

Кафедра микробиологии, вирусологии
с курсом иммунологии

Е.В. Нусинов

**Введение в клиническую иммунологию и
аллергологию. Первичные и вторичные
иммунодефицитные состояния.**

Методические рекомендации
для студентов лечебного, педиатрического и стоматологиче-
ского факультетов

Тверь
2012

УДК 616-056.3-092:612.017.1

ББК 52.54

Под редакцией В.М. Червенца – д-ра мед. наук, проф., зав.
кафедрой микробиологии, вирусологии с курсом иммунологии.

Рецензенты:

В.К. Макаров – доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой ин-
фекционных болезней БГОУ ВПО Тверской ГМА Минздравсоцраз-
вития России;

А.Ф. Виноградова – доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой
Педиатрии лечебного и стоматологического факультетов БГОУ ВПО
Тверской ГМА Минздравсоцразвития России;

Методическое пособие одобрено на заседании ЦКМС ТГМА от
_____, протокол № _____

Нусинов, Е.В.

Введение в клиническую иммунологию и аллергологию.
Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния. [Текст] :
Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатриче-
ского и стоматологического факультетов. / Е.В. Нусинов; под ред.
В.М. Червенца. – Тверь: редакция «Алквист», 2012 – 22 с.

В рекомендациях с современных позиций изложены основные
функциональные обязанности врача аллерголога-иммунолога, этио-
логия, классификация, клиническая картина, основные принципы
диагностики иммунодефицитных состояний. Описаны некоторые
формы первичных иммунодефицитных состояний.

Учебно-методическое издание предназначено для студентов
лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов.

Автор: Нусинов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, доцент,
заведующий курсом иммунологии кафедры микробиологии, вирусоло-
гии, врач аллерголог-иммунолог.

УДК 616-056.3-092:612.017.1 ББК 52.54

Нусинов Е.В., 2012
Оформление, оригинал-макет
редакция «Алквист», 2012

Цель:

Изучение этиологии, эпидемиологии, классификации, основных принципов диагностики, лечения и профилактики иммунодефицитных состояний.

Разбираемые вопросы:

1. Основные задачи и функциональные обязанности врача аллерголога-иммунолога.
2. Варианты патологических процессов с вовлечением иммунной системы.
3. Принципы и методы обследования пациента с нарушениями системы иммунитета.
4. Иммунодефициты: определение, эпидемиология, классификация.
5. Первичные иммунодефициты: классификация, клиническая картина, диагностика, принципы лечения.
6. Частные нозологические формы первичных иммунодефицитных состояний: X-сцепленная агаммаглобулинемия, наследственный ангионевротический отек, синдром Ди-Джорджи, хроническая гранулематозная болезнь: основные клинико-лабораторные диагностические критерии, принципы лечения.
7. Вторичные иммунодефициты: этиология, патогенез, классификация, диагностика, лечение и профилактика.
8. Основные проблемы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний.

Студент должен знать:

1. Основные задачи и обязанности врача аллерголога-иммунолога.
2. Определение термина «иммунодефицитное состояние».
3. Основные этапы и особенности обследования пациентов страдающих иммунодефицитными состояниями.
4. Что такое первичные и вторичные иммунодефициты, их распространенность, причины развития, классификацию.
5. Особенности клинической картины различных видов первичных иммунодефицитных состояний.
6. Основные этиологические факторы, приводящие к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, их клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика.

7. Основные клинико-лабораторные диагностические критерии X-сцепленной агаммаглобулинемии, принципы лечения.
8. Основные клинико-лабораторные диагностические критерии синдрома Ди-Джорджи, принципы лечения.
9. Основные клинико-лабораторные диагностические критерии хронической гранулематозной болезни, принципы лечения.
10. Основные клинико-лабораторные диагностические критерии наследственного ангионевротического отека, принципы лечения.
11. Основные принципы лечения вторичных иммунодефицитов.

Студент должен уметь:

На основе знаний полученных на занятии уметь заподозрить наличие у пациента иммунодефицитного состояния, составить программу обследования, поставить предположительный диагноз, разработать программу лечебно-профилактических мероприятий.

Базисные вопросы для повторения:

1. Строение иммунной системы: центральные и периферические органы иммунной системы.
2. Развитие лимфоцитов, их деление на Т- и В-лимфоциты.
3. Антигены, определение, виды.
4. Основные классы, строение и функции иммуноглобулинов.
5. Основные компоненты системы комплемента, её функции.
6. Стадии фагоцитоза, роль макрофагов в иммунитете.
7. Механизмы функционирования гуморального и клеточного иммунитета.
8. Механизмы первичного и вторичного иммунного ответа.

Контрольные вопросы по самоподготовке:

1. Сможете ли вы назвать основные функциональные обязанности врача аллерголога-иммунолога?
2. Назовите основные этапы иммунодиагностики у пациента с нарушением работы системы иммунитета?
3. Что такое иммунодефицит?
4. Как классифицируются иммунодефициты?
5. Что такое первичное и вторичное иммунодефицитное состояние?

6. Назовите основные особенности эпидемиологии и классификации иммунодефицитных состояний?
7. Какие признаки характерны для первичных иммунодефицитов с поражением гуморального звена иммунитета?
8. Какие признаки характерны для первичных иммунодефицитов с поражением Т-клеточного звена системы иммунитета?
9. Какие признаки характерны для первичных иммунодефицитов с поражением системы фагоцитоза?
10. Какие признаки характерны для первичных иммунодефицитов с поражением системы комплемента?
11. Какие клинико-лабораторные диагностические критерии X-сцепленной агаммаглобулинемии вы знаете?
12. Какие основные клинико-лабораторные диагностические критерии синдрома Ди-Джорджи вы знаете?
12. Какие основные клинико-лабораторные диагностические критерии хронической гранулематозной болезни вы знаете?
13. На основании каких диагностических критериев можно поставить диагноз наследственный ангионевротический отек?
14. Какие этиологические факторы вызывающие вторичный иммунодефицит вы знаете?
15. Какие принципы лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов вы знаете?

Список сокращений.

ВИД – вторичный иммунодефицит;
 ИЛ – интерлейкин;
 ИНФ – интерферон;
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
 ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения;
 ПИД – первичный иммунодефицит;
 Ig – иммуноглобулин.

Введение.

Среди детского и взрослого населения Российской Федерации отмечается широкая распространённость и постоянный рост различного генеза иммунодефицитных состояний ассоциированных с развитием инфекционных, аутоиммунных, аллергических и опухо-

левых заболеваний. Особую актуальность приобрели проблемы связанные с широким распространением иммунодефицитных состояний приводящих к развитию частых инфекционных, хронических и прочих иммунозависимых заболеваний. В связи с этим изучение вопросов связанных с этиологией, диагностикой, лечением и профилактикой различных иммунодефицитных состояний является значимой задачей современной медицины.

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских вузов.

Основные функциональные обязанности врача аллерголога-иммунолога.

На должность врача аллерголога-иммунолога назначается специалист с высшим медицинским образованием по специальности «лечебное дело» или «педиатрия», прошедший подготовку по специальности «аллергология и иммунология». Врач аллерголог-иммунолог в своей работе руководствуется законодательными и иными нормативными правовыми актами и имеет четко очерченный круг выполняемых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Основные диагностические мероприятия врача аллерголога-иммунолога:

- сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза; постановка тестов по идентификации аллергических заболеваний для подбора оценки эффективности лечения;
- анализ пищевых дневников; оценки функции внешнего дыхания;
- определение показателей гуморального и клеточного иммунитета, показателей фагоцитоза и системы комплемента; определение уровня специфических IgE-антител к аллергенам и т.д.

Лечебные мероприятия врача аллерголога-иммунолога:

- диетотерапия, элиминационные мероприятия, аллергенспецифическая иммунотерапия;
- иммуномодулирующая и заместительная терапия при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях;
- вакцинация иммунокомпromетированных больных;

- неспецифическая и симптоматическая терапия больных с аллергическими и иммунодефицитными состояниями.

Профилактические мероприятия врача аллерголога-иммунолога:

Проведение первичной, вторичной и третичной профилактики аллергических, иммунодефицитных и инфекционных заболеваний.

Иммунная система человека большую часть жизни человека работает достаточно качественно и эффективно, не приводя к каким-либо проблемам. Однако, как каждая сложная система контроля организма, она может попадать под влияние различных патологических процессов приводящих к формированию у человека различных нозологических форм. В данных методических рекомендациях будут рассмотрены особенности состояния здоровья пациентов при иммунодефицитных состояниях.

Иммунодиагностика заболеваний иммунной системы.

1. Сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.

Если подозревается состояние, связанное с патологией системы иммунитета, искать предпосылки следует в анамнезе. Может отмечаться семейная склонность к ранней смерти, аутоиммунным заболеваниям, аллергии, ранним злокачественным заболеваниям, а также близкородственные браки. Возможно наличие отягощенного акушерского анамнеза, проблем со вскармливанием, аномалии развития. В анамнезе могут быть сообщения о побочных реакциях на прививки или осложнения вирусных инфекций. Следует обратить внимание на частоту и степень тяжести перенесенных инфекционных заболеваний, особенности ятрогенных воздействий - длительности и дозах применяемых антибиотиков, проведённые операции (спленэктомия, тонзилэктомия, аденэктомия). Имеют немаловажное значение особенности экологической среды проживания или отягощенного профессионального анамнеза, наличие хронических заболеваний, вредных привычек, особенности питания и психической сферы и т.п.

Сбор аллергологического анамнеза (см. описание тема №2).

2. Физикальное обследование.

Характерно наличие вялости, утомляемости, бледности кожных покровов, раздражительности, похудания. Особое внимание следует

обращать на то, что у детей с иммунодефицитными состояниями часто отмечается снижение роста и веса. Часто отмечаются различные лимфаденопатии, так при недостаточности клеточного и гуморального иммунитета многие группы лимфоузлов уменьшены или отсутствуют, а при некоторых наблюдается увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия. У пациентов часто отмечаются частые заболевания ЛОР-органов, парадонтит, симптом барабанных палочек, частые изъязвления кожи и слизистых, артропатии, вирусные энцефалиты, хронический конъюнктивит, гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки. Характерно позднее отпадение пуповины, нередко наличие врождённых уродств.

3. Общеклинические методы обследования.

- инструментальные методы обследования.
- лабораторные методы обследования;

Инструментальные методы (назначаются с учетом особенностей обследуемого пациента)

1. УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости;
2. Оценка функции дыхания;
3. Рентгенография легких и т.д.

Лабораторные методы обследования

1. Клинический анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови.
4. Цитологическое исследование секрета полости носа, рта и т.д.
5. Общий анализ мокроты.
6. Бактериальные исследования.
7. Ревматологические пробы.
8. Исследование гормонального профиля.
9. Паразитологическое обследование.
10. Копрограмма.
11. Развернутое исследование инфекционного статуса.

4. Иммунодиагностика заболеваний иммунной системы.

Иммунодиагностика заболеваний системы иммунитета складывается в основном из иммуно-аллергологического обследования и генетического обследования.

1. Иммунологическое обследование

Иммунологические методы обследования условно делят на тесты I уровня и более углубленные исследования – II уровня (углубленное обследование пациента).

Показания для назначения исследования параметров иммунного статуса:

- ВИЧ-инфекция
- Онкологические заболевания
- Прием иммунодепрессантов
- Подозрение на первичный иммунодефицит
- Состояния после трансплантации органов, химиотерапии и т.п.

Оценка В-звена системы иммунитета

CD19, 20+ - В-лимфоциты;

IgM, IgG, IgA, IgE

Циркулирующие иммунные комплексы;

Оценка субклассов иммуноглобулинов IgG1*, IgG2*, IgG3*, IgG4* или IgA1*, IgA2*

Определение аффинности IgG* к антигенам бактерий.

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов

CD3+ - Т-лимфоциты – иммунное воспаление;

CD4+ - Т-хелперы – Th1 или Th2 воспаление;

CD8+ - Т-киллеры;

CD3+HLA-DR+* - генерализованный воспалительный процесс;

CD4+CD8+* - клетки с изменённым иммунофенотипом;

CD95+* - маркер апоптоза;

CD16/56 – NK-клетки.

Оценка системы фагоцитоза

Оценка хемотаксиса*: хемокины*, провоспалительные цитокины*, факторы плазмы* (фибринолиза, кининообразования), фактор активации тромбоцитов*, C3a*, C5a*.

Адгезия*: CD18*, CD11a*, CD11b*, CD11c*, CD62L*, CD62E*.

Функциональная активность молекул адгезии – проба с радиоактивным Cr51*.

Определение иммунофенотипа нейтрофилов*: CD16*, CD11b*, CD18*, CD32*, CD35*.

Оценка способности поглощения нейтрофилом – определение фагоцитарного индекса и числа.

Определение переваривающей способности - определение образования активных форм кислорода: НСТ-тест.

Повышение: бактериальные инфекции.

Определение переваривающей способности* - CD63* – азурофильные гранулы (протеазы, гидролитические ферменты, миелопероксидаза, дефензимы).

Интерфероновый профиль*

Исследования ИНФ-α*, ИНФ-β*, ИНФ-γ* и их чувствительности к индукторам интерферона*.

Исследования интерлейкинового статуса* (от 5 до 10 интерлейкинов);

Оценка системы комплемента*

СН50*, С1-ингибитора*, С2*, С4*, С3*.

* - методы исследования, предназначенные для углубленного анализа пораженного звена системы иммунитета и/или представляющие, прежде всего, научный интерес.

2. Аллергологическое обследование (см. методические рекомендации «Аллергические заболевания» тема занятий №2).

По результатам проведенного иммунологического обследования можно выделить три основные группы пациентов:

1. Пациенты с клиническими признаками иммунных нарушений и наличием изменений показателей иммунного статуса;
2. Пациенты с клиническими признаками иммунных нарушений и нормальными показателями иммунного статуса;
3. Пациенты с отсутствием клинических проявлений иммунных нарушений, но с выявленными изменениями показателей иммунного статуса.

Первые две группы больных нуждаются в наблюдении и лечении иммуноотропными препаратами, третья группа требует только

динамического наблюдения. После этого, учитывая результаты полученных при обследовании, переходим к оценке параметров иммунного статуса.

Основные особенности интерпретации параметров иммунного статуса.

1. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины состояния здоровья данного пациента.
2. Отсутствие характерного изменения какого-либо параметра не может менять общее заключение о процессе при наличии яркой клинических проявлений поражения организма.
3. В большинстве случаев анализ иммунограмм даёт возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.
4. Несоответствие сдвигов показателей параметров иммунного статуса клинической картине течения заболевания рассматривается как неблагоприятный признак течения заболевания.
5. Высокоинформативны лишь достаточно выраженные изменения показателей, небольшие - позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения, но могут оказаться и вариантом нормы.
6. В большинстве случаев оценка параметров проводится без учёта идиотипической специфичности показателей параметров иммунитета, что позволяет выявлять лишь грубые нарушения.
7. Патогенный фактор, вызывая поражение одного звена иммунной системы, практически всегда вызывает нарушения функционирования других звеньев, поскольку они все взаимосвязаны.
8. Анализ иммунограммы целесообразно проводить в динамике.

Классификация иммунодефицитных состояний

В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют:

1. Первичные иммунодефицитные состояния.
2. Лекарственная и радиационная иммуносупрессия.
3. Иммунодефициты, ассоциированные с тяжелыми заболеваниями.
4. Приобретенные иммунодефицитные состояния (СПИД).

Первичные иммунодефицитные состояния.

Первичные иммунодефицитные состояния или, как их иногда называют, первичные иммунодефициты (ПИД) - врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно: комплемента, фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета. ПИД - стойкое нарушение эффекторной функции поврежденного звена, характеризующиеся стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками. В большинстве своем ПИД представляют собой тяжелые, инвалидизирующие заболевания, очень часто приводящие к смерти пациента, особенно при отсутствии специфического лечения. В связи с этим разработаны и активно используются специальные протоколы их диагностики и лечения.

История открытия первичных иммунодефицитов

1920-1930 г.г. – первые описания первичных иммунодефицитов;
 1950 г. – Э. Гланцман, П. Риникер описали аутосомно-рецессивный синдром с отсутствием лимфоцитов;
 1952 г. – О.С. Брутон описал X-сцепленную агаммаглобулинемию;
 1999 г. - эксперты ESID (Европейское общество иммунодефицитных заболеваний) PAGID (Американская группа иммунодефицитов) систематизировали знания по первичным иммунодефицитам и сформировали лечебно-диагностические протоколы их ведения.
 создание протоколов ведения и лечения ПИД;
 2000 г. - расширение списка ПИД;
 2003 г. - разработана классификация ПИД.

Эпидемиология первичных иммунодефицитов

Статистические данные о распространенности ПИД четко коррелируют с уровнем развития системы здравоохранения в государстве и эффективностью работы системы охраны материнства и детства. Чем выше уровень оказания медицинской помощи, тем больше пациентов страдающих ПИД выявляется и наблюдается в стране. Это связано с достаточно высокой стоимостью иммунологического обследования населения, нехваткой специализированных центров и т.п. В связи с этим наибольший интерес представляет европейская и американская статистика заболеваемости ПИД.

Распространённость ПИД обычно составляет 1:10000-100000 новорожденных. При этом распространённость различных форм неодинакова, например: Селективный дефицит IgA - 1:700 у европейской расы, X-сцепленная агаммаглобулинемия - 1:25000-50000 новорожденных и т.д. На текущий момент выявлено более 200 нозологических форм ПИД и идентифицировано более 100 генов ответственных за их формирование и список вновь открытых форм и даже групп будет пополняться и далее. Описать в представленных методических рекомендациях все выявленные ПИД не представляется возможным, поэтому мы рассматриваем лишь основные их признаки и некоторые наиболее часто встречающиеся нозологические формы.

Классификация первичных иммунодефицитов:

1. Синдромы недостаточности антител;
2. Тяжелые комбинированные иммунодефициты;
3. Синдромы с дефицитом компонентов комплемента;
4. Синдромы с дефектами фагоцитов;
5. Первичные иммунодефициты, ассоциированные с другими главными дефектами;
6. Синдромы периодических лихорадочных состояний;
7. Генетические дефекты первичных рецепторов для патогенов;
8. Болезни дизрегуляции иммунной системы.

Основные особенности диагностики ПИД.

Диагностика ПИД в России представляет достаточно существенную проблему для врачей.

Основные проблемы своевременной диагностики ПИД:

1. Низкий уровень лабораторной базы в ЛПУ России.
2. Высокая заболеваемость детей первых лет жизни различными инфекционными заболеваниями, особенно в детских садах, что «маскирует» пациентов с ПИД.
3. Недостаточная настороженность врачей-педиатров на своевременное выявление пациентов с ПИД.
4. Сходство клинических признаков различных ПИД между собой.
5. Нехватка медицинских знаний о первичных иммунодефицитах в мировой медицинской практике.
6. Недостаток специализированных центров по ведению пациентов страдающих ПИД;

7. Отсутствие на территории России необходимых диагностических тест-систем и лекарственных средств и т.д.

Для ПИД в целом характерна неадекватная восприимчивость к инфекциям, в то время как другие проявления нарушений иммунной системы, т.е. аллергический, аутоиммунный и неопластический синдромы относительно невелики и неравномерны, хотя и могут иметь место. Так, например частые инфекционные заболевания встречаются у 95-100% больных ПИД, однако аллергические реакции лишь у 18%, а аутоиммунные поражения – 6% пациентов.

Не смотря на большую разницу в патогенезе ПИД, их клиническая картина имеет ряд общих черт:

I. Инфекционный синдром.

1. Частое появление инфекционных заболеваний различной локализации с поражением, вызванным условно-патогенными микроорганизмами;
2. Рецидивирующие инфекционные заболевания, вызываемые в основном *Strep. pneumoniae*, *Haem. influenzae*, *Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa*, а также некоторыми анаэробными бактериями.
3. Хроническое и/или тяжёлое течение инфекционных заболеваний, осложнения;
 - А. Хронический гнойный средний отит (6-8 раз в год);
 - Б. Синуситы (4-6 раз в год), пневмония (2 и более в год);
 - В. Менингит, сепсис, глубокие абсцессы кожи и внутренних органов, кандидоз;
3. Затяжной характер обострений, неэффективность лечения;
4. Потребность во внутривенном, длительном введении антибиотиков и/или других антибактериальных, противовирусных, противогрибковых лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

II. Задержка нервно-психического и физического развития.

При иммунодефицитах часто наблюдается задержка развития, однако ее отсутствие не исключает ПИД. Задержка развития наиболее характерна для детей с недостаточностью клеточного иммунитета, особенно сопровождающейся хронической диареей. Другие причины задержки развития — хронические инфекции.

III. Поражения желудочно-кишечного тракта.

Хроническая диарея, частая рвота и синдром нарушенного всасывания возможны при большинстве ПИД и зачастую обусловлены *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами (например, ротавирусами или цитомегаловирусом).

N.B. Необходимо исключить другие причины желудочно-кишечных нарушений — дефицит дисахаридаз, целиакию и др.

IV. Характерный семейный анамнез

1. Случаи смерти в грудном возрасте, рецидивирующие и хронические инфекции, гемобластозы, аутоиммунные заболевания у близких и дальних родственников.
2. Аллергические заболевания и муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том, что рецидивирующие инфекции у ребенка, скорее всего не связаны с первичным иммунодефицитом.
3. Многие (до 50% пациентов) могут не иметь анамнестических данных, поскольку являются первыми детьми в семье или имеют новую мутацию.
4. Наличие родственных браков.

V. Лимфатическая система

При недостаточности гуморального и клеточного иммунитета небные и глоточные миндалины и периферические лимфоузлы уменьшены или отсутствуют. Однако при некоторых иммунодефицитах, например болезни Леттерера—Сиве, синдроме гиперпродукции IgM, общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, наблюдаются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия.

VI. Национальные особенности заболеваемости

Некоторые ПИД особенно распространены среди представителей определенной расы. Выявление этих заболеваний у членов семьи также позволяет предположить, что частые инфекционные заболевания у ребенка связаны с ПИД.

VII. Сочетание с пороками развития, гематологическими нарушениями, онкопатологией и др.

1. Первичные ИДС часто сочетаются с пороками развития, прежде

всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме Ди-Джорджи.

2. Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.
3. Гематологические дефициты: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические).

Кроме того, различные группы ПИД имеют характерный набор клинико-анамнестических признаков, позволяющих заподозрить ту или иную их группу.

Преобладающий В-клеточный иммунодефицит

1. Начало после исчезновения материнских иммуноглобулинов;
2. Повторные респираторные инфекционные заболевания, вызванные микоплазмами, бактериальной флорой;
3. Поражения органов пищеварения (хронические энтеровирусные гастроэнтериты);
4. Костно-мышечные поражения: артриты и др.
5. Поражения ЦНС: менингоэнцефалиты и др.
6. Другие признаки: лимфаденопатия, нейтропения, лимфома, анемия, тимомы и др.
7. Рекуррентные бактериальные синопульмонарные инфекции (*H.influenzae*, *S. pneumoniae*);
8. Хронический лямблиоз;
9. Сепсис.

Преобладающий Т-клеточный иммунодефицит

1. Раннее начало, отставание в развитии;
2. Кандидоз полости рта;
3. Кожные высыпания, редкие волосы;
4. Затяжная диарея;
5. Рекуррентные вирусные инфекции;
6. Реакция «трансплантат против хозяина»;
7. Костные аномалии;
8. Гепатоспленомегалия (синдром Оменна);
9. Злокачественные новообразования.

Преобладающий дефект фагоцитоза

1. Раннее начало заболевания;
2. Заболевания, вызванные грамположительными и грамотрицательными инфекциями;
3. Абсцессы мягких тканей и лимфадениты;
4. Позднее отпадение пуповины;
5. Лимфаденопатии;
6. Заболевания дыхательной системы;
7. Поражения ротовой полости;
8. Инфекционные процессы, вызванные каталазопозитивной флорой (*S.aureus*, *Aspergillus septicaemia*, *Candida septicaemia* и др.);
9. Плохое заживление ран.

Преобладающий дефект комплемента

1. Начало заболевания в любом возрасте;
2. Повышенная восприимчивость к инфекциям связанная с дефицитом C1qrs, C4, C3 (стрептококк, нейссерии), C5-9 (нейссерии);
3. Аутоиммунные гломерулонефриты и полиартриты;
4. Дефицит C1-эстеразы: наследственный ангионевротический отёк;
5. Хроническая крапивница.

Отдельные нозологические формы первичных иммунодефицитных состояний.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (D. 80.0)

Частота: 1-5:1000 000 новорожденных.

Клинические критерии:

- рецидивирующие гнойно-воспалительные инфекции преимущественно со 2 полугодия жизни у пациентов мужского пола;
- рецидивирующие бактериальные инфекции бронхолегочной и верхних дыхательных путей;
- инвазивные инфекции: сепсис, остеомиелит;
- рецидивирующие гнойные инфекции кожи;
- персистирующие вирусные (энтеровирусные), паразитарные (лямблиоз) инфекции;
- гипоплазия лимфатических узлов, миндалин;
- упорный диаррейный синдром.

Иммунологические критерии

- количество В-клеток (CD19+ или CD20+) <2%;
- сывороточные IgG<0,2 г/л, IgA<0,02 г/л, IgM<0,02 г/л
- отсутствие изогемагглютининов;
- отсутствует ответ на иммунизацию белковыми и сахаридными антигенами;

Подтверждающие критерии

- отсутствие В-клеточной тирозинкиназы;
- мутации гена В-клеточной тирозинкиназы.

Лечение

1. Переливание внутривенных иммуноглобулинов: 2 раза в неделю в дозе 0,1-0,2 г/кг веса больного в месячной дозе до 1,2 г/кг веса больного. Затем 0,1-0,2 г/кг 1 раз в месяц пожизненно.
2. Поддерживающая антибактериальная терапия при наличии частых рецидивов хронических очагов инфекции независимо от проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов - непрерывные курсы антибиотиков широкого спектра действия. Препаратом выбора является триметоприм/сульфа-метоксазол (бисептол) ежедневно постоянно, тобрамицин и т.д. Коррекция дозы проводится индивидуально в зависимости от проявлений инфекционного синдрома. Альтернативные препараты: полусинтетические пенициллины, пенициллины пролонгированного действия, цефалоспорины, макролиды.

Профилактика: Выявление дефектных генов у женщин-носительниц, пренатальное обследование у плодов мужского пола выявляют наличие В-лимфоцитов и дефектных генов.

Первичный Т-клеточный иммунодефицит

Синдром Ди-Джорджи (D 82.1)

Частота: 1: 20 000 новорожденных.

Клинические критерии:

- врожденные пороки сердца и сосудов (тетрада Фалло, аномальная дуга аорты и др.);
- судороги при гипокальциемии;
- дизморфические аномалии лица, нёба;
- задержка психо-моторного развития;
- персистирующие вирусно-грибковые инфекции в первые годы жизни;
- аутоиммунная патология в старшем возрасте.

Лабораторные критерии:

- лимфопения в общем анализе крови (снижение меньше 3000 мм³);
- снижение количества CD3+ меньше 500 в мкл;
- гипокальциемия на протяжении 3 недель и больше, которая требует проведения коррекции уровня кальция.
- делеция хромосомы 22q11.2

Лечение

1. Коррекция гипокальциемии препаратами кальция и витамина Д.
2. Вторичная профилактика вирусных и грибковых инфекций.
3. Исключение из календаря вакцинации живых вакцин.
4. При отсутствии тяжелых сопутствующих пороков трансплантация фетального тимуса.

Профилактика: Не разработана.

**Иммунодефициты с поражением фагоцитарного звена
Хроническая гранулематозная болезнь (D 71).**

Частота: 1:200 000-500 000 населения.

Клинические критерии:

- бактериальные лимфадениты, абсцессы и пневмонии бактериально-грибковой этиологии;
- остеомиелиты;
- обструктивные поражения ЖКТ, мочевыделительной системы вследствие формирования гранулем;
- гепатоспленомегалия, лимфаденопатия;
- задержка физического развития;
- манифестация X-сцепленной формы (60-70%) в раннем детском возрасте.

Иммунологические критерии:

- аномальный тест с НСТ (меньше 5%) в активированных нейтрофилах (стимулированный НСТ-тест);
- нарушение “кислородного взрыва” при хемилюминесцентном исследовании активированных нейтрофилов.

Подтверждающие критерии:

- мутации в генах gp91, gp 22, p47, p67 phox;
- выявление у родственников мужского пола по линии матери аномального НСТ-теста или нарушение “кислородного взрыва”

Лечение:

1. Постоянная поддерживающая антибактериальная терапия при рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях.
2. Вторичная профилактика рецидивов аспергиллезной инфекции.
3. Терапия инфекционных осложнений антибиотиками и противогрибковыми препаратами.
4. Вакцинация против пневмококка, H. Influenzae b, менингококка, гриппа.
5. Использование ИНФ-γ.
6. Генная терапия.

Дефицит компонентов системы комплемента.**Наследственный ангионевротический отек - дефицит C1-ингибитора (D 84.1)**

Частота: 1:10 000-100000

Клинические критерии:

1. Повторные бледные, не зудящие, холодные отёки подслизистого слоя дыхательных путей, ЖКТ и подкожного слоя кожи.
2. Отек плотный, отграниченный, нарастает 1-2 суток и 3-4 дня разрешается.
3. Провоцирующие факторы - травма, стресс.

Лабораторные критерии:

Снижение содержания C1-ингибитора, C2 и C4, при этом C1 и C3 - не изменены.

Лечение

1. Приём андрогенов (даназол) – повышение транскрипции C1-ингибитора;
2. Антифибринолитики (аминокапроновая, транэкзамовая кислоты) - снижение плазмина;
3. Концентрат C1-ингибитора (лечение острых атак).

Вторичные иммунодефициты

Вторичный иммунодефицит (ВИД) - нарушения системы иммунитета обычно развивающиеся в позднем постнатальном периоде и не являющиеся результатом генетического дефекта. Эти изменения могут возникнуть антенатально (в ходе внутриутробного развития), перинатально (в родах) и постнатально (после рождения), т.е. на любом этапе онтогенеза.

Вторичный иммунодефицит

1. Характеризуется устойчивым выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов иммунорезистентности;
2. Является фактором риска развития острых и хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний.
3. Чаще всего можно выявить фактор, приведший к развитию ВИД.
4. Фактор, вызвавший развитие ВИД отличается выраженным патогенным эффектом, в том числе и на другие органы и системы.

Этиология вторичных иммунодефицитов.

1. Вирусные инфекции, протозойные инвазии и гельминтозы (малярия, аскаридоз и др.)
2. Хронические воспалительные заболевания (аутоиммунные заболевания и др.).
3. Нарушения питания: белково-энергетическая недостаточность, дефицит микроэлементов, витаминов (А, С, Е);
4. Злокачественные новообразования;
5. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения);
6. Экзогенные и эндогенные интоксикации;
7. Нарушения нейрогуморальной регуляции: стрессовые воздействия (психические травмы и др.);
8. Физиологические особенности – детский возраст и др.
9. Облучения, ятрогенные воздействия.
10. Хромосомные аномалии: синдром Дауна и др.;
11. Последствия операций: травмы, аспления и т.п.

Клинические проявления ВИД, в общем, напоминают проявления при ПИД, хотя чаще всего не отличаются такой степенью выраженности и обычно протекают в более легкой форме, хотя и не всегда (например, ВИЧ-инфекция).

Основные принципы лечения ВИД:

1. Активная иммунизация

Например: своевременное использование пневмококковой вакцины значительно снижает заболеваемость ОРЗ в организованных детских коллективах.

2. Заместительная терапия (введение иммуноглобулинов, пересадка костного мозга и т.д.).

При помощи заместительной терапии проводится реконструкция поврежденного звена системы иммунитета. Особенно актуально это при ПИД или ВИД резкой степени выраженности.

3. Препараты иммуностроительного действия (иммуностимулирующие средства).

4. Своевременная элиминация или уменьшение воздействия фактора приведшего к развитию иммунодефицита.

5. Комплексная реабилитация пациента с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств с учетом поврежденных «неиммунных» органов и систем и характера поражения фактора вызывавшего иммунодефицит.

Особенности ведения пациентов с ПИД:

1. Пожизненное наблюдение и лечение.
2. Необходимость социально-медицинской реабилитации.
3. Психологическое сопровождение семей столкнувшихся с проблемами воспитания и развития детей, больных ПИД.
4. Психологическое сопровождение детей, больных ПИД.
5. Социальная адаптация детей, больных ПИД в структуры дошкольных и школьных образовательных учреждений.
6. Последующая профессиональная реабилитация.

Профилактика иммунодефицитных состояний

1. Профилактика и своевременное лечение инфекционных и общесоматических заболеваний (вакцинация, лечение нозологической формы по протоколам, профилактика ВИЧ-инфекции).
2. Здоровый образ жизни: активный образ жизни, сбалансированное питание, отказ от вредных привычек.
3. Корректное использование лекарственных средств, особенно обладающих выраженным влиянием на систему иммунитета.

4. Своевременное проведение адекватного комплекса реабилитационных мероприятий после перенесенного заболевания.

Список использованной литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство [Текст] / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская Р.Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология [Текст] : учебник / Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. – 3-е изд., испр. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 752 с.
4. Ярилин, А.А. Иммунология [Текст] : учебник / А.А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.