

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. Н. САМАЛЬ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2012

УДК 616-097-053.2 (075.8)
ББК 52.54 я73
С17

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 18.01.2012 г., протокол № 4

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней Белорусской
медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; доц. 2-й
каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета
Е. А. Баранаева

Самаль, Т. Н.

С17 Первичные иммунодефициты у детей : учеб.-метод. пособие / Т. Н. Самаль. –
Минск : БГМУ, 2012. – 39 с.

ISBN 978-985-528-552-7.

Представлены современные международные подходы к классификации первичных иммунодефицитов, алгоритмы ранней клинической диагностики, пошаговые лабораторные исследования детей с различными типами первичных иммунодефицитов. Рассмотрены современные возможности терапии детей с данной патологией.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета, а также врачей-интернов.

УДК 616-097-053.2 (075.8)
ББК 52.54 я73

ISBN 978-985-528-552-7

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2012

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Иммунодефициты. Принципы иммунокорригирующей терапии».

Тема рассматривается в рамках дисциплины «Клиническая иммунология, аллергология».

Общее время занятия: 5 часов.

Первичные иммунодефициты являются причиной наиболее тяжелого течения инфекционных заболеваний, серьезных вакцинальных реакций, часто с летальным исходом. Знание клинических, иммунологических, генетических и молекулярно-биологических диагностических критериев позволит своевременно заподозрить первичный иммунодефицит, принять своевременные меры по профилактике тяжелых осложнений, повысить качество жизни детей с данной патологией. Европейской и Американской ассоциациями первичных иммунодефицитов предложены и постоянно совершенствуются критерии ранней диагностики, алгоритмы обследования и лечения первичных иммунодефицитов. Изучение проблемы первичных иммунодефицитов у детей позволит диагностировать данную патологию на ранних стадиях, избежать тяжелых осложнений при вакцинопрофилактике и инфекционных заболеваниях, провести своевременную иммунокоррекцию.

Цель занятия: уметь диагностировать первичные иммунодефициты на ранних стадиях, составить программу профилактики и лечения конкретных нозологических форм.

Задачи занятия:

- изучить клинические признаки первичных иммунодефицитов;
- уметь выявлять иммунологические дефекты у ребенка и назначать соответствующее лечение;
- уметь комплексно оценивать результаты обследования больного: общий и биохимический анализ крови, УЗИ тимуса, лимфатических узлов, селезенки, иммунограмм различного уровня и др.;
- уметь определять вид первичного иммунодефицита согласно классификации ВОЗ (2000);
- уметь составлять план лечебно-профилактических мероприятий исходя из современных возможностей заместительной, антибактериальной терапии, иммунной инженерии (трансплантация органов и тканей иммунной системы).

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы необходимо повторить следующий материал:

- гистология, цитология, эмбриология: эмбриогенез органов иммунной системы, строение тимуса, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки;

- микробиология, вирусология, иммунология: центральные и периферические органы иммунной системы, схема иммуногенеза, понятие о врожденном и адаптивном, клеточном и гуморальном иммунитете;
- нормальная физиология: функционирование костного мозга, тимуса, лимфатических узлов, селезенки;
- пропедевтика детских болезней: особенности иммунитета у детей в разные периоды роста, «критические» периоды развития иммунитета;
- патологическая анатомия: морфологические маркеры врожденных иммунодефицитных заболеваний (нарушения клеточного, гуморального звеньев, системы комплемента, фагоцитоза);
- патологическая физиология: общие симптомы нарушения иммунной системы, иммунодефицитные заболевания;
- фармакология: классификация и механизм действия иммуномодуляторов, цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов (ГКС).

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Как устроены центральные и периферические органы иммунной системы?
2. Как происходит регуляция работы органов иммуногенеза?
3. Какими свойствами обладают гормоны и регуляторы иммунной системы?
4. Какие патофизиологические признаки характерны для недостаточной активности иммунной системы?
5. Какие морфологические признаки характерны для наследственных иммунодефицитных болезней: тяжелых комбинированных иммунодефицитов, дефектов клеточного и гуморального иммунитета, систем комплемента, фагоцитоза?
6. Какой механизм действия иммуномодуляторов различного происхождения, разрешенных к использованию у детей?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Понятие первичного и вторичного иммунодефицита.
2. Классификация первичных иммунодефицитов.
3. Дефекты гуморального иммунитета (агаммаглобулинемия Брутона, гипер-IgM-синдром, селективный дефицит IgA, тяжелый комбинированный иммунодефицит).
4. Дефекты клеточного иммунитета (синдромы Вискотта–Олдрича, атаксии-телеангиэктазии, Ди Джорджи, гипер-IgE-синдром).
5. Дефекты фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь, дефект адгезии лейкоцитов).
6. Дефекты комплемента, наследственный ангионевротический отек.
7. Иммунокоррекция — понятие, показания, основные направления иммунокоррекции.

8. Понятие об иммунной инженерии.
9. Понятие о заместительной иммунотерапии.
10. Характеристика иммуномодуляторов в зависимости от механизма действия.
11. Показания к иммуномодулирующей терапии.
12. Показания к заместительной иммунотерапии.

ПОНЯТИЕ О ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ (ПИД)

Иммунодефицит (ИД) или иммунологическая недостаточность — это нарушение функционирования иммунной системы качественного или количественного характера, сопровождающееся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям.

ИД может быть обусловлен нарушением функций клеток или компонентов:

- врожденный иммунитет (фагоцитоз, компоненты комплемента);
- приобретенный (адаптивный, вторичный) иммунитет (Т- и/или В-лимфоциты).

Различают первичные и вторичные ИД.

Первичные ИД (ПИД) — врожденные, в основном наследственные ИД, обусловленные генетической недостаточностью того или иного звена иммунной системы, характеризующиеся ранним началом, прогрессирующим течением и воспроизводимыми лабораторными данными.

Вторичные ИД — многочисленные случаи приобретенной недостаточности тех или иных звеньев иммунитета, вызванные инфекционными заболеваниями, нарушениями питания, лекарственными средствами, ионизирующим излучением, злокачественными или аутоиммунными болезнями.

Классификация ПИД (ВОЗ, 2000):

1. Преимущественно гуморальные или В-клеточные.
2. Иммунодефициты, комбинированные с другими (неиммунными) дефектами.
3. Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).
4. Дефицит системы комплемента.
5. Дефицит фагоцитоза.
6. Другие четко очерченные иммунодефициты (дефекты активации Т-лимфоцитов и др.).

50 % всех случаев ПИД представлены дефицитом антител, 30 % — на дефекты клеточного иммунитета, 18 % — наследственные нарушения фагоцитоза и 2 % — нарушения в системе комплемента.

Диагностические критерии ПИД (2006):

1. Частые заболевания верхних дыхательных путей:
 - дети дошкольного возраста — 9 раз в год и более;
 - взрослые — 3–4 раза в год и более.
2. 2 и более гнойных синуситов в год.
3. 2 и более пневмоний в год.
4. Повторные тяжелые кожные гнойные процессы.
5. Упорная молочница у лиц старше 1 года.
6. Отсутствие эффекта от длительной адекватной антибактериальной терапии.
7. Более 2 тяжелых бактериальных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.).
8. Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.).
9. Повторные эпизоды диареи в сочетании с отставанием в развитии.
10. Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте от инфекционных заболеваний или выявленного ИДС.

ИДС у детей может быть заподозрено на основании:

- бактериальной пневмонии в возрасте до 6 месяцев или повторных пневмоний;
- осложненной ЛОР-патологии (мастоидит, абсцесс мозга, менингит);
- рецидивирующего отита после 5-летнего возраста;
- одновременного заболевания отитом, синуситом, пневмонией;
- упорной молочницы, микоза слизистых и кожи;
- тяжелого течения ветряной оспы.

Не являются признаками ИДС неосложненные инфекции у детей раннего возраста, особенно в период адаптации к детскому коллективу, сопровождающиеся переходящей функциональной нестабильностью иммунитета, чаще всего на фоне социально-гигиенических и других неиммунных факторов. Общая астения, плохой аппетит, нарушения сна и другие общие симптомы, часто используемые в рекламе огромного количества средств для «улучшения иммунитета», также не являются симптомами ИДС.

Для инфекций, развивающихся на фоне ПИД, характерны следующие особенности:

- хроническое или рецидивирующее, склонное к прогрессированию течение;
- тяжесть и множественность поражений различных органов и тканей, высокий процент хронизации (75 %), формирование инвалидизирующих осложнений;
- полиэтиологичность (восприимчивость ко многим инфекциям, в том числе оппортунистическим, реже к грибам, еще реже к вирусам);

– неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект от лечения (отсутствие нормальной цикличности «здоровье – болезнь – здоровье»).

У детей с подозрением на ПИД проводится исследование иммунного статуса. Экспертами ESID (European Society for Immunodeficiency) разработаны пошаговые диагностические протоколы для диагностики ПИД для врачей, работающих в различных областях медицины (неиммунологов) (прил. 2).

Часто в практике приходится иметь дело с клиническими ситуациями, когда, например, у ребенка с гнойными или повторными инфекциями необходимо исключить ПИД. При этом уже на этапе общего анализа крови врач может провести дифференциальный диагноз с достаточно большим количеством заболеваний (прил. 3):

– нормальное абсолютное количество лимфоцитов — Т-клеточные дефекты маловероятны;

– нормальное абсолютное количество нейтрофилов исключает врожденную нейтропению и дефицит адгезии нейтрофилов (при этой патологии количество нейтрофилов высокое всегда, в т. ч. в период между инфекциями);

– нормальное количество тромбоцитов исключает синдром Вискотта–Олдрича;

– нормальная СОЭ исключает хроническую бактериальную и грибковую инфекцию.

Часто встречаются две противоположные ситуации. 1. Пациент болеет неадекватно долго и тяжело, но все показатели иммунитета в норме: причина заболеваемости может лежать вне иммунитета (врожденные пороки развития, наследственные болезни, например муковисцидоз и т. д.), но чаще всего приходится иметь дело с некорректными лабораторными методами. 2. У ребенка нет симптомов ИДС, но у него нашли лабораторные признаки «нарушения иммунитета»: самая частая причина — некорректные лабораторные методы. Необходимо также помнить, что реакции иммунной системы «многократно запараллелены, эшелонированы и дублированы» (Р. Петров), ослабление одного звена компенсируется другими, и клинические проявления будут отсутствовать. В настоящее время нет надежных способов прогнозирования развития иммунного ответа и его эффективности на уровне целого организма.

Несмотря на относительную редкость ПИД, необходимо помнить об этой группе заболеваний в случаях тяжелых и рецидивирующих инфекций, поскольку ранняя диагностика (до развития тяжелых, необратимых осложнений) позволяет в большинстве случаев успешно компенсировать генетические дефекты с помощью высокотехнологичных методик. Кроме того, педиатры должны помнить, что детям с ПИД проведение вакцина-

ций с использованием живых вакцин (коровая, краснушная, паротитная, пероральная полиомиелитная) противопоказано, поскольку сопровождается развитием вакцинассоциированных инфекций часто с летальным исходом. Поэтому при наличии в семейном анамнезе детей, больных иммунодефицитами, или ранней гибели младенцев от инфекций целесообразно воздержаться от вакцинации БЦЖ и другими живыми вакцинами до года. В целом же вакцинация против любой инфекции у таких детей часто не приводит к формированию стойкого иммунного ответа, поэтому рекомендовано определять титры антител после окончания первичной серии вакцинации и в случае необходимости вводить дополнительные дозы вакцин.

ПИД С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДЕФЕКТОВ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Классификация первичных дефектов гуморального иммунитета представлена в табл. 1, патогенез — на рисунке.

Таблица 1

Классификация ИДС с преобладанием дефектов гуморального иммунитета

Имунодефицит	Основа патогенеза (дефект)	Уровень сывороточных иммуноглобулинов	Содержание циркулирующих В-лимфоцитов
Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия Брутона	Мутация гена ВtK	Имуноглобулины всех классов отсутствуют	Менее 2 %
Селективный дефицит IgA	Замедленное развитие лимфоцитов, дефект хромосомы 18	Резко снижен IgA или отсутствует один из его изомеров	Нормальное
Селективный дефицит субклассов IgG	Дефекты переключения изомеров	Снижен уровень субклассов IgG	Нормальное
Гипер-IgM-синдром	Дефект гена цитидиндезаминазы	Нормальный или высокий уровень IgM, других Ig мало	Нормальное
Общий переменный иммунодефицит	Группа синдромов с различными поломками	Снижен уровень отдельных или всех изомеров	Нормальное или сниженное
Транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных	Замедленное развитие лимфоцитов	Снижен уровень IgG и IgA	Нормальное

Селективный дефицит IgA (SD IgA) — одна из наиболее частых форм иммунодефицита, которая проявляется недостаточностью IgA в секретах. Дефект может быть спорадическим или семейным (встречаемость у европейцев — 1 : 500).

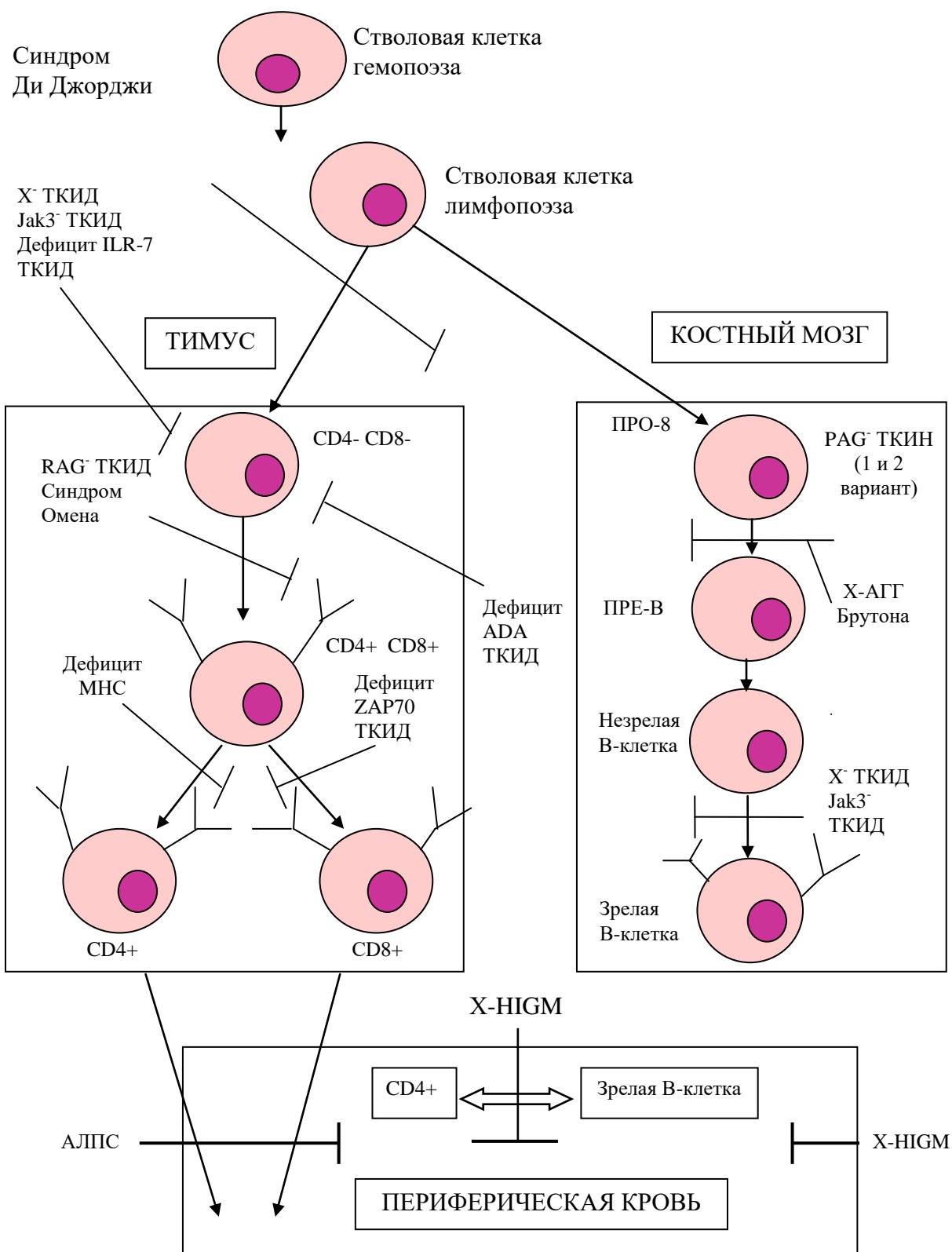


Рис. Нарушения дифференцировки и взаимодействия лимфоцитов, приводящие к развитию различных ПИД

Патогенез:

- дефекты 18-й хромосомы, например кольцевидная хромосома или синдром 18q;
- недостаток ТФР-β — основного индуктора переключения синтеза с IgG на IgA;
- появление антител против IgA;
- имеются указания на то, что развитие синдрома может быть следствием приема пенициллина и фенитолина.

Клиника. Большая часть (60–80 %) пациентов с SD IgA не имеют клинических проявлений за счет компенсаторного повышения мономеров IgM на слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта.

У части пациентов повышена частота возникновения инфекций верхних дыхательных путей, диареи, аллергических и аутоиммунных болезней, повышен риск хронического течения инфекций. Появление в крови антител против IgA может приводить к развитию анафилактических реакций.

Лабораторная диагностика. Концентрация IgA в крови у детей старше 4 лет должна быть не менее 0,07 г/л. Для SD IgA характерен нормальный поствакцинальный синтез IgG.

Лечение симптоматическое. Заместительная терапия иммуноглобулинами не показана из-за риска появления антител к донорскому IgA.

Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия Брутона — болезнь, обусловленная дефектом гена хромосомы X, кодирующего синтез β-клеточной специфической тирозинкиназы Брутона (Btk), участвующей в активации В-лимфоцитов (трансдукции сигнала при созревании). Впервые патология была описана английским врачом Брутоном, не обнаружившим гаммаглобулиновой фракции в биохимическом анализе крови больного ребенка. Этот синдром также называется синдромом «ломких хромосом» из-за пробела в длинном плече X-хромосомы, что делает ее непрочной. Наблюдается у каждого 2000-го мужчины, патология заимствуется от матерей, гетерозиготных по данному синдрому.

Патогенез: дефект гена хромосомы X, кодирующего синтез Btk, участвующей в активации В-клеток.

Клиника. До 9 месяцев младенцы защищены иммуноглобулинами матери. Болеют только мальчики. После 9–12 месяцев жизни развиваются менингоэнцефалиты, остеомиелиты, отиты и т. д., вызванные гноеродными бактериями (стрепто-, стафило-, пневмококками). Уменьшаются лимфоузлы и миндалины.

Лабораторная диагностика. В костном мозге имеются пре-В-клетки, а в крови отсутствуют В-лимфоциты (CD-19). Иммуноглобулинов всех классов очень мало или они отсутствуют (IgG ниже 2 г/л, IgA и IgM ниже 0,2 г/л). Нет антител к антигенам АВО-системы. В лимфоузлах отсутствуют герминативные центры и плазматические клетки. Обнаруживаются

мутации гена *VtK*. Т-система без изменений, вирусными инфекциями болеют большинство детей.

Лечение: заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином 1 раз в неделю 300–500 мг/кг массы в течение всей жизни. Антимикробная терапия при обострениях.

Гипер-IgM-синдром (HIGM) — сохранение в сыворотке крови IgM на нормальном или повышенном уровне при отсутствии или выраженном снижении IgG и IgA.

Патогенез. X-сцепленный тип — мутация в гене CD40L (лиганда). Белок CD40L экспрессируется на плазмолемме активированных ТХ2 (CD4+). ТХ2 посредством CD40L взаимодействуют с молекулами CD40, представленными на плазмолемме В-лимфоцитов. Если взаимодействие CD40L и CD40 не происходит, В-лимфоциты прекращают развитие, не происходит переключение синтеза с IgM на IgG, IgA и IgE.

Клиника. При гипер-IgM-синдроме наблюдаются тяжелые повторные бактериальные и оппортунистические (*Pneumocystis carini*) инфекции, дебютирующие на первом году жизни, хроническая профузная диарея, требующая парентерального питания. У 50 % больных — хроническая или рецидивирующая нейтропения. Часто — криптоспоридиоз, приводящий к тяжелым холангитам и раку печени.

Лабораторная диагностика. Количество IgG ниже 2 г/л, IgA ниже 0,2 г/л, IgM — нормальное или повышенное.

Лечение. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами и антибактериальные препараты.

Общий переменный иммунодефицит (CVID) — один из наиболее распространенных ПИД, проявляющийся снижением уровня одних иммуноглобулинов при нормальном содержании других (дисгаммаглобулинемия).

Патогенез. Термин «переменный» указывает на возможность развития патологии во второй или третьей декаде жизни. У этого заболевания имеются два пика: первый развивается между 6-м и 10-м годами жизни, второй — в интервале 26–30 лет, причем до развития заболевания эти пациенты считаются практически здоровыми.

Механизмы CVID разнообразны: поражение В-клеток, недостаток CD4+(Тх), дефицит цитокинов, дефект CD40L и т. д., вследствие чего нарушается синтез антител. В 25 % случаев CVID является наследственным заболеванием. Местом локализации генов CVID является участок главного комплекса гистосовместимости на 6-й хромосоме. Воздействие некоторых промышленных отходов-мутагенов, персистенция ряда вирусов, влияние некоторых химиопрепаратов (бисульфат и др.) способны вызвать хромосомные aberrации у человека, что тоже может стать первопричиной формирования синдрома.

Клиника. Характерна гиперплазия лимфоузлов и миндалин, у 30 % — спленомегалия, у 50 % — аутоиммунные болезни, причем у части больных они являются дебютом болезни, предшествуют инфекционным заболеваниям. Развиваются рецидивирующие бактериальные, вирусные, грибковые болезни органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Энцефалиты у таких больных часто протекают с менингоэнцефалитом и другими тяжелыми проявлениями, включая склередемо- и дерматомиозитоподобный синдром. Характерны высокая частота злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и лимфоидной системы, повышенный риск аутоиммунных нарушений в виде гемоцитопений (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения) и артрита. В связи с нарушением синтеза антител и формирования вторичного иммунного ответа серологическая диагностика инфекционных заболеваний, например гепатита, ВИЧ-инфекции невозможна.

Лабораторная диагностика. Снижен уровень IgG, IgA, IgE. Уровень IgM у 50 % в норме, у остальных снижен. Изогемагглютинины не определяются. Снижена или отсутствует реакция на вакцины. Количество циркулирующих В-клеток в норме.

Лечение. Антибактериальная терапия. Возможно назначение внутривенных иммуноглобулинов.

Транзиторная гипо-γ-глобулинемия младенцев — исчезновение IgG, переданного плоду через плаценту матери, вскоре после рождения.

Патогенез. Материнский IgG переносится плоду через трансплацентарный барьер начиная с 4-го месяца беременности. Максимальный транспорт происходит на последних 2 месяцах беременности. У доношенных новорожденных уровень IgG равен или даже немного превышает материнский. Материнский IgG разрушается после рождения с периодом полураспада 25–30 дней, инициируя продукцию собственных иммуноглобулинов. Время начала и скорость синтеза собственных антител значительно варьирует. Начало антителопродукции может быть задержано до 36 месяцев, но затем нормализуется и проявится увеличением концентрации IgG. Причиной позднего старта антителогенеза является временное нарушение дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Проблема особенно актуальна для детей, родившихся до 32 недель беременности.

Клиника. Частые инфекции органов дыхания. Отиты.

Лабораторная диагностика. Уровень IgG и IgA в сыворотке крови снижен, а IgM в норме или повышен. Проводится повторное определение уровня сывороточных Ig и анализ ответа на вакцинальные антигены.

Лечение. Обычно не проводится. При повышенной склонности к инфекциям и их тяжелом течении показан внутривенный иммуноглобулин.

Глубоконедоношенным детям в США и Западной Европе проводится заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином со 2–4 часа

жизни. Эта мера позволяет снизить частоту инфекционных заболеваний у таких детей с 32 до 21 % при использовании стандартных внутривенных иммуноглобулинов и до 9 % при использовании обогащенных IgM и IgA антителами (Пентаглобин).

Таким образом, заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами у пациентов с нарушениями антителогенеза является основным и наиболее изученным методом лечения. Целью заместительной терапии является достижение посттрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больных более 5 г/л. Своевременное начало лечения предотвращает развитие гнойно-воспалительных инфекций различной локализации, снижает процент инвалидизации, улучшает качество и продолжительность жизни. Пациентам с ПИД рекомендуется использовать стандартные препараты IgG с отсутствием или низким содержанием в них IgA во избежание развития анафилактических реакций, так как у части из них присутствуют антитела к IgA.

Внутривенные иммуноглобулины как в режиме насыщения (0,4–0,8 г/кг массы тела), так и в виде поддерживающей терапии (0,2–0,4 г/кг массы тела) с интервалом в 2–4 недели. К стандартным препаратам внутривенных иммуноглобулинов, содержащих преимущественно IgG, относятся: Гамимун Н 10 % (Bayer, США), Гамимунекс (Talecris Biotherapeutics, США), Интраглобин (Biotest, Германия), Интратек (Biotest, Германия), Хумаглобин (HSPM, Венгрия), Эндоглобулин (Baxter, Австрия), Имбиоглобулин (ИмБио, Россия), Иммуновен (Микроген, Россия) и др.

ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ (ТКИД)

Клинические проявления ТКИД. Общими признаками являются гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, снижение CD3+ (Т-лимфоцитов) и концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Клинические проявления начинаются с первых недель/месяцев жизни. Возбудителями инфекций чаще являются вирусы и грибы, реже — бактерии. Типичным признаком является хроническая диарея и инфекции дыхательных путей, вызванные оппортунистическими возбудителями. Часто развиваются септические осложнения. Отмечается задержка физического развития. В случаях X-сцепленных синдромов болеют только мальчики. Характерна лимфопения, наблюдаемая во всех случаях, все инфекции, включая вирусные, протекают с лимфопенией. После БЦЖ-вакцинации развиваются тяжелые осложнения. Патогенез ТКИД представлен на рис. и в табл. 2.

Лабораторная диагностика представлена в табл. 2. У всех больных отсутствуют Т-лимфоциты (Т-), в зависимости от вида генетического дефекта могут не определяться В-лимфоциты (В-) и естественные киллеры

(NK-), гены комплекса гистосовместимости первого или второго классов (МНС I-, МНС II-). В тех случаях, когда В-лимфоциты определяются (В+), их функция значительно нарушена — иммуноглобулины не синтезируются или их уровень значительно снижен. Цитотоксическая активность естественных киллеров, даже при их обнаружении (NK+) низкая или отсутствует.

Таблица 2

Некоторые разновидности ТКИД

Фенотип	Патогенез и клиника	Характер наследования
T-V+NK-	Мутации гена, локализованного в хромосоме X (Xq-13), кодирующего γ -цепь рецепторов, для цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21), участвующих в созревании и функционировании Т-лимфоцитов. Клинические проявления ТКИД, болеют только мальчики. Самый частый вариант ТКИД (42 %)	Сцепленный с X-хромосомой
T-V-NK- (дефект АДА)	Дефицит АДА приводит к образованию метаболитов пуриновых оснований, вызывающих апоптоз тимоцитов и циркулирующих лимфоцитов. Характерны лимфопения, множественные дефекты костей. Клинические проявления ТКИД	Аутосомно-рецессивный
T-V-NK+ (дефект генов RAG1/RAG2) <i>1 вариант — синдром Омена</i>	Нарушен процесс рекомбинации генов VDJ антиген-распознающих рецепторов на поверхности Т- и В-клеток вследствие нарушения процессов разрезания ДНК ферментами RAG1 и RAG2. Появляются Т-лимфоциты с аутореактивностью к эпителию кожи и ЖКТ, что сопровождается генерализованной эритродермией, десквамацией кожи, диареей, гепатоспленомегалией, гиперэозинофилией, повышением IgE и клиническими проявлениями ТКИД	Аутосомно-рецессивный
T-V-NK+ (дефект генов RAG1/RAG2) <i>2 вариант</i>	Нарушение репарации ДНК после ее разрезания ферментами RAG1 и RAG2, что приводит к нарушению экспрессии антигенных рецепторов. В отличие от синдрома Омена отсутствует аутореактивность. Клинические проявления ТКИД	Аутосомно-рецессивный
T-V+NK-	Отсутствие рецепторов для цитокинов с общей γ -цепью из-за дефекта JAK3-киназы, участвующей в проведении внутриклеточного сигнала после связывания с рецепторами для вышеуказанной группы цитокинов. Клинические проявления ТКИД	Сцепленный с X-хромосомой
T-V+NK+ <i>Синдром Незеллофа (французский тип ТКИД)</i>	Недоразвитие эпителия тимуса, отсутствие герминативных центров в лимфоузлах, гипоплазия или атрофия тимуса и лимфоузлов. Схож со СПИД, CD-4 резко снижены или отсутствуют, однако сохраняется нормальное соотношение CD-4/CD-8	Аутосомно-рецессивный
T-V+NK+	Дефекты генов, кодирующих α -цепь рецептора к	Аутосомно-

<i>1 вариант</i>	ИЛ-7, делают невозможным дифференцировку Т-лимфоцитов. Клинические проявления ТКИД	рецессивный
------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------

Окончание табл. 2

Фенотип	Патогенез и клиника	Характер наследования
Т-В+НК+ <i>2 вариант</i>	Дефект молекул CD3, участвующих в формировании комплекса с антигенраспознающим рецептором. Клинические проявления ТКИД	Аутосомно-рецессивный
Т-В+НК+ <i>3 вариант</i>	Нарушение передачи активационного сигнала внутри Т-лимфоцитов вследствие дефекта фермента ZAP-70 (тирозинкиназа), из-за мутации гена, расположенного на 2-й хромосоме. Клинические проявления ТКИД	Аутосомно-рецессивный
Т-В+НК+ МНС I Синдром «голых лимфоцитов»	Нарушение транскрипции адаптерного белка TAP-2 приводит к нарушению экспрессии молекул МНС I класса, представленных на всех клетках организма, кроме эритроцитов и нейронов, являются маркером «свой» для антигенраспознающих Т-клеток, которые уничтожают клетки с измененным МНС-1. Клинические проявления ТКИД, бронхоэктатическая болезнь, пансинусит	Аутосомно-рецессивный
Т-В+НК+ МНС II Синдром «голых лимфоцитов»	Нарушение транскрипции транспортных белков, обеспечивающих экспрессию молекул МНС II класса, представленных на антигенпрезентирующих клетках и активированных Т-лимфоцитах, необходимы для существования иммунной системы как единого целого. Клинические проявления ТКИД, цилиакоподобный синдром	Аутосомно-рецессивный

Лечение и профилактика. Профилактика осложнений ТКИД возможна. Лечение осложнений ТКИД малоэффективно (антибактериальная терапия).

Профилактика:

1. Специальные стерильные палаты.
2. Метод выбора — пересадка костного мозга, при успешном выполнении ведет к полной коррекции иммунологического дефекта.
3. Терапия недостающими ферментами, например, подкожное введение аденозиндезаминазы (АДА) крупного рогатого скота дает хороший, но короткий эффект, может стимулировать синтез собственных аналогов недостающих ферментов. Терапия проводится в случаях невозможности трансплантации костного мозга.

Оба типа синдрома «голых лимфоцитов» и три варианта Т-В+НК+ относятся также к ПИД с нарушением активации Т-лимфоцитов. Синдром «голых лимфоцитов» получил свое название вследствие того, что на лим-

фоцитах, макрофагах, дендритных клетках отсутствуют антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Поскольку установлены генетические дефекты всех ТКИД, возможна их генотерапия. Наиболее отработана пересадка гена АДА в культивируемые Т-лимфоциты больного. Ген АДА имеет средние размеры и хорошо встраивается в ретровирусные векторы, вводимые в активированные лимфоциты больного. Разработана также генотерапия X-сцепленного ТКИД путем введения гена γ -цепи в костномозговые клетки.

Генная терапия имеет преимущества перед трансплантацией костного мозга, заключающиеся в отсутствии необходимости донора и возможности коррекции неиммунологических проявлений, сопровождающих некоторые ПИД (например, неврологические проявления при атаксии-телеангиэктазии).

ИММУНОДЕФИЦИТЫ, КОМБИНИРОВАННЫЕ С ДРУГИМИ (НЕИММУННЫМИ) ДЕФЕКТАМИ

В отличие от пациентов с ТКИД у больных с данными формами ИДС сохраняется минимальная активность Т-лимфоцитов. Наиболее известны следующие варианты комбинированных иммунодефицитов.

Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар). Патогенез. Мутация гена на длинном плече 11-й хромосомы. Продукт гена — белок семейства внутриядерных протеинкиназ, контролирует клеточный цикл, мейоз, участвует в репарации поврежденной ДНК, препятствует развитию хромосомных аномалий. Клетки больных высоко чувствительны к ионизирующему излучению и другим мутагенным факторам, что подвергает клетку высокому риску злокачественного перерождения.

Клиника. Отмечается гипоплазия тимуса, селезенки, лимфоузлов (100 %), повышенный уровень α -фетопротеина (91 %). Прогрессирующая дегенерация мозжечка, ведущая к развитию атаксии, глазодвигательным нарушениям и дизартрии с началом после 1 года (100 %); появление в возрасте от 2 до 6 лет телеангиэктазий на конъюнктиве, открытых участках тела, слизистых оболочках (100 %), гиперпигментация после инсоляции, задержка роста и прогрессирующая дистрофия (63 %), раннее старение. При исследовании лимфоцитов больных синдромом Луи-Бар выявлено, что количество спонтанных и индуцированных радиацией поломок в 40 раз превышает норму. Это определяет повышенную предрасположенность пациентов к лейкозам и лимфомам, реже к злокачественным солидным опухолям.

Лабораторная диагностика. Прогрессирующее с возрастом снижение числа и функции Т-лимфоцитов (95 %), дефицит IgA (60 %) и IgG (20 %), резко повышен уровень α -фетопротеина.

Лечение не разработано. Используются антибиотики, внутривенный иммуноглобулин.

Синдром Вискотта–Олдрича. Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (WAS) является X-сцепленным синдромом, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется триадой признаков: экземой, тромбоцитопенической пурпурой и высокой восприимчивостью к инфекциям.

Патогенез. X-сцепленный синдром, обусловленный дефектами гена, кодирующего белок WASP, который участвует в полимеризации актина и формировании цитоскелета и экспрессии CD43 — лейкоцитарного гликопротеида, играющего роль антиадгезивной молекулы между клетками. Дефекты цитоскелета приводят к нарушению взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками, этому же способствует снижение экспрессии CD43. WASP имеется на всех лейкоцитах, кроме покоящихся В-клеток, а также на тромбоцитах. Морфологически лимфоциты теряют микроворсинки, тромбоциты уменьшаются в размерах.

Клиника. Бронхолегочные инфекции (100 %), гнойные инфекции кожи и мягких тканей (90 %), ЛОР-органов (60 %), рецидивирующие энтероколиты (60 %), генерализованная герпетическая инфекция (60 %), высокий риск неопластических процессов (20%), тромбоцитопения (100 %) и высокая кровоточивость, атопический дерматит (98 %). Спленомегалия. Аутоиммунные болезни (20 %).

Лабораторная диагностика. Тромбоцитопения с мелкими тромбоцитами измененной структуры. Повышены титры IgA и IgE, снижен IgM, нормальный уровень IgG, прогрессирующее снижение числа и функции Т-лимфоцитов.

Лечение. Единственным методом излечения является трансплантация костного мозга. При отсутствии возможности трансплантации выполняется спленэктомия, перед которой проводится вакцинация пневмококковыми вакцинами в связи с высоким риском развития пневмококкового сепсиса у спленэктомированных больных. Проводится терапия внутривенным иммуноглобулином, антибиотиками, симптоматическая терапия. Показана вакцинация инактивированными вакцинами и анатоксинами.

Синдром Ди Джорджи (*гипоплазия тимуса*). Врожденное недоразвитие тимуса, обусловленное нарушением 3-й и 4-й глоточных щелей (карманов) в течение развития плода.

Патогенез. Врожденный дефект развития 3-й и 4-й глоточных щелей (карманов) возникает из-за спонтанных мутаций-микроделений в 22-й или 10-й хромосомах около 8-й недели беременности в результате неблаго-

приятных воздействий на плод. Характеризуется аномалией развития гистогенетически родственных органов: гипоплазия или аплазия тимуса, паращитовидных желез, пороки сердца и аорты, лицевого скелета.

Клиника. Ведущими клиническими симптомами, влияющими на тяжесть течения синдрома и определяющими его прогноз, являются: первичный гипопаратиреоз с гипокальциемией и тетанией; ВПС и дуги аорты. Гипоплазия тимуса сопровождается рекуррентными инфекциями из-за дефицита Т-клеточного звена. Характерны также аномалии лицевого скелета и верхних конечностей, деменция.

Лабораторная диагностика. Лимфопения, снижение Т-лимфоцитов, снижен ответ Т-клеток на митогены. Гипокальциемия (100 %).

Лечение. Симптоматическое. Возможна пересадка фетального тимуса или тимического эпителия. Компенсация паращитовидной недостаточности.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС). В последнее время относят к варианту ПИД, в основе которого лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток. Вследствие этого развиваются незлокачественная лимфопролиферация, гиперпродукция иммуноглобулинов, выработка аутоантител. У большинства больных АЛПС выявляется дефицит одного или нескольких классов или субклассов антител.

Молекулярные дефекты. В настоящее время идентифицированы четыре варианта АЛПС в зависимости от типа дефекта апоптоза:

- АЛПС Ia — дефект гена Fas-рецептора;
- АЛПС Ib — дефект гена Fas-лиганда;
- АЛПС II — дефект гена каспазы 10;
- АЛПС III — неидентифицированные дефекты.

Клиника. Основными проявлениями АЛПС являются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или тромбоцитопении и/или агранулоцитоза и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема и др.). У большинства больных обнаруживается повышение одного или нескольких классов иммуноглобулинов и аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Критерии диагноза. АЛПС можно предположить при наличии у больного сочетания повышенного количества циркулирующих двойных негативных лимфоцитов (CD3+CD4-CD8-) в сочетании с двумя из нижеперечисленных признаков:

- поликлональная гипериммуноглобулинемия (повышен один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов);
- увеличение минимум трех групп лимфоузлов;
- гепатоспленомегалия.

Подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro*.

Лечение. Дети, находящиеся в благоприятном состоянии, т. е. не имеющие гематологических изменений, не страдающие гиперспленизмом и нарушениями дыхания вследствие лимфопролиферации, не требуют лечения. При развитии аутоиммунных нарушений показана терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками. При выраженной лимфопролиферации с дыхательными нарушениями и явлениях гиперспленизма проводят спленэктомию. Наличие хронической нейтропении является показанием к постоянной антибактериальной терапии, эффективно применение ростовых факторов (нейпоген, граноцит).

Первичные нарушения функции нейтрофилов. Патогенез. Основной функцией нейтрофилов является захват, уничтожение и переваривание патогенов бактериальной и грибковой природы. Для реализации своей основной функции нейтрофилы проходят несколько этапов:

- мобилизация из депо (костный мозг, селезенка);
- хемотаксис к месту внедрения патогена;
- фагоцитоз возбудителя и последующее его переваривание в результате слияния фагосом с лизосомами.

В зависимости от нарушений фагоцитарных функций различают несколько разновидностей данной патологии (табл. 3).

Таблица 3

Классификация дефектов системы фагоцитоза

Состояние	Клинические проявления	Характер дефекта	Тип наследования
Дефицит молекул адгезии	Задержка отделения последа. Инфекции кожных покровов и гингивиты. Глубокие абсцессы, перитониты, остеомиелиты	Неспособность адгезии лейкоцитов к эндотелию и, следовательно, мигрировать в очаг воспаления и осуществлять фагоцитоз бактерий	Аутосомно-рецессивный I тип — дефект β -цепи интегринов (хемотаксис, адгезия к эндотелию сосудов, АПК к клетке-мишени). II тип — дефекты селектинов (адгезия к эндотелию, роллинг, миграция нейтрофилов в очаг)
Синдром Чедиака–Хигаси	Увеличение размера лизосом («гигантские гранулы») в фагоцитах. Частичный альбинизм	Нарушение хемотаксиса нейтрофилов и снижение их микробицидной активности из-за неспособности слияния фагосом с лизосомами. Дисфункция микротрубочек цитоскелета	Аутосомно-рецессивный
Гипер-IgE-синдром	Кандидоз кожи и слизистых оболочек	Снижение продукции γ -интерферона ТХ1 приводит к	Аутосомно-рецессивный

(Джоба)	чек. Высокий уровень IgE. Абсцессы легких. Нарушения кальциевого обмена	активации TX2 и гиперпродукции IgE, что способствует высвобождению гистамина, который блокирует хемотаксис нейтрофилов	
---------	-------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Окончание табл. 3

Состояние	Клинические проявления	Характер дефекта	Тип наследования
Хроническая гранулематозная болезнь	Абсцессы, вызываемые микроорганизмами, содержащими каталазу (St. aureus, Salmonella, Serratia, E. coli, Pseudomonas), грибами. Образование гранул во внутренних органах. Манифестирует в первые 2 месяца жизни	Снижение образования продуктов «дыхательного взрыва» и неспособность осуществлять киллинг микроорганизмов при сохранном их фагоцитозе. Фагоциты превращаются в «хранилища для микробов», происходит гематогенная диссеминация микробов нейтрофилами, образуются их скопления — гранулемы	Сцепленный с X-хромосомой (65 %) — дефекты НАДФ-ок-сидазы, ответственной за реализацию «дыхательного взрыва». Аутосомно-рецессивный 3 типа (35 %) — дефекты в цепи цитохрома b и нарушение выработки супероксида-ниона кислорода и перекиси водорода

Лечение. В период клинических проявлений — антимикробная терапия комбинациями антибиотиков. Хирургические вмешательства при наличии абсцессов часто сопровождаются нагноением послеоперационной раны и формированием новых очагов, и могут рекомендоваться только при неэффективности консервативной терапии. Используются повторные переливания гранулоцитарной массы, высоких доз γ -интерферона и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (граноцит).

Профилактическая (базисная) терапия — постоянное профилактическое использование триметоприма сульфаметоксазола в дозе 5 мг/кг в сутки по триметоприму, в тяжелых случаях в сочетании с фторхинолонами. Противогрибковая терапия (интраконазол 200 мг/сут). Отмечена эффективность применения γ -интерферона.

Трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (требуется мощное кондиционирование пациента, учитывая полную сохранность лимфоидного иммунитета). Возможна пересадка здоровых генов в стволовые клетки больных.

Первичный дефицит системы комплемента. Патогенез. Дефицит системы комплемента и рецепторов на клетках приводит к развитию различных патологических состояний, поскольку белки комплемента участ-

вуют в выведении из крови циркулирующих иммунных комплексов (С1, С2, С4) и микробных тел (С3, С5-9-мембранатакающий комплекс).

Лечение зависит от клинического варианта.

Наследственный (врожденный) ангионевротический отек (НАО).

Патогенез. Наследственный аутосомно-доминантный синдром. Впервые описан в 1888 г. Ослером (пять поколений американской семьи страдали от эпизодических отеков, приводящих к смерти). Типы НАО:

а) 1 тип — истинный НАО — снижение уровня С1-ингибитора не сопровождается потерей его функции;

б) 2 тип — вариантный НАО — количество С1-ингибитора в норме или повышено, но его функция снижена;

в) 3 тип — структурно измененный С1-ингибитор образует агрегаты с альбуминами, или глобулинами, или аутоантителами, ингибирующими его функции.

Большое значение имеет участие С1-ингибитора в свертывании крови, фибринолизе и в образовании кининов. В функцию С1-ингибитора входит не только подавление активации С1-компонента классического пути активации комплемента, но и образование плазмина и брадикинина. В результате травмы, стрессов активируется фактор XII свертывания крови (фактор Хагемана), который переводит плазминоген в плазмин, запускающий в отсутствие С1-ингибитора классический путь активации комплемента. При этом образуются биологически активные компоненты комплемента, вызывающие повышение проницаемости сосудов и отек. Важную роль в развитии отека играет брадикинин, образующийся под действием С2.

Клиника. Отеки чаще появляются в 7–15 лет. Возникают после травмы, инфекции, оперативных и стоматологических вмешательств. Локализуются на дистальных отделах конечностей, в дыхательных путях (отек гортани — асфиксия), в желудочно-кишечном тракте (непроходимость). Отеки отличаются высокой плотностью, ограниченностью, отсутствием зуда, безболезненностью, отсутствием лихорадки и ассоциации с крапивницей.

Таблица 4

Клиника ПИД системы комплемента

Дефекты белков	Клинические проявления
С1q	Имунокомплексная патология (системная красная волчанка, гломерулонефрит)
С1r, С4, С2	Системная красная волчанка, пиогенные инфекции (например, пневмококковый сепсис)
С3, фактор Н, фактор I (С3b инактиватор)	Рецидивирующие пиогенные инфекции, системная красная волчанка, гломерулонефрит
Фактор Д, Р (пропердин)	Рецидивирующие инфекции, вызванные бактериями рода <i>Neisseria</i>

C5-8	То же
C9	Симптомы отсутствуют
C1-ингибитор	Наследственный ангионевротический отек
ДАФ (фактор, ускоряющий распад C3 конвертаз)	Гемолиз с пароксизмальной ночной гемоглобинурией
CD5-9	То же
CR3, CR4, LFA	Пиогенные инфекции, сепсис, гингивит

Лабораторная диагностика. Определяют количество C1-ингибитора и C4-компонента (нормальный уровень C4 исключает НАО).

Лечение. Очищенный концентрат C1-ингибитора, адреналин, СЗП. Для стимуляции синтеза C1-ингибитора — Е-аминокапроновая кислота и андрогены (даназол, метилтестостерон). Антигистаминовые средства и ГКС неэффективны, что доказывает неаллергический характер заболевания.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Для определения клинических и лабораторных признаков ПИДС, студент должен хорошо усвоить тему 1 цикла «Клиническая иммунология и аллергология», посвященную развитию различных иммунологических и иммунопатологических реакций в организме ребенка, особенностям развития иммунологических процессов у детей различного возраста. Повторить информацию, полученную на циклах гистологии и эмбриологии, микробиологии и иммунологии, нормальной и патологической физиологии, биохимии, патологической анатомии об эмбриогенезе, нормальном строении органов иммунной системы, кроветворении, особенностях морфологического строения органов иммунной системы у иммунокомпрометированных больных. Повторить раздел фармакологии, посвященный иммуностроительным препаратам. Ответить на вопросы из смежных дисциплин. Изучить лекционный материал по данной теме «Иммунодефицитные состояния у детей и методы иммунокоррекции». Изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, используя приложения. После чего ответить на контрольные вопросы к занятию, решить прилагающиеся задания для самоконтроля, ситуационные задачи и тестовые вопросы.

Для подготовки к занятию по данной теме использовать «Обучающие тесты» и «Тестовые задания для самоконтроля уровня знаний студентов педиатрического факультета 5–6-го курсов» по циклу «Клиническая иммунопатология и аллергология».

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Болезнь Брутона наследуется:

- а) аутосомно-доминантно;
- б) аутосомно-рецессивно;
- в) сцепленно с X-хромосомой.

Ответ: в.

2. Для болезни Брутона характерно:

- а) снижение IgA;
- б) снижение IgG;
- в) снижение IgM;
- г) лимфоцитопения;
- д) повышение IgA;
- е) повышение IgG;
- ж) повышение IgM.

Ответ: а, б, в.

3. Болезнь Брутона манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4 месяцев жизни.

Ответ: б.

4. Болезнь Брутона проявляется:

- а) рецидивирующими гнойно-бактериальными инфекциями;
- б) рецидивирующими вирусными инфекциями;
- в) рецидивирующими грибковыми инфекциями;
- г) аллергическими состояниями;
- д) сепсисом.

Ответ: а, д.

5. Синдром Ди Джорджи наследуется:

- а) аутосомно-доминантно;
- б) аутосомно-рецессивно;
- в) сцепленно с X-хромосомой;
- г) носит дисэмбриогенетический характер.

Ответ: г.

6. Для синдрома Ди Джорджи характерно:

- а) снижение IgA;
- б) снижение IgG;
- в) снижение IgM;
- г) лимфоцитопения.

Ответ: г.

7. Синдром Ди Джорджи манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4-х месяцев жизни.

Ответ: а.

8. Синдром Ди Джорджи проявляется:

- а) рецидивирующими гнойно-бактериальными инфекциями;
- б) рецидивирующими вирусными инфекциями;
- в) рецидивирующими грибковыми инфекциями;
- г) сепсисом;
- д) недостаточностью паращитовидных желез.

Ответ: б, в, г.

9. Комбинированный иммунодефицит швейцарского типа наследуется:

- а) аутосомно-доминантно;
- б) аутосомно-рецессивно;
- в) сцепленно с X-хромосомой.

Ответ: в.

10. Для комбинированного иммунодефицита швейцарского типа характерно:

- а) снижение IgA;
- б) снижение IgG;
- в) снижение IgM;
- г) лимфоцитопения;
- д) повышение IgA;
- е) повышение IgG;
- ж) повышение IgM.

Ответ: а, б, в, г.

11. Комбинированный иммунодефицит швейцарского типа манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4-х месяцев жизни.

Ответ: а.

12. Комбинированный иммунодефицит швейцарского типа проявляется:

- а) рецидивирующими гнойно-бактериальными инфекциями;
- б) рецидивирующими вирусными инфекциями;
- в) рецидивирующими грибковыми инфекциями;
- г) аллергическими состояниями;
- д) сепсисом;
- е) лимфоидной гиперплазией;

- ж) лимфоидной гипоплазией;
 - з) недостаточностью паращитовидных желез.
- Ответ: а, б, в, д, ж.

13. Синдром Вискотта–Олдрича наследуется:

- а) аутосомно-доминантно;
- б) аутосомно-рецессивно;
- в) сцепленно с X-хромосомой.

Ответ: в.

14. Для синдрома Вискотта-Олдрича характерно:

- а) снижение IgA;
- б) снижение IgG;
- в) снижение IgM;
- г) лимфоцитопения;
- д) тромбоцитопения;
- е) повышение IgA;
- ж) повышение IgG;
- з) повышение IgM.

Ответ: в, д, е.

15. Синдром Вискотта–Олдрича манифестирует:

- а) с первых месяцев жизни;
- б) после 3–4-х месяцев жизни.

Ответ: а.

16. Синдром Вискотта–Олдрича проявляется:

- а) рецидивирующими гнойно-бактериальными инфекциями;
- б) рецидивирующими вирусными инфекциями;
- в) рецидивирующими грибковыми инфекциями;
- г) дерматитом;
- д) кровоточивостью.

Ответ: а, г, д.

17. При синдроме Луи-Бар функция Т-лимфоцитов:

- а) снижена;
- б) не изменена;
- в) повышена.

Ответ: а.

18. Синдром Луи-Бар наследуется:

- а) аутосомно-доминантно;
- б) аутосомно-рецессивно;
- в) сцепленно с X-хромосомой.

Ответ: б.

19. Для синдрома Луи-Бар характерно:

- а) мозжечковая атаксия;
- б) судороги;
- в) телеангиэктазии на коже;
- г) пятнисто-папулезная сыпь;
- д) хроническая пневмония.

Ответ: а, в, д.

20. При синдроме Луи-Бар:

- а) уровень гуморального IgA снижен;
- б) уровень гуморального IgA в норме;
- в) уровень секреторного IgA снижен;
- г) уровень секреторного IgA в норме;
- д) клеточный иммунитет снижен;
- е) клеточный иммунитет в норме.

Ответ: а, в, д.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Учебник для вузов / Н. П. Шабалов. СПб. : Питер, 2010. Т. 2. С. 741–796.
2. *Новиков, Д. К.* Клиническая иммунопатология : рук. / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. М. : Мед. лит., 2009. С. 229–314.

Дополнительная

1. *Вельтищев, Ю. Е.* Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей : лекция для врачей / Ю. Е. Вельтищев, В. В. Длин. М., 2007. 78 с.
2. *Донюш, Е. К.* Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике / Е. К. Донюш // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 2. С. 49–63.
3. *Иммунология и аллергология (цветной атлас) : учеб. пособие для студ. мед. вузов / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова.* М. : Практическая медицина, 2006. С. 137–165.
4. *Хроническая гранулематозная болезнь / И. В. Кондратенко [и др.] // Детская больница.* 2006. № 3. С. 44–48.
5. *Злокачественные новообразования у больных атаксией-телеангиоэктазией / И. В. Кондратенко [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2010. Т. 9. № 2. С. 44–50.
6. *Кондратенко, И. В.* Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, И. Б. Резник // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2002. Т. 1. № 2. С. 40–46.
7. *Маринин, В.* Изменения легких при первичных иммунодефицитных состояниях / В. Маринин, И. Фомина // Врач. 2003. № 8. С. 15–19.
8. *Пащенко, О. Е.* Регистр первичных иммунодефицитов / О. Е. Пащенко, И. В. Кондратенко // Детская больница. 2007. № 1. С. 8–11.
9. *Первичные иммунодефициты : метод. рек. М. : Комитет здравоохранения г. Москвы,* 2002. 12 с.
10. *Сетдикова, Н. Х.* Диагностика и лечение первичных иммунодефицитов / Н. Х. Сетдикова // Леч. врач. 2006. № 1. С. 22–24.
11. *Основы клинической иммунологии / Э. Чепель [и др.].* 5-е изд. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 67–100.
12. *Щербина, А. Ю.* Первичные иммунодефицитные состояния : вопросы диагностики и лечения / А. Ю. Щербина, Т. Г. Косачева, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9. № 2. С. 23–32.
13. *Ярцев, М. Н.* Первичная иммунная недостаточность по данным Регистра иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева, М. В. Плахтиенко // Consilium medicum (приложение) педиатрия. 2006. № 1. С. 4–9.
14. *Patient-centred screening for primary immunodeficiency a multi-stage diagnostic protocol designed for nonimmunologists // Clinical and Experimental Immunology.* 2006. № 145. P. 204–214.
15. *Sompayrac, L.* How the Immune System Works / L. Sompayrac. 3rd ed. Publishing. P. 100–112.

Симптомы и признаки, которые могут указывать на ПИДС

1. Инфекции, которые могут указывать на ПИДС:

- рецидивирующие инфекции;
- тяжелые инфекции, например менингит, остеомиелит, пневмония, инфекции с атипичным, необычно тяжелым или хроническим течением или плохо поддающиеся лечению;
- инфекции, вызванные нетипичными для данной локализации или оппортунистическими инфекциями;
- распространенные бородавки, генерализованный контагиозный моллюск;
- распространенный кандидоз;
- осложнения вакцинации (диссеминация БЦЖ и другие вакцинальные инфекции, паралитические реакции на полиомиелитную вакцину);
- абсцессы внутренних органов, возвратные подкожные абсцессы;
- длительная или рецидивирующая диарея.

2. Семейный анамнез:

- кровнородственный брак у родителей;
- необъяснимая смерть детей в раннем возрасте;
- наличие случаев диагностированных ПИДС в семье или схожих клинических симптомов (поражение мужчин по материнской линии или другие четкие признаки наследования);

3. Другие признаки, которые могут указывать на ПИДС или быть самостоятельной патологией:

- ангионевротический отек (без крапивницы);
- аномалии ребер;
- атаксия;
- аутоиммунные заболевания, особенно у нескольких членов семьи;
- беспричинная эозинофилия;
- васкулит;
- врожденные пороки сердца;
- генерализованная лимфаденопатия;
- гигантские гранулемы в фагоцитах;
- гиперкомплектные зубы или другие аномалии зубов;
- гиперчувствительность к солнечному свету;
- гипокальциемические судороги;
- задержка развития у детей, истощение у взрослых;
- злокачественные новообразования, главным образом лимфопролиферативные;
- интерстициальные болезни легких;

- кровоточивость, тромбоцитопения, малые тромбоциты;
- лимфоцитопения;
- лицевой дисморфизм;
- микроцефалия;
- необычные волосы;
- необъяснимые бронхоэктазы, пневматоцеле;
- низкорослость или диспропорции скелета;
- обструктивные болезни легких, резистентные к лечению;
- органомегалия (гепато-, спленомегалия);
- отсутствие лимфоидной ткани: а/гипоплазия тимуса, лимфатических узлов, миндалин;
- плохое заживление ран, келлоидные рубцы;
- повреждение сетчатки;
- позднее отпадение пуповины (более 4-х недель);
- позднее прорезывание молочных зубов;
- реакция «трансплантат против хозяина» после гемотрансфузии или «мать против плода»;
- сросшиеся пальцы;
- телеангиоэктазии;
- тимома;
- тяжелая экзема, дерматит;
- тяжелый гингивостоматит, рецидивирующие афты;
- хроническая диарея (мальабсорбция, панкреатическая недостаточность);
- частичный, полный альбинизм;
- экссудативная эритродермия новорожденных.

Диагностический поиск при наличии клинических признаков вероятных ПИД

Клинические признаки	Вероятный ПИД	Выделяемый патоген	Специфические симптомы	Диагностический протокол	Дифдиагноз с неиммунными причинами
Рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей	Селективный дефицит антител, дефицит комплемента, общий вариабельный иммунодефицит, редко — фагоцитарная недостаточность, главным образом нейтропения, ВИЧ	Главным образом экстрацеллюлярные бактерии, такие как <i>H. infl.</i> , <i>St. pneum.</i> , иногда <i>St. aureus</i> , <i>N. mening.</i> , <i>βГСА</i> , <i>M. pneum.</i> , <i>U. urealiticum</i> , <i>C. jejuni</i> , энтеровирусы (ЭКХО, полио), <i>Giardia lamblia</i> при вовлечении кишечника, мочевыводящих путей	Лямблиоз может приводить к тяжелым осложнениям. Энтеровирусный менингоэнцефалит с тяжелыми осложнениями при некорригированной агаммаглобулинемии. Необъяснимые бронхоэктазы и рецидивирующие бронхиты у некурящих	Протокол № 1. Большинство пациентов не имеют ПИД. Даже если ПИД подтверждается, то не является жизнеугрожающим в ближайшее время. Вначале исключаются наиболее вероятные неиммунные причины. Исключение — семейная отягощенность	Часто: пассивное курение и нарушение ухода у детей, бронхиальная гиперактивность, аллергия, астма, аденоидная гиперплазия, железодефицитная анемия, ГЭРБ. Редко: муковисцидоз, аспирация инородного тела, врожденные аномалии, бронхолегочная дисплазия
Тяжелые болезни и смерть в период новорожденности	Т-клеточный иммунодефицит, в том числе ВИЧ, STAT-1 дефицит, гиперморфические мутации $I\kappa\beta\alpha$	Вирусы (CMV, EBV, VZV, HSV), грибы (кандиды, аспергиллы, криптококки, гистоплазма, пневмоцисты), простейшие (токсоплазма, криптоспоридии), внутриклеточные бактерии (микобактерии, сальмонелла и т. д.)	Упорные диареи, необычные инфекции или обычно тяжелое течение инфекций, реакции «трансплантат против хозяина», «против материнских Т-лимфоцитов» или при гематрансфузии. Экзема	Протокол № 2. Редкие больные имеют ПИД, но несвоевременная диагностика и лечение стволовыми клетками значительно ухудшают прогноз. Иммунологическая диагностика должна проводиться параллельно с другими тестами	Различные заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, метаболическая и врожденная патология. Злокачественные опухоли. Хроническое отравление ядами. Перинатальные инфекции
Рецидивирующие гнойные инфекции	Дефекты фагоцитоза. Часто — нейтропения, реже — дефекты функции фагоцитов	Часто — <i>St. aureus</i> , реже — клебсиелла, <i>E. coli</i> , энтеробактерии, <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> . Инвазивный кандидоз (диссеминация кандид, аспергилл, нокардий)	Поверхностные инфекции (кожа, слизистые). Инфекции внутренних органов (легкие, печень, лимфоузлы) и костей. Необъяснимые гранулемы. Плохое заживление ран	Протокол № 3. Дефекты фагоцитов определяются редко. Неотложная помощь требуется редко. Чаще всего диагностируется нейтропения	Нейтропения: ятрогенная, рак крови, апластическая анемия. Поражение кожи (экзема, ожоги)

Клинические признаки	Вероятный ПИД	Выделяемый патоген	Специфические симптомы	Диагностический протокол	Дифдиагноз с неиммунными причинами
Необычные инфекции или необычно тяжелое течение инфекций	T-клеточные дефициты, включая ВИЧ. WAS, STAT-1, гиперморфические мутации IκBα, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Часто — внутриклеточные бактерии (микобактерии, сальмонелла), вирусы (CMV, EBV, VZV, HSV), грибы (поверхностные кандиды, аспергиллы, криптоспоридии), гистоплазмы, пневмоцисты, простейшие (токсоплазмы, микоплазмы)	Проявления имеют прогрессирующее течение	Протокол № 2. Необычное течение обычных инфекций встречается чаще, чем редкие болезни. Необходимо скрининговое исследование на ИДС на ранних стадиях. Состояние жизнеугрожающее, независимо от наличия или отсутствия ИДС	Высоковирулентные штаммы патогенов нарушают общее состояние организма и приводят к развитию вторичных ИДС (рак, дистрофия, хронические болезни). Иммуносупрессивная терапия
Рецидивирующее течение инфекций, вызванных некоторыми патогенами	В зависимости от типа патогена: – внутриклеточные бактерии; – нарушение взаимодействия между T-лимфоцитами и макрофагами, необходимого для синтеза цитокинов; аутоантитела к γИФ; – менингококки — дефицит комплемента, иногда антител; – кандиды — T-клеточный дефицит; СМС; – инкапсулированные бактерии — дефицит антител; – пневмококки — IRAK-4-дефицит; – сепсис, вызванный инкапсулированными бактериями — аспления; – множественные бородавки — бородавчатая эпидермодисплазия, WNIM; – герпесвирусы — дефицит NK, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром		Другие проблемы и осложнения, кроме рецидивирующего течения, обычно отсутствуют	Зависит от патогена: внутриклеточные бактерии (микобактерии, сальмонелла и др.) — протокол № 2, шаг 3; – менингококк — протокол № 1; – кандиды — протокол № 3; – инкапсулированные бактерии — протокол № 1, в случае сепсиса — УЗИ селезенки; – вирусы — протокол № 2. У большинства больных ИДС не выявляются, но, учитывая риск от рецидивирующих инфекций здоровьем и жизни, скрининг оправдан	Неадекватная терапия первичных инфекций. Анатомические дефекты (например, фистула). Частые реинфицирования
Аутоиммунные и хронические заболевания	Иммунная дисрегуляция: дефицит антител (CVID, селективный дефицит IgA); дефицит		—	Следовать соответствующему протоколу при первичном обследовании. Первичное обследование: иммуноглобулины, состав	Большинство случаев аутоиммунных, хронических воспалительных и лимфопролиферативных заболеваний не связано с

Клинические признаки	Вероятный ПИД	Выделяемый патоген	Специфические симптомы	Диагностический протокол	Дифдиагноз с неиммунными причинами
	комплемента (ранних компонентов классического пути) или медиаторов клеточного иммунитета (WAS, CMC). АЛПС (нарушения апоптоза: каспазы 8/10; FAS/FAS(L). X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. Полиэндокринопатия ± CMC (APCED; AIRE-ген); IPEx. Периодическая лихорадка-			клеток крови, субпопуляции лимфоцитов, CH50, острофазовые показатели при лихорадке, скрининг на органо-специфические антитела	рецидивирующими инфекциями. ИДС более вероятны в случае комбинированного или атипичного их течения
Характерные клинические комбинации или клиническая картина эпонимических симптомов	Степень выраженности ИДС различная	Различные симптомы, ассоциированные с отдельными формами ИДС и сопутствующие инфекции	Определение синдрома по сочетанию клинических проявлений (например, Ди Джорджи, АТ и др.)	Следовать соответствующим протоколам. Первичное обследование: иммуноглобулины, состав клеток крови, субпопуляции лимфоцитов. Специфические для конкретных синдромов тесты	Литература с описанием конкретных синдромов
Ангioneвротический отек	Дефицит C1-ингибитора комплемента	—	Возникает под действием триггеров (стресс, травма, мenses). Симптомы обычно длятся более 24 часов. Могут быть симптомы асфиксии, острого живота	Протокол № 1, шаг 2	Аллергия, рак, аутоиммунные реакции на терапию ингибиторами АПФ

Колонки 1 и 5 являются ключевыми для выбора соответствующего протокола. Колонки 2, 3, 4 содержат дополнительную информацию.

Примечание: AIRE — аутоиммунный регулятор; APCED-синдром — аутоиммунная полиэндокринопатия – кандидоз – эктодермальная дистрофия; АТ — атаксия, телеангиоэктазия (синдром Луи Бар); С — комплемент; CH₅₀ — тест на активность классического пути активации комплемента по 50 % гемолизу; CMC — хронический слизисто-кожный кандидоз; CVID — общий переменный иммунодефицит; EBV — вирус Эпштейна–Барр; EDA-ID — сцепленная с X-хромосомой андремическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом; FAS (L) — ассоциированный с рецептором к фактору некроза опухоли α-протеин (лиганд); HSV — вирус простого герпеса; IPEx — иммунная дисрегуляторная полиэндокринопатия и энтеропатия, сцепленная с X-хромосомой; NK — естественные киллеры; SCT — трансплантация стволовых клеток; WAS — синдром Вискотта–Олдрича; XLP — лимфопролиферативный синдром, сцепленный с X-хромосомой; VZV — вирус varicella-zoster; WNIM — синдром множественных бородавок, гипогаммаглобулинемии, инфекций и миелокахекии.

Протокол 1

Шаг 1	Исключение тяжелого дефицита антител и нейтропении	
Выполнить	Подсчет форменных элементов крови (объем тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов), определение IgA, IgG, IgM	
Следующий этап	Нейтропения: протокол № 3, шаг 2. Агаммаглобулинемия: шаг 3. Низкий уровень хотя бы одного изотипа иммуноглобулинов — шаг 2. Дефицит IgA — шаг 2. Нормальные результаты исследований: в случае рецидивирующей менингококковой инфекции — шаг 2в. При рецидивирующей инфекции ЛОР-органов и органов дыхания проводят клиническое наблюдение в течение 3–6 месяцев, если проблемы сохраняются — шаг 2 (а и б)	
Шаг 2а	Дефицит антител	
Выполнить	Исключить побочное действие лекарств, лимфоидные опухоли, потери антител (с мочой и калом), вторичный иммунный ответ (судороги, вакцинация неконъюгированной пневмококковой вакциной у детей старше 2–3 лет; повышение других классов антител выше возрастного уровня может рассматриваться как положительный ответ). Определение классов IgE	
Следующий этап	Шаг 3	
Шаг 2б	Дефицит комплемента	
Определить	CH ₅₀ и AP ₅₀ . Рассмотреть MBL. В случае ангионевротического отека определить уровень C1-ингибитора, C4-компонента	
Следующий этап	Шаг 3	
Шаг 3	План обследования	Возможный диагноз
Агаммаглобулинемия (шаг 1)	Субпопуляции лимфоцитов, тест пролиферативной активности лимфоцитов (табл. 1 приложения), по возможности определение генетических маркеров	X-сцепленный или аутосомно-рецессивный тип врожденной агаммаглобулинемии
Нормальные результаты (шаг 2а)	Наблюдать. Если проблемы сохраняются, повторно исследовать уровень IgG, IgA, IgM. Если возраст пациента от 6 месяцев до 1 года, проводят повторное обследование через 1–2 года и в возрасте 3–5 лет по протоколу № 3 и определение субпопуляций лимфоцитов	Отсутствие ИДС, селективный дефицит IgA, развивающийся CVID, TLR-дефицит (не ассоциированный с дефицитом антител)
Изменения в анализах (шаг 2б): снижение уровня IgA и/или IgG ₂ ; высокие показатели; гипогаммаглобулинемия	Определение субпопуляции лимфоцитов. При возможности определить генетические маркеры. Тест пролиферативной активности лимфоцитов, хромосомный анализ, CD40, CD40L после стимуляции, α-фетопротеин	Нарушения строения антител (полисахаридной основы), TH1, CVID ± миома, XLP, NIGM-синдром, AT, Nijmegen-синдром, Bloom-синдром, WAS

Шаг 3	План обследования	Возможный диагноз
Следующий этап (после шага 2б)	В случае изменений показателей CH ₅₀ и AP ₅₀ — определение отдельных компонентов комплемента (C _{1q} , C ₂ , C ₄ , C ₅₋₉). АНА. В случае ангионевротического отека — определение функции C1-ингибитора (если уровень C1-ингибитора в норме)	Наследственный дефицит комплемента, повышенное потребление комплемента (SLE). Наследственный ангионевротический отек

Примечание: АНА — антиядерные антитела; AP₅₀ — гемолитическая активность альтернативного пути активации комплемента; АТ — атаксия телеангиоэктазия; CD40 — молекулы, экспрессированные на В-лимфоцитах и дендритных клетках; CD40L — лиганд, представленный на Т-лимфоцитах, обеспечивающий взаимодействие CD40 с CD40L, кооперацию Т-, В-лимфоцитов и дендритных клеток и переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG; CH₅₀ — гемолитическая активность классического пути активации комплемента; CVID — общий вариабельный иммунодефицит; HIGM — гипер-IgM-синдром; ICF — синдром иммунодефицита, хромосомной нестабильности и лицевого дисморфизма; IRAK4 — рецептор к интерлейкину 1, ассоциированный с киназой 4; MBL — маннон связывающий лектин; SLE — системная красная волчанка; TH1 — транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных; TLR — толлподобные рецепторы антигенпрезентирующих клеток; XLP — сцепленный с X-хромосомой лимфопролиферативный синдром.

Протокол 2

Шаг 1	Необходимо исключить SCID и AIDC
Выполнить	Анализ крови (количество и объем тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов), IgA, IgM, IgG, субпопуляции лимфоцитов, тест на ВИЧ
Следующий этап	ВИЧ-позитивные пациенты — соответствующая терапия. Агаммаглобулинемия, лимфоцитопения — шаг 2. Нормальные показатели, но нет положительной динамики болезни и исключена другая патология — шаг 2. Возможен критический SCID и ранняя SCT может спасти жизнь
Шаг 2	Определение различных типов тяжелых комбинированных иммунодефицитов
Выполнить	Тест пролиферации лимфоцитов, определение субпопуляции лимфоцитов с использованием более расширенных методик, чем рекомендовано в табл. 1 приложения, CD40L, STAT-1, IκBα. Если нет гипогаммаглобулинемии — субклассы IgE, ответ на стимуляцию, М-белок
Следующий этап	Выявлены изменения — шаг 4, нормальные показатели — протокол 3
Шаг 3	Исследовать нарушения взаимодействия между макрофагами и Т-лимфоцитами
Определить	Т-лимфоцит/макрофаг коммуникации: IL-12, IL-12-рецептор, IFN-γ-рецептор, STAT1 — в специализированных центрах
Следующий этап	Возможна диагностика какого-либо дефекта коммуникации. Нормальный результат — шаг 1, если ранее не был выполнен

Шаг 4	План обследования	Возможный диагноз
Дополнительный анализ клинических симптомов	Тест на химеризм с материнскими Т-лимфоцитами. Обследование на вероятные инфекции (ПЦР, культуральные методы, серология, исследование бронхоальвеолярного лаважа, органобиопсия с гистологическим и культуральным исследованием биоптата), исключение оппортунистических инфекций	—
Дополнительное обследование иммунной системы	Исследование <i>in vitro</i> продукции цитокинов, функциональные тесты <i>in vivo</i> (например, стимуляция неоантигеном, кожный тест с кандидами и др.), исследование костного мозга, биопсия лимфоузлов. Цитотоксичность NK	SCID (γ c, JAK3, RAG1, RAG2, CD3 δ , CD3 ϵ , ADA, PNP, Artemis, IL7-R, IL2-R, NLA-дефицит, ZAP-70, CD-45).
Выявить отличительные изменения в клинических и лабораторных данных	Определить мочевую кислоту, ADA, PNP, α -фетопроtein, при низкорослости и диспропорциях роста — рентгенография длинных костей. Определение размеров тимуса (рентгенологически, УЗИ). Хромосомный анализ. Радиоизотопное исследование. Определение генетических дефектов (например, 22q11, V β -ген и др.)	Синдром Omen, WAS, дисплазия хряща и волос, синдром Ди Джорджи, сцепленный с X-хромосомой гипер-IgM-синдром, CMC, EDA-ID (NEMO, I κ B α). Ретикулярная дисгенезия. Дефицит CD16

Примечание: ADA — аденозиндезаминаза; CMC — хронический кожно-слизистый кандидоз; JAK — janus киназа; PNP — пурин нуклеозид фосфорилаза; RAG — рекомбинантный активированный ген; SCID — тяжелый комбинированный иммунодефицит; SCT — трансплантация стволовых клеток; STAT — сигнальный переносчик (трансдуктор) и активатор транскрипции; WAS — синдром Вискотта–Олдрича; ZAP — zeta ассоциированный протеин.

Протокол 3

Шаг 1	Идентификация нейтропении	Возможный диагноз
Определить	Лейкоцитарная формула (абсолютное количество и микроскопия нейтрофилов). В случае рецидивирующей лихорадки и инфекции исследование проводить 3 раза в неделю в течение 3–6 недель	Циклическая нейтропения, синдром Chediak–Higashi, специфические эффекты гранулоцитов, аспления
Следующий шаг	Нейтропения — шаг 2. Нормальный результат — определить IgG, IgA, IgM, CH50; шаг 3. Нейтрофилия — шаг 3	—
Шаг 2	Выявление причин нейтропении	Возможный диагноз
Изолированная нейтропения	Исключить вторичные причины нейтропении: антибиотики и другие лекарства, ANA, C3/C4, RF, ANCA, реакция Кумбса, IgA, IgM, IgG. Если патологии не выявлено — исследование костного мозга (морфология, культуральное и хромосомное исследование), мобилизационные тесты	Лекарственно-индуцированная нейтропения. Изолированная аутоиммунная нейтропения. Системные заболевания соединительной ткани, осложненные нейтропенией. Агаммаглобулинемия.

Шаг 2	Выявление причин нейтропении	Возможный диагноз
	(G-CSF, преднизолон), исследование функции поджелудочной железы. Исключить метаболические нарушения	Тяжелые метаболические заболевания (например, синдром Shwachman–Diamond, синдром Kostman)
Панцитопения	Исследование костного мозга (морфология, иммунофенотипирование, хромосомный анализ)	Рак крови, апластическая анемия
Шаг 3	Выявление нарушений функции фагоцитов	Возможный диагноз
Определить	Тесты на функциональную активность фагоцитов (табл. 2 приложения). Сывороточный IgE. Исследование волос. Определение CD11/18 и экспрессии sLeX (цитофлоуметрия)	CGD, гипер-IgE-синдром, G6PD-дефицит, MPO-дефицит, LAD, SGD
Нормальные результаты	Протокол № 1	Селективный дефицит антигенов, дефицит системы комплемента, CVID. Дефицит TLR
	Исключить периодическую болезнь и другие рецидивирующие лихорадки. Определить IgD	PFAPA, гипер-IgD-синдром. FMF. Лихорадка Hibernian
Шаг 4	Продолжить обследование	
Определить возможные генетические дефекты	Например, изучить мутации генов, кодирующих NADPH-оксидазный комплекс, ген нейтрофильной эластазы ELA2, LYST-ген, SBDS-ген, ген 5A-миозина, G6PD-ген	

Примечание: ANA — антиядерные антитела; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; CGD — хроническая гранулематозная болезнь; CVID — общий переменный иммунодефицит; FMF — семейная средиземноморская лихорадка; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; G6PD — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; MPO — миелопероксидаза; NADPH — никотинамидаденин динуклеотид фосфат; PFAPA — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейная аденопатия; RF — ревмофактор; SBDS — синдром Швахман–Боден–Даймонда; SGD — дефицит специфических нейтрофилов; sLeX — ген сиалил Levis на X-хромосоме; TLR — толлподобные рецепторы макрофагов.

Протокол для определения субпопуляций и функции лимфоцитов

Показатели	Уровень обследования
<p>Определение абсолютного количества отдельных субпопуляций лимфоцитов и сравнение с возрастными нормами.</p> <p>CD3⁺ — Т-лимфоциты</p> <p>CD3⁺/CD4⁺ — Т-лимфоциты-хелперы</p> <p>CD3⁺/CD8⁺ — цитотоксические Т-лимфоциты</p> <p>CD3⁺/NLA-DR⁺ — активные Т-лимфоциты</p> <p>CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻ — неактивные Т-лимфоциты</p> <p>CD3⁺/TCR-$\gamma\delta$⁺ — субпопуляция Т-лимфоцитов</p> <p>CD19⁺ или CD20⁺ — В-лимфоциты</p> <p>CD3⁻/CD16⁺ и/или CD56⁺ — NK-лимфоциты</p>	<p>Может быть выполнено в большинстве стационаров, для интерпретации результатов рекомендуется консультация иммунолога</p>
<p>Определение поглощения [³H]-тимидина или CFSE и другие маркеры активации, и сравнение результатов с возрастными нормами после стимуляции: митогенами (PNA, PMA + иономицин, PWM), моноклональными антителами (CD2 ± CD28, CD3 ± CD28), антигенами (столбнячный анатоксин и др.), аллогенными клетками</p>	<p>Назначается совместно с иммунологом, выполняется в специализированных лабораториях</p>

Примечание: CFSE — карбоксифлюоресцин сукцинимидил эстер; NLA — человеческий лейкоцитарный антиген; NK — естественные киллеры; PNA — фитогемагглютинин; PMA — форбол миристат ацетат; PWM — митоген лаконоса; TCR — рецепторы Т-лимфоцитов.

Протокол определения функции гранулоцитов

Показатели	Уровень обследования
<p>Оксидантный «взрыв» и поточная цитометрия</p> <p>Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) и стимуляция PMA и LPS.</p> <p>Хемолюминисцентный тест.</p> <p>Поточная цитометрия с использованием дигидрорадимина (DNR)</p> <p>Имунофенотипирование (CD18, CD11)</p>	<p>Может быть выполнено в большинстве стационаров, для интерпретации результатов рекомендуется участие иммунолога</p>
<p>Хемотаксис, определение гранул, бактериальный киллинг, фагоцитоз.</p> <p>Миграция к хемоаттрактанту (например, FMLP).</p> <p>Имуногистохимия содержимого гранул, электронная микроскопия.</p> <p>Киллинг бактерий (например, St. aureus).</p> <p>Фагоцитоз (например, зимозана)</p>	<p>Назначается совместно с иммунологом, выполняется в специализированных иммунологических лабораториях</p>

Примечание: FMLP — бактериальный пептид формилметлей-phe; LPS — липополисахариды; PMA — форбол миристат ацетат.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Понятие о первичных иммунодефицитах (ПИД).....	5
ПИД с преобладанием дефектов гуморального иммунитета.....	8
Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД)	13
Имунодефициты, комбинированные с другими (неиммунными) дефектами	16
Задания для самостоятельной работы	22
Самоконтроль усвоения темы	23
Литература.....	27
Приложение 1.....	28
Приложение 2.....	30
Приложение 3.....	33

Учебное издание

Самаль Татьяна Николаевна

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор И. В. Дицко
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 19.01.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,85. Тираж 40 экз. Заказ 133.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

