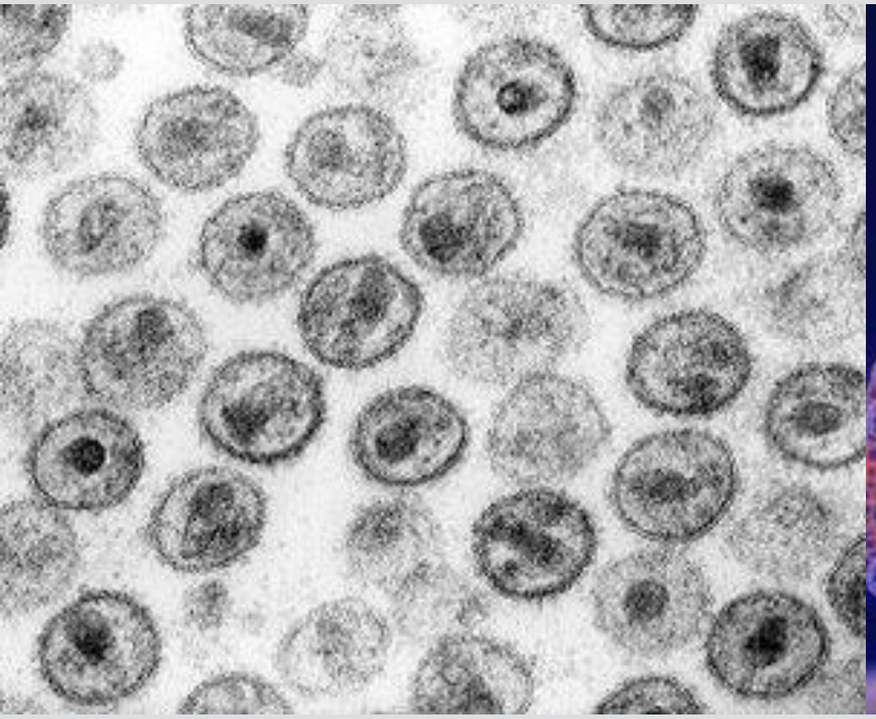
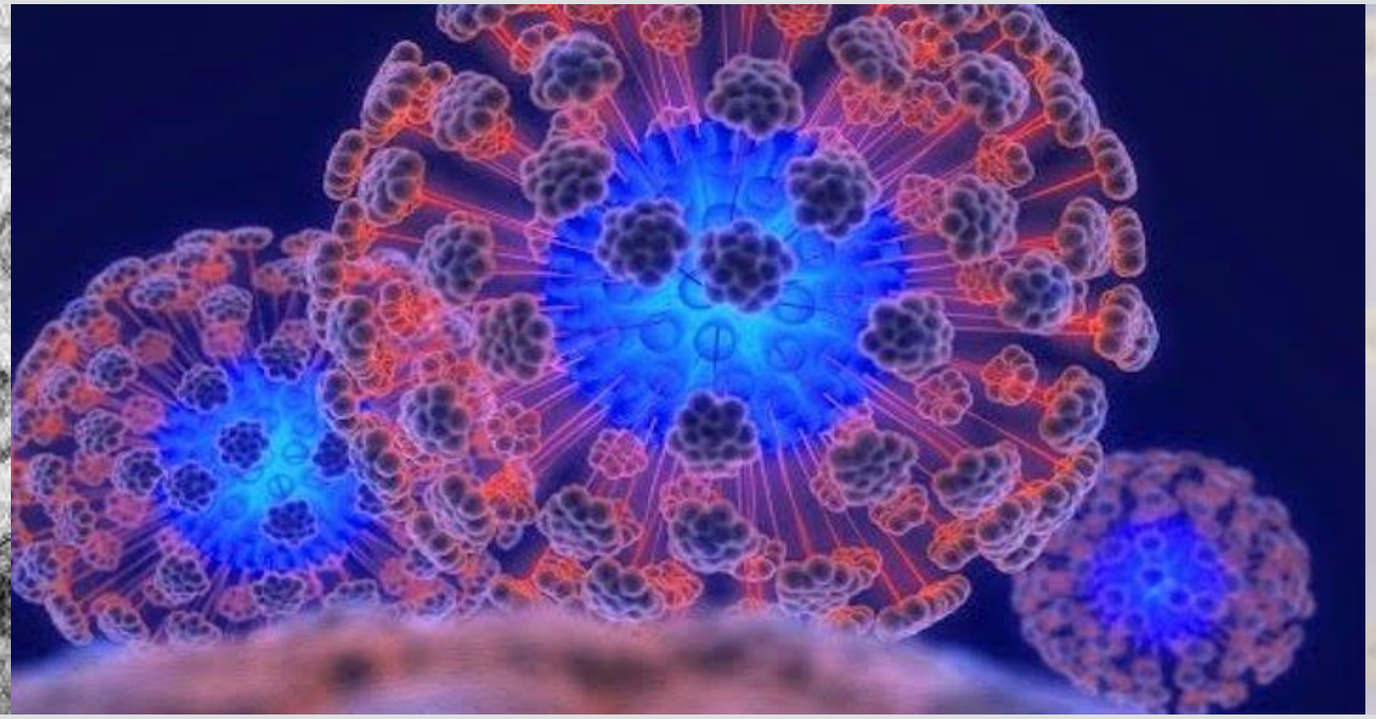
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Дисципліна «Клінічна імунологія та алергологія», спеціальність Технології медичної діагностики та лікування

ТЕМА ЛЕКЦІЇ «Імунодефіцити»



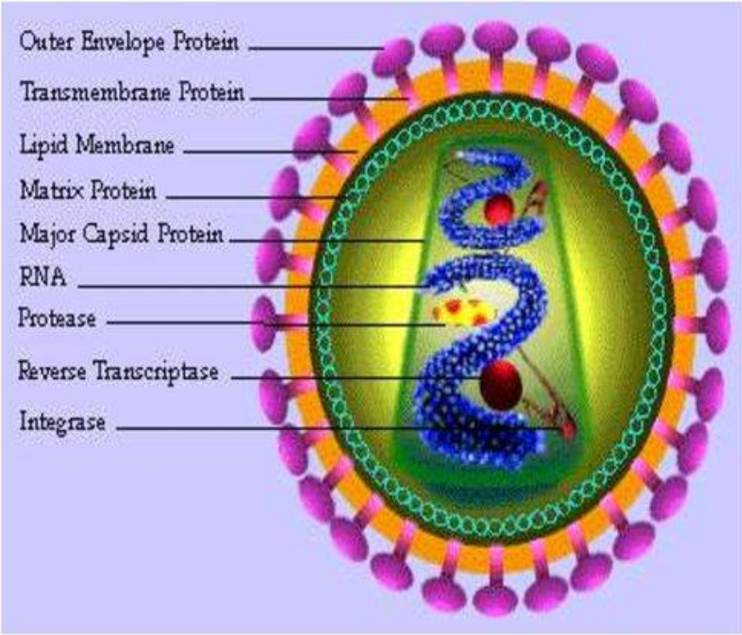


Морозенко Дмитро Володимирович
доктор ветеринарних наук, доцент кафедри

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

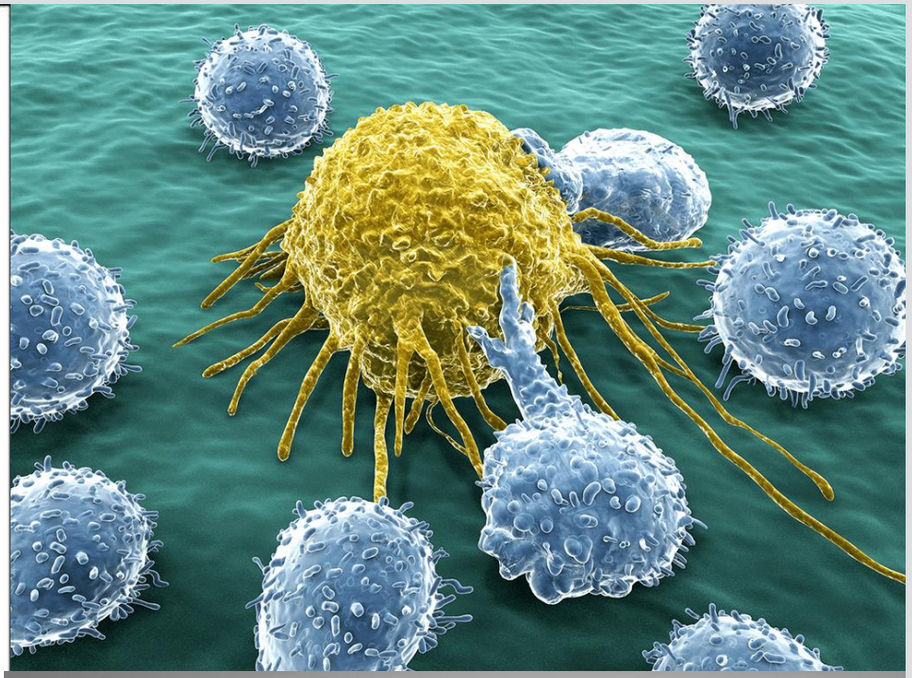
1. Поняття про імунодефіцит. Первинні і вторинні імунодефіцити.
2. ВІЛ-інфекція.
3. Принципи сучасної імунотерапії.

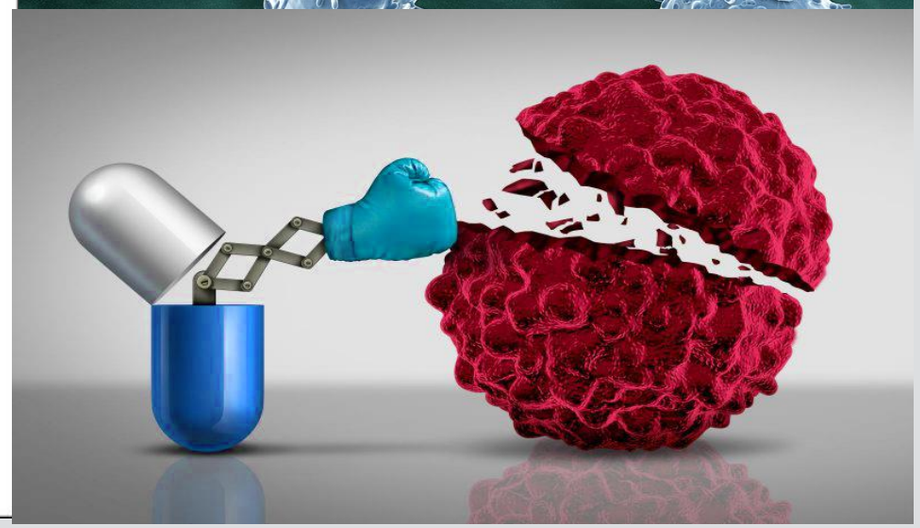
Етіологія ВІЛ-інфекції



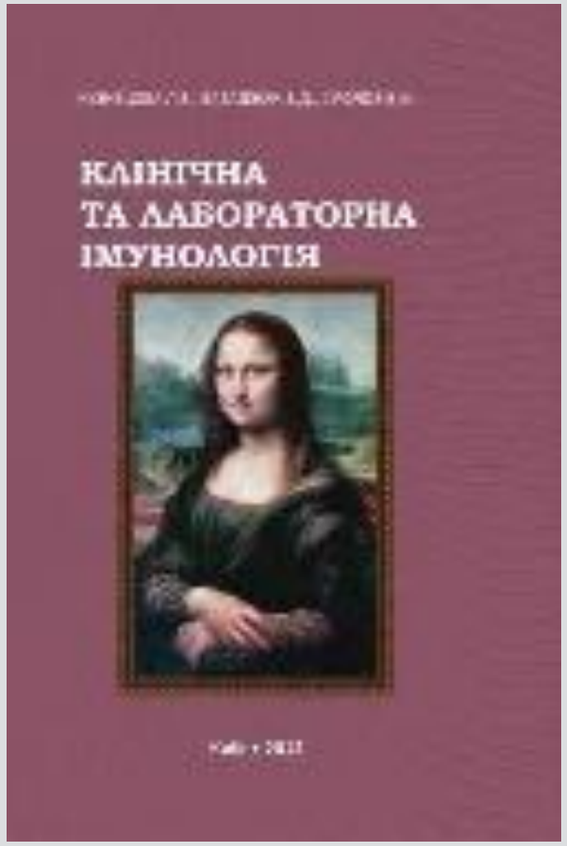
РНК-вмісний
рід Lentiviridae
сімейство Retroviridae

ВІЛ – сферична частинка діаметром близько 100 нм, складається з сердцевини та оболонки



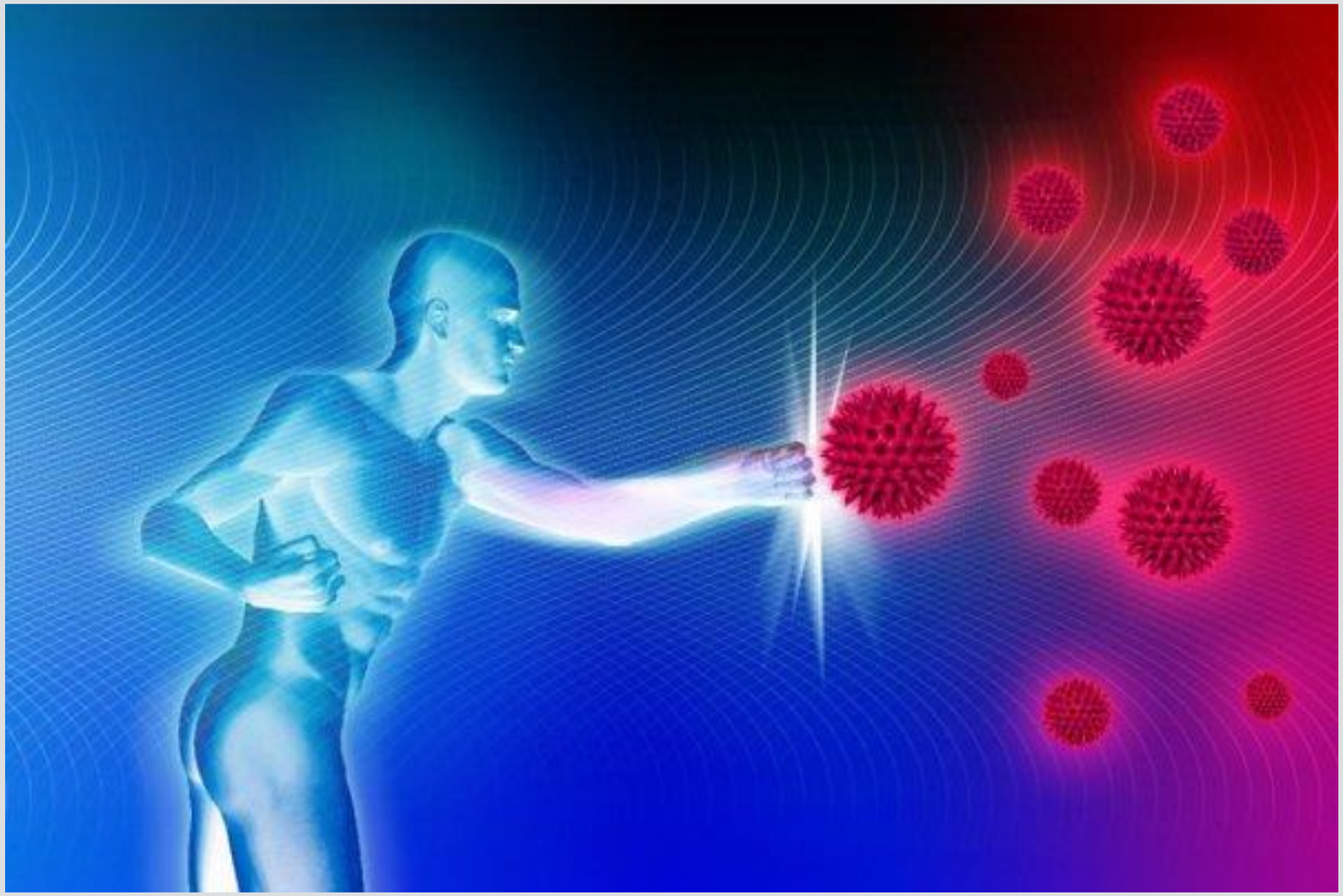


СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ



- Імунологія: учебник. Кузнецова Л.В., Бабаджян В.Д., Харченко Н.В. Вінниця, 2013. 565 с. https://nmapo.edu.ua/images/FakTer/KafKlimAle/Imunologiy.pdf
- Клінічна імунологія та алергологія: посібник для практичних занять. В.В. Чоп’як, Г.О. Потьомкіна, А.М. Гаврилюк. Медицина, 2017. 224 с.
- Клінічна та лабораторна імунологія. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М. Киев, Полиграф-плюс, 2012. 992 с. https://nmapo.edu.ua/images/FakTer/KafKlimAle/KlinihLaborImunolog.pdf
- Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Електронний журнал для лікарів-практиків. Виходить 8 разів на рік. https://kiai.com.ua

Імунодефіцити – патологічні стани, які характеризуються зниженням імунологічної реактивності в результаті спадкового чи набутого дефекту ефекторних механізмів імунітету. Заміст терміну «імунодефіцит» використовують також термін «імунна недостатність».



Класифікація імунодефіцитів

Основним проявом імунодефіциту є зниження стійкості організму до розвитку інфекції

При порушеннях, пов'язаних з імуноглобулінами, комплементом і фагоцитами різко зростає сприятливість до повторним інфекціям, які спричиняються клітинними бактеріями з капсулою – *Haemophilus influenza* (гемофільна паличка), *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*. Ці бактерії спричиняють гнійне запалення.

При порушеннях Т-клітинного імунітету підвищується чутливість до мікроорганізмів, розповсюджених у зовнішньому середовищі, з якими нормальний організм здатен впоратись. Це – опортуністичні інфекції, які спричиняються дріжджоподібними грибами, вірусами герпесу, гострими респіраторними інфекціями, вітряної віспи та інших.

Прояви імунодефіцитів

1. Інфекційні:

рецидивуючі, важко виліковні антибіотиками інфекції, спричинені гнійною мікрофлорою (піодермії, тонзиліти, пневмонії, пієлонефрит) – виникають за дефектах фагоцитозу, системи комплементу і В-лімфоцитів.

аутоінфекції (опортуністичні інфекції) – спричиняються умовно-патогенними мікроорганізмами – виникають за дефектів Т-лімфоцитів.

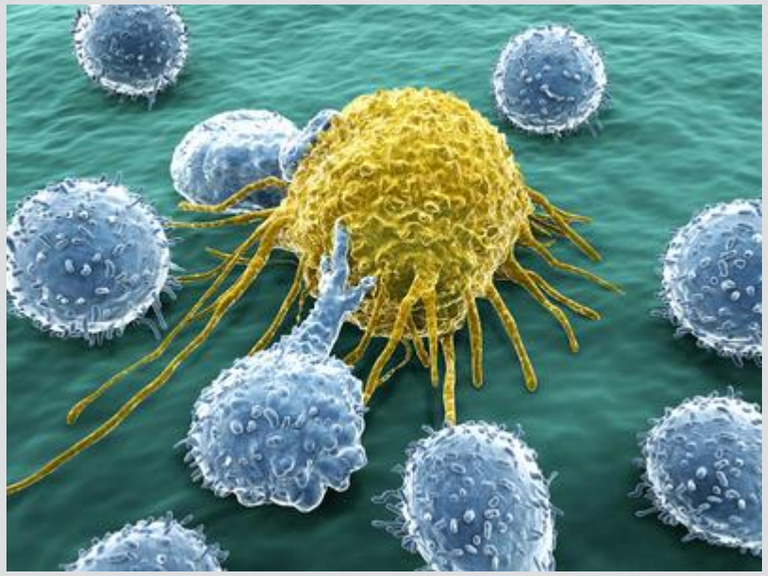
2. Пухлинні: внаслідок порушення функції «імунного нагляду» – при дефектах НК-клітин і Т-лімфоцитів.

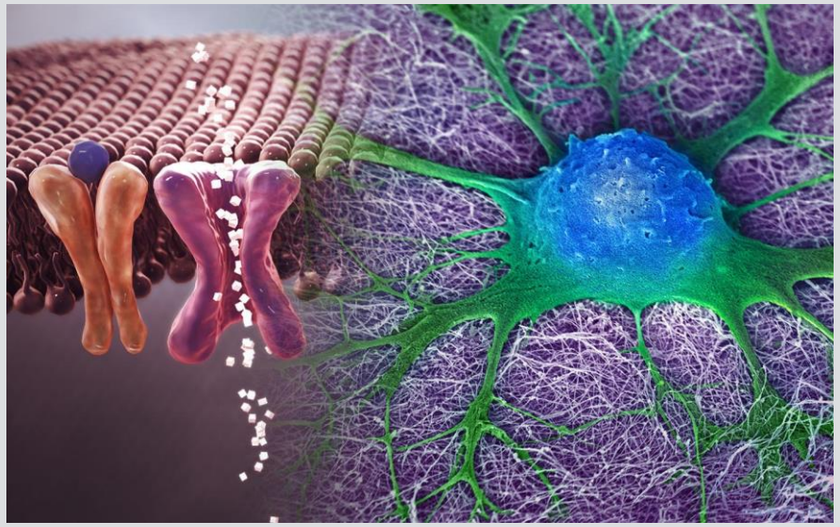
3. Патологічні зміни в імунограмі: дефекти механізмів імунітету – фагоцитозу, білків системи комплементу, синтезу імуноглобулінів, розмноження лімфоцитів і продукції цитокінів.

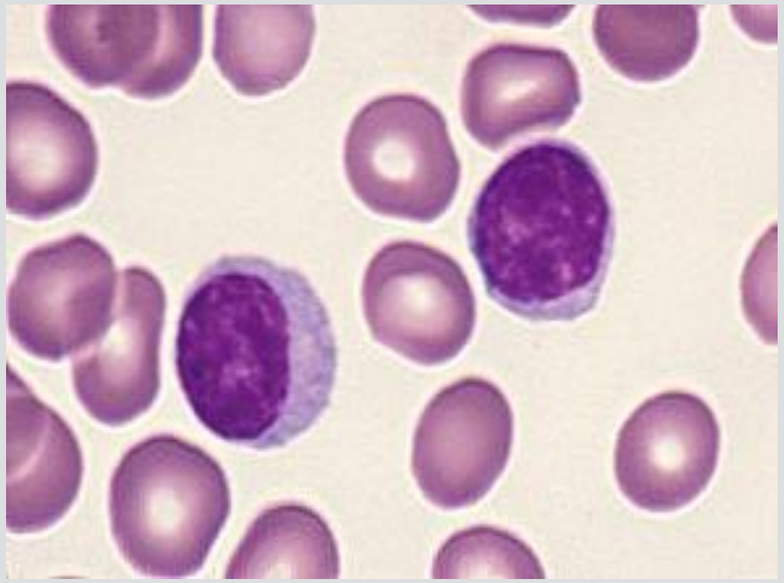
За механізмом виникнення розрізняють первинні і вторинні імунодефіцити

Первинні імунодефіцити в більшості випадків є спадковими хворобами і характеризуються дефектами генів, які відповідають за синтез будь-якого фактору імунної відповіді.

Їх поділяють на ***неспецифічні***, які обумовлені порушеннями фагоцитозу і системи комплементу, та ***специфічні*** – порушеннями Т- і В-лімфоцитів.







Назва дефекту імунної системи	Характеристика
Дефекти фагоцитозу	
Дефект адгезії лейкоцитів до ендотелію	Обумовлений порушенням біосинтезу молекул клітинної адгезії, за якого фагоцити не можуть вийти з крові у тканини в місце запалення, а їх концентрація в крові часто є підвищеною
Порушення хемотаксису	При синдромі Чедіака – Хігаши (синдром «лінивих лейкоцитів»), за якого є дефект білків мікротрубочок, які забезпечують рух лейкоцитів
Порушення прилипання лейкоцитів до бактерій	Виникає при спадкових дефектах білків-рецепторів фагоцитів до опсонінів – антитіл, що відносяться до класу Ig G і що в значній мірі визначають протибактеріальну, противірусну і протипухлинну опірність організму

Назва дефекту імунної системи	Характеристика
Дефекти фагоцитозу	
Порушення киснезалежних бактерицидних механізмів	Дефект гену, який супроводжується відсутністю утворення продуктів пероксидного окислення ліпідів, в результаті чого бактерії не гинуть всередині фагоцитів. Персистуючі мікроорганізми спричиняють хронічне запалення із формуванням гранульом. Діти з таким захворюванням часто хворіють на інфекції, спричиненими піогенною мікрофлорою, і гинуть у ранньому віці
Дефіцит мієлопероксидази	Аутосомно-рецесивне захворювання. Характеризується зниженням бактерицидної активності клітин
Дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази	Дефіцит даного фермент робить еритроцити сприятливими до оксидаційного стресу, завдяки чому розвивається гемоліз, який спричиняє ураження нирок

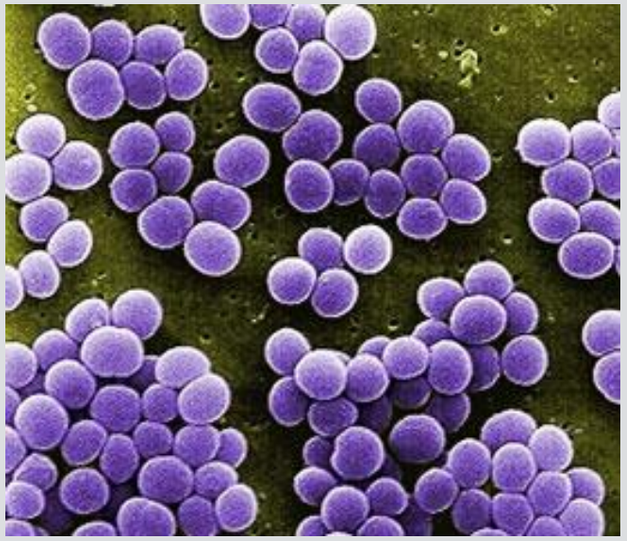
Дефект білків системи комплементу	
Дефіцит С5-8	Проявляється схильністю до гонококових і менінгококових інфекцій, особливо до генералізованих форм інфекційного процесу
Дефект С2	Розвивається системний червоний вовчак, дископодібний вовчак, гломерулонефрит. У хворих знижена бактерицидна активність сироватки крові.

Первинні специфічні імунодефіцити – проявляються в основному в дітей, частіше між 6 місяцями і 2 роком життя, і часто призводять до загибелі від інфекційних ускладнень у ранньому віці. Первинні специфічні імунодефіцити можуть мати перебіг з переважним ураженням В-лімфоцитів (порушенням продукції антитіл) та Т-лімфоцитів (порушенням реакцій клітинного імунітету), а також комбінований перебіг із порушенням обох систем.

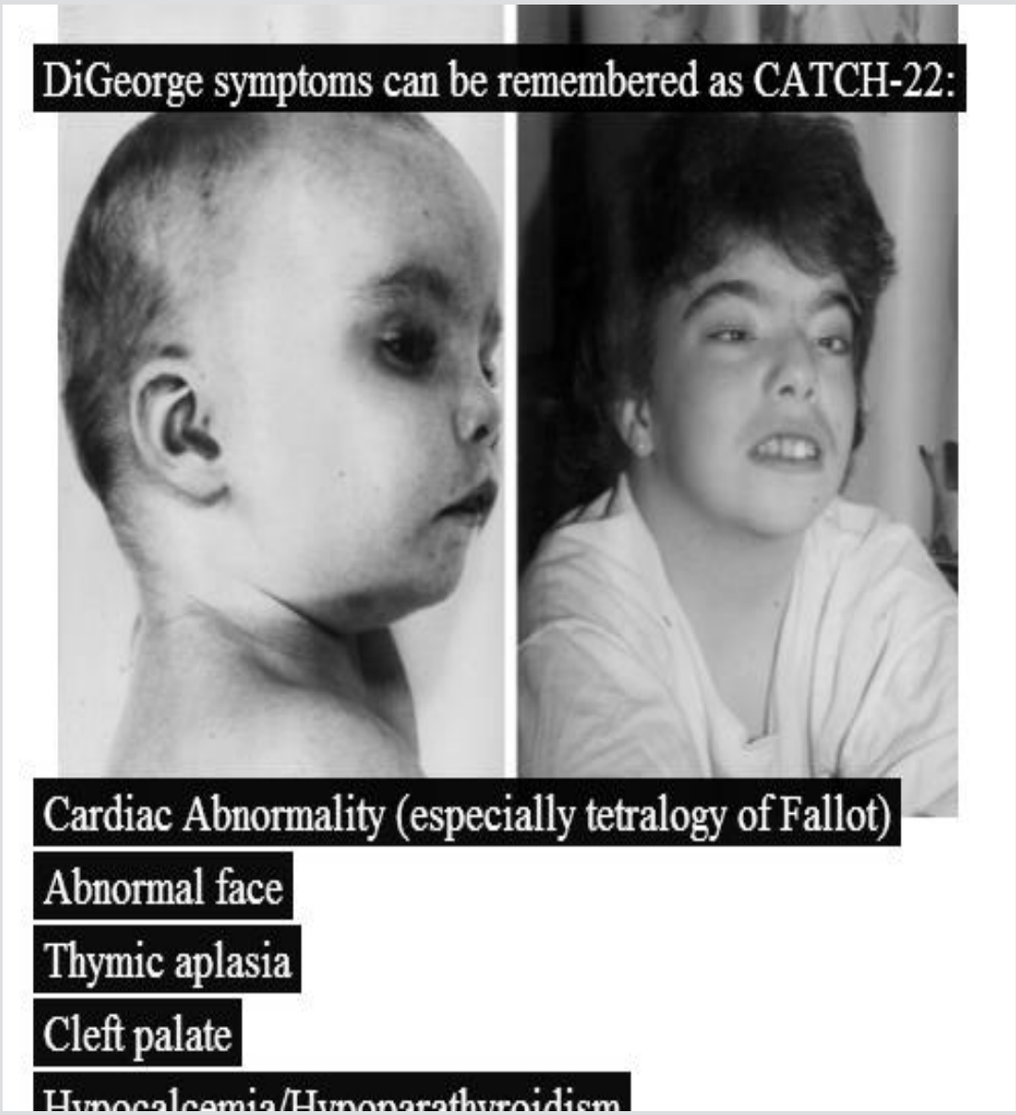
Агамаглобулінемія Брутона – зчеплене з Х-хромосомою захворювання, яке клінічно характеризується частими інфекційними захворюваннями з 7-8 місяця життя (в цей термін закінчується дія материнських імуноглобулінів), які спричиняються піогенними бактеріями, і супроводжується:

- Відсутністю ***сироваткових імуноглобулінів*** (можуть бути лише невеликі концентрації Ig G);
- Повною ***відсутністю зрілих В-лімфоцитів*** в крові, лімфовузлах та селезінці;
- Відсутністю плазматичних клітин;
- Збереженістю Т-лімфоцитів та їх функцій.

Основні збудники інфекцій за хвороби Брутона – стафіло-, стрептококи і гемофільна паличка, більшість грибкових і вірусних хвороб мають звичайний перебіг завдяки збереженості реакцій клітинного імунітету.



Синдром Ді-Джорджі (гіпоплазія тимусу) – захворювання, яке характеризується гіпоплазією або повною відсутністю тимусу, повною відсутністю Т-лімфоцитів та специфічних клітинних імунних реакцій, які залежать від Т-хелперів та Т-кілерів, відсутністю паращитоподібних залоз (як наслідок – гіпокальціємією), а також вродженими дефектами серця та крупних судин. При цьому В-система не уражається: кількість В-лімфоцитів, плазматичних клітин та імуноглобулінів до Т-незалежних антигенів, може бути нормальним. Діти з цим синдромом з-за відсутності реакцій специфічного клітинного імунітету дуже схильні до опортуністичних інфекцій, які викликаються грибковими та вірусними агентами, і тому гинуть майже одразу після народження.



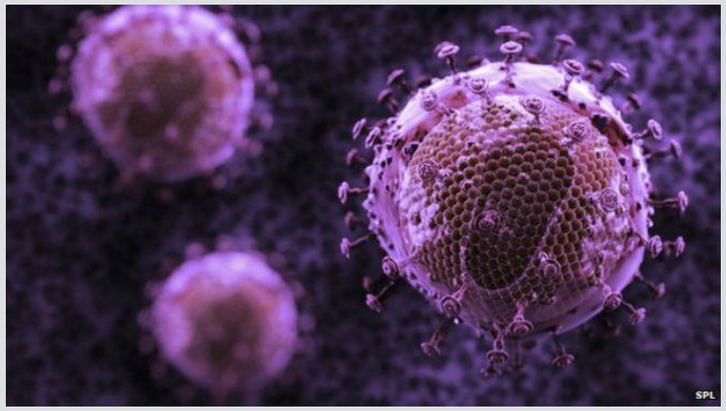
Швейцарський тип – комбіноване ураження систем Т- і В-лімфоцитів, яке проявляється дефектом як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету. При даній патології присутній дефект лімфоїдної стовбурової клітини, яка є попередником лімфоцитів, або порушення диференціювання нормальних стовбурових клітин за дефекту тимусу. Діти з цим синдромом в основному гинуть у перший рік життя, оскільки не мають захисту від всіх інфекцій.

Вторинні імунодефіцити

Виникають в результаті ураження імунної системи упродовж життя людини різними факторами. Окрім ВІЛ-інфекції, вторинний імунодефіцит ускладнює перебіг основного захворювання. Етіологічні фактори вторинних імунодефіцитів наступні:

1. ***ВІЛ-інфекція*** – **пошкодження Т-лімфоцитів-хелперів вірусом імунодефіциту людини, який призводить до синдрому набутого імунодефіциту (СНІД).**

2. Порушення обміну речовин, зумовлене нестачею в організмі білка та/або речовин для його синтезу. **Приклад – дефіцит білкового харчування, втрата білка (нефротичний синдром, цукровий діабет, опіки тощо)**



Вторинні імунодефіцити

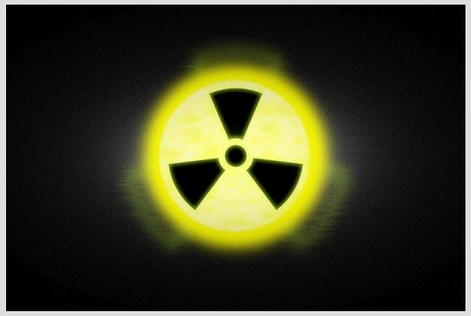
3. Дія радіації та лікарських засобів: гальмування розмноження лімфоїдних клітин та продукції цитокінів;

4. Важкі і тривалі стреси: призводять переважно до порушення функції НК-клітин, що збільшує можливість розвитку пухлин за хронічного стресу.

5. Генералізовані ураження кісткового мозку: лейкози, мієлофіброз;

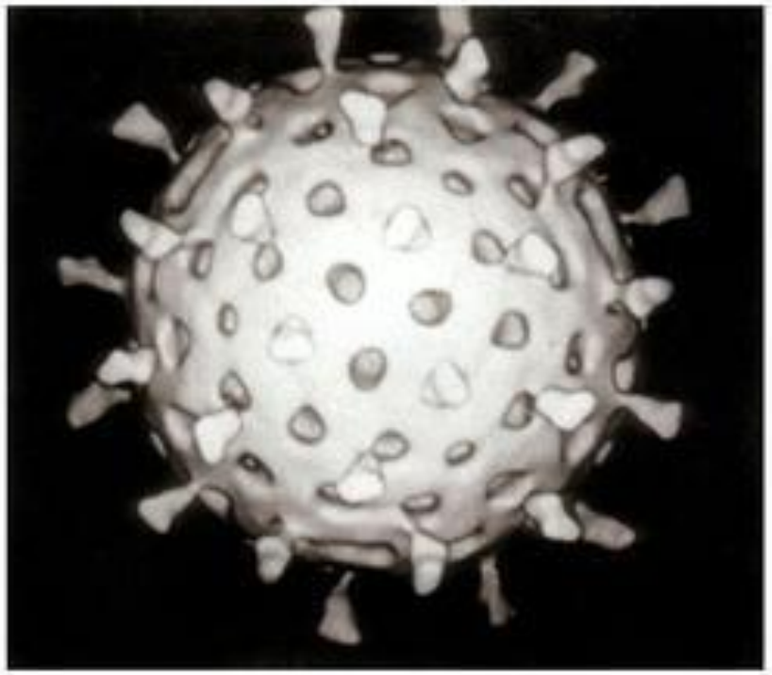
6. Стан після спленектомії: селезінка є місцем взаємодії клітин імунної системи, її макрофаги і дендритні клітини здатні поглинати різні антигени, в тому числі бактерії та ЦІК. Спленектомія збільшує ризик розвитку сепсису.

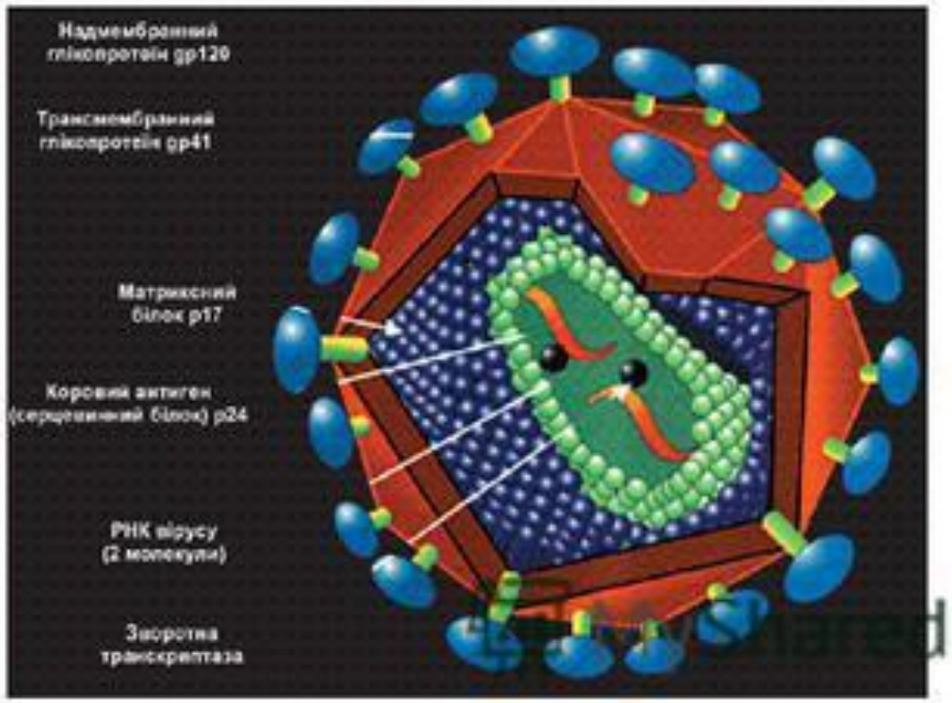
7. Старіння: з віком активність імунокомпетентних клітин знижується, з чим пов’язано зниження імунного статусу у людей похилого віку.



ВІЛ-інфекція – захворювання, яке спричиняється вірусом імунодефіциту людини, який є за своїм походженням РНК-містким вірусом, родини ретровірусів.

Збудник — вірус, що має вигляд спіралі в трикутній серцевині. Він носить назву ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)і має три типи: ВІЛ 1 та ВІЛ 2, що є дуже поширеними в Західній Європі, та ВІЛ 3, від якого страждають переважно американці та африканці. Вірус уражає Т-лімфоцити, що слугують для його розмноження, та макрофаги,що розносять його по організму.





Поширеність ВІЛ-інфекції в України (2017 рік)

Імунологічні механізми ВІЛ-інфекції

- Поверхневий глікопротеїн ВІЛ має високу спорідненість до рецептору CD4. Це пояснює вибіркове ураження вірусом Т-хелперів, а також інших клітин, особливо макрофагів, які експресують CD4-рецептори.
- Поєднуючись з рецептором, вірус проникає до клітини, відбувається зворотна транскрипція геному вірусу, яка приводить до утворення противірусної ДНК, яка інтегрується у геном клітини-господаря.
- Утворюються РНК та м-РНК вірусу, тобто, вірус починає розмножуватись. ***«Ключовою подією»*** у розвитку СНІДу є ураження вірусом CD4+Т-хелперів, яка призводить до загибелі цих клітин.
- Знищення Т-хелперів, які виконують основну регулюючу роль у запуску реакцій клітинного та гуморального специфічного імунітету, а також неспецифічного імунітету, порушує формування адекватної імунної відповіді.
- Інфікування вірусом CD4+ моноцитів та макрофагів не спричиняє загибелі цих клітин, проте призводить до формування резервуару вірусу в клітинах і перенесенню його у різні органи, в тому числі у головний мозок.
- ***Діагностика ВІЛ-інфекції:*** для первинної діагностики використовують виявлення антитіл методом ІФА, для підтвердження діагнозу – імуноблотинг (імуноблот).

Патологічні процеси, характерні для хворих на ВІЛ-інфекцію:

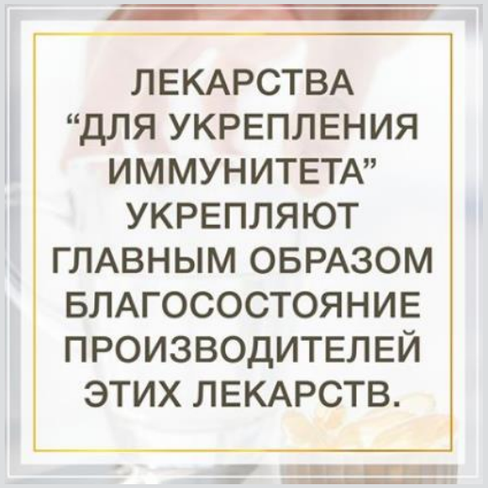
1. Зниження резистентності до умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників опортуністичних інфекцій (грибам роду Candida, пневмоцистам, герпесвірусам тощо), що зумовлює розвиток інфекційних ускладнень.
2. Хронічна діарея, зумовлена ураженням слизової оболонки кишечнику (переважно найпростішими – криптоспоридіями, мікоспоридіями, а також герпес- і цитомегаловірусами).
3. Кандидоз слизових оболонок.
4. Пневмоцистна пневмонія, а також повторні інфекції, спричинені гемофільною паличкою та стрептококом.
5. Пригнічення протипухлинного імунітету, що проявляється розвитком характерних пухлин: саркома Капоші (з ендотеліальної тканини), злоякісних лімфом (пухлин лімфоїдної тканини).
6. Ураження центральної нервової системи у результаті прямого пошкодження ВІЛ головного мозку, в тому числі криптококової та токсоплазма-інфекції.

ПРИНЦИПИ СУЧАСНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

- Незважаючи на успіхи в розвитку сучасної імунотерапії, результати досліджень в цьому напрямку в клінічній практиці недостатньо ефективні.

- Однак сучасна наука продовжує працювати над новими методами і способами імунотерапії.

- Згідно сучасних принципів доказової медицини, більшість імуностимуляторів, які застосовуються для лікування інфекційних захворювань, не знайшли підтвердження їх ефективності в наукових публікаціях та рандомінізованих дослідженнях



Основні методи імуномодуляції

Імунізація: Активна пасивна	**Десенсебілізація:** До отрути бджіл та ос До інших алергенів
Замісна терапія: імуноглобуліни (підшкірно, внутрішньом’язово, внутрішньовенно) Плазма α_1-антитрипсин	**Протизапальні препарати:** Нестероїдні протизапальні препарати Антицитокінові антитіла Антитіла до комплементу Антитіла до ендотоксину Антитіла до Т- та В-клітин
Імуностимулятори: лікарські препарати цитокіни	**Адаптивна імунотерапія:** Трансплантація кісткового мозку Трансплантація стовбурових клітин Трансплантація тимусу
Імуносупресивна терапія: Лікарські препарати Моноклональні антитіла Цитокіни та їх антагоністи Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення Видалення антитіл (плазмаферез)	

Пасивна імунізація – забезпечується шляхом введення специфічних донорських антитіл у високому титрі реципієнту. Захисний ефект є тимчасовим, максимально – до 6 місяців, і розвивається терміново на відміну від активної імунізації.

Проблеми: ризик передачі вірусів, сироваткова хвороба, виробка антитіл до введених антитіл, необхідність пошуку донорів, які б підійшли.

Препарати: людські імуноглобуліни, сироватка крові тварин, моноклональні антитіла (до ендотоксинів).

Застосування: профілактика гепатиту А, В, правця, сказу, ботулізму, дифтерії, укусах змій, при резус-конфлікті.

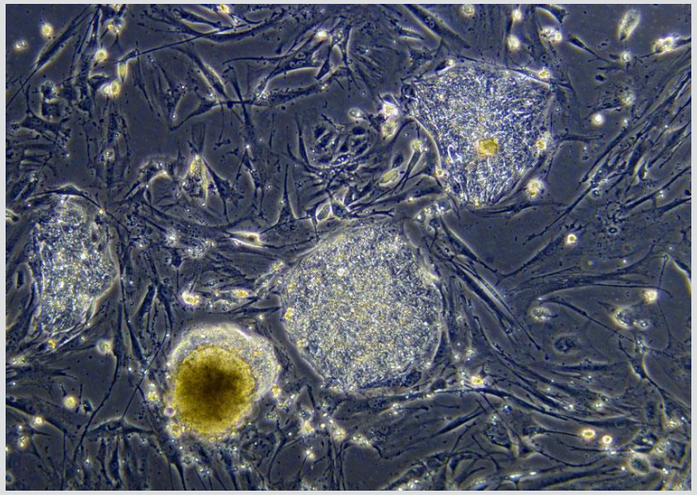
Активна імунізація – стимуляція синтезу захисних антитіл, які забезпечують опсонізацію, фіксацію комплементу, стимуляцію фагоцитозу та нейтралізацію вірусів. За цим принципом проводиться вакцинація ослабленими (атенуйованими) та інактивованими вакцинами, а також анатоксинами.

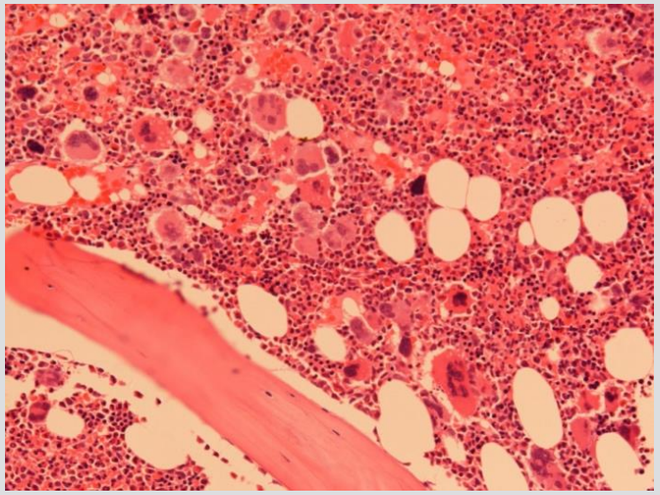
Проблеми: алергія до компонентів препарату, зниження імунної відповіді у імуноскомпроментованих осіб (в тому числі після спленектомії), відстрочення формування захисту (часто потрібне неодноразове введення вакцини), зберігання (потрібно зберігання в холодильнику), вік може впливати на формування імунної відповіді (у дітей до 24 місяців та у людей похилого віку).

Характеристика атенуйованих та інактивованих вакцин

Атенуйовані вакцини	Інактивовані вакцини та анатоксини
Високоімуногенні та не потребують ад'ювантів Є ризик реверсії вакцинного штаму до дикого (поліомієлітна вакцина) Небажані побічні реакції Можуть спричиняти легкі форми захворювання (кір, ендемічний паротит) Протипоказані при імуносупресії (можливість розвитку паралітичного поліомієліту за дефіциту антитіл Можлива контамінація вакцини іншими вірусами (вірус гепатиту В, вірус жовтої лихоманки)	Імунна відповідь часто потребує посилення ад'ювантами Ад'юванти можуть бути причиною розвитку небажаних побічних реакцій Відсутній ризик виникнення захворювання Інактивація може пошкодити компоненти вакцини і знизити її ефективність Безпечність застосування даних вакцин у імуноскомпрометованих осіб, проте імунна відповідь та рівень імунного захисту є непередбаченим у даної категорії пацієнтів

Замісна та адаптивна імунотерапія полягає у застосуванні відповідних препаратів та способів лікування, які можуть мати замісний характер і компенсувати відсутність або слабкість імунної відповіді за різних первинних та вторинних імунодефіцитів. Кожен варіант імунодефіциту підлягає корекції із застосуванням відповідних препаратів або методів лікування, що досягається у ряді випадків трансплантацією. **Трансплантація в основному стосується імунокомпетентних органів – кісткового мозку, тимусу, стовбурових клітин пуповинної крові**

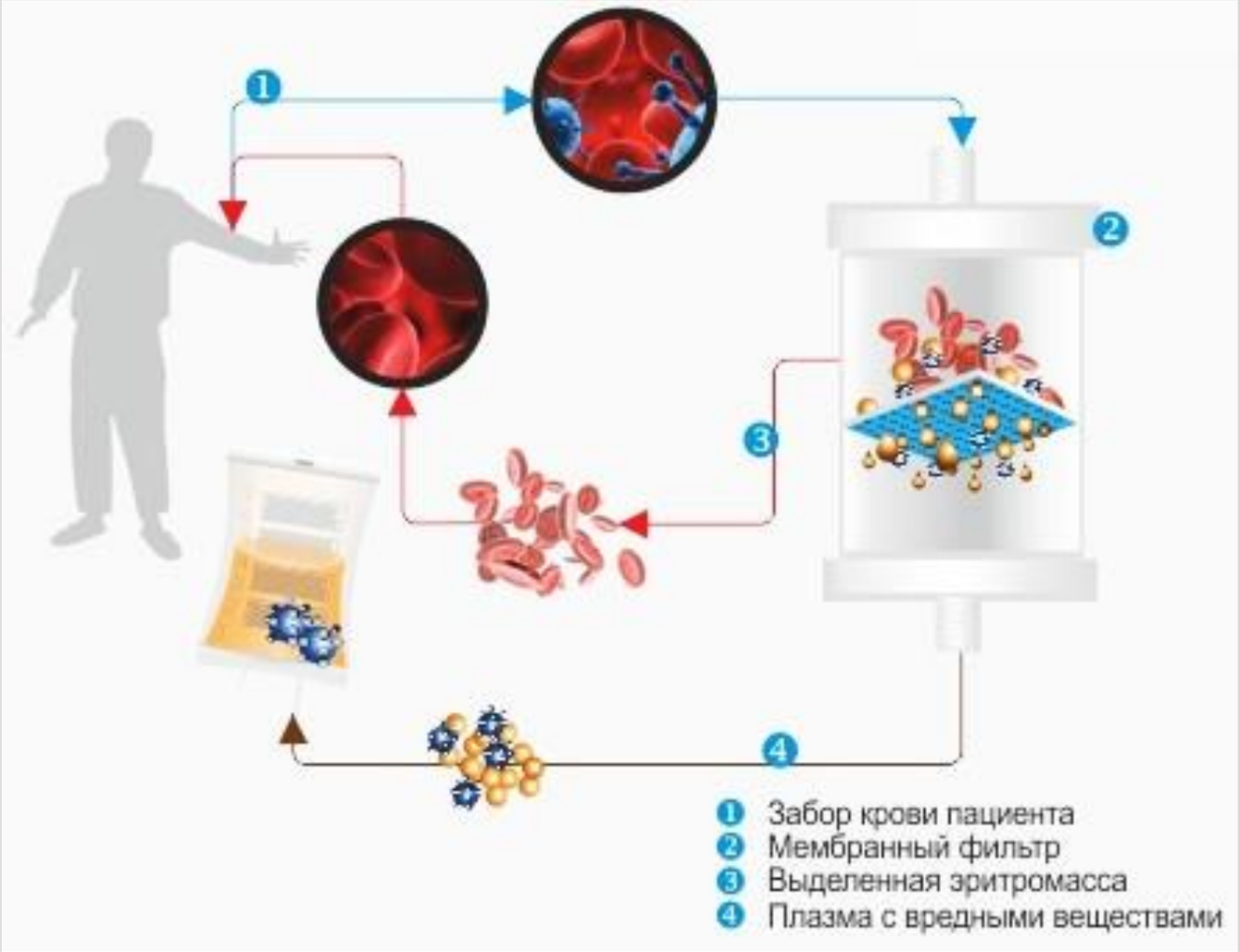




Замісна терапія деяких первинних та вторинних імунодефіцитів

Тип імунодефіциту	Терапія
Дефіцит антитіл	Введення імуноглобулінів
Дефіцит α_1-антитрипсину	Введення α_1-антитрипсину
Дефіцит маннан-зв'язувального лектину	Маннан-зв'язувального лектину
Дефіцит комплементу	Інгібітор С1-естерази Свіжозаморожена плазма (вірус-інактивована)
Дефіцит клітинної ланки імунітету	Трансплантація кісткового мозку Трансплантація тимусу Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові
Важкий комбінований імунодефіцит	Трансплантація кісткового мозку Трансплантація тимусу Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові Генна терапія Імуноглобуліни Цитокіни (IL-2, інтерферон-γ)
Дефекти фагоцитів	Трансплантація кісткового мозку Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові Трансфузія гранулоцитів Цитокіни (IL-3)

Плазмаферез – видалення компонентів плазми за допомогою автоматизованих клітинних сепараторів. За одну процедуру плазмоферезу видаляється близько 50 % об’єму плазми. Тривалість курсу лікування – 3-5 процедур. Кількість антитіл, які видаляються, залежить від об’єму розподілу, у процесі кожної процедури видаляється до 90 % Ig M, але лише 20 % Ig G, тоді як у судинному руслі циркулює лише 40 % Ig G. Плазмаферез ефективний у видаленні ЦІК, малих медіаторів (токсинів, анафілотоксинів), а також антитіл.



Терапія алергії – націлена на три основні патогенетичні ланки: тучні клітини, медіатори і специфічна імунна відповідь. Лікування може бути топічним або системним, за ефективності топічного перевагу віддають саме йому. Необхідно проводити терапію хронічного компоненту, наприклад, за бронхіальної астми. Глюкокортикоїди та антигістамінні препарати більш ефективні у якості засобів профілактики при контакті з алергеном.

Висновки

1. Імунодефіцити – патологічні стани, які характеризуються зниженням імунологічної реактивності в результаті спадкового чи набутого дефекту ефекторних механізмів імунітету. Заміст терміну «імунодефіцит» використовують також термін «імунна недостатність»
2. За механізмом виникнення розрізняють первинні і вторинні імунодефіцити. Первинні імунодефіцити в більшості випадків є спадковими хворобами і характеризуються дефектами генів, які відповідають за синтез будь-якого фактору імунної відповіді. Їх поділяють на неспецифічні, які обумовлені порушеннями фагоцитозу і системи комплементу, та специфічні – порушеннями Т- і В-лімфоцитів.
3. Вторинні імунодефіцити виникають в результаті ураження імунної системи упродовж життя людини різними факторами. Окрім ВІЛ-інфекції, вторинний імунодефіцит ускладнює перебіг основного захворювання.
4. Незважаючи на успіхи в розвитку сучасної імунотерапії, результати досліджень в цьому напрямку в клінічній практиці недостатньо ефективні. Однак сучасна наука продовжує працювати над новими методами і способами імунотерапії.
5. Згідно сучасних принципів доказової медицини, більшість імуностимуляторів, які застосовуються для лікування інфекційних захворювань, не знайшли підтвердження їх ефективності в наукових публікаціях та рандомінізованих дослідженнях.

Дякую
за
увагу!