



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

# ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

**КРИСТИНА ТОМА,**

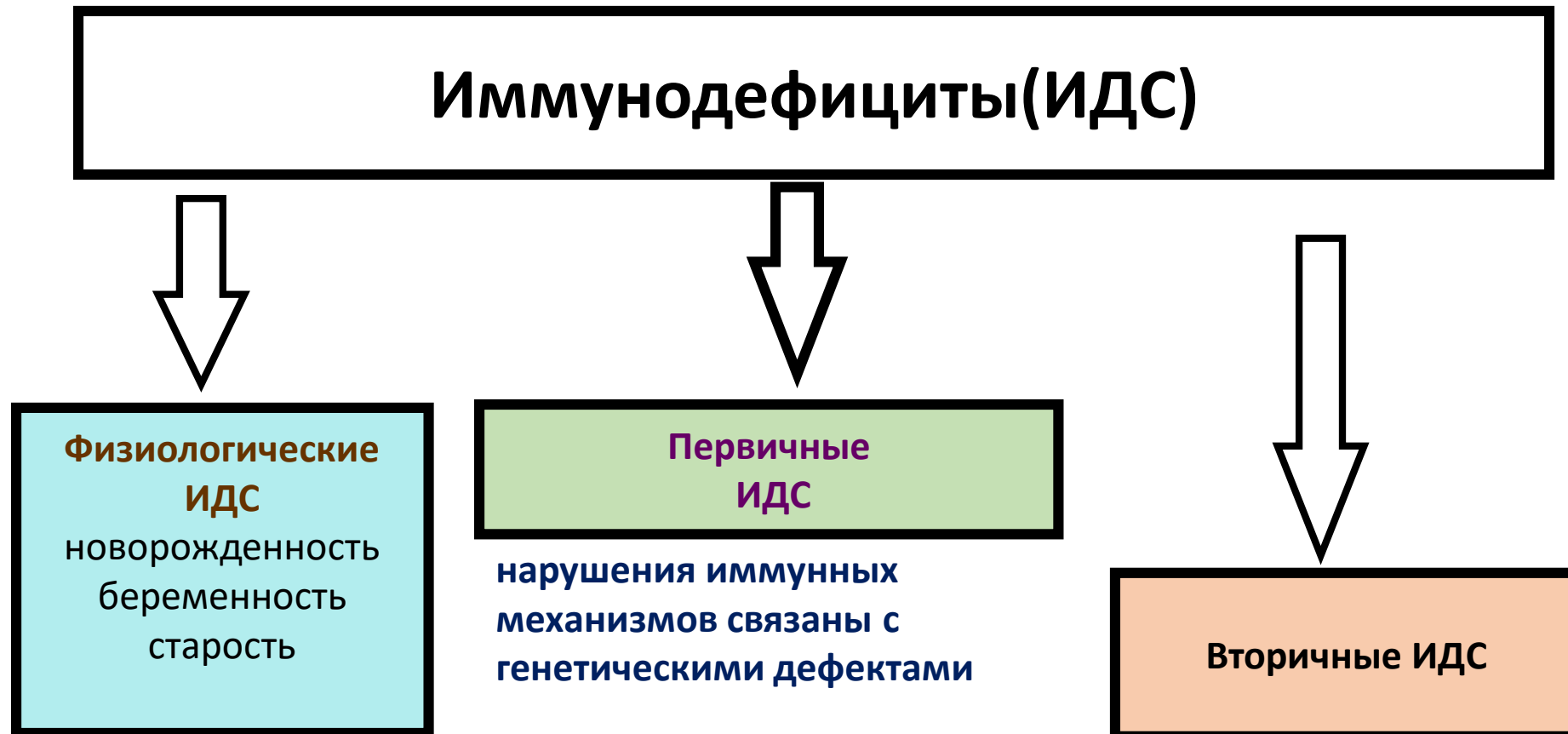
др.мед.наук,

ассистент кафедры

Пульмонологии и аллергологии

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

**Иммунодефициты** - патологические состояния, сопровождающиеся дефектом одного или более звеньев иммунной системы, проявляющиеся в повышенной восприимчивости к заболеваниям



# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## Беременных- характеризуется:

- ↓ функции Т- и В-л, направленной на подавление иммунного ответа против аллантигенов плода.
- Фагоцитарная активность ↑ или ↓;
- Уровень активности ЩФ резко ↑↑↑ (влияние гормонального фона);
- В большинстве случаев - ↑ активность комплемента (связано с влиянием плацентарных стероидов на синтез С гепатоцитами)

## новорожденных – характеризуется:

- неполноценностью клеточного и гуморального звеньев, фагоцитарной активности, снижением гуморальных факторов резистентности:
- ↓ функциональной активности Т- и В-л при их большом количестве,
  - ↓ содержания Th и Тк;
  - ↓↓↓ IgG, IgA, ↓IgM
  - ↓ ФАГ- НГ, ↓ опсонизации,
  - ↓↓ уровень С (комплемента) – повышается до N к 3 – 6 мес.

## старческого возраста характеризуется

снижением активности гуморального и клеточного иммунитета;

- ↓ уровня нормальных АТ в крови;
- ↓ способность к синтезу АТ (низкоavidные АТ – IgM);
- выработка АТ класса IgG и IgA значительно уменьшена.
- ↓ синтез IgE – в связи с чем смягчается проявление atopических реакций.
- ↓ общее количество лимфоцитов крови, Т- и В-л и их функциональная активность;
- ↓ фагоцитарной активности НГ и МФ;
- ↓ активность комплемента (С), лизоцима.

Биологическим маркером гуморальных  
иммунодефицитов является

*гипогаммаглобулинемия,*

а клеточных иммунодефицитов -

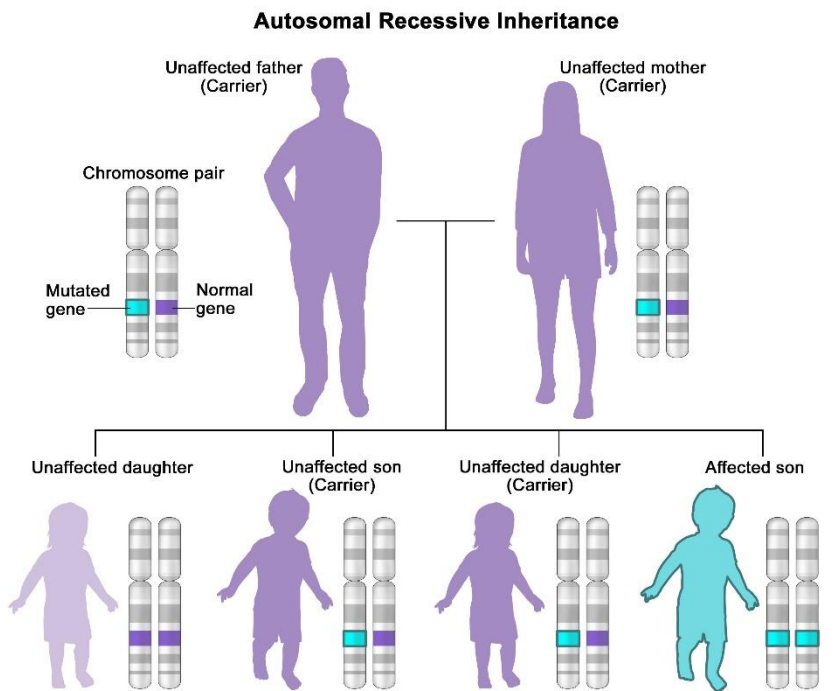
*лимфопения*

# Что лежит в основе иммунодефицита

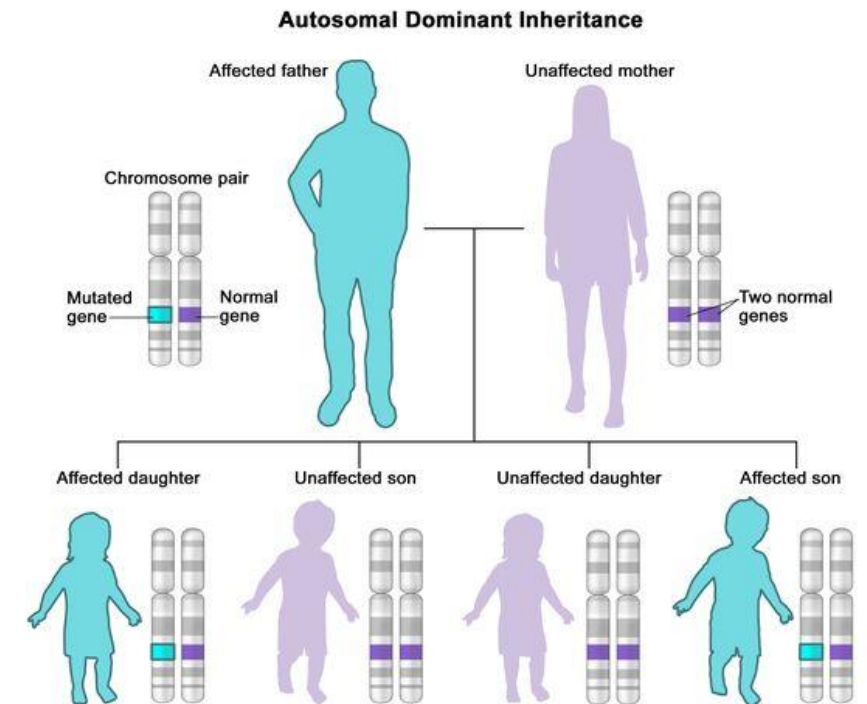
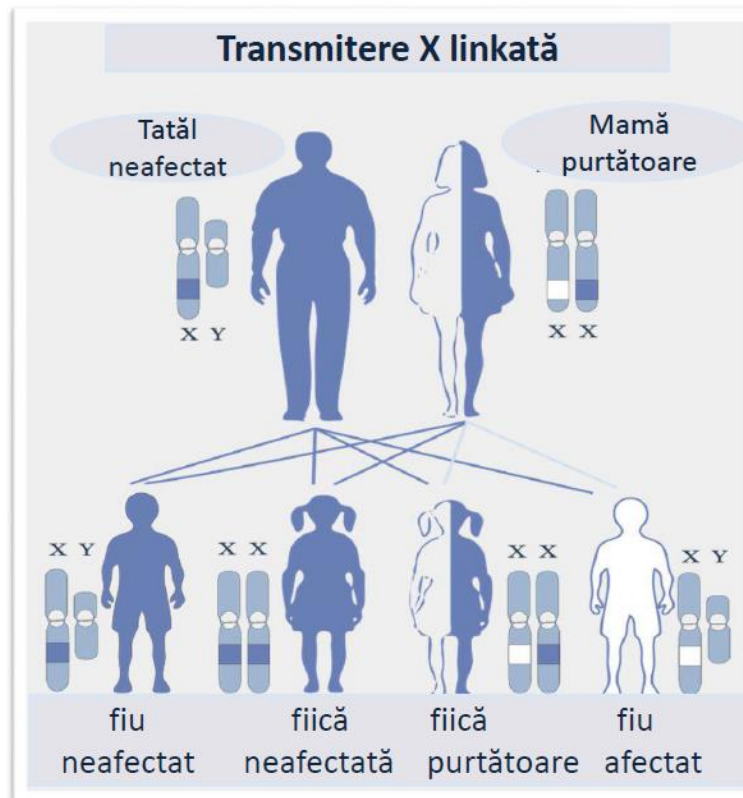
<b>Первичные</b> (генетически детерминированные)	<b>Вторичные</b> (вследствие каких- либо заболеваний)
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Нарушение активности или отсутствие ферментов</li><li>➤ Отсутствие популяции иммунных клеток</li><li>➤ Ослабление функциональной активности иммунных клеток</li></ul> <p><u>Врожденные/приобретенные</u></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Злокачественные новообразования</li><li>➤ Инфекции</li><li>➤ Нарушения питания</li><li>➤ Лечение иммунодепрессантами</li></ul> <p><u>Всегда приобретенные</u></p>

# Генетическая передача ПИД (первичных иммунодефицитов)

- Аутосомно-рецессивно (AR)
- X-связанно рецессивно (XR)
- Аутосомно-доминантно (AD)
- Спонтанные мутации (делеция, генетическая перестановка).



© 2020 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights



© 2018 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

## Настораживающие признаки ПИД у детей:

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по ПИД.
2. > 4 гнойных отитов в течение года.
3. > 2 тяжелых синусита в течение года.
4. > 2 пневмонии в течение года.
5. Антибактериальная терапия per os, проводимая > 2 месяцев, без эффекта.
6. необходимость в системных антибиотиках для разрешения инфекций
7. Дефицит прироста массы тела
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей.
9. > 2 генерализованные инфекции (в т.ч. септицемии).
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи или афтозный стоматит

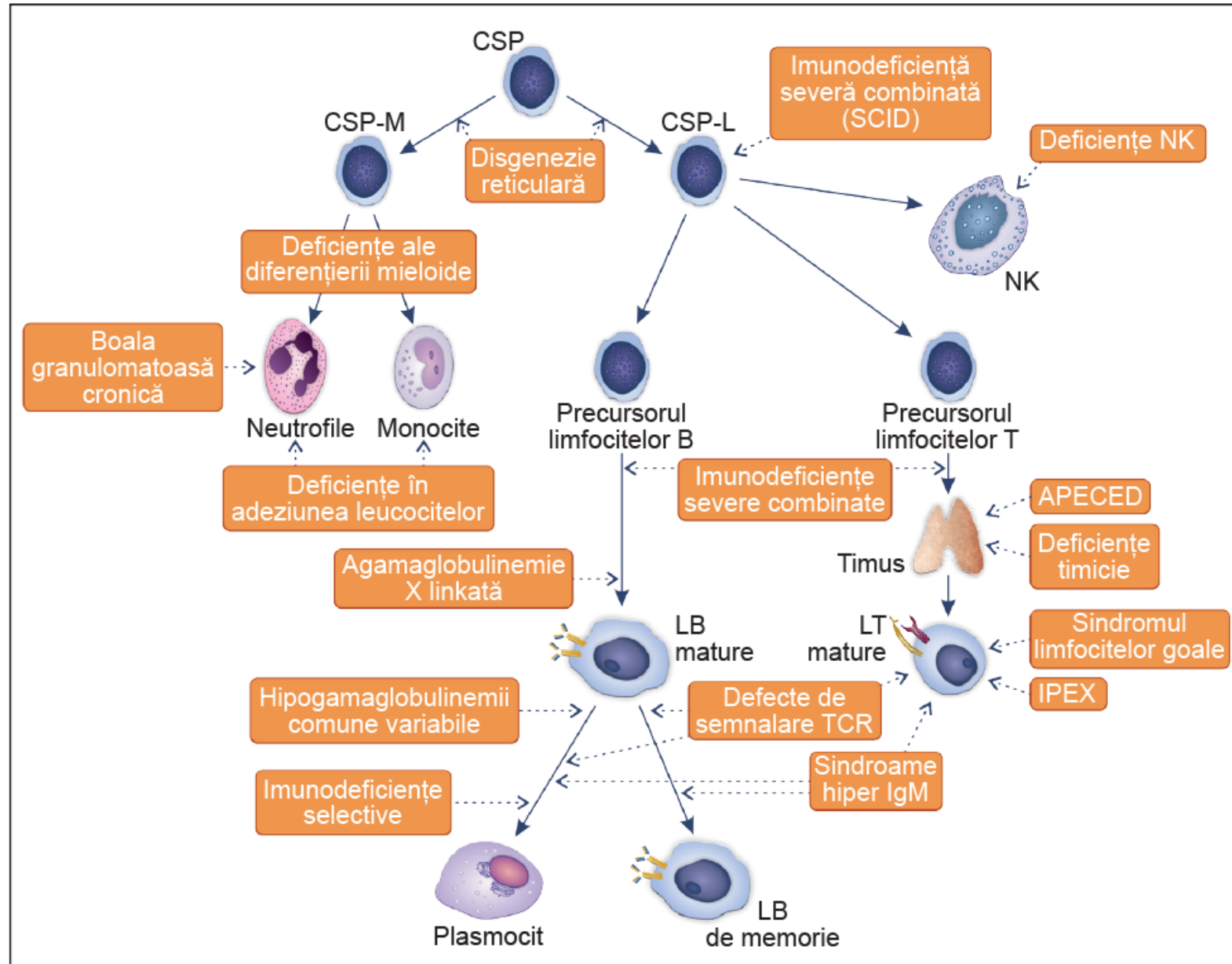
## Настораживающие признаки ПИД у взрослых:

1. > 2 гнойных отитов в течение года
2. > 2 тяжелых синусита в течение года.
3. > 1 пневмонии в годб несколько последовательных лет
4. Хроническая диареяб сопровождающаяся потерей массы тела
5. Рекурентные вирусные инфекции (простуда, герпес, невусы, кондиломы)
6. Необходимость во внутривенной терапии антибиотиками для лечения инфекции
7. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
8. Персистирующие грибковые инфекции
9. Рецидивирующие оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.)
10. Положительные данные о наследственном анамнезе по ПИД.



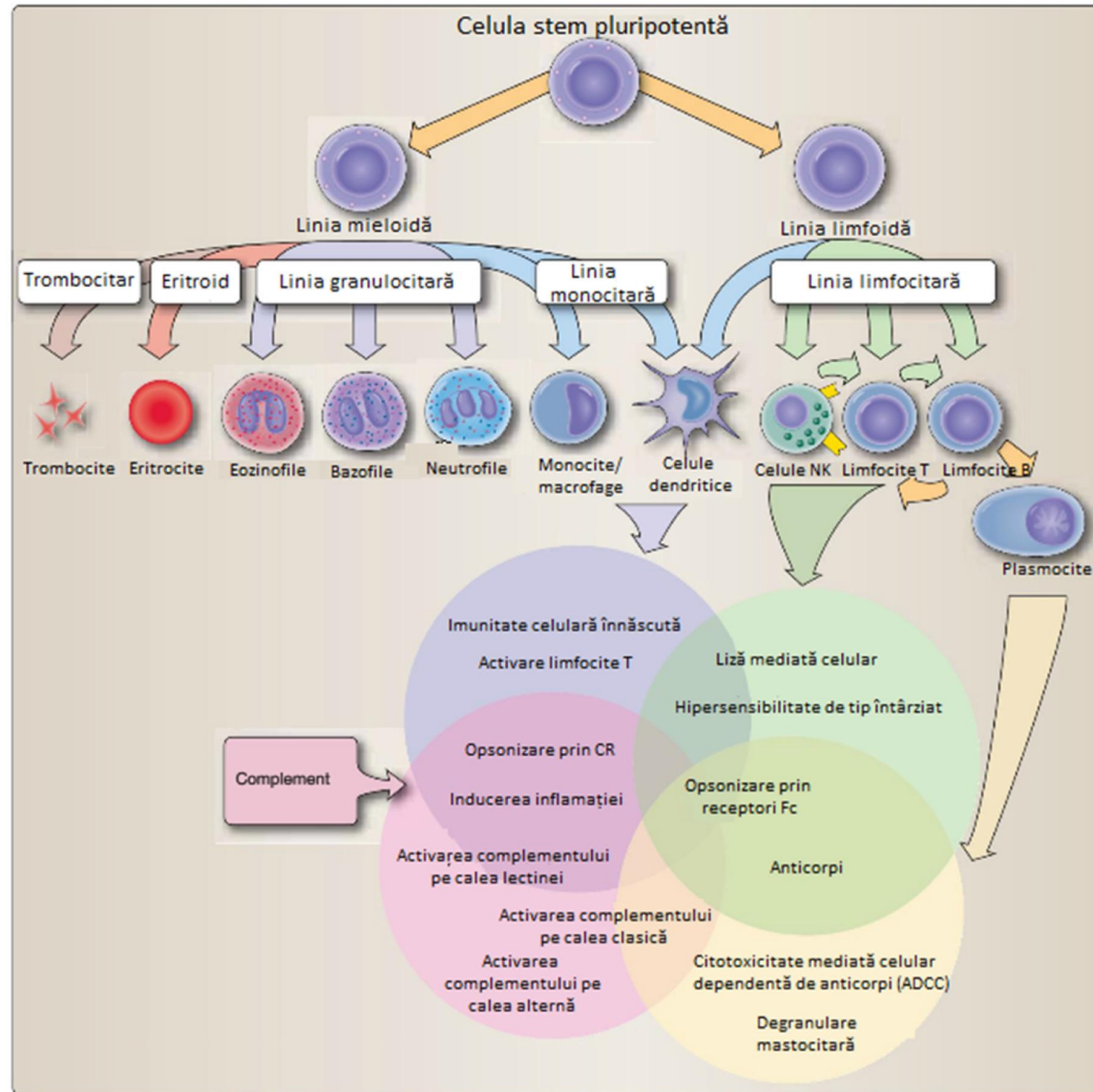
# Классификация первичных иммунодефицитов

- A. Дефекты стволовых клеток
- B. Дефекты Т лимфоцитов
- C. Дефекты В лимфоцитов
- D. Дефекты фагоцитов и NK
- E. Дефекты системы комплемента



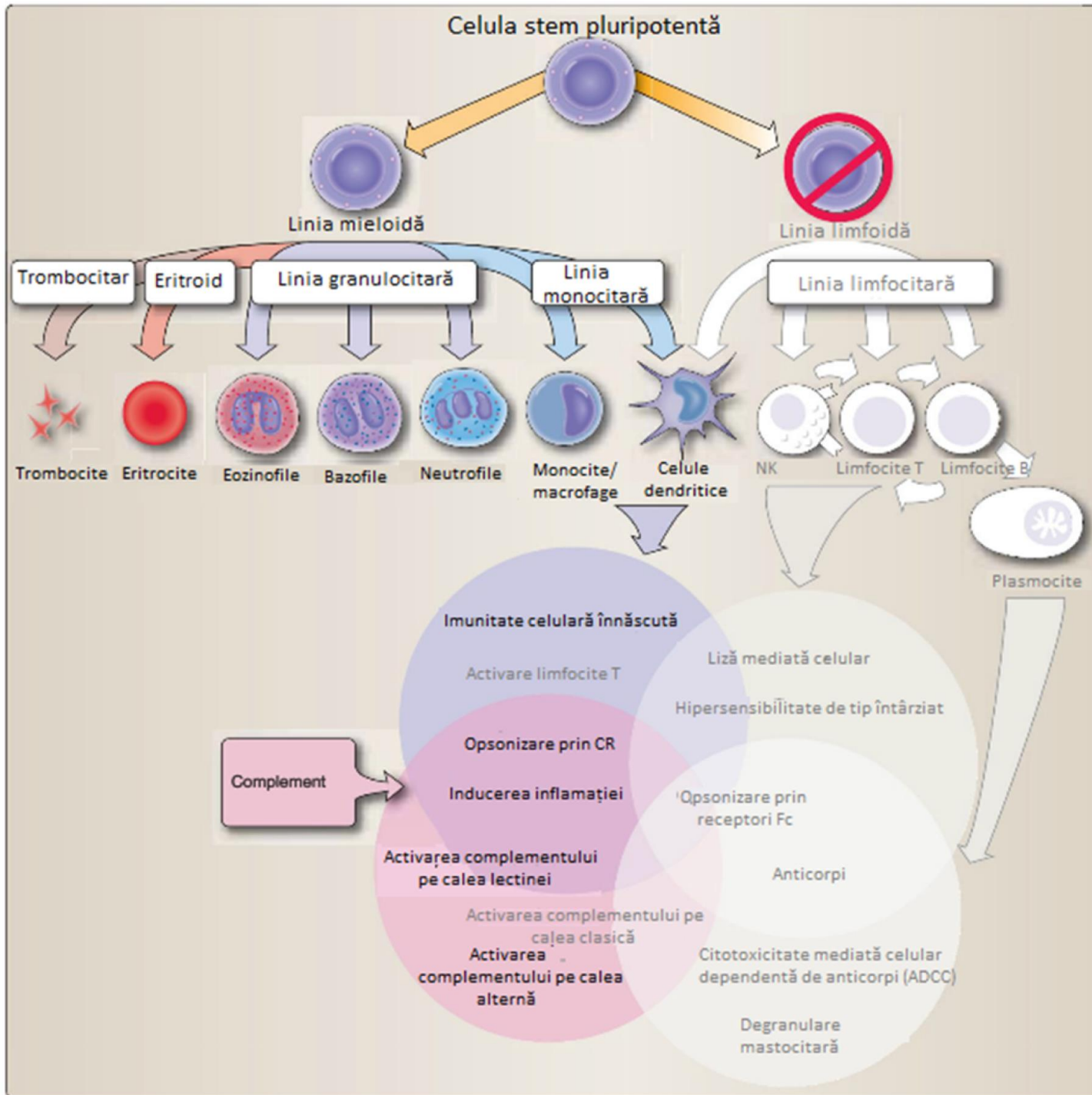
## A. Дефекты стволовых клеток

- Стволовые клетки генерируют гранулоцитарную, эритроцитарную, тромбоцитарную, моноцитарную и лимфоцитарную линию гемопоэза
- Эти клетки проходят через 2 последовательные миграции:
  - **фетальная печень** (эмбриональное и фетальное развитие)
  - **красный костный мозг** (перед рождением)



## A. Дефекты стволовых клеток

- Дефекты стволовых клеток лимфоцитарной линии (которые являются прародителями LT и LB) → → **отсутствие функций LT и LB**
- Клеточный иммунитет и синтез иммуноглобулинов **снижены / отсутствуют**

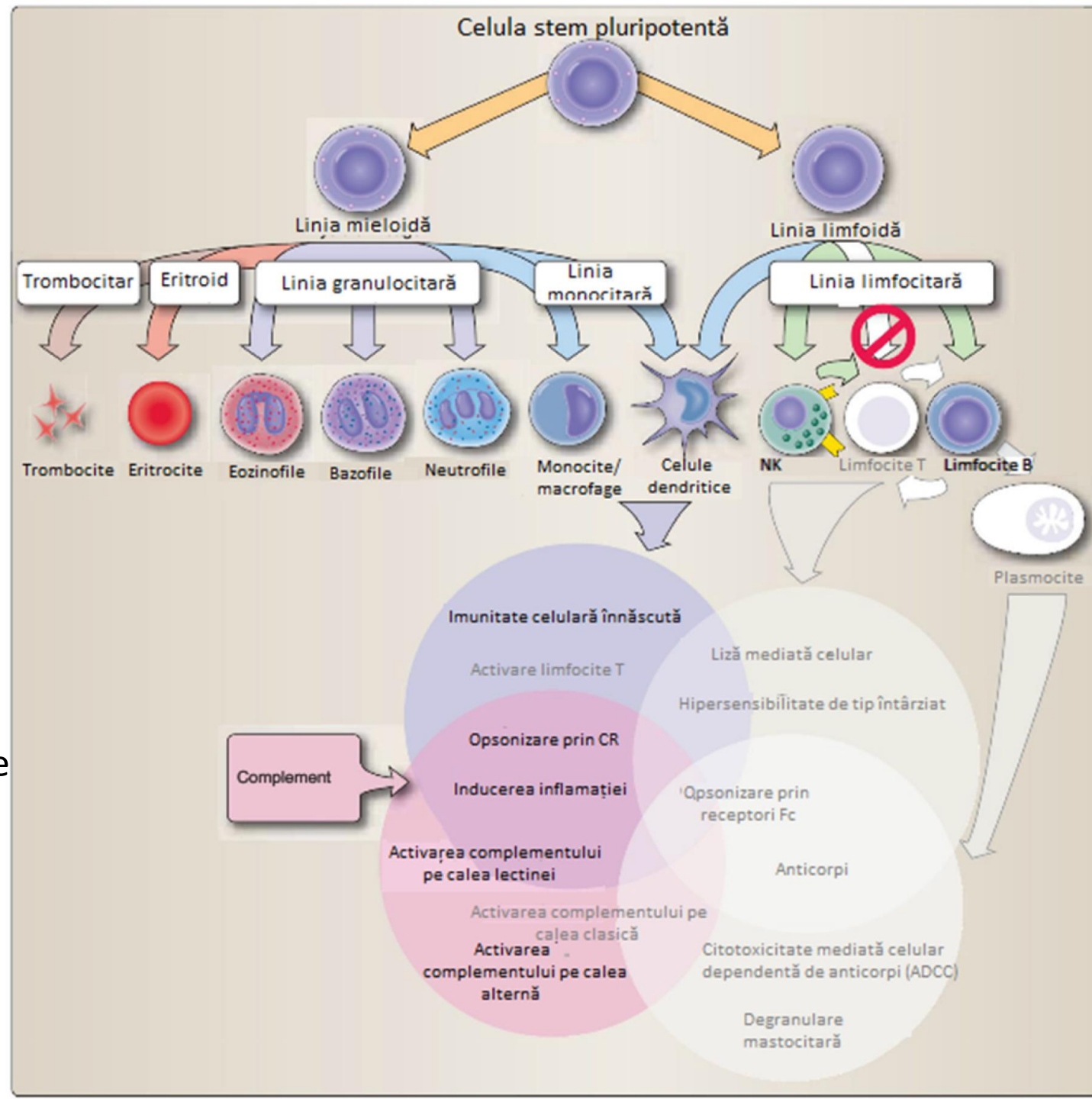


# A. Defecte ale celulelor stem

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de adenzin dezaminază (ADA)	Autozomal recesivă; cr. 20; gena ADA	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ funcției și nr. limfocitelor T și B datorită metaboliților toxici; scăderea nivelului de imunoglobuline
Imunodeficiențe cu ataxie-teleangiectazie	Autozomal recesivă; cr. 11; gena ATM	Susceptibilitate ↑ la infecții; infecții sino-pulmonare frecvente; afectarea reparării ADN; ↓ nr. și funcției limfocitelor T; ↓ nivelului de Ig (IgG, IgA și IgE); nr. normal de limfocite B; prezența autoanticorpilor și anomalii cromozomiale frecvente
Deficit de fosforilază a nucleozidelor purinice	Autozomal recesivă; cr. 14; gena NP	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ nr. de limfocite T; ↓ nivelului de Ig datorită ↓ Th
Тяжелый комбинированный иммунодефицит-ТКИД	Autozomal recesivă, X-lincată; cr. 11, X, 14; gene: RAG, IL2RG, JAK3	În funcție de gena implicată
Sindrom Wiskott-Aldrich	Recesiv X-lincată; cr. X; gena WAS	Susceptibilitate ↑ la infecții, mai ales la S. aureus în copilărie; ↓ funcției și nr. limfocitelor T și B; ↓ nivelului de Ig; PLT anormale și nr. ↓

## V. Дефекты Т лимфоцитов

- Первичный иммунодефицит LT →  
↓ число LT и ↓ функции
- LT необходимы для активации LB → →  
аномалии числа LB и синтеза Ig
- Клеточный иммунитет отвечает за борьбу с грибами → рекуррентные грибковые инфекции
- Другие типы иммунодефицита поражающие LT вызваны мутациями в клетках, участвующих в развитии/активации LT



## B. Defecte ale limfocitelor T

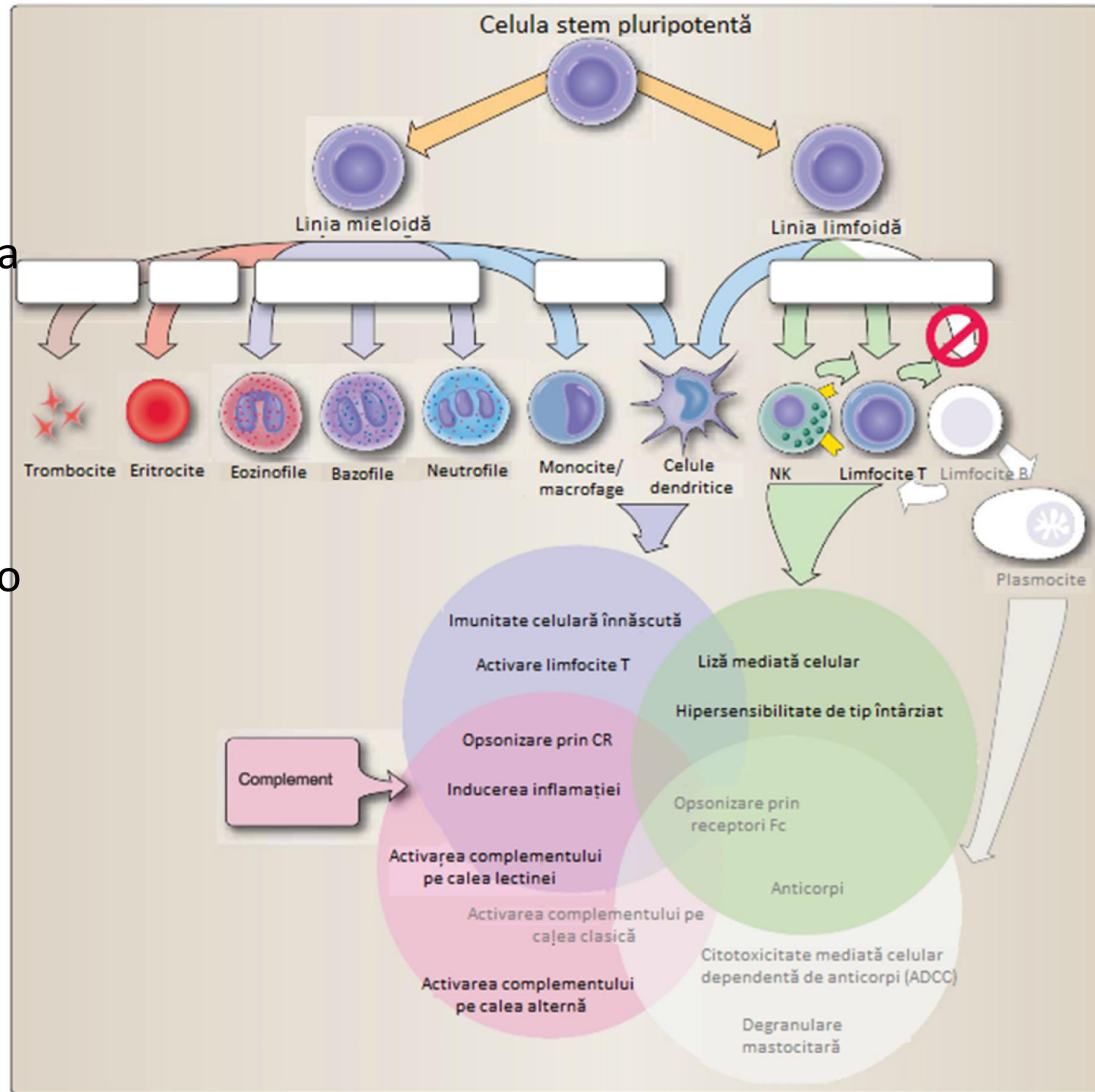
Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de CD3	Autozomal recesivă; cr. 11; gene: CD3G sau CD3E	Susceptibilitate ↑ la infecții; defecte ale proteinelor CD3 $\gamma$ sau CD3 $\epsilon$ ; efecte variabile asupra funcției limfocitelor T
Sindromul DiGeorge	Autozomal dominant sau spontan; cr. 22; gena ATM	Susceptibilitate ↑ la infecții; infecții sino-pulmonare frecvente; afectarea reparării ADN; ↓ nr. și funcției limfocitelor T; ↓ nivelului de Ig (IgG, IgA și IgE); nr. normal de limfocite B; prezența autoanticorpilor și anomalii cromozomiale frecvente
Deficit de fosforilază a nucleozidelor purinice	Autozomal recesivă; cr. 14; gena NP	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ nr. de limfocite T; ↓ nivelului de Ig datorită ↓ Th
Deficit de MHC clasa II	Autozomal recesivă; cr. 16 sau 1; gene: CIITA, RFX5	↑ susceptibilității la infecții; semnalizarea intracelulară ↓; nr. ↓ de LTh; nivel de Ig ↓
Deficit de TAP1 sau TAP2	Autozomal recesivă; cr. 6; gene: TAP1 sau TAP2	Susceptibilitate ↑ la infecții virale și la unele bacterii intracelulare; prezentare antigenică și expresie MHC clasa I ↓; ↓ nr. și funcției CTL

## С. Дефекты В лимфоцитов

Первичные иммунодефициты ЛВ из-за генетических дефектов → → ответственные за 80% первичных иммунодефицитов

Нарушается количество иммуноглобулинов, но необязательно и количества ЛВ

ЛТ содержатся в нормальном количестве и нормально функционируют



## C. Defecte ale limfocitelor B

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Agamaglobulinemia autozomal recesivă	Autozomal recesivă; diferiți cr.; diferite gene	Susceptibilitate ↑ la infecții; incapacitate de diferențiere a LB
Agamaglobulinemia X-linkată (Bruton)	Recesiv X-linkată; cr. X; gena: BTK	Susceptibilitate ↑ la infecții; susceptibilitate ↑ la bacterii încapsulate (H. influenzae, stafilococi și streptococi); ↓ severă a nr. de LB și a concentrație de Ig
Общая переменная гипогаммаглобулинемия	Forme multiple, cauză necunoscută	Susceptibilitate ↑ la infecții piogenice; simptome variabile; diferite izotipuri de Ig reduse/absente
Imunodeficiența cu hiper-IgM	Recesiv X-linkată; Autozomal recesivă; cr. X; gene: CD40 ligand/CD154	↑ susceptibilității la infecții piogenice; incapacitatea LB de a face schimbarea de clasă sau hipermutații somatice; IgM ↑; IgG, IgA și IgE ↓/absente
Deficit selectiv de IgA	Forme multiple; cr. variabili; gene multiple	Susceptibilitate ↑ la infecții cu bacterii piogenice la pacienții cu deficit suplimentar al IgG2; LB care exprimă IgA ↓/absente; afecțiuni alergice sau autoimune frecvente

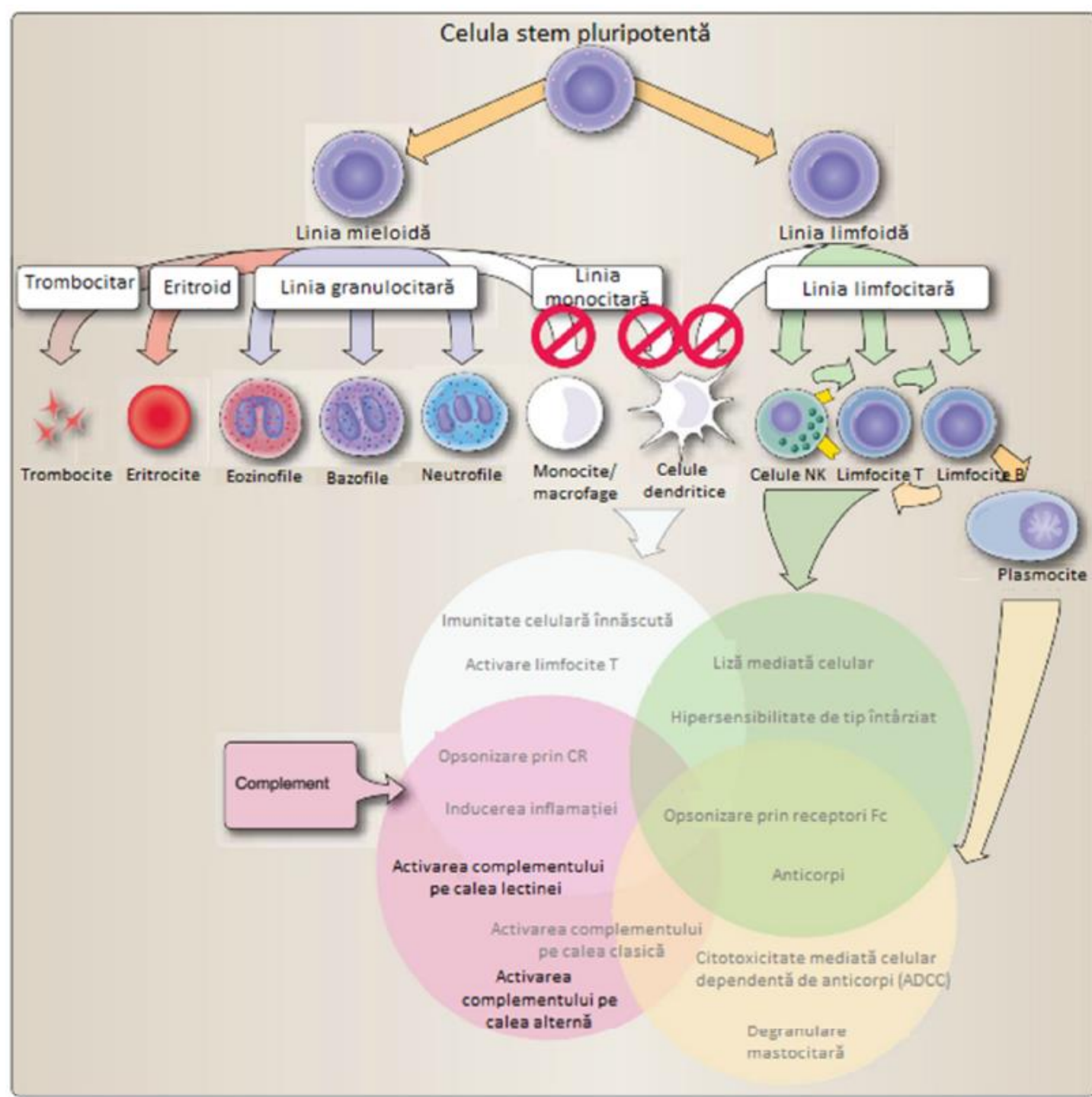


## D. Дефекты фагоцитов и NK

Фагоциты и NK играют ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете

При дефектах фагоцитов и NK нарушаются 2 наиболее важные функции этих клеток:

- ↓ способность уничтожать микроорганизмы
- ↓ взаимодействие с другими клетками



## Врожденные дефекты фагоцитов

<b>Возраст начала инфекций</b>	<b>Спектр патогенов</b>	<b>Пораженные органы</b>
Раннее начало	<b>Бактерии:</b> Staphylococci, Klebsiella, Salmonella <b>Грибы и паразиты:</b> Candida, Aspergillus	Гнойные инфекции кожи; гнойный лимфаденит, перидонтит, язвенный стоматит, абсцессы, остеомиелит

## D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Sindrom Chediak-Higashi	Autozomal recesivă; cr. 1; gena LYST	Susceptibilitate ↑ la infecții datorate bacteriilor piogenice; incapacitate de fuzionare a lizozomilor și fagolizozomilor datorită defectelor organelor membranare; capacitate ↓ de a ucide microbii internalizați; funcții ↓ celulelor NK și LT; albinism ocular și tegumentar și alte defecte ale organelor membranare; granule gigantice la nivelul neutrofilelor și altor celule
Boala cronică granulomatoasă (CGD)	Recesiv X-linkată; cr. X; gena: CYBB-gp91phox Autozomal recesivă; cr. 7,1,16; gene: NCF1, NCF2, CYBA	Susceptibilitate ↑ la infecții, în special la S. aureus, Salmonella enteric, S. typhimurium, Serratia marcescens; sunt afectate macrofagele și neutrofilele; incapacitatea de a produce metaboliți de superoxid
Deficit de IFN-γ receptor	Autozomal recesivă; cr. 6; gena: IFNGR1	Susceptibilitate ↑ la infecții cu micobacterii; sunt afectate macrofagele, neutrofilele, celulele NK și LTh1
Defect de adeziune leucocitară 1 și 2 (LAD-1 și LAD-2)	Autozomal recesiv; cr. 21 și 11; gene: ITGB2 = CD18 și Transporterul de fucoză GDP	↑ susceptibilității la infecții bacteriene recurente; abcese nevindecabile; defecte ale capacității de aderare la endoteliu și ale chemotaxiei pentru macrofage, neutrofile și NK; induce apariția grupului sanguin Bombay. ↓/absente

# Е. Дефекты системы комплемента

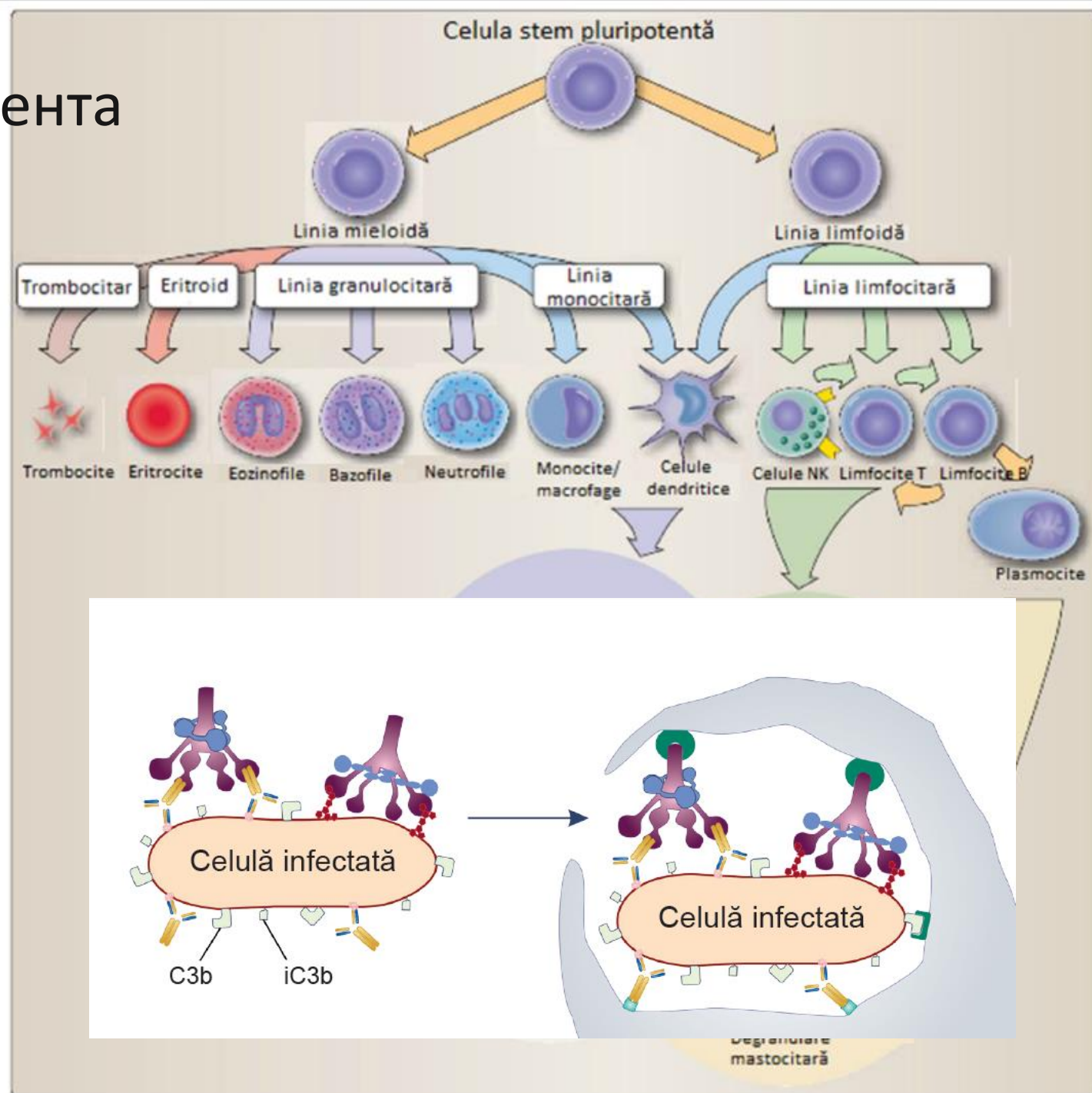
Дефекты системы комплемента могут привести к нарушениям как врожденного, так и приобретенного иммунитета

Возрастает чувствительность к инфекциям

Риск развития аутоиммунных заболеваний

Дефекты классического пути активации (кроме C3) не связаны с повышенной чувствительностью к инфекциям (за исключением инкапсулированных бактерий)

Дефекты C3 → рекуррентные инфекции и иммунные заболевания, опосредованные иммунными комплексами



## Врожденные дефекты системы комплемента

<b>Возраст начала инфекций</b>	<b>Спектр патогенов</b>	<b>Пораженные органы</b>
В любом возрасте	<b>Бактерии:</b> Neisseria, Escherichia coli	Менингит, повторные инфекции респираторного тракта

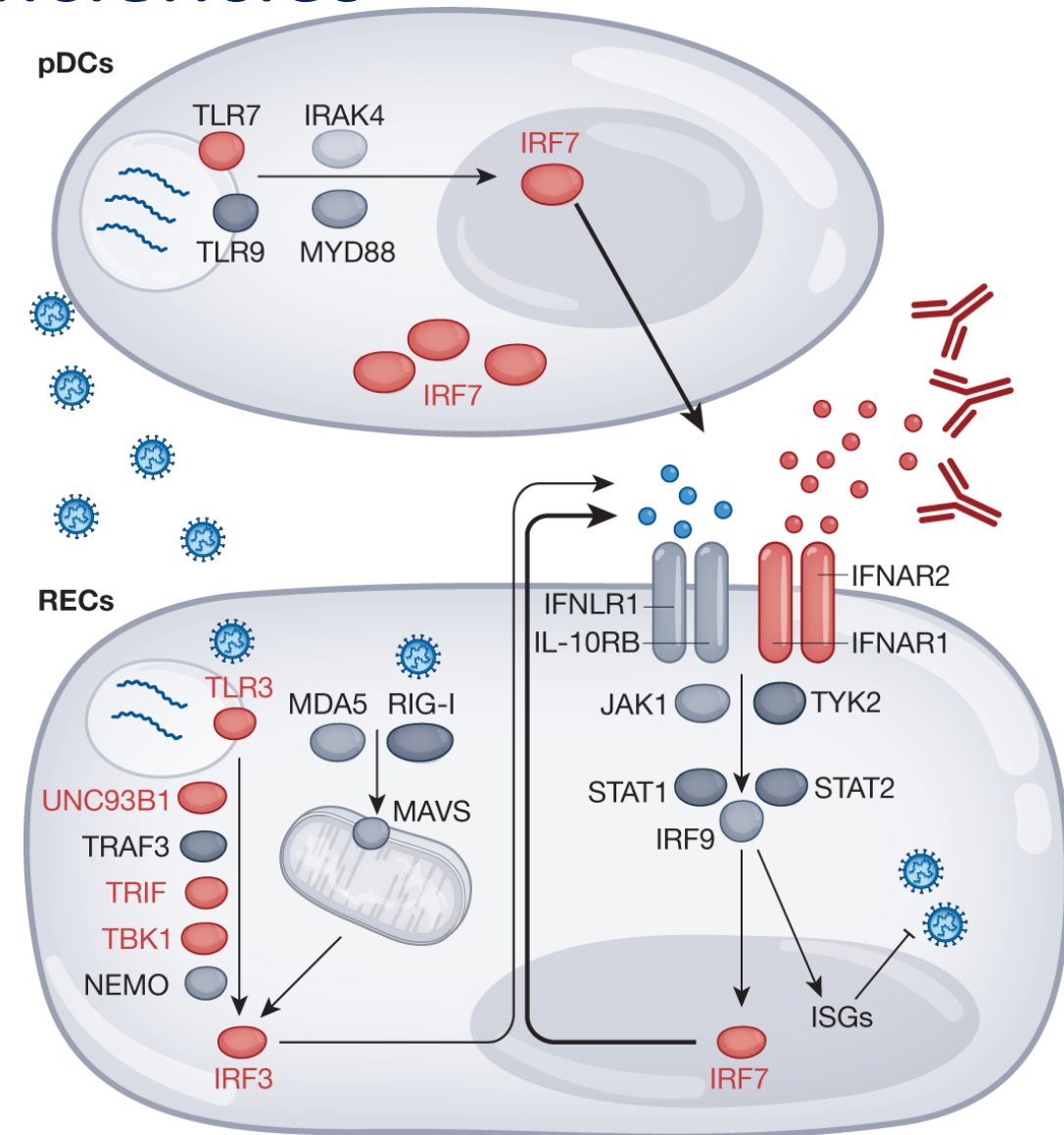
## E. Defecte în sistemul complement

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de C1	Autozomal recesivă; cr. 1; gena LYST	Incidență ↑ a infecțiilor; sindroame lupus-like (hipersensibilitate tip III); capacitate ↓ de îndepărtare a complexelor imune
Deficit de C3	Autozomal recesivă; cr. 19; gena: C3	Infecții piogenice recurente; opsonizare redusă
Deficit de C5-C9	Autozomal recesivă; cr. 9, 5,2	Susceptibilitate ↑ la infecții cu Neisseria; incapacitatea de a forma MAC; sindroame SLE-like
Angioedemul ereditar	Autozomal dominantă; cr. 11; gena: SERPING1 (inhibitor C1)	Activare spontană excesivă a căii clasice de activare a complementului, care induce inflamație locală; edem traheal și bronșic care poate fi fatal
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	Recesiv X-lincată; cr. X; gena: PIGA	Deficit de sinteză a fosfatidilinozitolglican (PIG); absența PIG împiedică fixarea DAF și CD59 pe membrana celulelor țintă; incapacitatea de a distruge complexe complementului; liză excesivă a hematiilor
Deficit de properdină (factor P)	Recesiv X-lincată; cr. X; gena: PFC	Susceptibilitate ↑ la infecții cu Neisseria; afectarea căii alterne; stabilitate ↓ a convertazei C3bBb pe suprafața microbilor

# New immune (Inborn errors) deficiencies

- About 10% of adults with severe COVID have antibodies to type I interferons
- About 5% of people with severe COVID have an interferon pathway genetic deficiency

Inborn errors of type I IFN immunity and auto-antibodies neutralizing type I IFNs underlie life-threatening COVID-19 pneumonia by interfering with type I IFN immunity in tissue-resident RECs and blood plasmacytoid dendritic cells.



# Вторичные иммунодефициты

- ВИД – известные причины
- Самая частая причина ВИД?
- Клинические проявления ВИД:
  - ✓ Повышенная чувствительность к инфекциям
  - ✓ Длительное течение инфекционных заболеваний
  - ✓ Необычные осложнения инфекционных заболеваний
  - ✓ Оппортунистические инфекции

## Мальнотриция





# Ятрогенные вторичные иммунодефициты

- corticosteroizi
  - prednison
  - perdnisolon
  - dexametazona
  - hidrocortizon (HHC)
  - metil prednisolon
- imunosupresoare
  - azatioprina
  - metotrexat
  - ciclosporina
  - micofenolat mofetil
- citostatice

# ВИД и инфекции

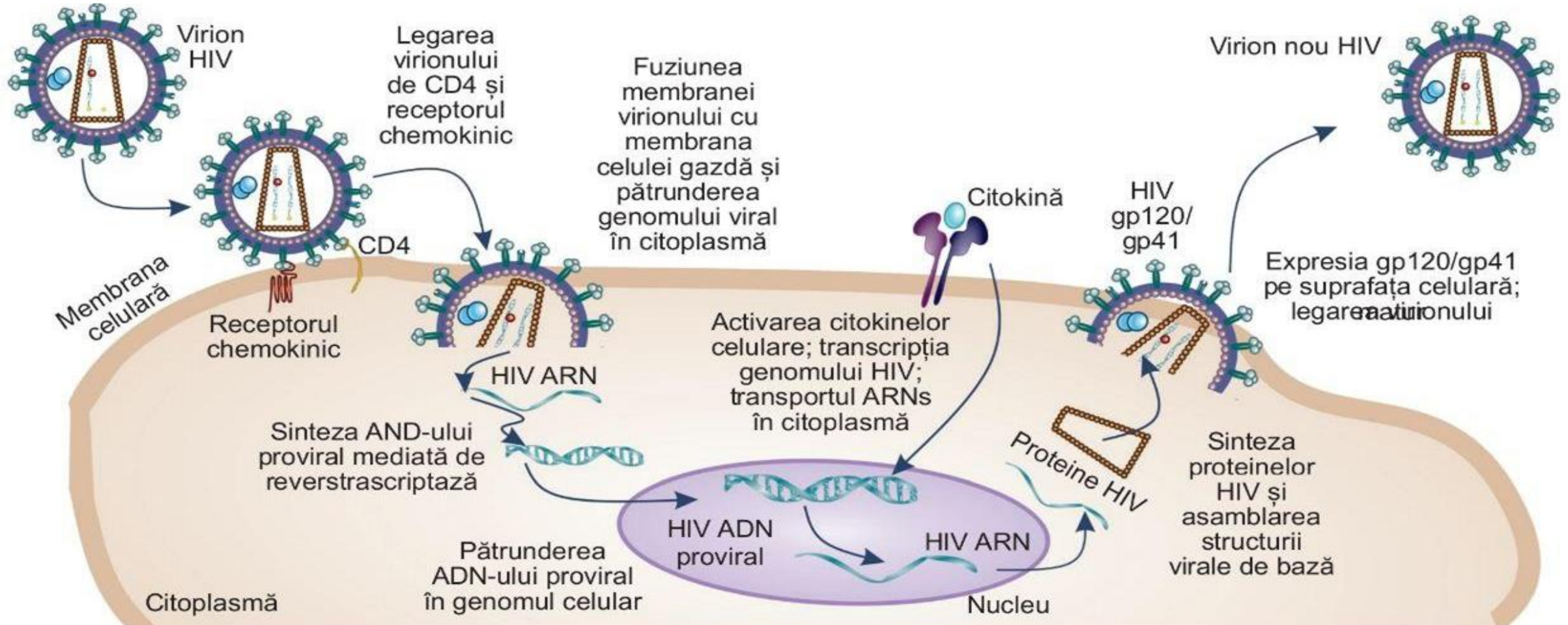
## Защитные механизмы патогенных микроорганизмов

- Секреция ферментов, которые разрушают местные ИГ и компоненты комплемента
- Защита от фагоцитоза путем угнетения важных фагоцитарных функций: слияние фагосомы с лизосомой; синтез и высвобождение микробицидных молекул; презентация пептидов молекулами главного комплекса гистосовместимости
- Заражение некоторых *self* клеток, не обнаруживаемых иммунной системой
- Угнетение T *naive* лимфоцитов и отсутствие трансформации в Th1 или Th2

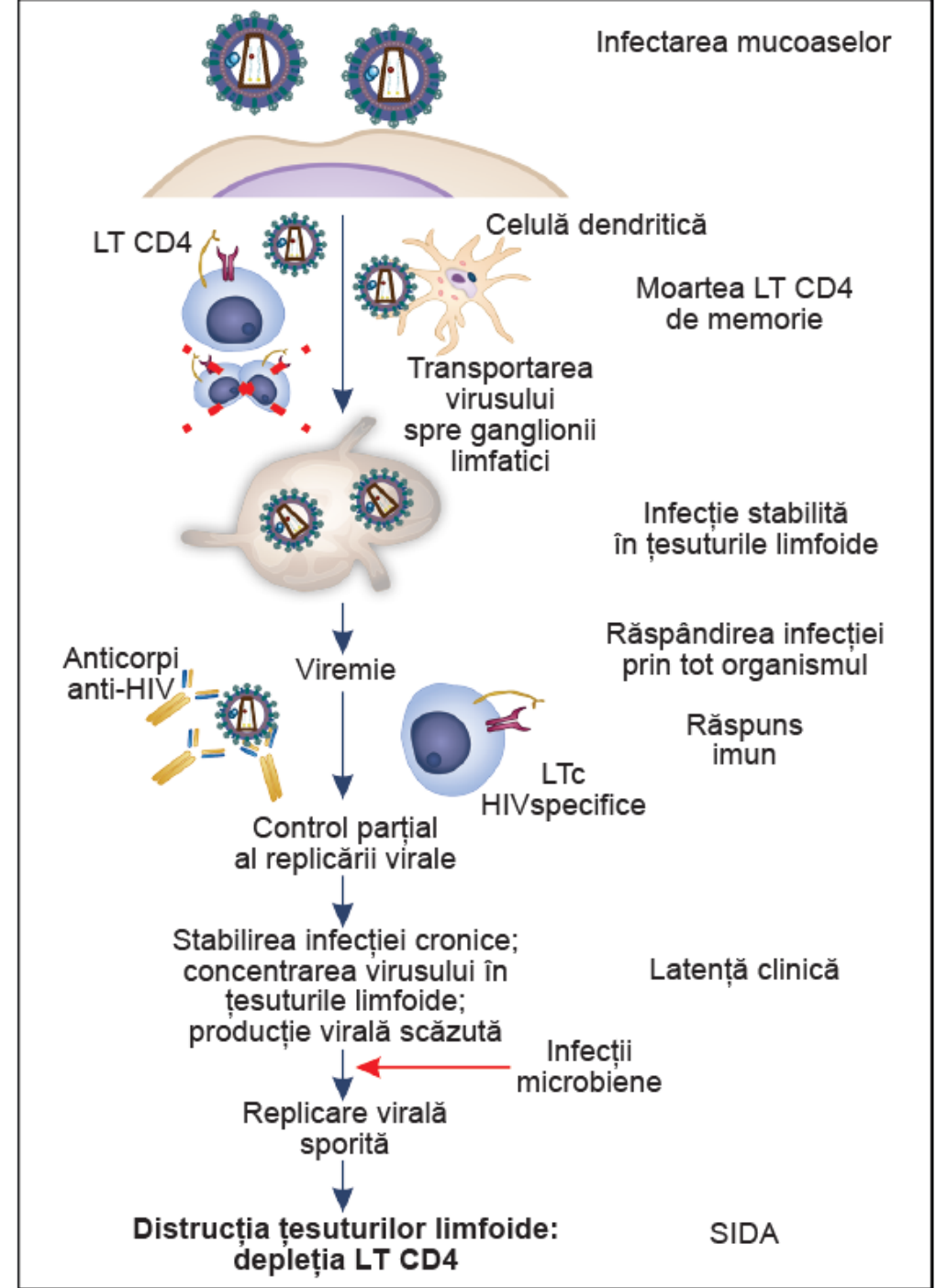
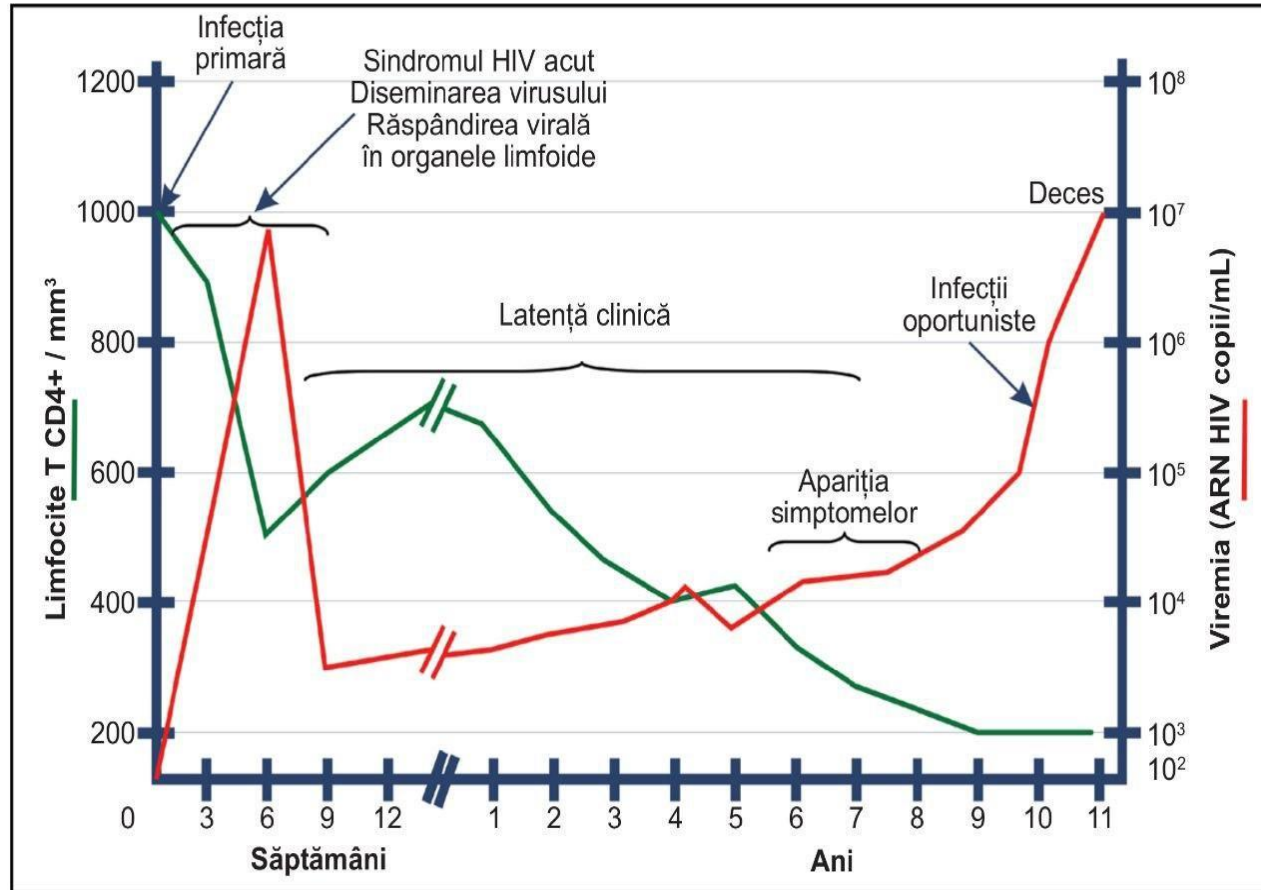
# ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека)

- **ВИЧ** = одноцепочечный РНК (ssRNA) вирус
- **Передача:** кровь, сперма, вагинальные выделения, грудное молоко
- 30 миллионов человек в настоящее время инфицированы ВИЧ во всем мире
- 25 миллионов человек умерли от СПИДа с 1981 года (описание первых случаев) по настоящее время
- **Типы:**
- **ВИЧ-2** (эндемичен в Западной Африке, менее патогенен) и **ВИЧ-1** (имеет несколько подклассов, обозначаемых как А - К).
- **Инфицирует CD4+ Т-лимфоциты, CD4+ макрофаги, дендритные клетки**
- Разрушает CD4+ Т-лимфоциты, что приводит к СПИДу (синдрому приобретенного иммунодефицита). Может инфицировать и уничтожать CD8+ моноциты и Т-лимфоциты по мере прогрессирования заболевания. Приводит к снижению клеточного и гуморального иммунного ответа и повышению восприимчивости к оппортунистическим инфекциям

# Структура и жизненный цикл ВИЧ



# ВИЧ-инфекция – этапы эволюции



# Иммунные/клинические категории ВИЧ

*Tabelul 11.10*

**CATEGORII IMUNOLOGICE/CLINICE ALE INFECȚIEI HIV**

Categorii imunologice (CD4)	Categorii clinice		
	<b>A</b> asimptomatic APG sau infecție HIV acută	<b>B</b> simptomatic (non-A, non-C)	<b>C</b> boli definatorii pentru SIDA
< 500 celule/mm <sup>3</sup> (>29%)	A1	B1	C1*
200-499 celule/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2*
< 200 celule/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3*	B3*	C3*

\*Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția cazului de SIDA la adolescenții și adulții HIV pozitivi

## CLASIFICAREA CDC A INFECȚIEI HIV LA ADULȚI - CATEGORII CLINICE

**Categoria A** cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV documentată:

- infecția HIV asimptomatică
- adenopatie persistentă generalizată
- infecție HIV acută (primară)
- hepatomegalie
- infecții persistente ale căilor respiratorii superioare
- manifestări cutanate
- otită medie persistentă
- parotidită HIV
- splenomegalie

**Categoria B** cuprinde pacienții cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nici una dintre manifestările clinice incluse în categoria C și care întrunesc cel puțin unul dintre următoarele criterii:

1) Manifestarea clinică este atribuită infecției HIV sau este un indiciu al deficitului imun celular, sau

2) Boala este apreciată de către medic ca fiind evolutivă sau necesită tratament necesar în infecția HIV

- angiomatoză bacilară
- abces pulmonar
- anemie
- boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
- candidoză orofaringiană
- candidoză vulvovaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament)
- cardiomiopatie
- diaree cronică
- febră persistentă
- herpes Zoster
- HSV genital
- stomatită recurentă cu HSV
- infecție cu CMV
- leiomiiosarcom
- leukoplakia viloasă
- listerioză
- meningită bacteriană
- neuropatie periferică
- pneumonie bacteriană
- purpură trombocitopenică idiopatică
- episod de sepsis

**Categoria C** include bolnavii cu manifestări definitorii pentru SIDA:

- candidoză esofagiană
- candidoză pulmonară
- retinită cu CMV
- criptococoză
- encefalopatie HIV
- HSV diseminat
- infecții bacteriene recurente
- leucoencefalopatie progresivă multifocală
- limfom non-Hodgkin
- limfom primar cerebral
- meningită bacteriană recurentă
- infecție diseminată cu *M. avium*
- infecție diseminată cu *M. tuberculosis*
- infecție extrapulmonară cu *M. tuberculosis*
- infecție pulmonară cu *M. tuberculosis*
- neoplazii
- pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*
- pneumonie bacteriană recurentă
- sarcomul Kaposi
- sepsis recurent
- cașexie
- toxoplasmoză cerebrală

# ВАРТ-терапия

нацелена на 5 ключевых моментов вирусной репликации:

1. Прикрепление ВИЧ к клетке;
2. Слияние ВИЧ с клеткой;
3. Обратная транскрипция вирусной РНК;
4. Интеграция провирусной ДНК;
5. Образование функциональных вирусных белков, опосредованное вирусными протеазами.

ВАРТ-терапия назначается пациенту с клиническими проявлениями или когда уровень ЛТ CD4+ менее 350/mm<sup>3</sup>

