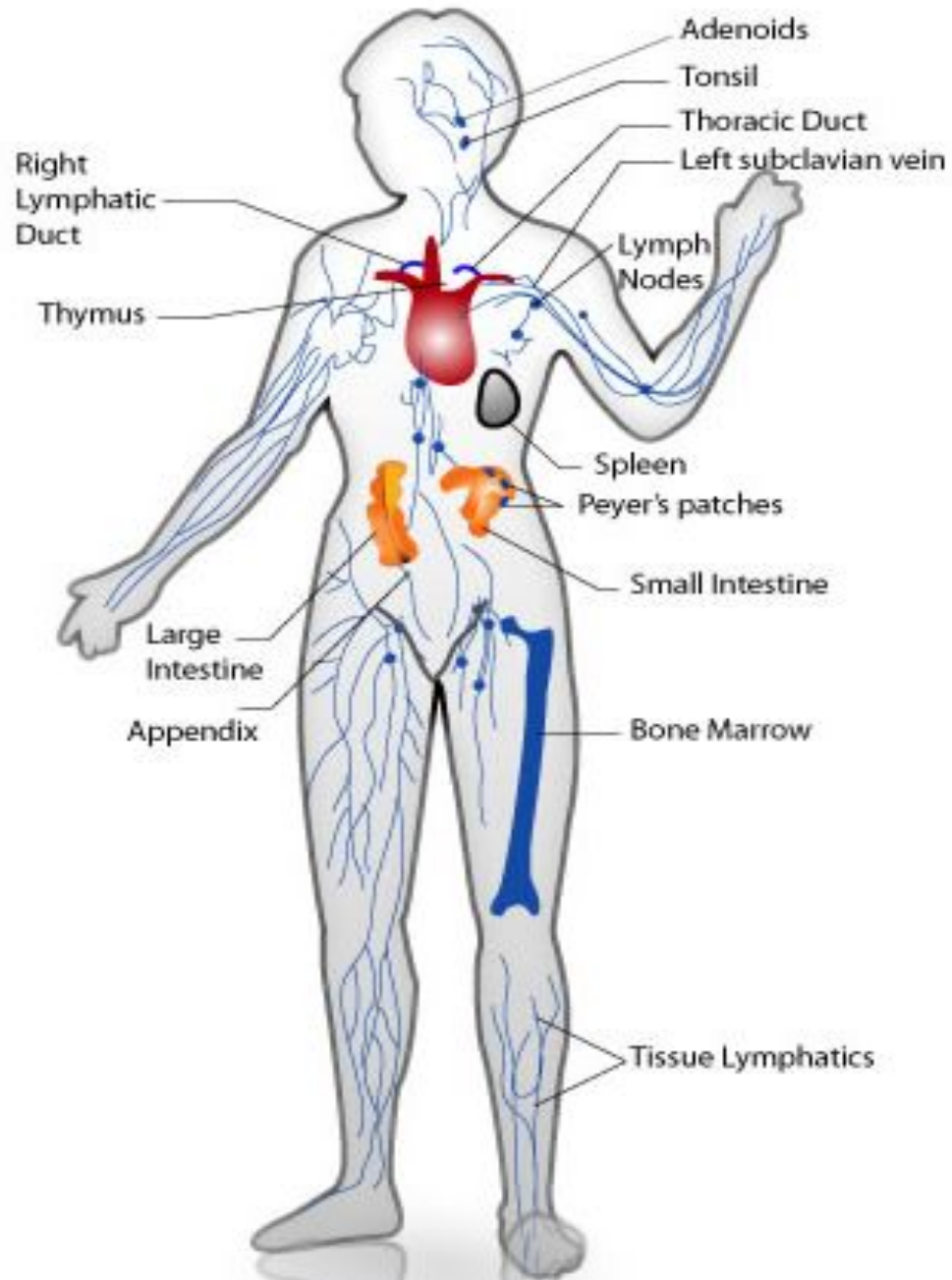


Иммунодефицитные состояния у детей



- Отсутствие или снижение уровня одного или нескольких факторов иммунитета. Может не иметь клинических проявлений



Возрастная иммунология



- **5 критических периодов** иммунобиологической реактивности.
- В эти периоды в ответ на антигенное воздействие иммунная система дает неадекватные или парадоксальные реакции

Период новорожденности-2 мес.

- Низкое содержание естественных киллеров
- Слабая резистентность к гноеродной грам (-) флоре
- Высокая чувствительность к вирусной инфекции
- Довольно высокий титр антител к стрептококку от матери



4 – 6 месяцев

- Элиминация материнских АТ; ↓ пассивного гуморального иммунитета
- Высокая чувствительность к RS-вирусам, к вирусу гриппа, к аденовирусам → угроза бронхоолитов и пневмоний
- Преобладание IgM (без иммунологической памяти); заболевания тяжелые и атипичные
- Недостаток секреторного IgA → поражения дыхательной и ЖКТ системы; ↓ локальный иммунитет
- Проявление первичных форм ИД.

Второй год жизни

- Иммунный ответ через образование IgG
- Сохраняется супрессорная направленность
- Сохраняется недостаточность локального иммунитета
- Низкий титр IgM субкласса II
→ слабая активность против *Haemophilus influenzae*
- Период выявления малых (минорных) аномалий
- Возможно развитие иммунокомплексных болезней



4 – 6 ГОД ЖИЗНИ

- Второй гематологический перекрест – снижается количество лимфоцитов
- IgG & IgM соответствует взрослому уровню
- IgA – ниже взрослого уровня



Подростковый период

- Титр IgE снижается
- Формируется тип иммунного ответа
(слабый или сильный)
- Тяжесть атопических реакций ↓, но
- ↑ чувствительность к туберкулезной палочке
- ↑ угроза аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний

Диагностика ИС. Нормальная иммунограмма

- I) Фагоцитарная система:
фагоцитарный индекс — 50–64%;
- НСТ (фагоцитарная активность нейтрофилов) тест спонтанный — 0,3–0,5 (без добавления к клеткам антигена);
- НСТ тест стимулированный — 0,6–0,8 (термостатирование фагоцитов с антигеном).

Диагностика ИС. Нормальная иммунограмма

- 2) Т-система иммунитета:
- CD₃ (Т-лимфоциты,%) 56–67;
- Т-лимфоциты, абс. сод. — 1200–1900;
CD₄ (Т-хелперы,%) 28–35;
- Т-хелперы, абс. сод. — 550–1000;
- CD₈ (Т-супрессоры,%) 21–29;
- Т-супрессоры, абс. сод. — 400–750;
иммунорегуляторный индекс (ИРИ):
CD₄/CD₈ — 1,06-1,51.

Диагностика ИС. Нормальная иммунограмма

- 3) В-система иммунитета:
- CD_{20} (В-лимфоциты,%) — 21–30;
- В-лимфоциты, абс. сод. — 400–700;
- IgA — 1,5–4,2 г/л;
- IgM — 0,9–1,5 г/л;
- IgG — 9,8–15,8 г/л,
- циркулирующие иммунные комплексы — 0–35.

Классификация ИД

- **Первичные** – генетически детерминированные или врожденные; очень тяжелое течение; **Ex. Letalis** - в детском или молодом возрасте; >70 вариантов
- **Вторичные** – развиваются в течение внеутробной жизни под влияние факторов внешней среды или внутренних изменений при заболеваниях.
- По механизму нарушения и локализации дефекта:
- 1. Гуморальные
- 2. Клеточные
- 3. Комбинированные

Иммунодефициты

Первичные (генетически обусловленные нарушения)

Вторичные

Физиологические:

- новорожденность
- беременность
- изношенность организма свиноматок и хряков

Лекарственные воздействия

Химические факторы (формалин)

Стрессы

Микотоксины

Паразитарные

Воздействие вирусов (цирковирус)

Чрезмерная антигенная нагрузка

Нарушения питания (истощение)

12 настораживающих признаков первичного иммунодефицита у детей



1
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О НАСЛЕДСТВЕННОМ АНАМНЕЗЕ ПО ПИД



2
ВОСЕМЬ ИЛИ БОЛЕЕ ГНОЙНЫХ ОТИТОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



3
ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ СИНУСИТА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



4
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ПНЕВМОНИИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



5
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ПРОВОДИМАЯ БОЛЕЕ 2 МЕСЯЦЕВ, БЕЗ ЭФФЕКТОВ



6
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ ОСЛАБЛЕННЫМИ ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ (БЦЖ, полиомиелит)



7
НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВОЗРАСТА



8
РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ГЛУБОКИЕ АБСЦЕССЫ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ



9
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис)



10
ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА



11
ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (например: неясные эритемы у грудничков)



12
РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ СИСТЕМНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ АТИПИЧНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ (не только однократные шейные лимфадениты)

Общие клинические черты ИДС

1. Тяжелое течение обычных инфекций с рецидивами (особенно в ЛОР- органах, дыхательной системе, ЖКТ, коже)
2. Тяжелые гематологические дефициты (гипопластическая или мегалобластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения)
3. Необычные реакции на живые вакцины (тяжелое заболевание, от которого прививали)
4. Синдром мальабсорбции
5. Аутоиммунные процессы
6. Опухоли и лимфопролиферация
7. Врожденные пороки развития (гипоплазия хряща, волос, ВПС, много стигм).

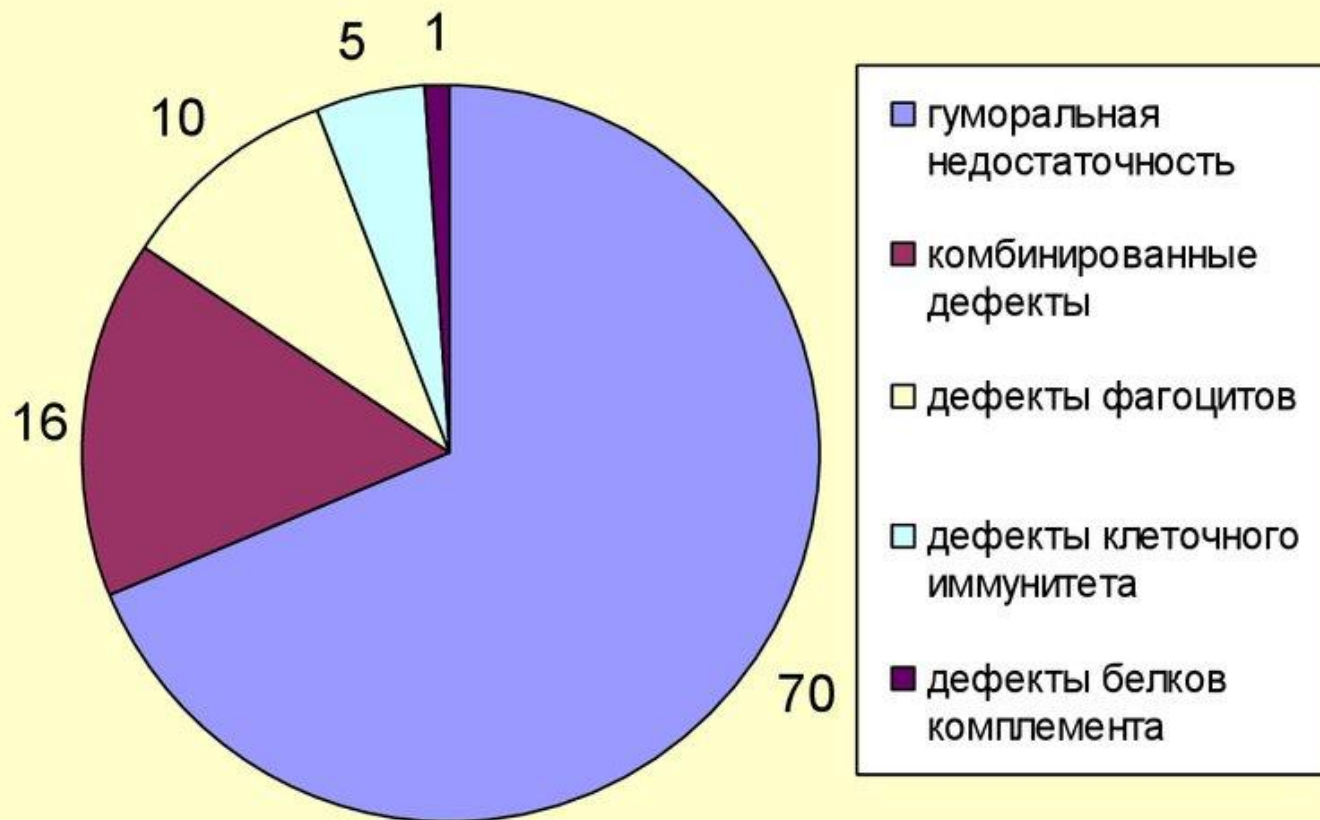
Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) – общие черты

- Большинство наследуется по аутосомно-рецессивному типу (8, 14 и 18 хромосомы)
- 30% первичных ИДС сцеплены с полом (на коротком плече X-хромосомы)
- Распространенность первичных ИДС = 2 : 1000
 - * 75% - дети с дефектом В-лимфоцитов
 - * 5-10% - Т-клеточный дефект
 - * остальные – комбинированный дефект

Клиника ИДС - анамнез

- Смерть других детей в раннем возрасте
- Смерть от инфекции после прививки или трансфузий
- Летальные диареи, инкурабельные экземы, язвенные колит, кожный кандидоз
- Тяжелое течение ХНЗЛ
- Тяжелые анемии
- Системные заболевания крови , соединительной ткани.
- **N.B!** Родственники, как правило, не болеют тем же, что и пробанд

ЧАСТОТА ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



Классификация первичных иммунодефицитов

I. Дефицит гуморального иммунитета – от 50 до 70% общего числа ПИД:

1. Общая переменная гипогаммаглобулинемия (↓↓ уровня Ig A, M, G);
2. агамма или гипогаммаглобулинемия **Брутона** (X-сцепленная): отсутствие В-л;
3. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей – низкие уровни Ig;
4. Дисгаммаглобулинемия — избирательный дефицит Ig;

II. Дефицит клеточного иммунитета – от 5 до 10% общего числа ПИД:

1. Хронический **слизисто-кожный кандидоз** — нет ответа Т-л на АГ- Candida albicans;
2. Синдром **Ди Джорджи** (гипо-, аплазия тимуса) — нарушение развития тимуса, щитовидной и паращитовидной желез в эмбриональном периоде;

III. Комбинированные Т- и В-иммунодефициты – от 10 до 25% общего ПИД:

1. Тяжелый комбинированный иммунодефицит-**ТКИД**: (X-сцепленный либо аутосомно-рецессивный) – снижение числа Т- и В- клеток, гипогаммаглобулинемия;
2. Синдром **Луи -Бар** — ↓ Т- и В-л, Ig A, E, G, гипоплазия тимуса, селезенки, миндалин, ЛУ;
3. Синдром **Ниймегена** (гипогаммаглобулинемия, дефицит синтеза специфических АТ, ↑ IgM)
4. Синдром **Вискотта - Олдрича** — нарушение выработки **Ig M** к капсулированным бактериям ;
5. Иммунодефицит с карликовостью;
6. Иммунодефицит с повышенным уровнем Ig M — отсутствие CD40 лиганда на Т-хелперах

IV. Дефицит системы фагоцитов – от 10 до 12% общего числа ПИД:

1. Хронический гранулематоз — нарушение переваривающей функции НГ;
2. Дефицит экспрессии молекул адгезии — нарушение адгезии и хемотаксиса фагоцитов;
3. Синдром **Джоба** (гипериммуноглобулинемия E) — ↓ продукции γ-ИФН, хемотаксиса НГ, ↓↓ Ig E;
4. Синдром **Чеднака –Стейнбринка- Хигаси** — потеря НГ способности высвобождать лизосомальные ферменты.

V. Дефицит системы комплемента:

1. Врожденный ангионевротический отек.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

ТЕСТЫ 1 УРОВНЯ:

- **КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ:** ЛЕЙКОЦИТОЗ/ЛЕЙКОПЕНИЯ, ЛИМФОЦИТОЗ/ЛИМФОПЕНИЯ, НЕЙТРОФИЛЕЗ/НЕЙТРОПЕНИЯ
- **БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ:** УРОВЕНЬ ГАММА-ГЛОБУЛИНОВ В ПРОТЕИНОГРАММЕ
- **ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ:** КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ А, М, G
- **КЛЕТочный ИММУНИТЕТ:** ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ: CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD21, CD16, CD56
- **ИССЛЕДОВАНИЕ ФАГОЦИТОЗА**
- **ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС:** ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЗОВОГО УРОВНЯ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА И ГАММА, УРОВНЯ ИНДУЦИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА

В современной классификации все ПИД подразделяют на 9 основных групп

1. Дефекты клеточного и гуморального звена иммунитета.
2. Нарушение выработки антител с полным отсутствием, пониженным или нормальным числом В-лимфоцитов
3. Комбинированные ПИД: Т-клеточный иммунодефицит и нарушение выработки антител (часто в сочетании с врождёнными пороками развития)
4. ПИД с нарушением иммунной регуляции: наследственные синдромы активации макрофагов (гемафагоцитарные синдромы), аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, дефекты иммунной системы с поражением кишечника, интерферопатии 1-го типа

В современной классификации все ПИД подразделяют на 9 основных групп (2)

5. Врождённые нейтропении и дефекты фагоцитов (числа, подвижности; неэффективность «респираторного взрыва»)
6. Дефекты врождённого иммунитета и сигнальных путей: нарушение синтеза интерферонов и иммуноглобулинов, структуры Т-киллеров и др.
7. Аутовоспалительные заболевания.
8. Нарушение системы комплемента
9. Фенокопии ПИД, связанные с соматическими мутациями или выработкой агрессивных аутоантител.

Клиника ИДС -В- клеточный дефект

- Рецидивирующие гнойные отиты, синуситы, Конъюнктивиты

Преимущественное поражение дыхательной системы, ЖКТ, ЦНС

- Пневмонии, сепсис, вызванные обычной флорой (пневмококк, стрептококк, гемофильная палочка)
- Полилимфоадения
- Диарея при массивном лямблиозе
- γ -глобулины $\leq 0,6$ г/л
- $\uparrow\uparrow$ чувствительность к внеклеточным паразитам

Клиника ИДС -В- клеточный дефект

- Диагноз обычно не в первые месяцы жизни, а позже:
 - * до 5 лет – в 10%; от 6 до 10 лет – в 18-20%;
от 11 до 20 лет – у 30%
- Наиболее частые формы:
 - * Изолированная недостаточность IgA \approx 14%
 - * Агамма-глобулинемия, или болезнь Брутона \approx 12%
 - * Неклассифицируемые ИДС \approx 15,5%

Селективный дефицит IgA

- *Частые ОРВИ; гнойничковые заболевания кожи, слизистых, глаз
- *Атопический синдром (бронхиальная астма, нейродермит, пищевая аллергия)
- *С прекращением грудного вскармливания – риск смешанных инфекций (бактерии + вирусы + грибы) в сочетании с поливалентной аллергией
- ***Лечение**: грудное или парное коровье молоко, введение человеческого иммуноглобулина + сухие медицинские дрожжи и нуклеат натрия

Болезнь Брутона, или пангипоиммуноглобулинемия, или агамма-глобулинемия

- 3 генетических варианта:
 - * сцепленный с X-хромосомой
 - * сцепленный с X-хромосомой + дефицит гормона роста (карликовый рост)
 - * аутосомно-рецессивная спорадическая форма
- Диагностика:
 - * $\text{IgG} < 1\text{-}2 \text{ g/L}$
 - * $\text{IgA}, \text{IgM} = 0$

Болезнь Брутона, или пангипоиммуноглобулинемия, или агамма-глобулинемия

- Начало – в 3 – 6 месяцев; частые ОРВИ осложняются синуситами; возможны вирусные менингиты, энцефалиты, дерматиты;
- Гнойно-септические заболевания, бронхоэктазы, фиброз легких;
- Тяжелое течение краснухи, полиомиелита;
- Гипоплазия или (-) лимфоузлов и даже небных миндалин
- 25% - ЮРА
- 25% синдром мальабсорбции с лактазной недостаточностью
- 20-25% - торпидная экзема
- 5-10% - лимфопролиiferативные опухоли

ИДС клеточного звена – общие черты

- Тяжелые заболевания, ← **внутриклеточные** возбудители (туберкулез, лепра, бруцеллёз, микозы, вирусы); протозойная инфекция (лямблиоз, трихомониаз, токсоплазмоз, пневмоцисты)
- Кожа: герпес, псориаз, слизистые рта.
- Бронхиты с упорным кашлем без мокроты с атрофией слизистой бронхов; фиброз легких
- ЖКТ: энтериты, энтероколиты, часто – кандидозные.
- ***N.B!*** Не характерны поражения ЛОР- органов, костей, суставов, гнойно-септические процессы, менингиты

Синдром Ди-Джоржи – эмбриопатия с поражением 2 – 4 жаберных карманов

- Триада: сразу после рождения **тетания (гипоплазия паращитовидных жж) + гипоплазия тимуса + пороки развития челюстно-лицевой области и сердца (аномалия дуги аорты)**
- Рыбий рот, расщелины твердого и мягкого неба, низко посаженные уши, дефекты ушных раковин, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, катаракта
- С рождения – недостаточность кровообращения (цианоз, одышка); диарея, кандидозы
- Т-лимфоциты резко ↓ ↓; В-лимфоциты ↑
- **Лечение:** трансплантация тимуса

Синдром Ди-Джорджи

Дефицит Т-лимфоцитов

Тип наследования: 10% - аутосомно-доминантное,

90% - спорадическая делеция 22q11

Причины: гипо- и аплазия тимуса и паращитовидных желез Дефект дифференцировки стволовых клеток в Т-лимфоциты

Клиника:

Микроцефалия, косоглазие, широко расставленные глаза, аномальный нос и уши, расщелены губы и неба.

Задержка интеллектуального и моторного развития.

Судороги, частые инфекции, в т.ч. дыхательных и мочевыводящих путей, упорные расстройства пищеварения.

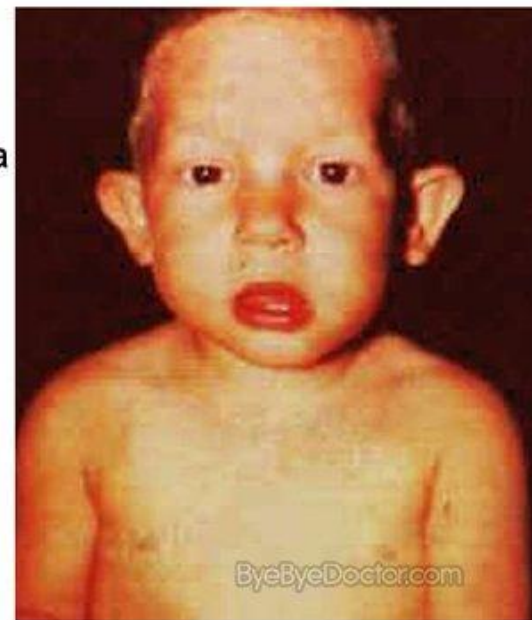
Патология сердечно-сосудистой системы: аномалии аорты, тетрада Фалло и др.

Диагностика:

анализ крови: лимфопения (Т-лимфоциты),

Ig A,M,G,E - норма, гипокальциемия

Прогноз: дети погибают до 6-7 лет от инфекций и опухолей



Иммунодефицит швейцарского типа = лимфоцитоз

- результат генетического блока на уровне лимфоидной стволовой клетки.
- Глубокое поражение клеточного и гуморального иммунитета.
- Тяжелые рецидивирующие инфекции бактериальной и вирусной природы,
- гипоплазия вилочковой железы, выраженный дефицит JgA < в меньшей степени JgE, JgG.
- Клинически: атаксия, умственная отсталость, системные эндокринные расстройства, рецидивирующие инфекции дыхательных путей.

Т-клеточный ИД швейцарского типа, или лимфоцитоз

- Коклюшеподобный кашель
 - Кореподобная сыпь
 - Поносы
 - Дистрофия
- Летальный исход – до 2-х лет!

Комбинированный ИД гуморального + клеточного звена

Алимфоцитарная агаммаглобулинемия

- Аутосомно-рецессивный или сцепленный с X-хромосомой рецессивный тип наследования
- Начало – после вакцинации БЦЖ
 - Бцж-иты вплоть до сепсиса; кореподобная сыпь, диарея, кандидоз; рецидивирующая кожная и респираторная инфекция;
 - Гипотрофия, отставание в росте; алопеция
 - Гипоплазия тимуса.
 - **Лаб. Тесты:** ↓↓ γ-глобулинов и IgG всех классов; лейкопения, анемия
 - ***Продолжительность жизни около 2 лет***

Синдром Вискота - Олдриджа

- Дефектный ген – в коротком плече X-хромосомы.
- В основе фенотипа – дефект цитоскелета гемопоэтических стволовых клеток
- Триада в раннем возрасте: 1. Рецидивирующая инфекция. 2. Экзема. 3 Геморрагический синдром (тромбоцитопения). *Характерно присоединение аутоиммунных процессов и лимфопролиiferативных опухолей*
- В крови: низкий титр изогемагглютининов; 80% тромбоцитов - $\phi < 2$ мкм
IgM ↓; IgA, IgE - ↑↑↑
Prognosis pessima!

Комбинированные иммунодефициты.

Синдром Вискотта-Олдрича

- Нарушение активации CD4, CD8 лимфоцитов
- Нарушение продукции иммуноглобулина М
- Недостаточная активация Т – лф, т.к. отсутствует гликозилтрансфераза.

Клиника:

- Характерна триада: экзема, тромбоцитопения, частые пиогенные инфекции
- Аутоиммунные заболевания
- Злокачественные новообразования
- Проявляется в 1, 5 месяца

Иммунограмма:

- Нарушение функциональной активности CD4, CD8 лимфоцитов
- Низкий уровень иммуноглобулинов М
- Уровень иммуноглобулинов G в норме

Лечение: пересадка костного мозга,
в/в иммуноглобулинотерапия

Синдром Вискотта-Олдрича



Атаксия-телеангиоэктазия Луи-Бар

- Аутосомно-рецессивный тип наследования.
- Клиника:
 - Прогрессирующая мозжечковая атаксия
 - Множественные телеангиоэктазии глаз, кожи, рта
 - Рецидивирующая инфекция респираторного тракта, синуситы
 - Гипоплазия тимуса; множественные стигмы
 - Склонность к онкозаболеваниям лимфоидной ткани
 - В крови: ↑ α -фетопротеин,
 - ↓ Т-лимфоцитов; ↓↓↓ IgA, G, M.

Prognosis pessima!

Рис. 1. Пациентка М., с диагностированным синдромом Луи-Бар



На нижних конечностях визуализируются бляшки округлых, овальных очертаний.

- 1% от общего количества перв.ИД
- Генетические дефекты описаны для всех компонентов комплемента
- С1q -иммунокомплексная патология
- С3 - пиогенные инфекции
- С5-рецидивирующая гонококковая инф.

Дефицит системы комплемента

Принципы лечения первичных ИДС

- Заместительная терапия
- Трансплантация
- костного мозга; печени или
- тимуса эмбриона;
- блока «тимус-грудина» при синдроме Ди-Джоржи
- Витаминотерапия
- Лечение инфекций
- ***При некоторых формах ПИД заместительная терапия иммуноглобулинами и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток обеспечивают полное выздоровление 90–95% пациентов.***



Вторичные иммунодефициты (ВИД).

- Нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и, как принято считать, не являются результатом какого-то генетического дефекта.
- Три формы:
 - Приобретенная,
 - Индуцированная
 - Спонтанная.

Хронические, рецидивирующие, инфекционно-воспалительные процессы бронхолегочного аппарата и околоносовых придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами и часто с наличием множественной устойчивости к антибиотикам.

Вторичные ИДС

- Алиментарная недостаточность, гиповитаминозы, ожоги > 30% поверхности, уремия
- Медленная вирусная инфекция (цитомегаловирус, Эпштейн-Бар, Herpes Simplex, Varicella-Zoster)
- Потеря Igg при нефротическом синдроме, экссудативной энтеропатии, болезни Крона
- Недостаточный синтез Igg (гипотрофия, паразитозы, гепатит, частые вирусные инфекции)
- Блокада Т- лимфоцитарного роста или его взаимодействия с В-лимфоцитами (ВИЧ. Лейкозы, опухоли, цитостатики, ксенобиотики)

Принципы лечения вторичных ИДС

- Режим, диета, закаливание, физкультура
- Фитотерапия
- Витаминные комплексы
- Биогенные стимуляторы
- Растительные адаптогены
- Фармакологические иммунокорректоры
 - *микробного, тимического, костномозгового происхождения
 - * цитокины и их синтетические аналоги
 - *синтетические индукторы интерферона
 - * другие группы

Препараты для лечения ВИД

Иммуномодуляторы (лизоцим, интерфероны), которые убивают **вирусы**, улучшают выработку иммуноглобулинов, синтез антител, активность макрофагов и Т-клеток. Герпетическая инфекция, гепатиты, ВИЧ, менингоэнцефалит - показания к применению.

Местные препараты интерферона и виферона применяются при поражении слизистых и для профилактики инфекций (смазывания носа, капли в глаза).

Интерлейкины для стимуляции Т- и В-клеточного **иммунитета** и клеток натуральных киллеров прописывают после операций, при острых и хронических инфекциях, раке, хламидиозе.

Индукторы интерферонов (дибазол, амиксин) стимулируют выработку **иммунных клеток**, а также иммуноглобулинов при тяжелых вирусных инфекциях, кандидозе, инфекционных поражениях нервной системы

Препараты для лечения ВИД

Метаболические препараты (пентоксил) для роста числа лейкоцитов и активности фагоцитов, а также синтеза интерферонов на фоне хронических бактериальных инфекций, ожогов и лучевой болезни.

Иммунокорректоры (ехинацея) при острых и хронических инфекциях.

Дрожжевые РНК нужны при кожных инфекциях, ожогах, гнойных воспалениях, в послеоперационном периоде.

Стимуляторы Т-клеточного иммунитета (гормоны тимуса, иммунорегуляторный пептид) при острых и хронических **вирусных инфекциях**.

Иммуноглобулины или заместительная терапия при тяжело протекающих инфекциях и **дефиците** иммуноглобулинов.

ВИЧ - инфекция

— динамически развивающийся инфекционный процесс с прогрессивно нарастающим иммунодефицитом, конечная стадия которого - СПИД



СОДЕРЖАНИЕ

- Причины перинатального инфицирования
- Порядок обследования на ВИЧ у детей и подростков
- Диспансерное наблюдение

По данным UNICEF в мире

- Около **1.000** младенцев ежедневно инфицируется ВИЧ в течение беременности, родов или грудного вскармливания
- Около **1,4** млн. беременных ВИЧ-инфицированных женщин живет в странах среднего и низкого социального уровня и только **26%** обследуется на ВИЧ-инфекцию
- По оценочным данным **53%** беременных женщин в этих странах получают антиретровирусную профилактику/лечение

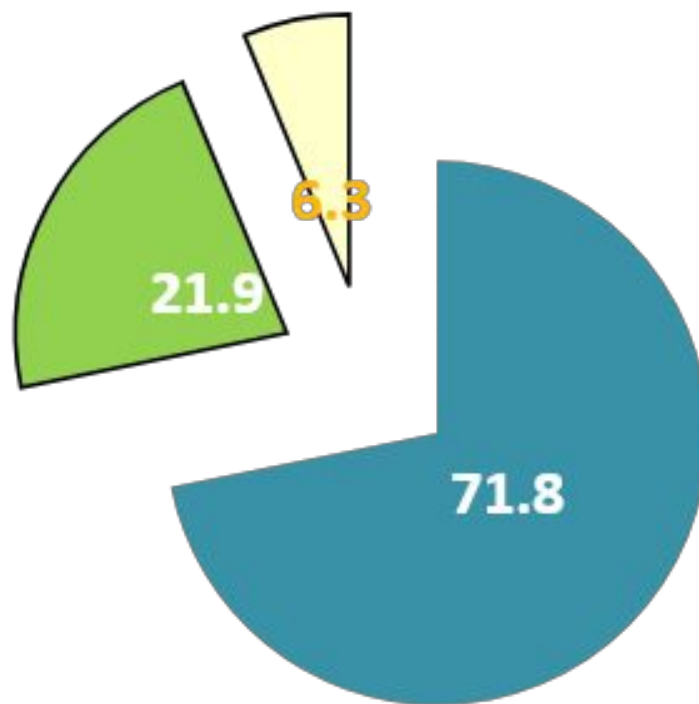
ВИЧ-инфекция у женщин по данным Санкт-Петербургского центра СПИД

Увеличение гетеросексуального компонента в передаче ВИЧ ведет к росту числа беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин

В Санкт-Петербурге женщины в структуре ВИЧ составляют **39,5%**.

ВИЧ-инфекция обнаруживается у **0,9%** беременных (в среднем 1 из 111 беременных уже является ВИЧ-инфицированной)

Распределение ВИЧ-инфицированных детей Санкт-Петербурга по возрасту (n=351), 2017 г., %



- 0-7 лет
- 8-14 лет
- 15-17 лет

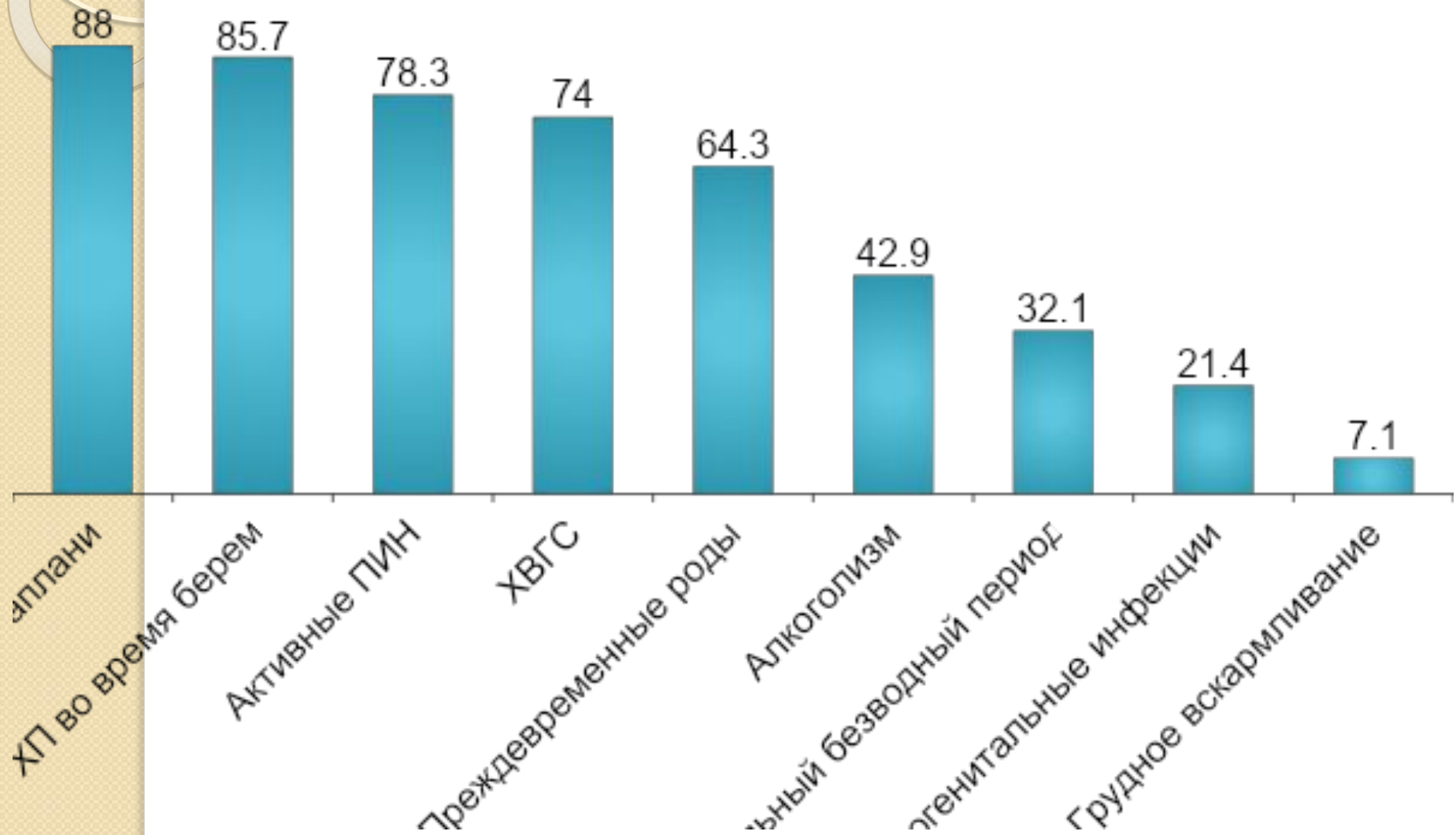
Распределение ВИЧ-инфицированных детей Санкт-Петербурга по путям передачи (n=351), 2017 г., %

- дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией
- подростки с ВИЧ-инфекцией (половой и парентеральный пути)



Частота перинатальной передачи ВИЧ в СПб. снизилась до 1,2%

Основные причины перинатального инфицирования детей (по данным Санкт-Петербургского Центра СПИД)



Особенности детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией

- Антенатальный контакт с противовирусными препаратами
- Особенности лабораторной диагностики
- Возрастная специфика показателей иммунной системы
- Фармакокинетика лекарственных препаратов, меняющаяся в растущем организме
- Трудности интерпретации клинических проявлений и вирусологических параметров при ВИЧ-инфекции в организме при незрелой иммунной системе
- Специфические показания к проведению противовирусной терапии

Порядок обследования ребенка на ВИЧ (Национальные клинические рекомендации, 2016)

- Метод выявления ДНК ВИЧ предпочтительный
- Исследование проводится в возрасте 14-21 день, через 2-4 недели после окончания профилактического курса АРВТ и в возрасте 4-6 месяцев
- При высоком риске заражения – в первые 48 часов
- Если в 14-21 день результат положительный, обследовать методом определения РНК ВИЧ и перейти на ВААРТ

Показания – ВИЧ-инфекция у матери, обнаружение у матери антител к ВИЧ

результатов обследования на НК ВИЧ методом ПЦР- диагностики

Положительный результат



наличия ВИЧ-инфекции
при положительных результатах

При получении лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции ребенок подлежит клинико-лабораторному обследованию для установления деталей диагноза у врача-инфекциониста.



отсутствия ВИЧ-инфекции
при отрицательных результатах

При наличии лабораторных доказательств отсутствия ВИЧ-инфекции ребенок, тем не менее, подлежит дальнейшему диспансерному наблюдению до прекращения циркулирования материнских антител в его крови (отрицательный результат ИФА теста)

При получении лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции (исследование НК ВИЧ)

Определяется:

- клиническая стадия (КС)
- иммунная категория (ИК)
- сопутствующие заболевания и состояния
- решения вопроса о начале антиретровирусной терапии (АРВТ)

У детей с перинатальным контактом по ВИЧ, находящихся на искусственном вскармливании с рождения, циркуляция материнских антител может продолжаться до 24-месячного возраста

Для таких детей рекомендуется провести дополнительное обследование на ДНК/РНК ВИЧ в возрасте 18-24 месяцев

Диагностика ВИЧ:


- в возрасте старше 18 месяцев, рожденные ВИЧ-положительными женщинами, но ранее не обследованные на ВИЧ-инфекцию
- любого возраста без перинатального контакта по ВИЧ

По сведениям Федерального научно-методического центра СПИД, 90% ВИЧ-инфицированных детей (в возрасте от 0 до 15 лет) – это дети, рожденные ВИЧ-положительными женщинами. Оставшиеся 10% были инфицированы парентеральным путем – во время переливания крови, медицинских инвазивных процедур, употребления наркотиков или половым путем.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей этих категорий проводится так же, как и у

На основании результатов обследований на **антитела к ВИЧ** методом ИФА с подтверждением в иммунном блоте (Вестерн блоте), в соответствии с российскими

При получении лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции



Ребенок подлежит дальнейшему клинико-лабораторному обследованию у врача-инфекциониста для детальной диагностики ВИЧ-инфекции (определение иммунной категории, уровня вирусной нагрузки, клинической стадии заболевания) и решения вопроса о начале ВААРТ

Диспансерное наблюдение
ВИЧ-инфицированного ребенка
осуществляется:

**Участковым
врачом-
педиатром**



**Педиатром
–
специалистом
Центра СПИД**

Наблюдение ВИЧ-инфицированного ребенка врачом-педиатром и врачами-специалистами осуществляется на общих основаниях в сроки, определяемые планом диспансерного наблюдения в соответствии с возрастом ребенка.

По результатам клинического обследования определяются:

- клиническая стадия ВИЧ-инфекции
- ВИЧ-связанные и сопутствующие заболевания.

Для
определения
стадии
заболевания
врач учитывает:

- Наличие клинических проявлений ВИЧ-инфекции
- Лабораторные показатели
- Показатели физического развития ребенка
- Показатели психомоторного развития ребенка

Российская классификация ВИЧ-инфекции, 2006 г.

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - а) бессимптомная
 - б) острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний
 - в) острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями
3. Субклиническая стадия
4. Стадия вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В)
5. Терминальная стадия

Для
определения
стадии
заболевания
врач учитывает:

Наличие клинических проявлений
ВИЧ-инфекции

К клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции относят наличие определенных инфекционных и паразитарных заболеваний, а также злокачественных новообразований, характерных для сниженного иммунитета.

Такие заболевания называют **вторичными** или **оппортунистическими** (от англ. «opportunism» – шанс, возможность). Возбудители таких заболеваний могут встречаться в организме у людей, однако здоровый иммунитет

Клинические симптомы, состояния и заболевания у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами

Специфичность для ВИЧ-инфекции	Симптомы/состояния/заболевания
<p>Часто наблюдаются как у инфицированных ВИЧ, так и у не инфицированных ВИЧ детей</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Хронический рецидивирующий отит • Хроническая рецидивирующая диарея • Нарушение физического развития (замедление роста, потеря или нарушение прибавки массы тела)
<p>Часто наблюдаются у инфицированных ВИЧ, реже – у не инфицированных ВИЧ детей</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции • Рецидивирующий стоматит • Хронический сиалоаденит • Персистирующая генерализованная лимфаденопатия • Гепатомегалия, спленомегалия • Хроническая рецидивирующая гипертермия • Неврологические нарушения • Герпес-зостер-вирусная инфекция, локализованное поражение • Персистирующий генерализованный дерматит
<p>Специфичны для ВИЧ-инфицированных детей</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Пневмоцистная пневмония • Кандидоз пищевода • Герпес-зостер-вирусная инфекция с поражением нескольких дерматомов • Саркома Капоши (дети старшего возраста)

Частота заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей

- Поражение нервной системы – **50-90%**
- Туберкулез – **14-65%**
- Герпес-зостер – **10-70%**
- Гепатит С – **5-22%**
- Онкопатология – **2-5%**
- Анемия – **80-94%**
- Нейтропения – **34-65%**
- Тромбоцитопения – **20-30%**

Частота заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей при СПИДе

- Поражение нервной системы – **80-90%**
- Поражения кожи различной этиологии (грибковая, вирусная, бактериальная) – **90-95%**
- Пневмоцистная пневмония – **33%**
- Токсоплазмоз головного мозга – **10-50%**
- Цитомегаловирусная инфекция – **10-20%**

Основные клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей Санкт- Петербурга, 2015 г.

- Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия – **61,1%**
- Дерматит – **43,2%**
- Анемия – **38,9%**
- Гепатомегалия – **38,8%**
- Рецидивирующие ОРВИ – **34,2%**
- Гипотрофия – **29,8%**
- Кандидоз кожи и слизистых – **25,9%**
- Спленомегалия – **24,9%**
- Тромбоцитопения – **22,7%**
- Задержка нервно-психического развития – **20,2%**

Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции находится в обратной зависимости от возраста ребенка.

Без терапии к 12 месяцам жизни примерно у 50% детей наблюдается иммунодефицит средней тяжести, а у 20% - тяжелый иммунодефицит

(Dunn D., 2003; Зайхнер С., Рид Д., 2005)

В 75-90% СПИД возникает к 8-ми годам жизни у ВИЧ-инфицированных детей, не получающих ВААРТ

(Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Фомин Ю.А., 2006)

Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции

Косвенные признаки прогрессирующей ВИЧ-инфекции:

- **Генерализованное увеличение лимфатических узлов**
- **Увеличение печени и селезенки**
- **Энцефалопатия поражение нервной системы**
- **Синдром истощения (вастинг-синдром)**
является диагностическим критерием перехода в стадию СПИДа и подразумевает наличие: потери более 10% массы тела
- **Повышение температуры тела**
постоянного или интермиттирующего характера на протяжении

Показатели,
позволяющие
прогнозировать течение
ВИЧ-инфекции

«Вирусная нагрузка»
количество копий РНК
ВИЧ в 1 мл плазмы,
определяемое
молекулярным
методом

«Иммунный статус»
процентное
содержание и
абсолютное количество
CD4-Т-лимфоцитов

Классификация нарушений иммунореактивности у детей с ВИЧ-инфекцией (2016)

Иммунная категория	Содержание CD4-лимфоцитов в зависимости от возраста			
	< 12 месяцев	≥ 1 года < 3 лет	≥ 3лет < 5 лет	≥ 5 лет
	% CD4		Абс. количество в мкл или% CD4	
Отсутствие иммунодефицита	>35	>30	>25	> 500
Умеренный иммунодефицит	30-35	25-30	20-25	350-499
Выраженный иммунодефицит	25-29	20-24	15-19	200-349
Тяжелый иммунодефицит	<25	< 20	< 15	< 200 или < 15

Лабораторная диагностика

- Гематологические показатели
- Биохимические показатели крови (исследование уровней общего белка, альбумина, глобулиновых фракций, общего билирубина, глюкозы, аспартат – трансаминазы, аланин – трансаминазы, креатинина, мочевины)
- Общий анализ мочи
- Направленные на выявление вторичных заболеваний (клинические, лабораторные, инструментальные)

Частота наблюдения в Центре СПИД ребенка с ВИЧ-инфекцией, **не получающего АРВТ**, определяется характером клинических и лабораторных показателей:

При отсутствии
клинических проявлений
ВИЧ-инфекции (*стадия 3 по
Российской
классификации ВИЧ-инфекции
2006г*)

и

При отсутствии
иммунных нарушений
(*ИК 1*)

Обследование
ребенка
осуществляется
**не реже
1 раза в 6
месяцев**

Частота наблюдения в Центре СПИД ребенка с ВИЧ-инфекцией, **не получающего АРВТ**, определяется характером клинических и лабораторных показателей:

Дети первых двух лет
жизни

Наблюдение и
обследование
не реже
1 раза в 3 месяца

Стандартом лечения сегодня является

ВААРТ

**высокоактивная антиретровирусная
терапия** – комбинация из 3-х и более АРВ
препаратов

Главная задача АРВТ у детей на современном этапе – сохранение здоровья для полной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни

Основными задачами при проведении АРВТ у детей являются:

- Достижение и длительное поддержание клинической иммунологической и вирусологической эффективности АРВТ
- Длительная безопасность АРВТ (минимизация побочных действий АРВП)
- Хорошая переносимость АРВП
- Формирование и сохранение высокой приверженности лечению

Основной механизм достижения этих целей

Показания к применению Антиретровирусной терапии и подготовка к АРВТ

Принятие решения о начале АРВТ должно основываться:

- на оценке возраста
- клинических проявлений ВИЧ-инфекции у ребенка
- содержания CD4-Т-лимфоцитов в периферической крови, результатах исследования уровня РНК ВИЧ в плазме (вирусная нагрузка)

Перед началом лечения необходимо оценить

- Стадию заболевания и риск его прогрессирования, включая выявление вторичных заболеваний
- Доступность необходимых для ребенка лекарственных форм АРВП
- Сложность лекарственного режима и возможные побочные действия АРВП
- Влияние выборов препаратов стартовой схемы на перспективы лечения в дальнейшем

Спасибо за внимание

