>2</sub>-компонент стимулирует синтез брадикинина, который повышает проницаемость сосудов и вызывает отек.
- Клиника. Отеки чаще появляются в 7-15 лет. Возникают после травмы, инфекции, оперативных и стоматологических вмешательств. Локализуются на дистальных отделах конечностей, в дыхательных путях (отек гортани – асфиксия), в ЖКТ (непроходимость).

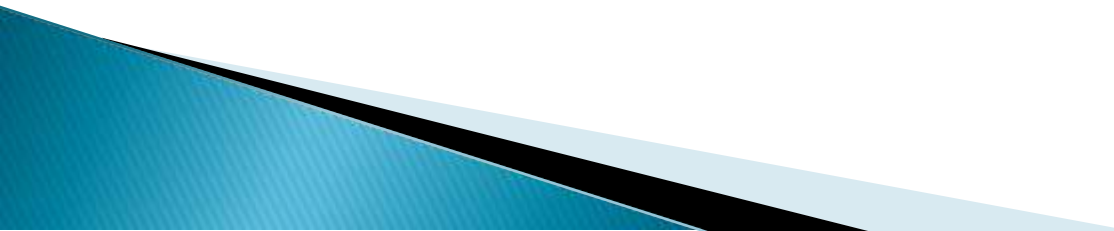
# Наследственный (врожденный) ангионевротический отек (НАО)

## Продолжение.

Отеки отличаются высокой плотностью, ограниченностью, отсутствием зуда, безболезненностью, отсутствием лихорадки.

- Лабораторная диагностика. Определяют количество  $C_1$ -ингибитора. Нормальный уровень последующих компонентов С исключает НАО.
- Лечение. Очищенный концентрат  $C_1$ -ингибитора, адреналин, СЗП. Для стимуляции синтеза  $C_1$ -ингибитора – Е-аминокапроновая кислота и андрогены (даназол, метилтестостерон). Антигистаминовые средства и ГКС не эффективны.

# Классификация ИДС (ВОЗ-2000)

- Первичные (наследственные ИДС)
  - Вторичные ИДС:
    - ❖ ИДС, ассоциированные с лимфопролиферативными заболеваниями;
    - ❖ синдром приобретенного иммунодефицита;
    - ❖ лекарственная иммуносупрессия
- 

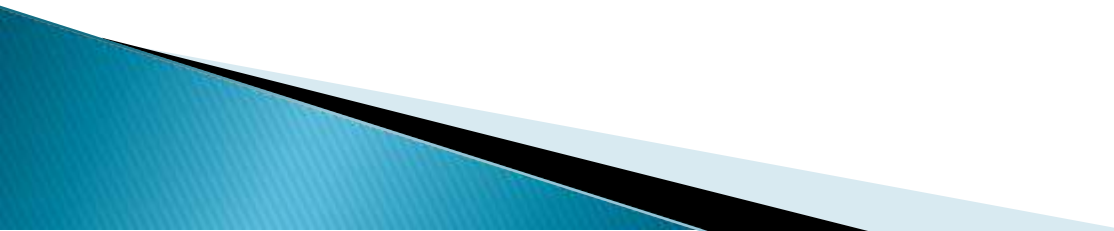
# Вторичные иммунодефициты

- Синдром вторичной иммунной недостаточности – нарушения иммунной системы, развивающиеся, начиная с позднего постнатального периода и у взрослых, и характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, торпидными к традиционной, стандартной терапии (ГНЦИИ МЗ РФ, 2000).
  - Приобретенная форма (СПИД)
  - Индуцированная форма
  - Спонтанная форма

# Индукцированная форма СВИД

Вызывается конкретными причинами:

рентгеновское излучение, цитостатическая и ГКС-терапия, травмы, стресс, голодание, хирургические вмешательства, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию.



# Причины индуцированного СВИД

## Лекарственно-индуцированная:

- Цитостатики
- ГКС
- Противомаларийные препараты
- Каптоприл
- Карбамазепин
- Соли золота
- Пеницилламин
- Сульфосалазин



# Причины индуцированного СВИД

**Продолжение.**

Инфекционные болезни:

- Врожденная краснуха
- Врожденная ЦМВИ
- Врожденная инфекция *Toxoplasma gondii*
- Инфекция EBV

Онкология:

- Хронический лимфобластный лейкоз
- Тимома
- Неходжкинская лимфома

# Причины индуцированного СВИД

**Продолжение.**

## Системные заболевания

- Иммунодефицит, связанный с гиперкатаболизмом иммуноглобулинов (диабет, тиреотоксикоз)
- Иммунодефицит, связанный с потерей иммуноглобулинов (нефриты, тяжелые ожоги, диарея, лимфангиоэктазия).

*Транзиторный СВИД, после устранения причины происходит полное восстановление иммунитета.*

# Спонтанная форма СВИД

Явная причина отсутствует. Клинически проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального и ЖКТ, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими (условно-патогенными) микроорганизмами.

*Может быть предположен после исключения - аномалии строения этих органов.*

# Иммунотерапия -

- назначение с лечебной или профилактической целью препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью (преимущественным или селективным действием на иммунную систему).

*Иммуностропные препараты.*

- Иммуномодуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ.
- Иммунодепрессанты – средства, подавляющие иммунный ответ.

# Классификация современных методов иммуностимулирующей терапии

**Активная ИСТ** – стимулирующее воздействие на одно или несколько звеньев ИС:

- Специфическая – формирование антиген-специфических клонов клеток, направленных на элиминацию заданного антигена
  - Вакцины
  - «Обученные» (лимфокин-активированные, опухоль-инфильтрующие) лимфоциты.
- Неспецифическая (адьювантная) – антиген-независимая активация ИС, направленная на усиление «общего» иммунитета:
  - Цитокины (интерферон  $\gamma$ , колониестимулирующие факторы (КСФ), интерлейкин 1 и 2).
  - Нецитокиновые адьюванты (иммуномодуляторы микробного происхождения (бактериальные лизаты), тимические пептиды и тимомиметики, большинство «российских» химически синтезированных иммуномодуляторов, индукторов цитокинов.

# Классификация современных методов иммуностимулирующей терапии

## Продолжение.

**Пассивная ИСТ (заместительная)** – введение в организм эндогенных иммуноактивных веществ, обладающих эффекторными функциями (не рассчитана на включение в процесс элиминации антигенов собственной ИС).

- Специфическая – антиген-специфические моноклональные терапевтические антитела, обогащённые иммуноглобулины человека.
- Неспецифическая – нормальные иммуноглобулины человека, цитокины с прямым эффекторным действием: интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$

## Активная специфическая ИТ

- Цель – формирование адаптативного иммунного ответа с образованием большого количества цитотоксических антиген-специфических Т-лимфоцитов или продуцирующих антитела В-лимфоцитов, образование клеток памяти.
- Главные проблемы:
  - ❖ Требуется сохранная иммунная система пациента и способность к ответу на стимулятор;
  - ❖ Слабая иммуногенность некоторых типов микроорганизмов и большинства опухолей.



# Активная неспецифическая ИТ

- Цель – активация всей ИС, в том числе иммунитета против конкретного патогена.
- Главные проблемы:
  - ❖ Требуется сохранная иммунная система пациента и способность к ответу на стимулятор;
  - ❖ “Распыленность” иммунного ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресурсов ИС и преждевременному ее истощению, повышается риск аутоиммунных болезней.

# Цитокиновые препараты для активного лечения ИДС

- ИЛ-1 – продуцируют АПК, стимулирует  $T_H$ , созревание В лимфоцитов, образование МНС и белков острой фазы.
- ИЛ-2 – вызывает клональную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, усиливает цитостатическую активность НК (противоопухолевый иммунитет, противовирусный иммунитет).

Проблемы: выраженный токсический эффект (нарушение кроветворения, печеночная недостаточность, синдром «протекания» капилляров).

- Гранулоцит и гранулоцит-моноцит-колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ)

Стимулируют созревание клеток, активируют зрелые клетки

Проблемы: боли в костях, «синдром протекания капилляров».

# Цитокиновые препараты для активного лечения ИДС

- ИФН $\gamma$  - регуляция взаимодействий между клетками иммунной системы: активация макрофагов, T<sub>H</sub> и т.д. Противовирусная активность ниже, чем у ИФН $\alpha$ - $\beta$ .
- *Проблемы:* курс терапии опухолей, гепатитов В и С не менее 6 мес.
- *Побочные явления:* гриппоподобный синдром, анорексия, спутанность сознания, печеночная и сердечная недостаточность, угнетение кроветворения, аутоиммунные болезни.

# Нецитокиновые адьюванты

## Иммуномодуляторы микробного происхождения

Основной мишенью для иммуномодуляторов микробного происхождения являются клетки врожденной иммунной системы: фагоциты, естественные киллеры, дендритные клетки и т.д. Происходит быстрая активация этих клеток:

- активация самих фагоцитов и значительное усиление их эффекторного потенциала (фагоцитоз, переваривающая активность, продукция активных форм кислорода);
- уже имеющиеся антиген-специфические клетки приобретенного иммунитета переходят в активное состояние и усиливают свои эффекторные функции: продукцию антител В-лимфоцитами.
- активация наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного иммунитета.

# Иммуномодуляторы микробного происхождения (бактериальные лизаты)

## **I поколение.**

- Монопатогенные: рузам, постеризан.
- Полипатогенные: бронхомунал, имудон, ИРС-19, уроваксом.

## **II поколение** – частично очищенные компоненты.

- ❖ Липополисахариды: продигиозан, пирогенал
- ❖ Пептидогликаны: рибомунил, иммуномакс, пидотимод (иммунорикс)
- ❖ Рибосомы: рибомунил
- ❖ Нуклеиновые кислоты: нуклеинат натрия, ридостин

## **III поколение** – минимальные биологически активные фрагменты.

- ❖ Глюкозаминмурамилдипептид (ликопид)
- ❖ CpG олигонуклеотиды: промун, актилон, ваксиммун – адьюванты в составе вакцин и препаратов для лечения опухолей и бронхиальной астмы.
- ❖ Монофосфат липид А-MLP - компонент противоаллергических вакцин.

# Нецитокиновые адьюванты

**Препараты тимуса (тактивин, тималин, вилозен и др.) и их синтетические аналоги (тимоген, иммунофан, бестим), костномозговые иммуномодуляторы (естественные – миелопид, синтетические – серамил)**

- Цель: стимулируют созревание, дифференцировку, функциональную активность различных популяций лимфоцитов

Показаны при вторичных ИДС.

- Основные проблемы: нет достаточной доказательной клинической базы эффективности и безопасности.

Естественные препараты запрещены в некоторых странах Западной Европы и США из-за риска развития инфекций (прионовая энцефалопатия).

# «Российские» иммуномодуляторы, индукторы интерферонов (амиксин, арбидол, циклоферон и др.)

Цель: индукция синтеза эндогенных интерферонов, профилактика вирусных инфекций у детей и взрослых.

Проблема: нет достаточной доказательной базы клинической эффективности и безопасности.



# Пассивная специфическая ИСТ

- Цель: замещение недостающих эффекторных звеньев (антитела к ЦМВ и т.д.). Моноклональные антитела (МАТ) – имеют главным образом супрессорную направленность (анти-ФНО-антитела, анти-IgE-антитела и т.д.).
- Главные проблемы:  
Очень узкий спектр действия, высокая цена, ограниченное использование в педиатрии.

# Пассивная неспецифическая ИСТ

- Цель: повышение уровня антител ко многим бактериальным инфекциям, уничтожение вирус-пораженных клеток.
- Главные проблемы:  
Передача инфекций, большое количество побочных эффектов.

# Пассивная специфическая ИТ

Зарегистрированные моноклональные антитела (FDA-2008):

МАТ	Поколение	Мишень	Показания
<i>Модификации биологических реакций</i>			
Абциксимаб	II	Gr IIb/IIIa рецептор на тромбоцитах	Кардиоваскулярная патология
Адалимумаб	IV	Фактор некроза опухолей <i>a</i>	Рематоидный артрит, болезнь Крона
Алефацепт	III, фузион	CD2-рецепторы	Псориаз
Базиликсимаб	II	CD25 (ИЛ2-рецепторы) на лимфоцитах	Отторжение трансплантата
Даклизумаб	III	CD25 (ИЛ2-рецепторы) на лимфоцитах	Отторжение трансплантата
Инфликсимаб	II	Фактор некроза опухолей <i>a</i>	Рематоидный артрит, болезнь Крона
Муриномаб	I	CD3-рецепторы на Т-клетках	Отторжение трансплантата
Натализумаб	III	VLA4-рецепторы на Т-клетках	Аутоиммунные и воспалительные заболевания

## Зарегистрированные моноклональные антитела (продолжение):

МНН	Поколение	Мишень	Показания
<i>Модификации биологических реакций</i>			
Омализумаб	III	IgE	Бронхиальная астма, тяжелая атопия
Ранибизумаб	III	Васкулоэндотелиальный фактор роста	Дистрофия сетчатки
Экулизумаб	III	C5 компонент комплемента	Воспалительные заболевания
Эфализумаб	III	CD11a-рецепторы	Псориаз, гемолитическая анемия
Этанерцепт	III, фузион	Фактор некроза опухолей <i>α</i>	Ревматоидный артрит, болезнь Крона
<i>Антиинфекционные МАТ</i>			
Поливизумаб	III	Белок F респираторно-синцитиального вируса	Респираторная вирусная инфекция

## Зарегистрированные моноклональные антитела (продолжение):

МНН	Поколение	Мишень	Показания
<i>Противоопухолевые МАТ</i>			
Алемзутумаб	III	CD52-рецепторы на В-, Т-, НК-клетках и моноцитах	Хроническая лимфобластная лейкемия
Бевацизумаб	III	Васкулоэндотелиальный фактор роста (индуктор ангиогенеза)	Рак молочной железы, почки, толстого кишечника
Гемтузумаб озогамицин	III+токсин	CD33-рецепторы на лейкемических бластах	Острая миелобластная лейкемия
Ибритумаб	I+иттий <i>90</i>	CD20-рецепторы на В-клетках	Неходжкинские лимфомы
Капромаб	I+индий <i>111</i>	Простатаспецифический антиген	Рак простаты

## Зарегистрированные моноклональные антитела (продолжение):

МНН	Поколение	Мишень	Показания
<i>Противоопухолевые МАТ</i>			
Панитумумаб	IV	Рецептор эпидермального фактора роста	Рак толстого кишечника
Ритуксимаб	II	CD20-рецепторы на В-клетках	Неходжкинские лимфомы
Тозитумомаб	I	CD20-рецепторы на В-клетках	Неходжкинские лимфомы
Трастуксумаб	III	Онкобелок HER2	Метастазирующий рак молочной железы
Цетуксимаб	II	Эпидермальный фактор роста	Рак толстого кишечника, поджелудочной железы

# Пассивная неспецифическая ИТ

## Иммуноглобулины человека для внутривенного введения

### 1. Стандартные препараты :

- Интраглобин Ф («Biotest Pharma GmbH», Германия)
- Иммуноглобулин нормальный человека («Имбио», Россия)
- Иммуноглобулин («Biochemie GmbH», Австрия)
- Октагам («Octapharma AG», Швейцария)
- Сандоглобулин («Novartis Pharma Services», Швейцария)

### 2. Стандартные специфические (гипериммунные)

### 3. Обогащенные препараты (IgG, IgM, IgA):

- Пентаглобин («Biotest Pharma GmbH», Германия)

# Пассивная специфическая ИТ

## Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины для внутривенного введения:

- Цитотект («Biotest Pharma GmbH», Германия) – анти-ЦМВ-иммуноглобулин
- Гепатект («Biotest Pharma GmbH», Германия) – анти-гепатит В-иммуноглобулин
- Иммуноглобулин антистафилококковый человека для внутривенного введения («Биомед», Россия)



# Цитокиновые препараты для пассивного неспецифического лечения ИДС

- Интерфероны: ИФН $\alpha$ -макрофаги, ИФН $\beta$ -фибробласты.
  - ИФН $\alpha$  и  $\beta$  – при воздействии на вирусинфицированную клетку активируют латентную эндонуклеазу, разрезающую вирусную РНК  $\rightarrow$  невозможность вирусной транскрипции.
  - Активация РІ-киназы  $\rightarrow$  активация белка, ингибирующего процесс трансляции вирусных белков.
  - Повышают содержание внутриклеточного цАМФ в опухолевых клетках  $\rightarrow$  подавление пролиферации; усиливают экспрессию молекул МНС I класса  $\rightarrow$  облегчают распознавание опухолевых клеток T<sub>к</sub>.

# Препараты на основе цитокинов

## А. Интерфероны.

- ИФН $\alpha$  - Роферон А
- ИФН $\alpha$ -2b – Гриппферон, Виферон, Реальдирон, Интрон, Эберон
- Рекомбинатный ИФН $\alpha$  - Реаферон
- ИФН $\beta$ - Авонекс
- Рекомбинатный ИФН $\beta$ 1a – Ребиф 22
- Рекомбинатный ИФН $\beta$ 1b – Бетаферон
- Интерферон лейкоцитарный человеческий
- Лейкинферон – комплекс ИФН $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , МИФ.

## Б. Интерлейкины.

- ИЛ-1 $\beta$  – Беталейкин
- Рекомбинантный ИЛ-2 из дрожжей с встроенным геном ИЛ-2 человека - Ронколейкин

# Немедикаментозные факторы, способствующие сохранению иммунитета

- Закаливание.
- Качественное питание с достаточным количеством микро- и макронутриентов, особенно белков, цинка, вит. Д и С, *Омега 3* жирных кислот - иммунонутрицевтика.
- Отсутствие вредных привычек и активный образ жизни.
- Йога.
- «Хорошая» экология, запрет курения.

# Немедикаментозные факторы, способствующие сохранению иммунитета

- Закаливание.
- Качественное питание с достаточным количеством микро- и макронутриентов, особенно белков, цинка, вит. Д и С, *Омега 3* жирных кислот - иммунонутрицевтика.
- Отсутствие вредных привычек и активный образ жизни.
- Йога.
- «Хорошая» экология, запрет курения.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

