

Иммунодефициты у детей

Кирсанова Н. 72304

Преподаватель: к.м.н, доцент Соколов А.Л.



Повторные и затяжные гнойные заболевания, вызываемые стрептококками, пневмококками и гемофильной палочкой.

Наличие в анамнезе отитов, синуситов, повторных пневмоний, гнойных конъюнктивитов, требующих курса АБ терапии.

Для детей с вероятно сниженным иммунным ответом или иммунологической несостоятельностью по типу первичных **иммунодефицитных состояний В-клеточной системы** характерно:

Диарейные болезни или расстройства, связанные с лямблиозом.

Умеренное отставание в росте.

Для детей с возможными первичными иммунодефицитами Т-клеточной системы характерно:

Повторные затяжные инфекции, вызываемые вирусами, грибковые осложнения и заболевания, инвазии простейшими, упорные гельминтозы.

Тяжелые осложнения на иммунизацию живыми вирусными вакцинами или вакциной BCG.

Частые диарейные расстройства.

Истощение, отставание в росте и развитии.

Концентрация опухолевых заболеваний в семье.



Повторные бактериальные инфекции, вызванные пиогенными возбудителями типа пневмококка или гемофильной палочки.

Необычная чувствительность и частота гонококковой и менингококковой инфекции.

Повторные тяжелые заболевания дыхательных путей и кожи.

Концентрация в семье случаев СКВ.

Концентрация в семье ревматоидного артрита, гломерулонефритов.

Для недостаточности комплемента характерно:

СИМПТОМЫ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

Неврологический аппарат

- *Спутанность сознания
- *Головная боль
- *Кома

Ротоглотка

- *Отёк губ
- *Отёк горла

Желудочно-кишечный тракт

- *Тошнота, рвота и понос
- *Спазмы и вздутие живота

Дыхательная система

- *Бронхоспазм и кашель
- *Насморк
- *Трудности дыхания

Сердечно-сосудистая система

- *Учащенное сердцебиение
- *Низкое давление

Кожа

- *Покраснение, жжение
- *Крапивница
- *Зуд, отёк

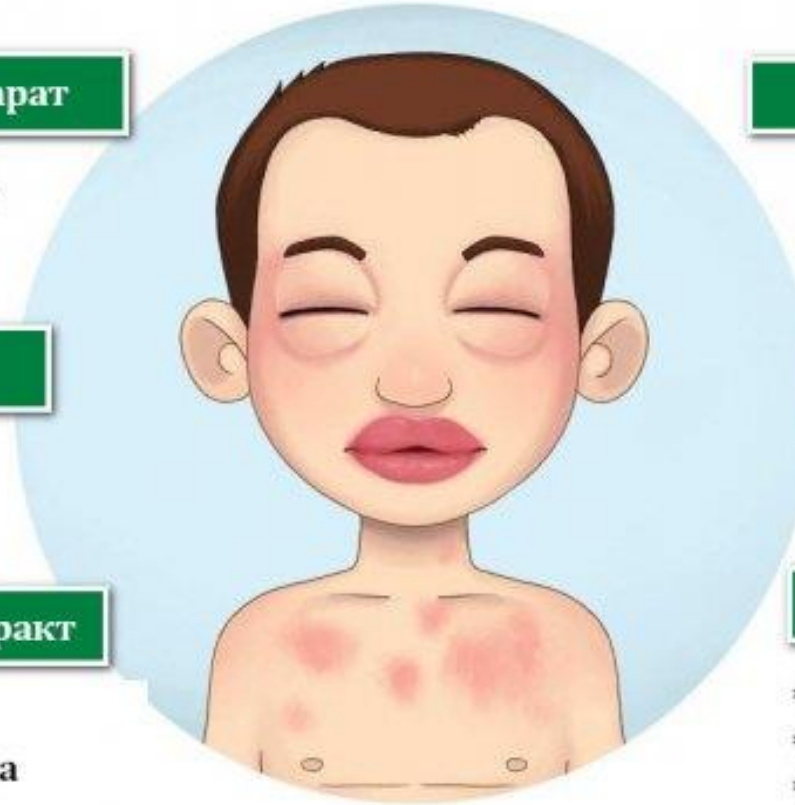
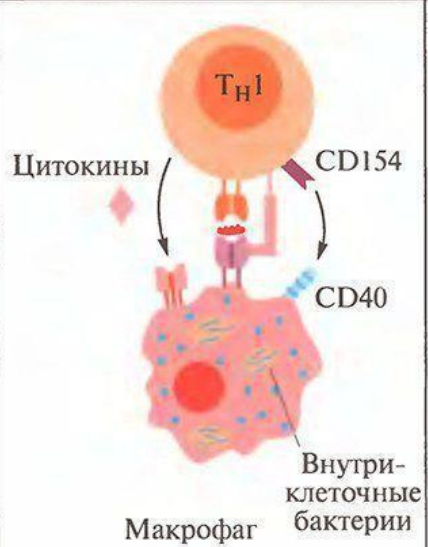
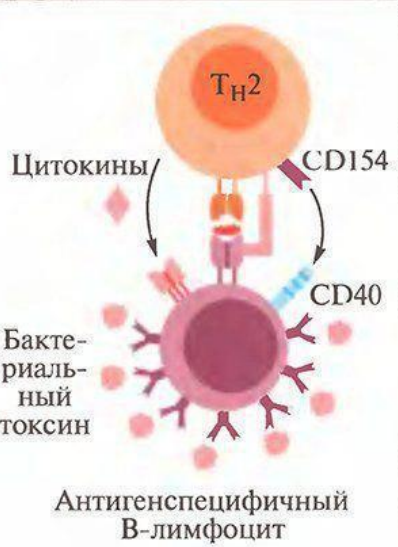
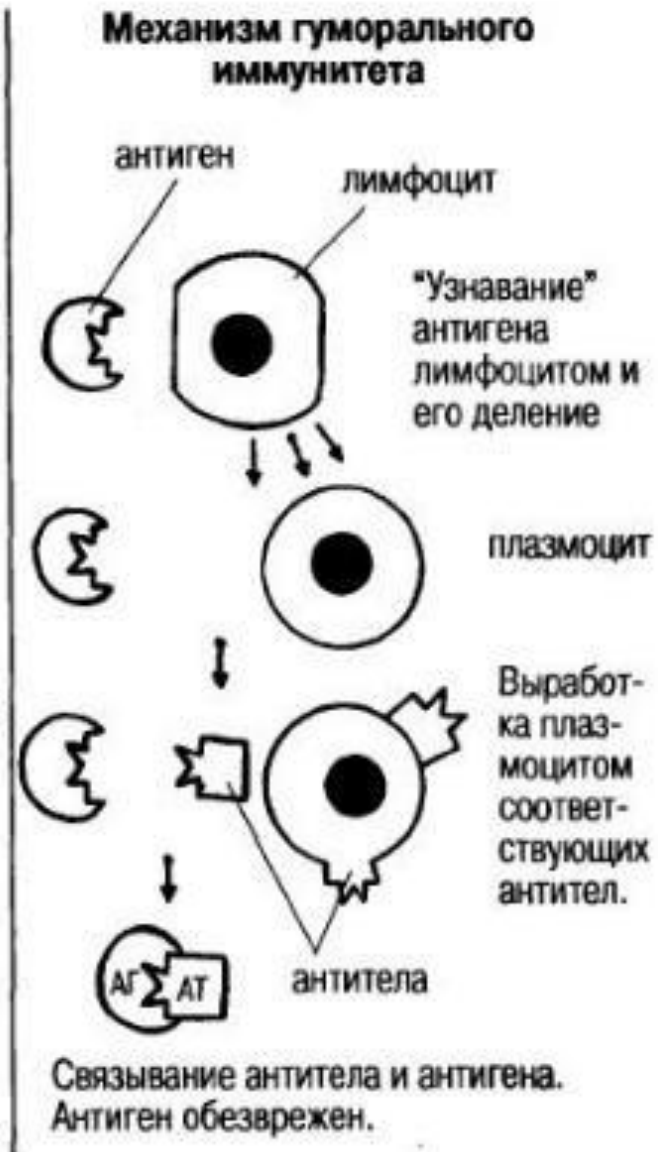
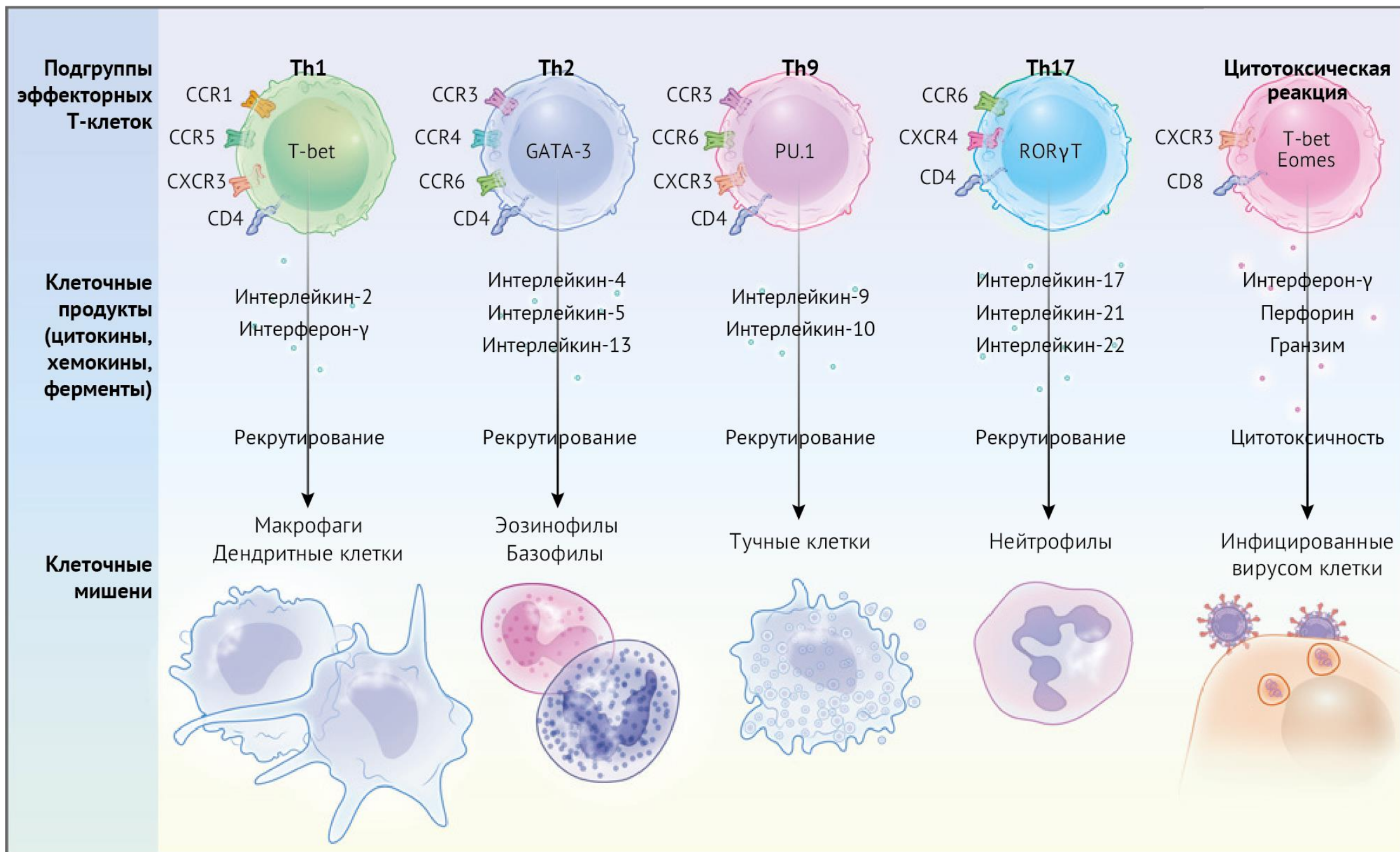


Таблица. Цитокины — молекулы, вырабатываемые иммунными и неиммунными клетками и играющие важную роль в регуляции иммунного ответа

Название	Функция	Некоторые представители*
<u>Интерфероны</u>	Группа молекул, выделяемых клетками в ответ на вторжение вируса; обладают сходными свойствами и противовирусным действием	Интерфероны альфа (IFN- α), бета (IFN- β), гамма (IFN- γ)
<u>Хемокины</u>	Небольшие белки, продуцируемые в клетках и тканях при появлении патогена; стимулируют миграцию, адгезию и активацию клеток	CXC, CC, CX3C, XC
<u>Факторы некроза опухоли</u>	Белки, синтезируемые главным образом моноцитами и макрофагами; вызывают некроз опухолевых клеток и усиливают иммунный ответ	Факторы некроза опухоли альфа (ФНО- α), бета (ФНО- β , он же — лимфотоксин- α)
<u>Интерлейкины</u>	Растворимые пептиды, синтезируемые в основном Т-лимфоцитами; изолированно стимулируют группы клеток к делению или дифференцировке. Обладают про- и противовоспалительными эффектами в зависимости от интерлейкина и от клетки	IL-6, IL-17, IL-23
<u>Гемопоэтины</u>	Группа молекул со сходными свойствами; стимулируют размножение и дифференцировку клеток крови	Колонiestимулирующие факторы (CSF)
<u>Трансформирующие факторы роста</u>	Белки, контролирующие пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, включая иммунные	Трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), бета (TGF- β)
* Некоторые цитокины обладают множественным действием и могут относиться сразу к нескольким группам (например, IL-8 — это хемокин CXCL8, а IL-2–4 влияют на гемопоэз)		

Т _H 1-клетки		Т _H 2-клетки	
			
Т _H 1-цитокнины	Действие	Т _H 2-цитокнины	Действие
IFN γ	Активирует макрофаги; регулирует клетки	IL-4	Активирует В-клетки
GM-KCФ	Активирует макрофаги	IL-5	Активирует В-клетки
TNF α	Активирует макрофаги	IL-10	Ингибирует макрофаги
IL-3	Регулирует гемопоэз	IL-3	Регулирует гемопоэз
TNF β	Регулирует воспалительный ответ	TGF β	Ингибирует активацию моноцитов





Синдром Ди-Джорджи



Широко расставленные глаза, низко расположенные уши, укороченная нижняя губа. Развивается в связи с гипоплазией вилочковой железы и тяжелой иммунологической недостаточности с отсутствием как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Характеризуется тяжелыми бактериальными, вирусными и грибковыми поражениями. Возможен вариант изолированной Т-клеточной недостаточности.

Синдром Оменна

Синдром Оменна представляет собой аутосомно-рецессивное фатальный комплексный иммунодефицит, с резко повышенной восприимчивостью к инфекциям и инфильтрацией кожи, кишечника, печени и селезенки Т-лимфоцитами.

У больных наблюдаются эритродермия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и упорный понос. В некоторых случаях обнаружены мутации генов, кодирующих RAG1 и RAG2.



Общая вариабельная гипогаμμαглобулинемия (ОВГ)

Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов в плазмоциты и, как следствие, дефицит всех классов иммуноглобулинов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный

Клиника:

У детей: синуситы, отиты, хронические пневмонии и бронхиты, фарингиты, тонзилиты.

У взрослых: холангиты, ЖКБ, артриты, гастриты, упорные поносы, потеря в весе, судороги мышц, общая слабость, отеки ног, потеря работоспособности.

Гиперплазия лимфатических узлов, аутоиммунные процессы, увеличение селезенки, стрептодермии

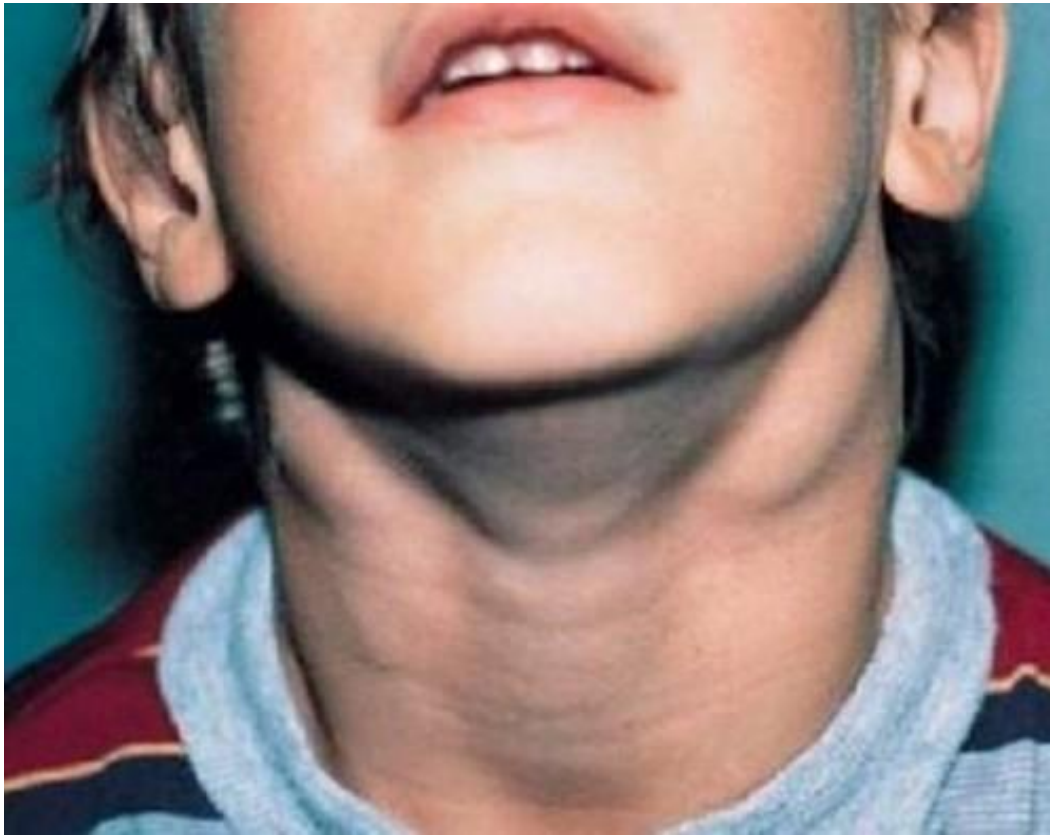
Диагностика:

анализ крови: общее количество Ig снижено, усилена активность NK-киллеров. Количество Т- и В-лимфоцитов крови не отличается от нормы, низкий гемоглобин

Прогноз: течение заболевания чаще доброкачественное, латентное



Типичные проявления при гипои́ммуноглобулинемии



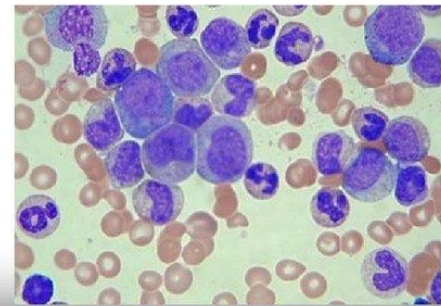
Нейтропении



Диагностируется у детей:

до 1 года – абсолютное содержание Н менее 1000 клеток в 1мкл

старшего возраста-абсолютное содержание Н 1500 клеток в 1мкл



fppt.com

Гипои́ммуноглобулинемия с увеличением синтеза IgM. Клиника может быть схожа с гипогаммаглобулинемией, но при этом часто наблюдаются лимфоаденопатия и нейтропения.

Нейтропении

- **Нейтропения** – уменьшение количества нейтрофилов менее $< 2 * 10^9 / \text{л}$.
- при острых и хронических инфекциях
- паразитарных заболеваниях
- при инфекциях протекающих с увеличением селезенки (брюшной тиф, паратифы)
разрушение лейкоцитов осуществляется частично в селезенке, а также может быть обусловлена токсическими факторами инфекционного происхождения
- Наиболее часто нейтропения наблюдается при вирусных инфекциях (гриппе, гепатитах и т.д.).

Дисиммуноглобулинемии G

Селективный дефицит IgG, IgA, IgE, IgD

Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов

Дефицит определенного класса антител при их нормальном общем количестве. Самое распространенное состояние - дефицит секреторного иммуноглобулина A (IgA).

Клиника:

Селективный дефицит IgA:

хронические заболевания дыхательных путей (пневмонии) и ЛОР-органов, аллергические и аутоиммунные заболевания, заболевания ЖКТ (дисбактериозы, целиакия, болезнь Крона, синдром мальабсорбции, стоматиты, язвенные колиты, энтериты).

Селективный дефицит IgG2 /4:

рецидивирующие инфекции

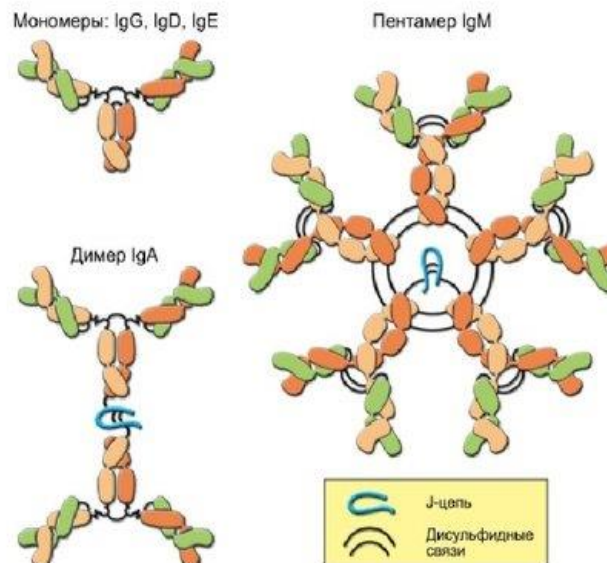
Селективный дефицит IgG4:

бронхоэктатическая болезнь

Селективный дефицит IgG3: бронхиальная астма, синуситы

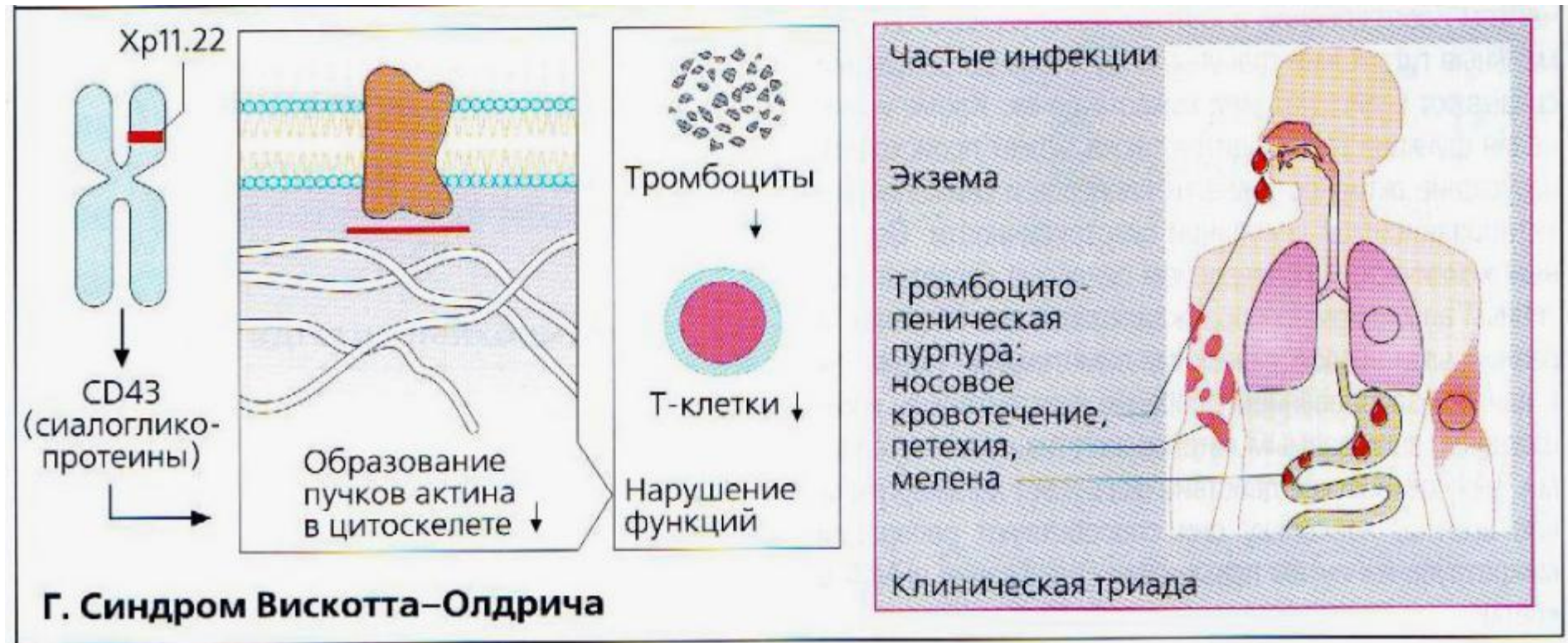
Диагностика: определение в крови недостающих IgG, IgM и IgA. Клеточный иммунитет в норме

Прогноз: относительно благоприятный



Ассоциированные иммунодефициты

- Синдром Вискотта-Олдрича
- Атаксия-телеангиоэктазия



Синдром Вискотта-Олдрича

- Это иммунодефицитный синдром,
- Наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Болеют мальчики.
- Частота встречаемости – 3,6-5,7 на 1 млн новорожденных.
- Заболевание дебютирует обычно в первые недели – месяцы жизни. Характерна триада симптомов:
 - тромбоцитопения,
 - экзема,
 - рецидивирующие гнойные инфекции.
- Лабораторная диагностика:
 - Скрининг: ВК (удлинено), АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген - норма
 - Тромбоцитопения различной степени, часто тяжёлая (менее $50 \times 10^9/\text{л.}$)
 - Агрегатограмма: снижение агрегации с коллагеном, адреналином, тромбином, отсутствие второй волны агрегации с АДФ
 - снижение IgM, при повышении IgA, IgD, IgE, возможно повышение IgG, недостаточность клеточного иммунитета
 - Анализ WASP

Синдром Висколтта-Олдрича



Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)



Синдром Луи-Бар

- **Частота:** 1:100000 – 1:1000 000
- **Характер наследования:** аутосомно-рецессивный
- **Причина:** **lq 22.3 (atm)** – дефект протеина, ответственного за репарацию ДНК

Ключевые клинические признаки:

- прогрессирующая мозжечковая атаксия (нарушение координации движений)
- прогрессирующая деменция
- телеангиэктазии кожи и склер
- гипоплазия вилочковой железы, лимфоузлов, миндалин
- нарастающая дистрофия
- повторные инфекции кожи и мягких тканей, **респираторного тракта и ЛОР-органов**, энтероколит
- неоплазии (лимфомы, лейкоз, лимфогрануломатоз)

Ключевые иммунологические признаки

- дефицит IgA, нормальный или сниженный уровень IgG
- лимфоцитопения, прогрессирующее снижение количества Т-лимфоцитов, их функциональной активности
- **Продолжительность жизни до 20-30 лет**

Дефектный белок	Ассоциированные болезни
C1q, C1r	Потвор. Пневм. инфекции, СКВ, гломерулонефрит
C2	СКВ, ювенильные хрон.артриты, потворные инфекции
C3	Повторные инфекции, возможен гломерулонефрит
C4	СКВ-подобные с-мы, пиогенные инфекции
C5	Потворные менинго/гонококковые инф., вероятен гломерулонефрит
C6	Потворные менинго/гонококковые инф., вероятен гломерулонефрит
C7	Повторные менинго/гонококковые инф., с-м Рейно
C8	Потворные менингококковые или гонококковые инф.
C9	Возможна менингококковая инф., разл. Аутоим.з-я
Пропердин	Склонность к повторным инфекциям, тяж.ф. мен. И.
Фактор Н	Гломеролонефриты, менингококковая инфекция
Фактор I	Повторные заразные инфекции
C4-связывающий белок	Васкулиты и диффузные заболевания соедин.ткани
C5a ингибитор	Семейная средиземноморская лихорадка
C3b рецептор	СКВ
C1 ингибитор	Насл. Предрасположенность ангионеврот.отекам

Болезнь/синдром	Функциональный дефект	Б/х дефект	Клинические проявления
Чедиака-Хигаши с-м	Нейтропения. Во всех гранулсодержащих клетках увеличение размеров гранул. Нарушение хемотаксиса и хемокинеза.	Не известен	Инф.кожи/слиз.оболочек, гепатолиенальны с-м, множ.увел-е лимфоцзлов. Альбинизм, фотофобия, нистагм, атаксия
Недостаточность адегезии лейкоцитов	Лейкоцитоз в крови при полной неспособности к адгезии и накоплению лейкоцитов в очагах воспаления	Недост-ть/полное отсутствие CD11 или CD18 пов-х ГП	Повтор.кожные инфекции, слизистых оболочек. Текущие с язв-некротич.поражениями, без гнояного отделяемого. Плохое зажив.ран
Хроническая гранулематозная болезнь	Лейкоцитоз, спос-ть мигрировать в ОБ, но отст-е спос-ти к генерации O2* в отсу-е бак. активн-ти	Молекул.дефекты в системе генерации O2. отсутствует цитохром b558 и сниж. Уровни мРНК для компонента цитb	Повтор/хрон инфекции каталазопозитивными бактериями. Глубокие очаги инф.в костях, печени, лимфоузлах. Узел.образ-я ПЖК, паренхиме легких
Миелопероксидазная недостаточность	Снижение бак. Актив-ти фагоцит-х к-к в связи с недостаточностью актив. O2	Снижение или отсутствие миелопероксидазы вследствие посттрансляционного дефекта	От полного восстановления до учащения и утяжеления очаговых инфекций
С-м Джоба	Нарушение опсонизации и хемотаксиса в сочетании с гипериммуноглобулинемией E		Обшир.участки кожного экзематозного поражения в сочетании со стафилодермией и хрон.гнойным отитом.

Синдром Чедиака-Хигаши



Синдром Джоба

**Дефект В-лимфоцитов:
гипериммуноглобулинемия E**

Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Клиника: триада признаков: Отиты, пневмонии, экземы.

- сывороточный уровень IgE превышает 2000 единиц в мл.
- рецидивирующие стафилококковые кожные абсцессы (холодные из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции)
- легочные стафилококковые абсцессы

Диагностика: нарушение хемотаксиса нейтрофилов, повышенный уровень IgE (1000 МЕ/мл), сниженная продукция Т-лимфоцитами гамма-интерферона, повышение в крови гистамина (75-100 мкг/л)

Прогноз: при регулярной терапии возможно достижение среднего возраста



Причины, приводящие к вторичным иммунодефицитам

1. Вирусные инфекции

- корь (ИЛ12 в МФ)
- ВГЧ6
- вирус Эпштейна-Барр
- цитомегаловирусная инфекция
- ВИЧ-инфекция (CD4 и Т-клетки)

2. Обменные заболевания

- СД
- недостаточность питания
- уремия
- серповидно-клеточная анемия
- недостаточность цикла
- мн. карбоксилазная недостаточность
- ожоги

3. Состояния с выраженной потерей белка

- нефротический с-м
- энтеропатия с потерей белка

4. Другие состояния

- маловесность/недоношенность
- лечение иммуносупрессивными препаратами
- зло. неопластические заболевания (лейкоз, гранулематоз, рак. новообразование вне лимф. системы)
- состояние после удаления селезенки
- перитонит
- повторные переливания крови
- нейтропения любой природы
- пересадка КМ
- СКВ
- саркоидоз

Синдром приобретенного иммунодефицита



ВИЧ-инфекция -

Антропонозное вирусное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующий иммунодефицит и развитие вследствие этого вторичных оппортунистических инфекций и опухолевых процессов.

Возбудитель – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

- Семейство Retroviridae, род Lentivirus
- 2 основных типа вируса – ВИЧ-1 (основной) и ВИЧ-2
- Имеет сферическую форму с 2-слойной наружной оболочкой (суперкапсидом)
- Под суперкапсидом – нуклеокапсид в виде усеченного конуса, реже – цилиндра

Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции

- Резервуар и источник – инфицированный человек, во всех стадиях инфекции, пожизненно. Природные резервуары: ВИЧ-2 – африканские обезьяны, ВИЧ-1 – не выявлен, не исключено, что дикие шимпанзе.
- Механизмы передачи – парентеральный, контактный.
- В больших количествах вирус содержится в крови, сперме, менструальных выделениях, вагинальном секрете. Также обнаруживается в женском молоке, слюне, слезной и спинномозговой жидкостях

Эпидемиология заболевания

- Передача ВИЧ от матери к плоду возможна при дефектах плаценты, приводящих к проникновению ВИЧ в кровоток плода, а также при травматизации родовых путей и ребенка во время родов
- Парентеральный путь реализуется при переливании крови и ее компонентов, а также инъекциях и случайных уколах инфицированной иглой (частота – в среднем, 0.3%, 1 случай на 300 инъекций)

Вирус можно обнаружить в:

- Крови
- Лимфе
- Сперме
- Слюне
- Моче
- Поте
- Каловых массах
- Содержимом уrogenитального тракта
- Грудном молоке
- Гное при воспалительных процессах

Геном вируса

Геном вируса представлен 2 идентичными нитями РНК+ и содержит 9 генов, кодирующих синтез 15 белков.

Функционально эти гены делятся на 2 группы:

- Гены, кодирующие синтез структурных белков вириона
- Гены, кодирующие синтез регуляторных белков вириона

Первая группа – гены, кодирующие структурные белки вируса

- **Gag-ген** (group specific antigen – группоспецифический антиген), на его матрице синтезируются следующие белки:
 - p24, или CA (от capsid) – главный белок сердцевины
 - p17, или MA (от matrix) – белок, стабилизирующий вирусную частицу
 - p9, или NC (от nucleocapsid) – нуклеокапсидный белок
 - p6 – белок, отвечающий за высвобождение дочерних вирионов из инфицированной клетки
- **Pol-ген** (polymerase – полимеразы), на его матрице синтезируются следующие белки:
 - Pro (p10) – протеаза, обеспечивает нарезание полипротеинов-предшественников
 - RT (p61/51) – **обратная транскриптаза (ревертаза)**
 - IN (p32) – интегразы, обеспечивает интеграцию ДНК провируса в геном клетки хозяина
- **Env-ген** (envelope – оболочка): на его матрице синтезируются гликопротеины суперкапсида **gp120 и gp41** - их выявляют при специфическом исследовании на ВИЧ-инфекцию - иммуноблоттинге

Вторая группа – гены, кодирующие регуляторные белки вируса

- Tat-ген – повышает темпы репликации вируса
- Rev-ген – обеспечивает транспорт вирусных мРНК в цитоплазму, усиливает трансляцию вирусных белков
- Vif-ген – активирует процесс созревания вирионов, определяет инфекционные свойства вируса
- Nef-ген – активирует Т-лимфоциты, снижает экспрессию молекул CD и MHC I и II классов с целью подавления иммунного цитолиза инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов
- Vpr-ген – обеспечивает транспорт вирусного генома в ядро клетки, поддерживает процесс репликации вируса
- Vpu-ген – усиливает почкование вирусных частиц из зараженных клеток

Действие факторов патогенности ВИЧ:

1. Распространение вируса:

1. Тропизм к CD4+ - клеткам: Т-лимфоцитам, некоторым В-лимфоцитам, клеткам моноцитарно-макрофагального происхождения (макрофаги, тканевые макрофаги, дендритные клетки)
2. Возможность внедрения и репликации в клетках CD4- CCR5+ или CXCR4+
3. Способность к межклеточной передаче вируса путем образования синцития (слияния инфицированных клеток с неинфицированными)

2. Вирус-опосредованная гибель иммуноцитов:

1. Прямое цитопатическое действие на клетки-мишени
2. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов и других иммуноцитов и программу антиапоптоза ВИЧ-инфицированных клеток
3. Способность белков вируса выступать в роли суперантигена
4. Способность свободно циркулирующего вируса или его отдельных белков «прилипнуть» к наружной мембране неинфицированных клеток, что делает их мишенями для факторов противовирусного иммунитета

3. Высокая мутационная изменчивость

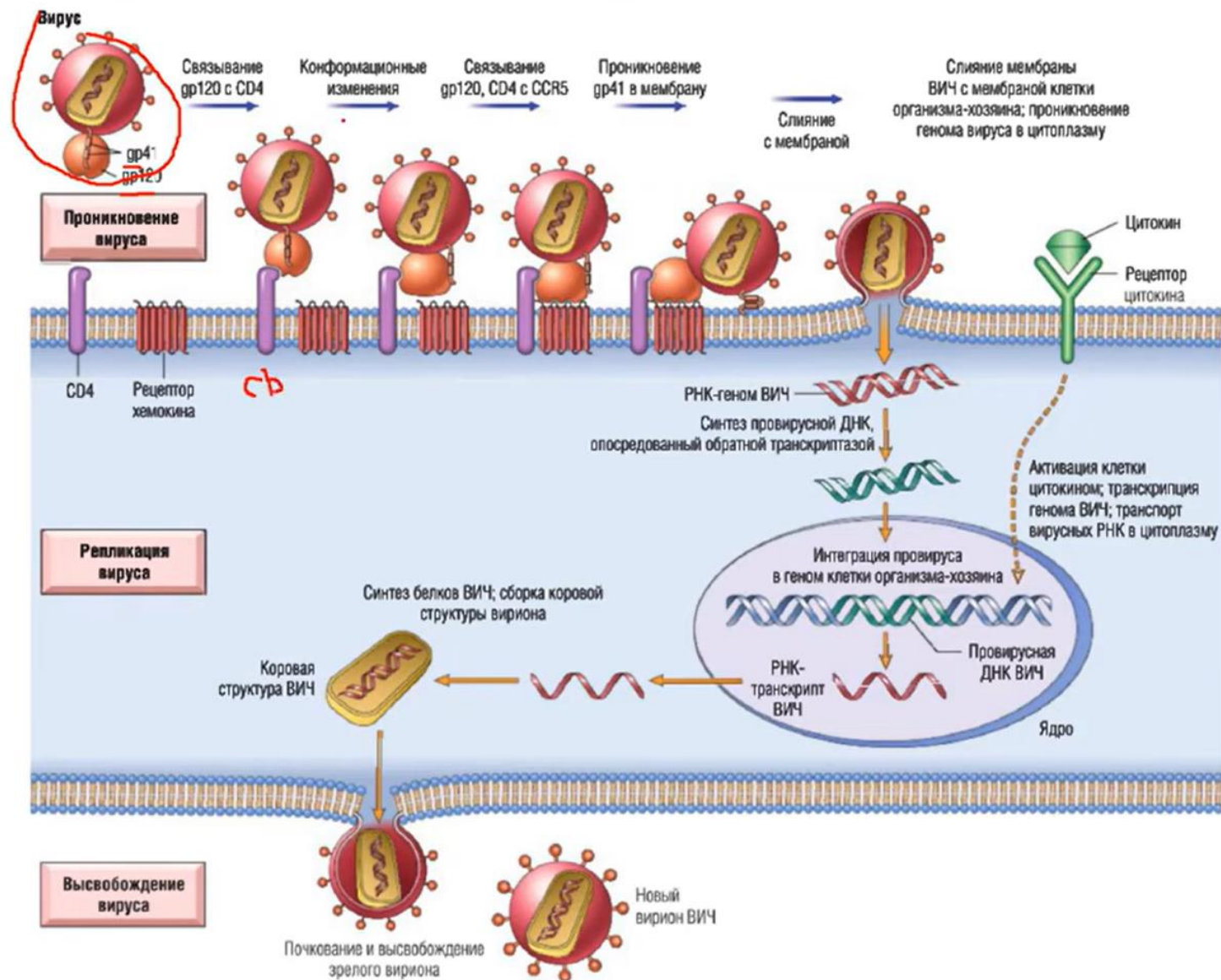


РИС. 6.45 Жизненный цикл ВИЧ, охватывающий период от проникновения вируса в клетку до образования вирионов. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота [Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, 1996].

Причины истощения пула Т-хелперов

1. 1% клеток (инфицированных) погибает в результате непосредственного инфицирования ВИЧ. Причины:
 - a) Прямое цитопатическое действие
 - b) Апоптоз инфицированных CD4+ Т-клеток
 - c) Образование синцития
 - d) Разрушение CD4+ Т-клеток под действием Т-цитотоксических клеток

2. 99% клеток остальных (неинфицированных) клеток погибает в результате:
 - a) Прилипания к их мембранам свободно циркулирующих гликопротеинов ВИЧ с последующей опсонизацией их антителами и запуском АЗКЦТ
 - b) Включения механизмов апоптоза
 - c) Одновременной неспецифической поликлональной активации любых клонов Т-клеток суперантигенами бактерий и других вирусов

Стадии ВИЧ-инфекции (по В.И.Покровскому)

Стадия 1. Стадия инкубации (от 2-3 недель до нескольких месяцев, иногда – лет)

Стадия 2. Стадия первичных проявлений (чаще всего – 2-6 недель), основные формы:

2А. Бессимптомная

2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (острый ретровирусный синдром, моноклеозоподобный синдром) – лихорадка, высыпания на коже и слизистых, увеличение лимфоузлов, фарингит, диарея, атипичные широкоплазменные моноклеары в крови.

2В Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями – транзиторное стремительное снижение CD4+ Т-клеток, транзиторные оппортунистические инфекции.

Стадия 3. Субклиническая, или латентная стадия (нередко единственное проявление – персистирующая генерализованная лимфаденопатия)

Стадии ВИЧ-инфекции (по В.И.Покровскому)

Стадия 4. Стадия вторичных заболеваний. Основные формы

4А. CD4+ Т-клеток ≥ 500 /мкл – бактериальные, грибковые и вирусные поражения кожи и слизистых оболочек

4Б. CD4+ Т-клеток 200-500/мкл – поражение отдельных внутренних органов вторичными и оппортунистическими инфекциями

4В. CD4+ Т-клеток ≤ 200 /мкл – тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические инфекции с генерализованным течением, поражением ЦНС

Стадия 5. Терминальная стадия (СПИД). CD4+ Т-клеток ≤ 50 /мкл.

Основные оппортунистические инфекции при СПИДе

- Протозойные инвазии
 - **Токсоплазмоз**
 - Криптоспоридиоз
 - Изоспороз
 - Микроспоридиоз
- Грибковые инфекции:
 - **Кандидоз**
 - **Пневмоцистная пневмония**
 - **Криптококкоз**
 - Гистоплазмоз
 - Кокцидиомикоз
- Бактериальные инфекции
 - **Туберкулез**
 - Атипичные микобактериозы
 - Инфекции, ассоциированные с гноеродной флорой
- Вирусные инфекции
 - **Простой герпес – HHV-1**
 - **Опоясывающий герпес – HHV-3**
 - **Цитомегаловирусная инфекция – HHV-5**
 - Волосатая оральная лейкоплакия – ВЭБ-инфекция, HHV-4
 - Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – инфекция полиомавирусом JC

СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования

- Саркома Капоши – веретеноклеточная саркома с поражением кожи, лимфоузлов и внутренних органов, обусловленная действием HHV-8
- ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы
- Аногенитальный плоскоклеточный рак, обусловленный действием HPV

Спасибо за внимание!

