

Львівський національний медичний університет
ім.Данила Галицького
Кафедра клінічної імунології та алергології

Первинні та вторинні імунодефіцити: сучасні методи імунологічної імунодіагностики

Проф. Валентина Чоп'як

Визначення імунодефіциту (ВООЗ, 1999)

- ✓ Імунодефіцит (ІД) – це клініко-лабораторні прояви хвороби імунної системи, яка характеризується стійким порушенням її функцій і структури, у зв'язку з чим виникає високий ризик формування затяжних, часто рецидивуючих, хронічних соматичних патологій різної етіології (найчастіше інфекційної) та локалізації, резистентних до етіотропної та патогенетичної терапії
- ✓ ІД – це хвороба імунної системи, яка діагностується клінічними імунологами (дитячими та дорослими).

Імунопатологія в МКХ-10

- ✓ Природжені імунодефіцити D80-84.7
- ✓ Інші імунодефіцитні порушення уточнені D 84.8
- ✓ Імунодефіцити не уточнені D 84.9
- ✓ Інші порушення імунної системи уточнені D89.8
- ✓ Порушення імунної системи не уточнені D89.9

Імунологічні діагнози згідно МКХ 10

- ✓ Імунодефіцит уточнений D80.8-D84.8 – **63/0.1 на 100 тис**
- ✓ Імунодефіцит не уточнений D80.9 – D84.9 – **179/0.3 на 100 тис**
- ✓ Імунодефіцит набутий, HIV-асоційований B27 – **8.125/16 на 100 тис**
- ✓ Інші порушення імунної системи уточненні D89.8 – **69.856 /139 на 100 тис**
- ✓ Інші порушення імунної системи не уточненні D89.9 – **88.533 / 167 на 100 тис**

Етіологічні фактори імунодефіцитів

- ✓ Хромосомопатії (х-хромосома, 6-та, 5-та, 14-та, 22-а хромосома тощо)
- ✓ Генопатії (тирозинкінази, CD40L, цитидиндезамінази, JAK3, IL2R, аденозиндезамінази, RAG1, 2, IL7R, WASP, SH2D1A/SAP/DSHP, IT, gp91, 22, p47, 67, NBS1 тощо)
- ✓ Ембріопатії та фетопатії: тератогенні впливи інфекцій , TORCH-комплексу, ксенобіотиків, променевиx чинників тощо

Тригерні фактори імунодефіцитів

- ✓ Інфекції
- ✓ Ксенобіотики, лікарські засоби, вакцинація
- ✓ Стреси
- ✓ Іонізуюча радіація
- ✓ Порушення харчування
- ✓ Переохолодження
- ✓ Опіки
- ✓ Хірургічні втручання
- ✓ Соматичні хвороби
- ✓ Хвороби обміну речовин, ендокринної та нервової систем

Імунотропні герпетичні інфекції

Види HV	підгрупа	Імунні клітини	Інші клітини
HSV I	α	М, ДК	епітеліоцити, кератоцити, нейроцити, гептоцити
HSV II	α	М, ДК	епітеліоцити, кератоцити, нейроцити, ендотеліоцити, нефроцити
VZV	α	М, ДК	епітеліоцити, кератоцити, нейроцити,
EBV	γ	В-лімф	гепатоцити, нейроцити
CMV	β	М, ДК	гепатоцити, нейроцити, ентероцити, нефроцити, ендотеліоцити
HV 6	β	Т-лімф	нейроцити, астроцити, епидиміоцити
HV 7	β	Т-лімф, М	нейроцити, ендотеліоцити
HV 8	β	Т-лімф, М	нейроцити, епендиміоцити, астроцити

Патогенез імунодефіцитів

- ✓ Перважна недостатність антитіл
- ✓ Комбіновані порушення Т- та В-лімфоцитів
- ✓ Порушення фагоцитозу
- ✓ Порушення синтезу компонентів
- ✓ комплекменту
- ✓ Порушення інтерфероногенезу
- ✓ Порушення гуморальних природжених факторів імунної системи

Особливості анамнезу імунодефіцитів

- ✓ Наявність у сім'ї дітей (особливо хлопчиків), частохворюючих або тих, що померли в ранньому віці від важких інфекцій та після вакцинації
- ✓ Тяжкі реакції на вакцинацію
- ✓ Підтверджені первинні ІД в сім'ї
- ✓ Кровна спорідненість батьків
- ✓ Наявність у родичів вад розвитку, стигм, ендокринопатій, алергічних, автоімунних хвороб, злоякісних новоутворів
- ✓ Наявність ВІЛ/СНІДу, туберкульозу
- ✓ Проведення трансплантацій органів і тканин
- ✓ Тривала імуносупресивна та променева імунотерапія
- ✓ Тривалий набряковий синдром (частіше у дівчат)

Клінічні інфекційні ознаки імунодефіциту

- ✓ Розвиток умовнопатогеними інфекціями хвороб викликаних (опортуністичними)
- ✓ Змішані форми інфекцій
- ✓ Системні мікози;
- ✓ Персистуючі афтозні стоматити
- ✓ Розвиток гнійних процесів шкіри та/або внутрішніх органів: генералізовані піодермії, фурункульози, карбункульози, флегмони, глибокі абсцеси (протягом року);
- ✓ Розвиток остеомієліту, менінгіту, сепсису, перитоніту (2 і більше випадків протягом життя)

Клінічні інфекційні ознаки імунодефіциту

- ✓ Активація млявих (латентних) інфекцій із системними клінічними проявами та переважною схильністю до уражень нервової системи, системи кровотворення та органу зору (вірус Епштейн-Барра, цитомегаловірус, герпес 6-го, 7-го, 8-го типу, токсоплазма тощо); часті рецидиви лабіальної і/або генітальної герпесвірусної інфекції (6 і більше разів на рік);
- ✓ Резистентність до стандартних схем етіотропної та патогенетичної терапії (протягом 2 і більше місяців лікування); потреба в антибіотиках “резерву” і/або потреба в довенних інфузіях

Клінічні імунологічні ознаки імунодефіцитів

- ✓ Тривала гіпертермія, гіпотермія (більше 1 місяця);
- ✓ Регіонарна лімфаденопатія (4 місяці і більше);
- ✓ Системна лімфаденопатія (більше місяця)
- ✓ Хронічні лімфаденіти;
- ✓ Гіпо/аплазія мигдаликів;
- ✓ Гіпо/аспленія, збільшення селезінки
- ✓ Збільшення печінки, не пов'язане з токсичними факторами та гепатотропними вірусами (більше 1 місяця)
- ✓ Синдром хронічної втоми;
- ✓ Відсутність шкірної реакції на введення стандартних інфекційних антигенів (туберкулін тощо);
- ✓ Загострення інфекційних хвороб після щеплення;
- ✓ Автоімунні ускладнення після щеплення;

Клінічні імунологічні ознаки імунодефіцитів

- ✓ Ознаки передчасного старіння, вікове відставання в рості
- ✓ Неврологічні порушення: прогресуюча ментальна недостатність, ізольована мікроцефалія, гідроцефлія, прогресуюча атаксія;
- ✓ Дефекти розвитку скелету;
- ✓ Вади розвитку внутрішніх органів (серця, нирок тощо);
- ✓ Тривала незаживлення ран;
- ✓ Формування онкологічних хвороб, особливо в дитячому та молодому віці

Інші клінічні синдроми імунодефіцитів

- ✓ Виражена стигматизація (5 і більше стигм);
- ✓ Тривала діарея (більше 1 місяця);
- ✓ Синдром мальабсорбції;
- ✓ Атралгії, артрити, міалгії, кріопатія
- ✓ дерматоміозит, склеродермія, вовчакоподібний синдром, екземи;
- ✓ Гіпо/гіперпігментація шкіри, вогнищева та системна алопеція;
- ✓ Автоімунні ендокринопатії;
- ✓ Швидка зміна ваги (зменшення чи збільшення ваги більше, ніж на 5 кілограмів протягом останнього місяця);

Загальні лабораторні ознаки імунодефіцитів

- ❖ Тривалі стійкі зміни показників загального аналізу клітин крові та рівня протеїнів, імуноглобулінів сироватки крові (при 3-х кратних обстеженнях протягом місяця):
 - ✓ Лейкопенія
 - ✓ Лімфопенія
 - ✓ Лімфоцитоз
 - ✓ Нейтропенія
 - ✓ Еозинофілія/анеозинофілія
 - ✓ Моноцитоз
 - ✓ Гемолітична анемія
 - ✓ Апластична анемія

Загальні лабораторні ознаки імунодефіцитів

- ✓ Тромбоцитоз
- ✓ Гіпогамаглобулінемія
- ✓ Гіпоімуноглобулінемія G
- ✓ Гіпо/гіперімуноглобулінемія M
- ✓ Гіпоімуноглобулінемія A
- ✓ Титри специфічних антитіл нижчі захисних рівнів через три тижні після проведеної вакцинації
- ✓ Специфічні лабораторні маркери ВІЛ-інфекції

Розгорнуті імунологічні лабораторні дослідження

- ✓ Лімфограма: CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD 21, CD22, CD16, CD18, CD14
- ✓ Фенотипування лімфоцитів
- ✓ Активізаційні маркери: CD71, CD25, CD HLA-DR, CD69, CD40, CD38, CD95
- ✓ РБТЛ з ФГА, ЛПС тощо
- ✓ Функція NK-клітин
- ✓ Субкласи імуноглобулінів G
- ✓ Імуноглобулін E
- ✓ Цік, кріопроби, автоантитіла, автоантигени

Розгорнуті імунологічні лабораторні дослідження

- ✓ Онкомаркери
- ✓ Цитокіни
- ✓ Фагоцитарний показник
- ✓ НСТ-спонтанний, стимульований
- ✓ Загальний комплемент, його компоненти
- ✓ ДНК-позитивні маркери лімфотропних інфекцій
- ✓ Наростання серологічних маркерів опортуністичних інфекцій (методом парних сироваток)

Клінічні форми імунодефіцитів

- ✓ Інфекційна
- ✓ Інфекційно-автоімунна
- ✓ Інфекційно-алергічна
- ✓ Інфекційно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-імунопроліферативна
- ✓ Інфекційно-автоімунно-алергічна
- ✓ Інфекційно-імунопроліферативно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-автоімунно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-алергічно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-автоімунно-імунопроліферативно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-алергічно-імунопроліферативно-нейрогенна
- ✓ Інфекційно-автоімунно-алергічно-імунопроліферативно-нейрогенна

Перебіг імунодефіцитів

- ✓ Гострий
- ✓ Часторецидивуючий в стадії загострення
- ✓ Часторецидивуючий в стадії ремісії
- ✓ Хронічний в стадії загострення
- ✓ Хронічний в стадії ремісії

Ступінь імунної недостатності

- ✓ **0 ступінь** – без клінічних проявів, зміни лабораторних імунологічних показників до 15% (легка)
- ✓ **I ступінь імунної недостатності - мінімальний (ІН-І)** – Клінічно – клінічний прояв, лабораторні імунологічні показники знижені на 15-30% від вікових, регіональних величин норми (середньо-легка)
- ✓ **2 ступінь імунної недостатності - середній (ІН-2)** – абсолютна кількість лімфоцитів становить 1,1-0,9 Г/л; лабораторні імунологічні показники знижені на 30-50% від вікових, регіональних величин норми. Клінічно - проявляється комбінацією кількох клінічних синдромів, часто рецидивуючим перебігом (середня, середньо-важка)
- ✓ **3 ступінь імунної недостатності - високий (ІН-3)** – абсолютна кількість лімфоцитів становить менше 0,9 Г/л; Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами, лабораторні імунологічні показники знижені більш, ніж на 50% від вікових, регіональних величин норми (важка)

Функціональний клас при імунодефіцитах

- ✓ **ФК I (компенсована)** – хворий зберігає працездатність, потребує амбулаторного лікування без видачі листка непрацездатності;
- ✓ **ФК II (субкомпенсований)** – хворий тимчасово втрачає непрацездатність або його працездатність обмежена, потребує амбулаторного або стаціонарного лікування з видачею листка непрацездатності;
- ✓ **ФК III (декомпенсований)** – хворий втрачає працездатність тимчасово або має стійку втрату працездатності, потребує стаціонарного лікування та/або експертизи працездатності – при необхідності

Формулювання діагнозів імунодефіцитів у дорослих

- ✓ Хворий К. ,18-ти років
- ✓ Діагноз - D 82.3: ІД спадковий, зумовлений EBV (синдром Дункана), кількісно-функціональний лімфоцитарно-антитілозалежний тип, інфекційно-автоімунно-проліферативна форма:лімфогістіоцитарний синдром, шкірний васкуліт, везикулярнопустульозний, лімфогранульоматоз, загострення хронічного перебігу, ІН 2, середньо-важка, ФК ІІ
- ✓ Хворий З., 28-ми років
- ✓ Діагноз - D 83: загальний варіабельний імунодефіцит, функціонально-лімфоцитарний антитівлозалежний тип, інфекційно-автоімунна-алергічна-імунопрофеліративна форма : хронічний рино-синусит(IgE-залежний), кандидозний стоматит, хронічний гастроентерит,автоімунна тромбоцитопенія, гранульоматоз шкіри, загострення хронічного перебігу, ІН 2, важка форма, ФК ІІІ

Формулювання діагнозів імунодефіцитів у дорослих

- ✓ Хворий М., 36 років
- ✓ Діагноз D 84.8: ІД набутий, ВІЛ-неасоційований, функціонально-кількісний фагоцитрно-лімфоцитарий тип інфекційно-нейрогенна-автоімунно-імунопроліферативна форма: генітальний герпес головки прутня (HSV II- ДНК+), односторонній поліневрит лівої нижньої кінцівки, синдром кріопатії, регіональна пахова лімфаденопатія, часторецидивуючий перебіг у стадії загострення, ІН 1, середня ФК III

Види первинних імунодефіцитів у дорослих в Україні (2007)

- ✓ Загальний варіабельний імунодефіцит - D81.2 -19
- ✓ Синдром Дункана - D82.3 -3
- ✓ Імунодефіцит з тимомою - D84.8 - 2
- ✓ Синдром Віскотта-Олдріджа - D82.0 – 1
- ✓ Синдром Діджорджі - D82.1 - 1
- ✓ Дефіцит C1 α -естерази - D84.2 – 16
- ✓ Дефіцит C2- компоненту комплекта - D84.2 - 12
- ✓ Хронічний шкірно-слизовий кандидоз - D82.8 - 6
- ✓ Імунодефіцит з карликовістю за рахунок коротких кінцівок - D82.2 – 2
- ✓ Дефіцит міелопероксидази - D72.2 -3

Критерії загального варіабельного імунодефіциту

Клінічні

- ✓ Молодий вік
- ✓ Рецидивуючі бактеріальні бронхіти, пневмонії, отити, синусити (2 в рік)
- ✓ Резистентність до антибактеріальної терапії
- ✓ Рецидивуючі вірусні, грибкові, паразитарні інфекції
- ✓ Автоімунні хвороби
- ✓ Гранулематозні ураження печінки, селезінки, шкіри
- ✓ Підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворів

Критерії загального варіабельного імунодефіциту

Лабораторні

- ✓ Зниження двох ізотипів імуноглобулінів IgM, IgG, IgA
- ✓ Сумарна кількість IgM+ IgG+IgA менша 4 г/л
- ✓ Відсутність ізогемаглютенінів
- ✓ Недостатня відповідь на білкові та полісахаридні вакцинальні антигени
- ✓ Знижена кількість CD19+-лімфоцитів
- ✓ Знижена кількість CD4+-лімфоцитів
- ✓ Зниження проліферативної відповіді T-лімфоцитів

Критерії синдрому Дункана

Клінічні

- ✓ Чоловіча стать
- ✓ ЕБВ-залежні: фульмінантний гепатит, фатальний мононуклеоз, енцефаліт
- ✓ Ускладнення при гострій ЕБВ-інфекції: апластична анемія, лімфогістіоцитарний синдром, васкуліти
- ✓ Лімфоми, лімфогранулематоз після ЕБВ-інфекції

Критерії синдрому Дункана

Лабораторні

- ✓ Специфічні маркери ЕБВ-інфекції
- ✓ Зниження сироваткових IgG та IgA при нормальному IgM
- ✓ Підвищення CD8+-лімфоцитів
- ✓ Зниження CD16+/56+-лімфоцитів
- ✓ Порушення проліферативної здатності T-лімфоцитів
- ✓ Атипові мононуклеари
- ✓ Високий рівень АЛТ та АСТ
- ✓ Визначення мутації гену SH2D1A/SAP/DSHP

Імунодефіцит з тимомою

- ✓ Вік після 40-ка років
- ✓ Рентгенологіно підтверджене збільшення тимуса
- ✓ Гіпогамаглобулінемія
- ✓ Кандидозна, герпесвірусна інфекції
- ✓ Тяжка міастенія, автоімунна гемолітична анемія, автоімунна тромбоцитопенія

Дефіцит мієлопероксидази

- ✓ 1 на 2 тис.
- ✓ Кандидозні інфекції
- ✓ Васкуліти шкіри
- ✓ Ниркові васкуліти
- ✓ Низький рівень мієлопероксидази в нейтрофілах і сироватці
- ✓ ANCA-антитіла
- ✓ 17q 22-23

Скелетна дисплазія з короткими кінцівками

- ✓ Вік- після 20-ти
- ✓ Короткі кінцівки
- ✓ Схильність до опортуністичних інфекцій
- ✓ Дефіцит аденозиндезамінази
- ✓ Порушення проліферації Т- та В-лімфоцитів
- ✓ 20q 13-ter

Лікування імунодефіцитів

- ✓ Етіотропне: антибактеріальні, протівірусні, протигрибкові
- ✓ Імуноглобуліни довенні
- ✓ Трансплантація кісткового мозку/ стовбурових клітин
- ✓ Цитокіноterapia
- ✓ Вакцинація
- ✓ Генотерапія
- ✓ Нанотерапія

Патогенетичні типи набутих імунодефіцитів та підходи до їх лікування

- ✓ Лімфоцитарний – тимоміметици (імунофан)
- ✓ Антитілозалежний – імуноглобуліни (біовен-моно)
- ✓ Фагоцитарний (нуклеїнат)
- ✓ НК-залежний (протфенолозід)
- ✓ Інтерферозалежний (інтерферони-альфа)
- ✓ Комплементарний - антикоагулянти
- ✓ Інші

Підходи до застосування довенних імуноглобулінів

- ✓ Нейтралізація АГ (бактеріальних токсинів або вірусів)
- ✓ АТ до нормальних людських протеїнів, аутоантигенів
- ✓ Нейтралізація суперантигенів (золотистого стафілокока тощо)
- ✓ Нейтралізація аутоантитіл антиідіотипічними антитілами
- ✓ Антитіла до цитокінів, зокрема, до факторів росту
- ✓ Зниження вироблення антитіл загалом (блокування Fc-рецептори на В-лімфоцитах)

Підходи до застосування імунофану:

- ✓ Нормалізує число Т- і В-лімфоцитів, ІРІ
- ✓ Нормалізує показники фагоцитарної активності шляхом підвищення поглинаючої здатності нейтрофілів та кисеньзалежного процесінгу
- ✓ Посилює елімінацію ЦК
- ✓ Сприяє стабілізації синтезу ІЛ10 і TNF- α та підвищеній продукції ІЛ-4 і ІЛ-2, ІFN
- ✓ Гальмує формування запальних процесів та ускладнень у вигляді алергічних реакцій (особливо при хламідійній інфекції)

Підходи до застосування імунофану (продовження):

- ✓ Виявляє виразну терапевтичну дію в хворих на герпесвірусну інфекцію, які виявилися резистентними до протівірусних препаратів (ацикловіру)
- ✓ Посилює дію протихламідійних препаратів
- ✓ тетрациклінового ряду, макролідів, азалідів, фторхінолонів
- ✓ Попереджає формування поліорганної патології у хворих з герпесвірусними та хламідійними інфекціями на тлі імунодефіциту
- ✓ Покращує загальний стан хворого, нормалізує температуру, покращує сон, настрій

Підходи до застосування протфенолозиду

- ✓ Стимуляція НК-клітин
- ✓ Регуляція дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів
- ✓ Нормалізація кількості Т-лімфоцитів в периферичній крові
- ✓ Клініко-лабораторна ефективність застосування протфенолазиду становила біля 90% покращення та суттєвого покращення в хворих на хронічні герпетичні інфекції

Підходи до застосування нуклеїнату

- ✓ Посилює міграцію стовбурових клітин з кісткового мозку
- ✓ Збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті
- ✓ Нормалізує кількість лейкоцитів у крові
- ✓ Посилює захоплюючу здатність фагоцитів
- ✓ Впливає на процесінг антигенів
- ✓ Покращує презентацію антигенів через RHLA Іта 2 класів до Th та Tc

Висновки:

- ✓ Підозра на імунодефіцитні хвороби: первинні, набуті (ВІЛ-асоційовані та ВІЛ-неасоційовані) лікарями-терапевтами, сімейними лікарями, інфекціоністами, ревматологами, пульмонологами
- ✓ Шифрування імунодефіцитів згідно МКХ-10 лікарями-клінічними імунологами та іншими спеціалістами, як супутню патологію
- ✓ Застосування етіотропної та патогенетичної імуотропної терапії згідно типу імунодефіциту

Дякую за увагу!

