Иммунокомпрометированные пациенты – кто они?

“Забытые”группы

Костинов М.П.
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Санкт Петербург 27 августа 2016 г.

Иммунная недостаточность

- Иммунная недостаточность (ИН) подразумевает дефицит способности распознавать, элиминировать из внутренней среды и запоминать агенты чужеродной генетической природы, прежде всего микробные.
- ИН придается важное значение в объяснении повышенной восприимчивости к инфекциям и некоторых других иммунопатологических проявлений.

Иммунная недостаточность

Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС)

- Врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов системы иммунитета:
  - клеточного
  - гуморального
  - фагоцитоза
  - комплемента
- Лабораторно-стойкие, стабильные изменения

Вторичные иммунодефицитные состояния (ИДС) или вторичная иммунная недостаточность (ВИН)

- Нарушение функционирования иммунной системы, не связанное с генетическими дефектами и развивающееся в постнатальном периоде или у взрослых
- ВИН осложняет течение любой патологии человека, ухудшает прогноз и резко снижает качество жизни
- Лабораторно-транзиторные изменения

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Аллергия , астма и клин. иммун. 2003;8:43-49

Терминология

ВИН = **Иммунокомпрометированный пациент (ИКП)**

Это название одного и того же состояния, характеризующегося повышенной инфекционной заболеваемостью

Это не самостоятельное заболевание, а целый комплекс симптомов, свидетельствующих о нарушении функционирования иммунной системы, имеющий клинические и лабораторные признаки и требующий включения в комплексную терапию иммуномодуляторов

Это определение требует дифференцированного подхода к тактике ведения, лечения пациента. Термин ИКП применим к различным контингентам населения

Лусс Л.В. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2007;11(2):6-11

Контингенты населения, относящиеся к иммунокомпрометированным пациентам

- Лица, проживающие или работающие в экологически неблагоприятных условиях и подвергающиеся постоянному воздействию радиационного, химического и других факторов
- Лица определенных возрастных групп (в частности, пожилого и старческого возраста)
- Лица определенных профессий (например, подвергающихся постоянному стрессу (летчики, подводники и др.), сверхвысоким физическим нагрузкам, высоким и низким температурам и др.)
- Больные, перенесшие тяжелые инфекции или травмы
- Лица с патологией различных органов и систем и др.

Лусс Л.В. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2007;11(2):6-11

Иммунокомпрометированный пациент

- Может иметь признаки ВИН, но остается «здоровым» с высокой трудоспособностью

  (не нуждается в терапии иммуномодулирующими средствами)

- Может быть «здоровым», но при определенных ситуациях - с признаками ВИН, для которой всегда характерно повышение инфекционной заболеваемости (нуждается в терапии иммуномодулирующими средствами)

У ИКП изменение в иммунной системе обнаруживается примерно в 30% случаях

Лусс Л.В. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2007;11(2):6-11

Почему пациенты с патологиями различных органов и систем являются ИКП?

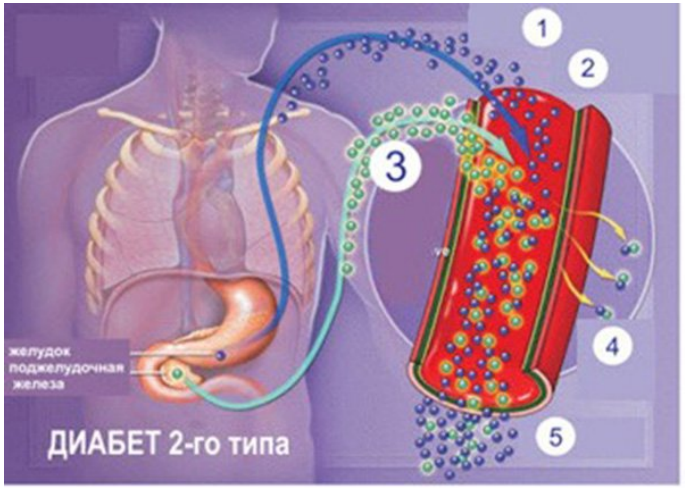
- У таких больных имеются клинические признаки ВИН, характеризующейся повышенной инфекционной заболеваемостью и не всегда достаточным клиническим эффектом при назначенной стандартной терапии по поводу основного заболевания.
- **Базисная терапия никогда не защищает от подверженности инфекционным заболеваниям!**

Ревматическая патология

Основу патогенеза этих заболеваний составляют механизмы аутоагрессии, развивающиеся в результате нарушения процессов иммунорегуляции. Многочисленными исследованиями установлено наличие у таких больных множественных нарушений функционирования Т-системы иммунитета, сопровождающихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и др.) , нарушением выработки ИЛ-2, дефектами системы интерфероногенеза и др.

В.С.Смирнов , И.С.Фрейдлин. Иммунодефицитные состояния СПб.:- «Фолиант». 2000г. 568 с.

Сахарный диабет



1. В желудке углеводы расщепляются до глюкозы
2. Глюкоза попадает в кровь
3. Поджелудочная железа производит недостаточное количество инсулина
4. Глюкоза не усваивается клетками
5. Уровень глюкозы в крови повышается.

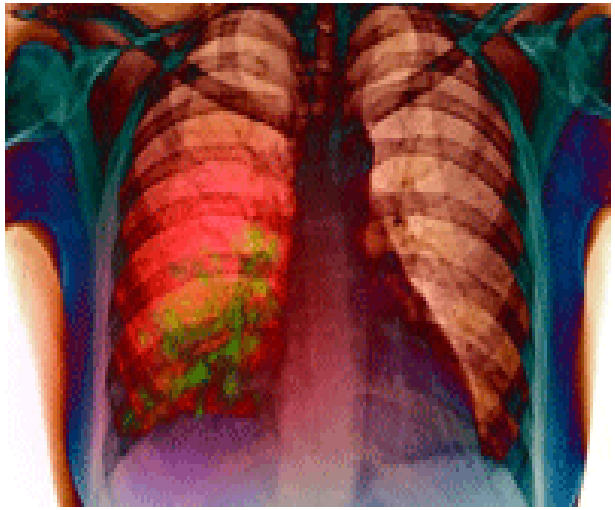
При СД 2-го типа обнаружено снижение относительного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) и Т-цитотоксических (CD3+CD8+) лимфоцитов .Фенотипирование лимфоцитов выявило наиболее выраженные изменения в количестве естественных киллерных клеток: увеличение абсолютного количества NK-клеток, абсолютного и относительного количества Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+),соответственно, а также уровня активированных NK-клеток (CD3CD8+) и др. изменения.

Байбурина Г.Г. Иммунологические особенности различных клинических типов сахарного диабета. Автореф. дисс. д.м.н. Уфа.2012г.

Туберкулёз

Множественная лекарственная-Устойчивость при туберкулезе легких обусловливается угнетением противоинфекционного потенциала нейтрофилов (уменьшением количества активных фагоцитов, завершенности фагоцитоза и резервной НСТ-реактивности), снижением рецептор-экспрессирующей функции моноцитов и нейтрофилов, их метаболическим истощением, выражающимся в уменьшении депо глюкозы и содержания липидов на фоне повышения поглотительной способности, активности сывороточного лизоцима, лизосомальных ферментов и содержания неферментных катионных белков в нейтрофилах.

Земляная Н.А. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. Автореф. дисс. к.м.н. Томск. 2007



Хроническая бронхо-лёгочная патология

Иммунологическая характеристика хронического бронхита определяется повышением уровня лейкоцитов, лимфоцитов, снижением уровней клеточных факторов иммунитета, CD3+, CD4+, CD16+, CD25+, CD95+ клеток, повышением содержания CD8+, CD19+, снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, активности миелопероксидазы, уровней фибронектина, IgA, IgM, общего IgE, снижением ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН, ИЛ1, ИЛ-1, ФНО и др.

БАБАНОВ С.А.КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ СРЕДНЕГО ПОВОЛЖЬЯ.Самара 2008 г. автореф. дисс. дмн

Хронические заболевания сердца

У больных ИБС и стенозом сосудов сердца, в крови выявлен значительно повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов, а также увеличение числа Dr-положительных клеток (CD20). Наряду с этим установлено снижение количества Т-клеток в периферической крови CD3+, при этом уровень CD8+ было достоверно повышенным, при снижении активности Т-супрессоров; дефицитом фагоцитоза.
Это позволяет предположить, что выявленный иммунологический дисбаланс с высокой активностью гуморального иммунитета характерен для всех клинически выраженных форм ИБС и образуется, возможно, задолго до стеноза коронарных артерий.

Лапунова Л.Л. Иммунологические изменения при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы Медицинские новости. – 2006. – №11.
Парахонский А.П. Современный наукоемкие технологии. – 2005;1:113-114

Частота встречаемости пневмонии при декомпенсации ХСН

		пневмония
Alex Bottle et. al.	1	8.7%
CardShock study ОКС	2	14%
CardShock study без ОКС	2	12%
ЭПОХА-Д-ХСН (2014)	3	15,0%
ОРАКУЛ-РФ	4	43,1%
Beom-June Kwon et. al. (ХСН ФВ=59.6+8.1%)	5	14,0%
Beom-June Kwon (ХСН ФВ=38.3+8.7%)	5	22,1%
BACH trial	6	19,7%
Senni M., et. al.	7	12,0%

1. Bottle A., Aylin P., Bell D. Eur J of HF. 2014; 16, 846–853.
2. Harjola VP., Lassus J., Sionis A. et.al. Eur. J. HF: (2015) 17, 501–509
4. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12-21
5. Kwon BJ., Kim DB., Jang SW., Eur. J. HF: (2010) 12, 1339–1344.
6. Maisel A., Neath SX., Landsberg J., et. al. Eur. J. HF: (2012) 14, 278–286.
7. Senni M., Santilli G., Gori M., et. al. Eur. J. HF: (2015) 17, 463–464.

Возбудители внебольничной пневмонии у больных с синдромом острой декомпенсации кровообращения в РФ (Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ)

- **Пневмококк – 51%**
- Золотистый стафилококк – 6,8%
- Гемофильная палочка - 19%
- Ассоциация возбудителей –10%

СОДК - синдром острой декомпенсации кровообращения

Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в российской федерации. НЕЗАВИСИМЫЙ РЕГИСТР ОРАКУЛ-РФ
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В.
Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12-21

Летальность у больных с синдромом острой декомпенсации кровообращения в РФ (Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ)

летальность при пневмонии составила 49,5%,

циррозе печени — 45,7%,

при хронической болезни почек — 47,2%.

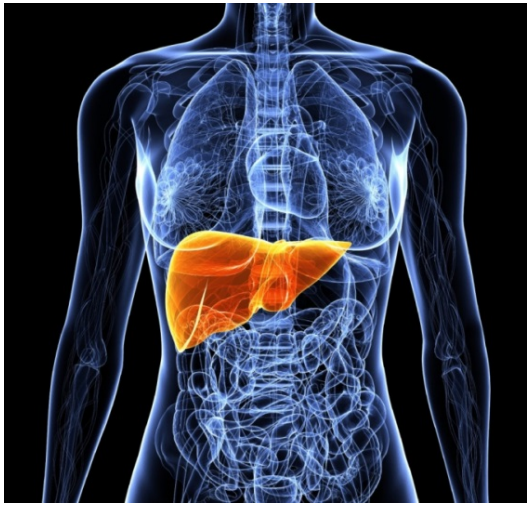
сочетание Пневмонии + ХПН + цирроз печени – 56,1%

Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в российской федерации. НЕЗАВИСИМЫЙ РЕГИСТР ОРАКУЛ-РФ
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В.
Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 12-21

Хроническая почечная патология

Характерной особенностью иммунитета у больных с хронической почечной недостаточностью являются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, частично нивелирующиеся гемодиализом. Отмечено снижение относительного и абсолютного содержания CD3+ и CD4+-лимфоцитов, повышение содержания В-лимфоцитов (CD20+), IgG, IgA, IgM.

Базухейр, Халед Салем Абдулла.Клинико-иммунологические особенности и качество жизни у больных с инфекционными осложнениями при хронической почечной недостаточности. СПб 2007 автореф. дисс. кмн



Заболевания печени

- Цирроз печени – заболевание, которое часто становится причиной развития вторичного иммунодефицита, обусловленного как нарушениями отдельных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, вызванными длительным приемом алкоголя, вирусной персистенцией, аутоиммунными механизмами, так и комплексным повреждением, развивающимся под влиянием внешней среды, образа жизни, генетических факторов

- Пациентов с циррозом печени относят к иммунокомпрометированным пациентам

Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Москва.: М-Вести. 2005. – 536 с.

Хронические заболевания ЛОР органов

У больных с хроническими заболеваниями ЛОР-органов наблюдается снижение количества CD3+ и CD4+ в периферической крови. Уменьшение количества Т-хелперов приводит к редукции соотношения CD4+/CD8+.
Одновременно с этим происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО) на фоне снижения противовоспалительных цитокинов.
Для гуморального иммунитета больше характерно увеличение sIgA снижение sIgG, при этом в крови отмечается лишь незначительное увеличение IgG (часто с существенным увеличением IgE)

В.С.Смирнов , И.С.Фрейдлин. Иммунодефицитные состояния СПб.:- «Фолиант». 2000г. 568 с.

Нервно-психические заболевания

- У больных с эндогенными психическими расстройствами, органической патологией головного мозга и рассеянным склерозом могут наблюдаться сходные нарушения нейроиммунных взаимодействий:

  - нарушение окислительно-восстановительных процессов в нейтрофилах;

  - нарушение клеточного и гуморального иммунитета

  - нарушения глио-нейрональных взаимоотношений
- Общие закономерности нейроиммунных нарушений при различных заболеваниях ЦНС, включая эндогенные психические расстройства, позволяют применить общие алгоритмы диагностики и лечения, разработанные для лечения и профилактики вторичных иммунодефицитных состояний…

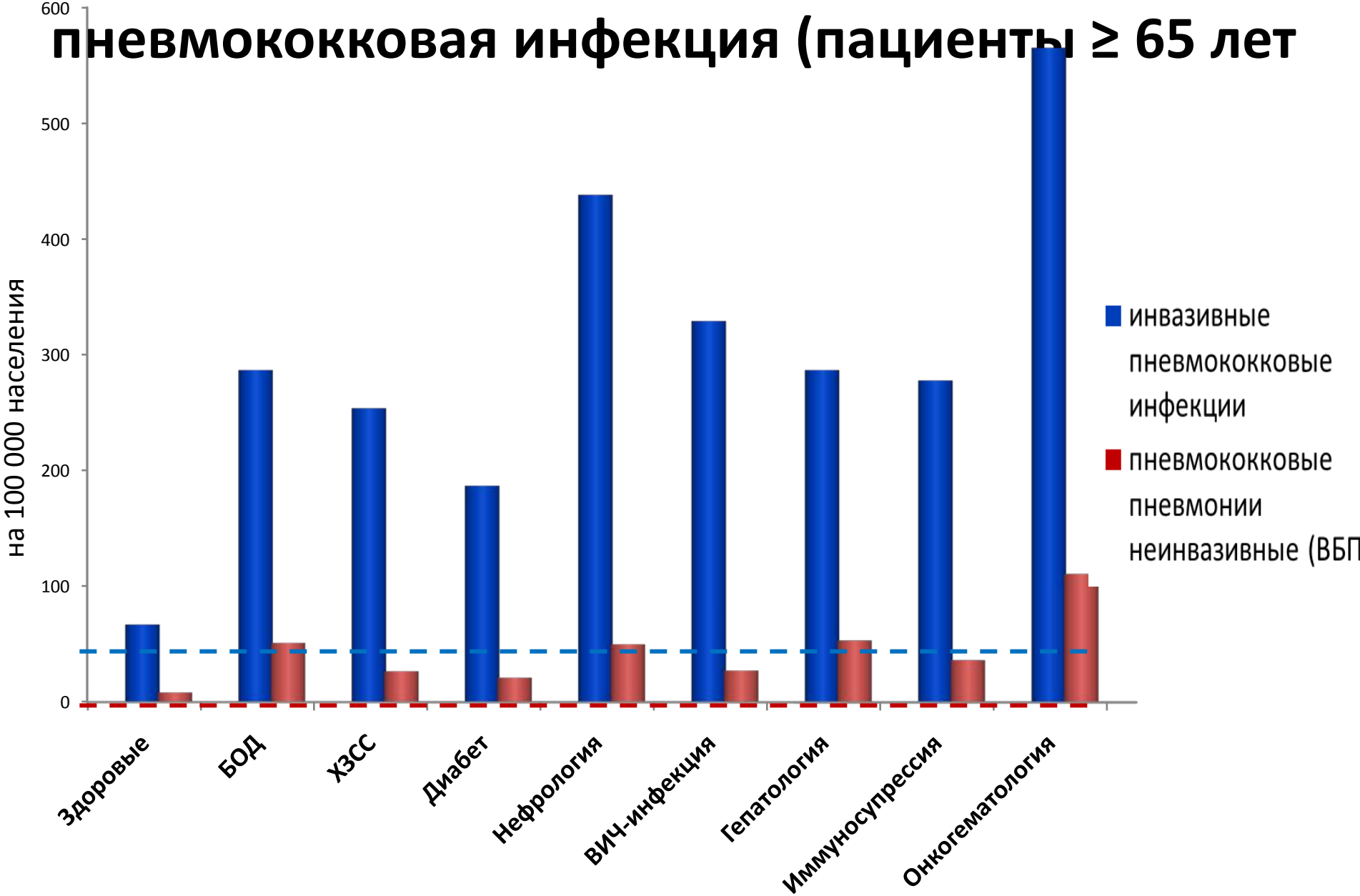
Б.Г.Бутома, А.И.Скорик, А.М.Петров, И.Д.Столяров. «Рассеянный склероз» информационно-образовательный портал http://www.rscleros.ru/butoma.php

Лица пожилого и старческого возраста

- Нарушение генетической регуляции иммунореактивности является причиной старения и развития болезней. Развивается количественный дефицит клеток-предшественников, стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов, уменьшается кооперация этих клеток, развивается дефицит Т-хелперов, цитотоксических клеток, лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью, снижается функциональная активность всех клеток. Развивается дисбаланс основных классов Ig, снижается концентрация лизоцима, содержание комплемента, снижается фагоцитарная активность. Это повышает восприимчивость к инфекциям, замедляет процесс выздоровления.

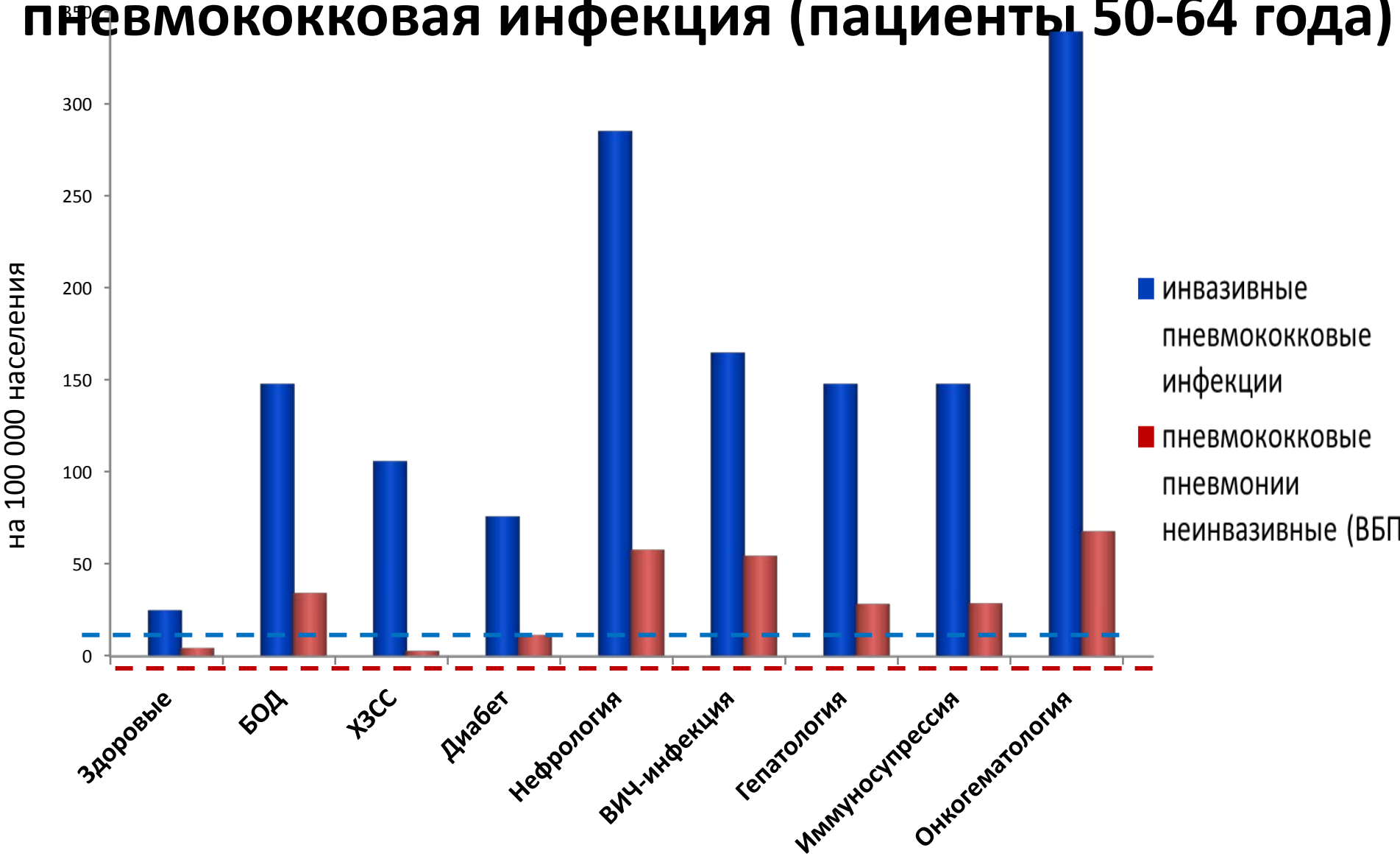
Парахонский А.П. Современный наукоемкие технологии. – 2005;1:113-114

Пневмококковые пневмонии и инвазивная пневмококковая инфекция (пациенты ≥ 65 лет



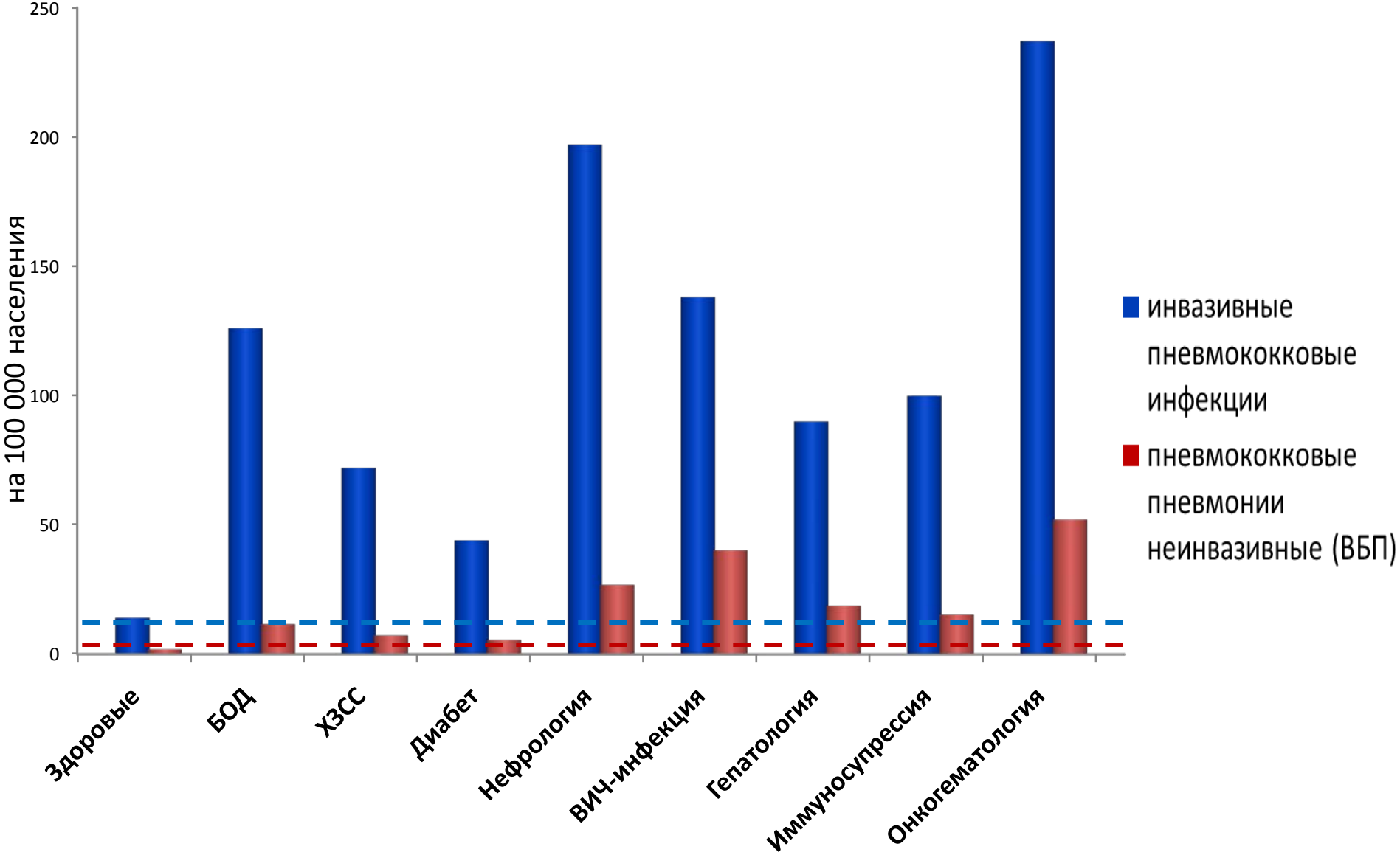
1. Shea KM et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014 May 27;1(1):ofu024.

Пневмококковые пневмонии и инвазивная пневмококковая инфекция (пациенты 50-64 года)



1. Shea KM et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014 May

Пневмококковые пневмонии и инвазивная пневмококковая инфекция (пациенты 18-49 лет)



1. Shea KM et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014 May 27;1(1):ofu024.

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

- Кишечник – самый большой иммунный орган человека. Достижения современной клинической иммунологии позволяют напрямую связать процессы инициации и хронизации воспаления в желудочно-кишечном тракте с патологическим изменением в неспецифическом (иннатном) и специфическом (адаптивном) иммунитете. При язвенной болезни желудка отмечено достоверное повышение в периферической крови CD3- и CD4-клеток.
- При хронических заболеваниях кишечника - язвенном колите - увеличивается концентрация CD4, а у больных с синдромом раздражения кишечника наблюдается достоверное их уменьшение по сравнению со здоровыми; CD8 – в обеих группах было выше нормы. Уровни В-лимфоцитов и их субпопуляций достоверно выше у больных с язвенным колитом и с глютеновой энтеропатией

Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.-2009;5:29-33

Метаболический синдром

- Метаболический синдром (МС) – комплекс часто сочетающихся с ожирением заболеваний, осложнений и метаболических расстройств. Критерии ВОЗ для подтверждения МС:

  - наличие инсулинорезистентности или нарушенной гликемии натощак

  - нарушенная толерантность к глюкозе

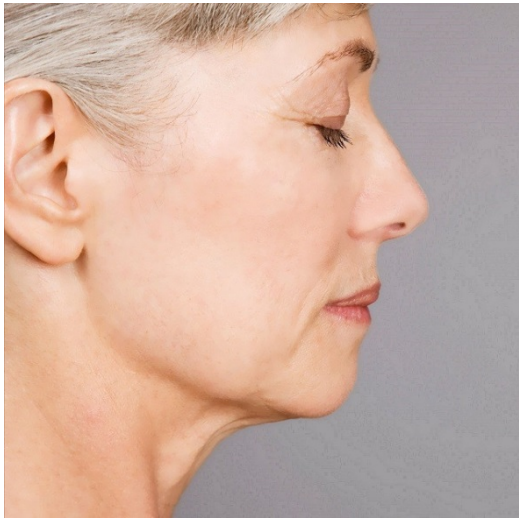
  - сахарный диабет II-го типа в сочетании с двумя из общепризнанных критериями (индекс массы тела, триглицериды, ЛПВП, АД, микроальбуминурия)
- Длительные нарушения нейрогормонального статуса и состояние хронического, субклинического воспаления при МС изменяют функциональные возможности иммунной системы. При инфекционных заболеваниях отсутствие сдвига в сторону активации фагоцитоза и повышение числа нейтрофилов у пациентов с МС указывает на тяжелый дефект сопротивляемости организма. Фоновое угнетение синтеза Ig, имеющее тенденцию к прогрессированию при развитии воспалительного процесса, - крайне неблагоприятный признак. Инфекционная заболеваемость у больных с ожирением значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела. Ожирение – важный фактор риска возникновения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Трошин И.А. и др. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.-2006:4(3):92-101

Послеоперационный период

- Хирургическая операция вызывает иммунодефицитное состояние, которое проявляется в понижении в той или иной степени практически всех компонентов иммунной системы: фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Этот иммунодефицит может быть следствием повышенного уровня в крови растворимого рецептора для ИЛ-2 (ИЛ-2Р), повышенного синтеза простагландина E_2 (ПГЕ) и иммуносупрессорных цитокинов: ИЛ-10, ТФР и др. Инфекционные процессы являются главным осложнением послеоперационного периода, которые, вероятно, происходят из-за нарушения взаимоотношений между Th1 и Th2-хелперами.

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Анналы хирургической гепатологии. – 1998;3(2):100-110



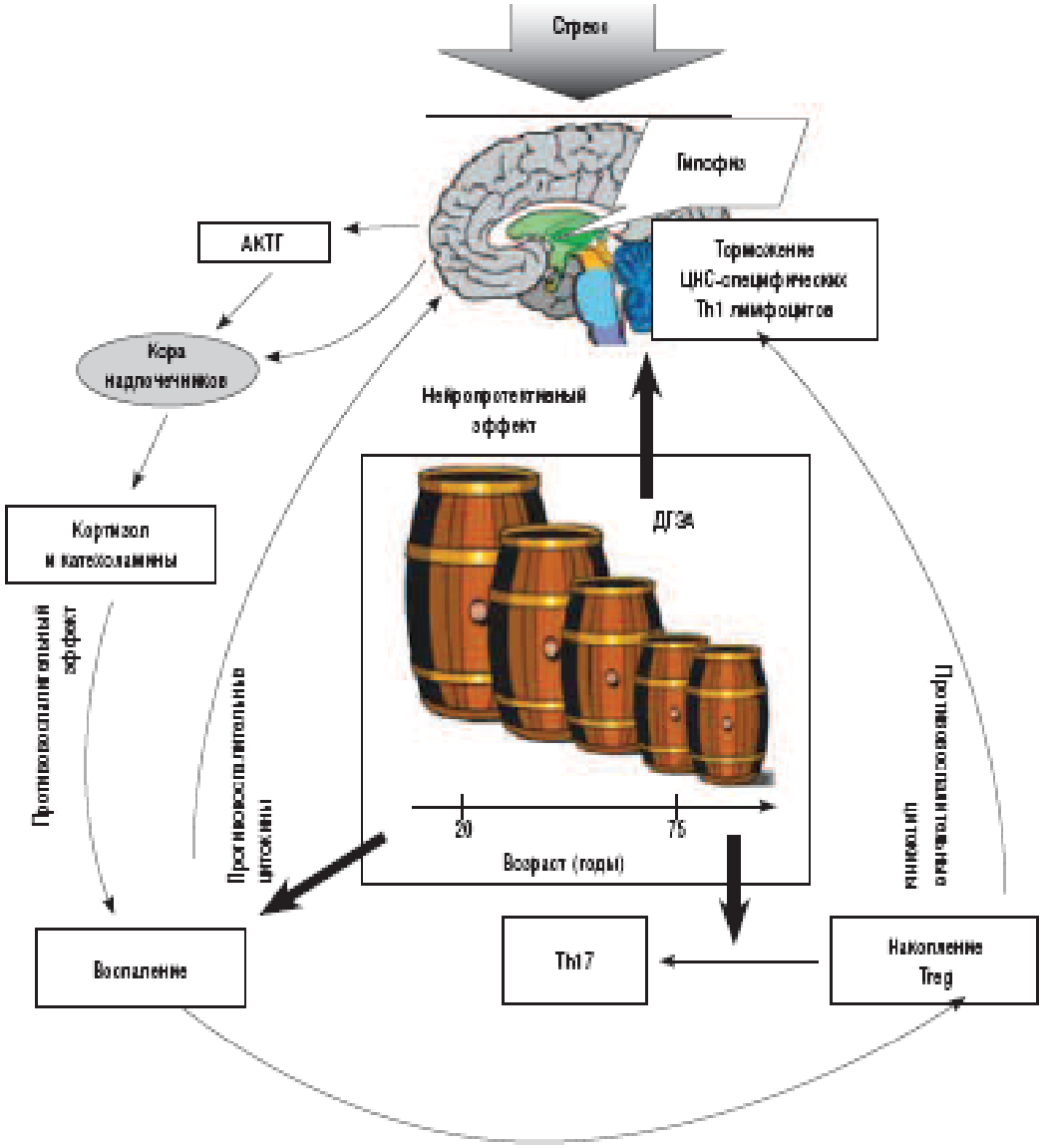
Климактерический период

Климактерический период (КП) – один из критических периодов в жизни женщины, предъявляющий повышенные требования к адаптационным системам организма. При этом изменение концентрации и ритма секреции половых стероидных гормонов в процессе онтогенеза, дисбаланс обмена микроэлементов оказывает безусловное влияние на характер приспособительных реакций иммунной, нервной и эндокринной систем. Возникшие изменения способствуют формированию иммунопатологических процессов, ведущими из которых принято считать инфекционный, аллергический, аутоиммунный и пролиферативный. Нарушение противоинфекционной защиты сопровождается истощением функциональных резервов фагоцитирующих клеток. Аутоиммунный тип патологии протекает с увеличением абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов. При пролиферативном типе иммунопатологии возрастают гуморальные параметры – сывороточные IgA и IgG.

Стрюкова О.Ю. Комплексная характеристика течения климактерического периода у женщин с иммунопатологией. Автореф. дис. к.м.н. Екатеринбург. - 2007

Костинов М.П., СПб, 2016

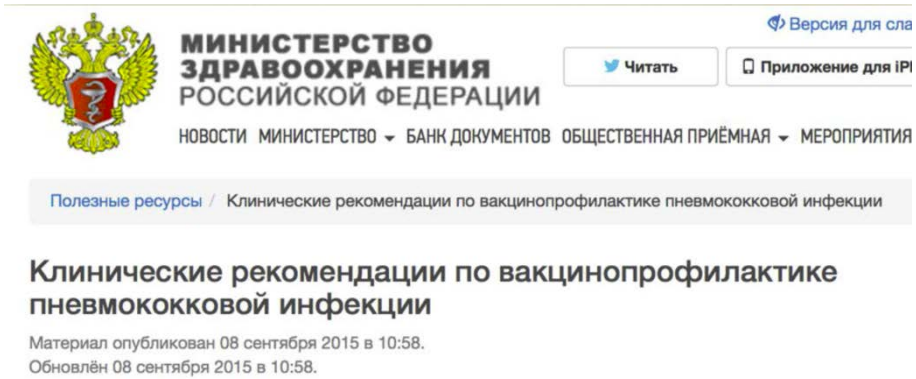
Стресс



- ⇒ Активация ГГН-оси и симпатической нервной системы
- ⇒ Мобилизация в кровоток глюкокортикоидов и катехоламинов. Активация иммуновоспалительных процессов
- ⇒ Многочисленные эпизоды стресса и/или антигенной стимуляции - постепенное истощение ГГН-ось
- ⇒ Снижение выброса кортизола в ответ на стресс
- ⇒ T-reg как главный инструмент защиты от нежелательных последствий воспаления
- ⇒ каждый новый провоспалительный стимул – рост численности T-reg
- ⇒ Повышение активных T-reg – стойкая иммуносупрессия
- ⇒ Снижение активности Th1-эффекторов, в т.ч. аутоиммунных ЦНС-спец. Т-лимфоцитов
- ⇒ Нарушения нейрогенеза взрослого возраста в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа

Пухальский А.Л. и др. Вестник РАМН.-2014;5-6:14-22

Группы риска по развитию пневмококковой инфекции



- Недоношенные дети
- Пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Пациенты с серповидноклеточной анемией, асплением, ВИЧ-инфекцией
- Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, **нуждающиеся в иммуносупрессивной терапии**
- **Пациенты с хроническими БОД, хроническими болезнями сердца, сахарным диабетом, курильщики сигарет и тд**
- **Все лица старше 65 лет**

Клинико-иммунологическое исследование у пациентов с ХОБЛ с использованием пневмококковых вакцин (4-х летнее наблюдение)

Материалы исследования

В исследование включены пациенты с ХОБЛ, никогда ранее не вакцинированные против пневмококковой инфекции

Группы сравнения:

I: вакцинированы ПКВ13 (33 человека)

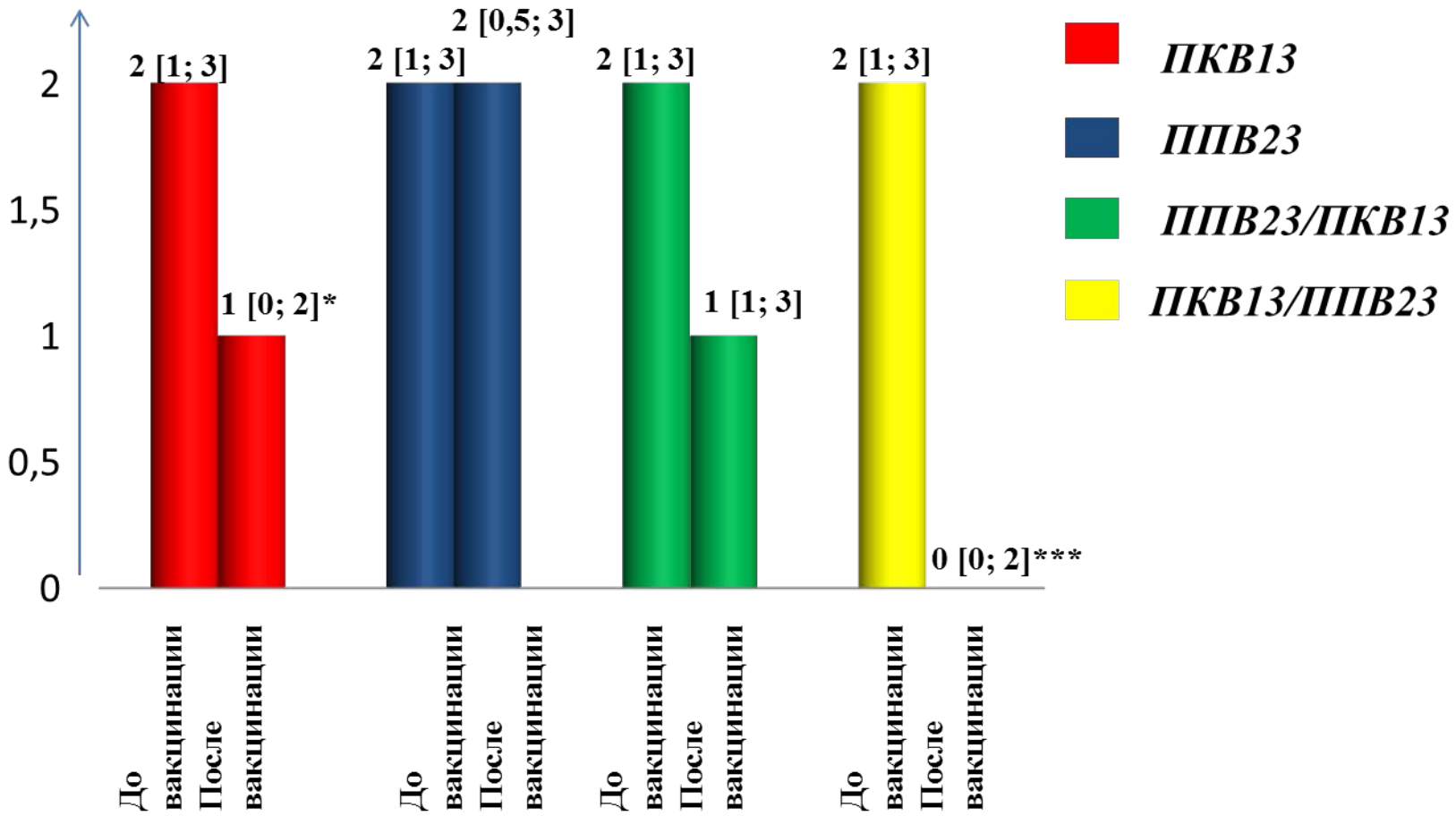
II: вакцинированы ППВ23 (25 человек)

III: вакцинированы последовательно ППВ23/ПКВ13 (32 человека)

IV: вакцинированы последовательно ПКВ13/ППВ23 (25 человек)

Вакцинация проводилась в амбулаторных условиях

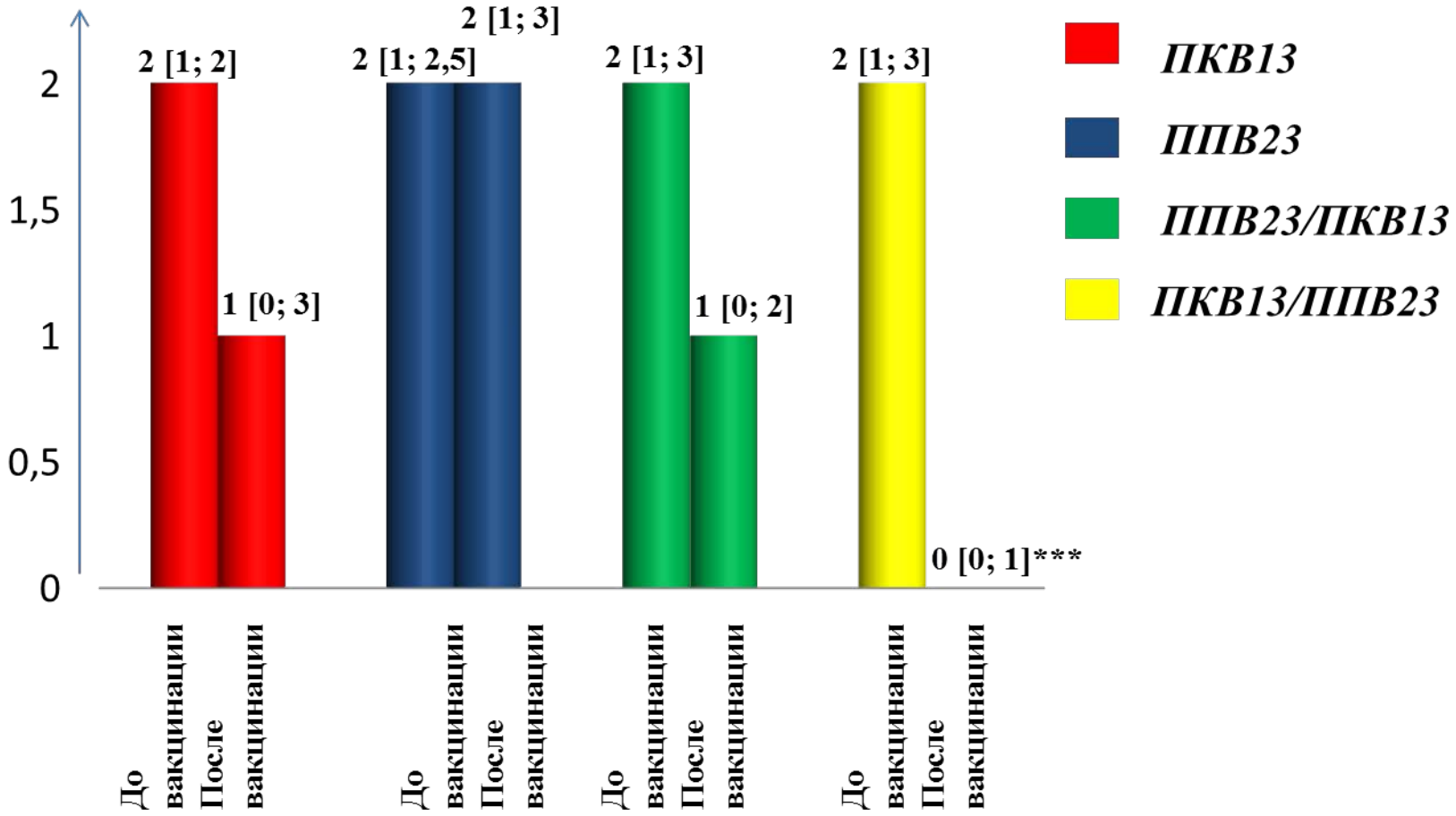
Число обострений ХОБЛ исходно и через 4 года, Me [Q1; Q3]



* - p < 0,05 (точный критерий Фишера)

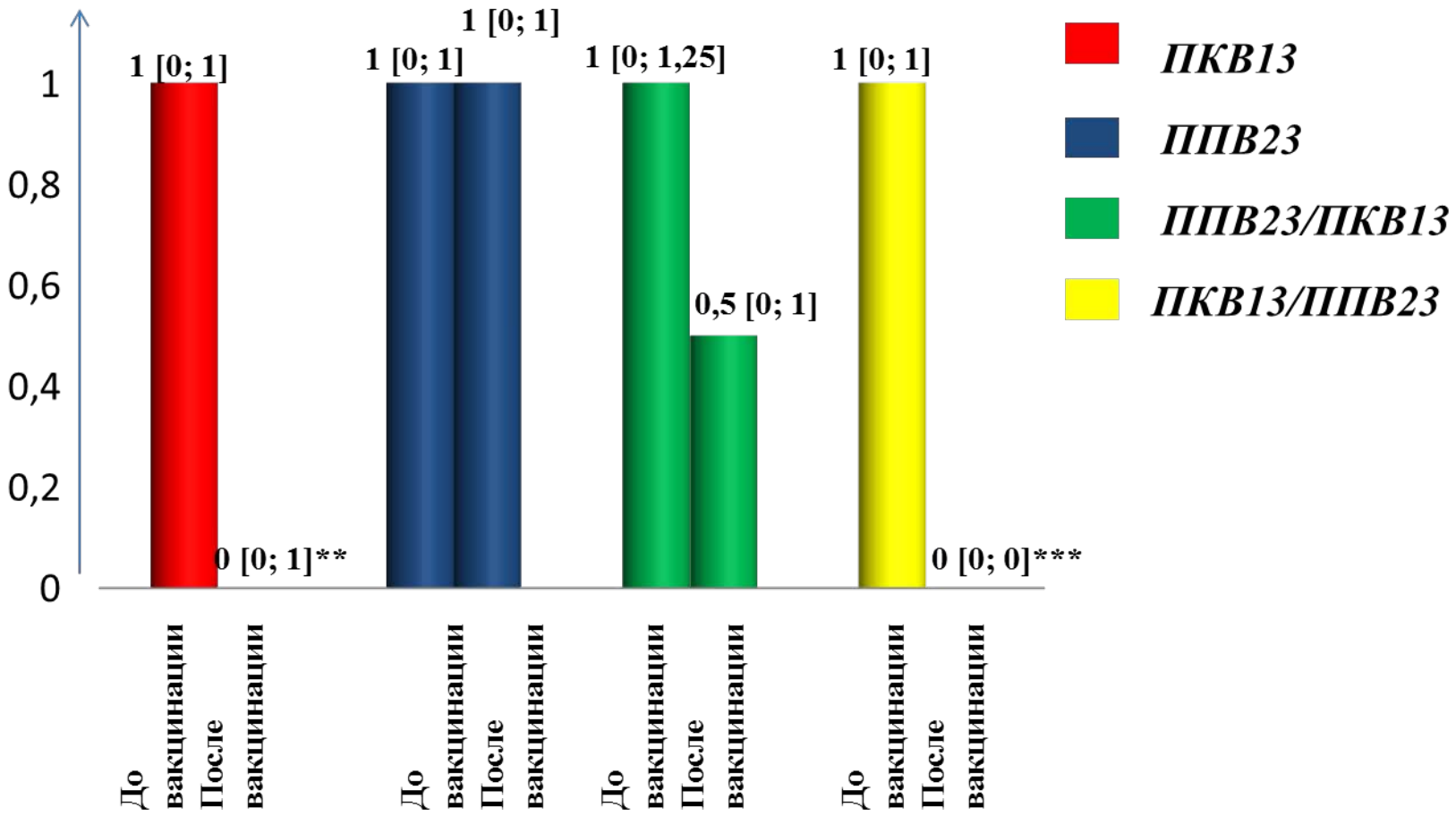
*** - p < 0,001 (точный критерий Фишера)

Число курсов антимикробных химиопрепаратов исходно и через 4 года, Me [Q1; Q3]



*** - p < 0,001 (точный критерий Фишера)

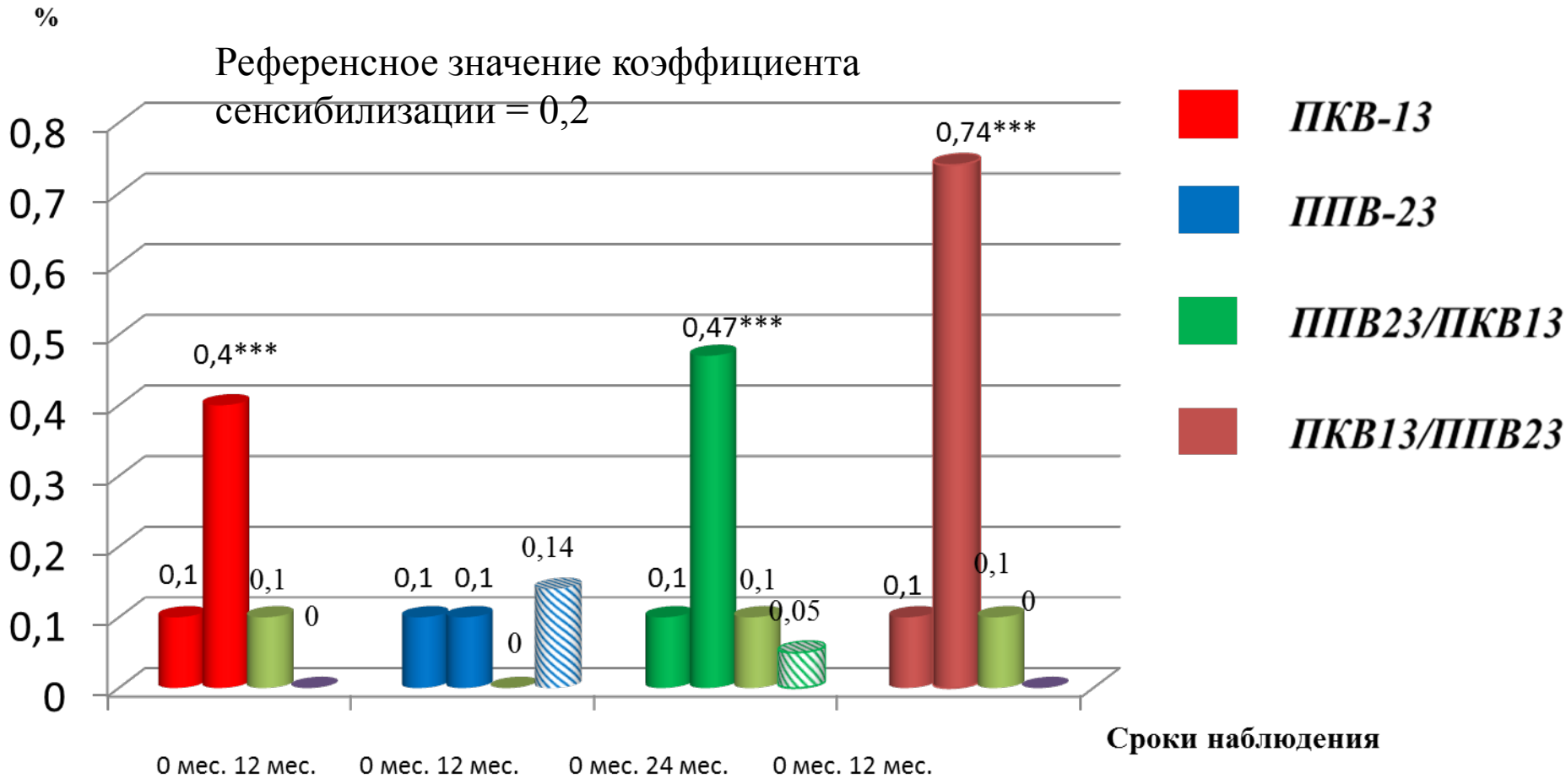
Количество госпитализаций исходно и через 4 года, Me [Q1; Q3]



** - p < 0,01 (точный критерий Фишера)

*** - p < 0,001 (точный критерий Фишера)

Динамика CD45RO у больных с ХОБЛ в течение 12 месяцев (I-IV группы, n=15 в каждой группе)



*** - p < 0,001 – относительно исходных показателей (тест Уилкоксона).

Факторы противовирусной защиты* (достоверные изменения) при введении конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13)

	Исходно	1 неделя	2 недели	6 недель
CD3+CD8+, 10*6/л [190-650]	599 [409; 971]		**694 [446; 915]***↑**	**685 [455; 791]**↑**
CD3+CD8+, % [12-30]	26,5 [22; 37]		**30,8 [21; 32]***↑**	**30,2 [24; 35]**↑**
CD3+CD16+CD56+, % [<10]	14,3 [5; 39]		**20,8 [9; 43]***↑**	**20,3 [7; 43]***↑**

* Выявленный эффект характерен только для ПКВ

Факторы гуморального иммунитета (достоверные изменения) при введении конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13)

	Исходно	1 неделя	2 недели	6 недель
IgM, г/л [0,7-2,8]	1 [0,8; 1,35]	**1,25 (0,62) [0,6;1,1;2,2]***↑**		**1 [0,8; 1,38]*↑**
IgG, г/л [8-18]	12,8 [11,7; 13,6]	**12,9 (0,8) [11,9; 13,1; 13,8]**↑**	**13,7 [12,9; 14,2]***↑**	
ЦИК, усл. ед. [0,055-0,11]	0,075 [0,065; 0,105]	**0,283 [0,084; 0,88]*↑**		
CD19+, % [5-19]	12,5 [11; 18]			**14,3 [12; 19]*↑**
CD3+CD4+, % [31-49]	36 [30; 46]	**41 [37; 48]***↑**	**39,5 [36; 46]***↑**	
CD3+HLA DR+, % [<12]	12 [9; 18]			**16 [16; 19]***↑**

Результаты по пневмококковым вакцинам у пациентов с ХОБЛ

- Вакцинация ПКВ13 приводит к дополнительным иммунологическим эффектам, которые не наблюдаются при применении ППВ23:
  - формированию иммунной памяти к антигенам *S. pneumoniae*,
  - усилению активности факторов неспецифической резистентности
  - активации гуморального звена иммунитета
  - активации факторов противовирусной защиты

Результаты по пневмококковым вакцинам у пациентов с ХОБЛ

- При необходимости вакцинации больных с ХОБЛ против пневмококковой инфекции следует отдавать предпочтение моновакцинации с использованием ПКВ13
- Последовательное использование конъюгированной и полисахаридной пневмококковых вакцин у больных с ХОБЛ по результатам краткосрочного наблюдения является избыточным и не приносит дополнительной пользы
- В долгосрочной перспективе последовательная вакцинация ПКВ13 и ППВ23 требует дополнительной оценки

Заключение

ИКП ⟷ **ПКВ13**

какая взаимосвязь?

Восстановление функций и параметров иммунного статуса	Формирование специфических АТ
Улучшение клинического течения и прогноза заболевания	Защита от инфекционных заболеваний

Заключение

- **Иммунокомпрометированным может оказаться каждый и в любой момент своей жизни.**