

# Первичные иммунодефициты у взрослых: проблемы диагностики и лечения

Профессор Э. А. Доценко

Белорусский государственный медицинский  
университет



# **Иммунитет есть совокупность биологических явлений и процессов, направленных на сохранение постоянства внутренней среды организма от генетически чуждой информации**

- Одним из основных источников такой чужеродной информации являются бактерии, простейшие, вирусы, паразиты. Защита организма от инфекционных заболеваний является основным предназначением иммунной системы.
- Другим источником чужеродной информации служат собственные клетки организма, генетический аппарат которых изменился в результате тех или иных воздействий (например, мутация, радиация).
- Третий источник чужеродной информации – ятрогенные манипуляции – например, трансплантация органов и тканей.



# Что же такое иммунодефицит?

**Состояние, при котором иммунная система неспособна выполнять свои нормальные функции, а именно – эффективно элиминировать чужеродные агенты, такие как бактерии, вирусы и грибы**



# Клинические ключи к диагностике иммунодефицита

## 2. Основные клинические признаки

- 2.1. Частые простудные заболевания (более 4 раз в год для взрослых и более 6 раз у детей)
- 2.2. Рецидивирующий герпес, 4-6 обострений в году
- 2.3. Заболевания отитом, не менее 2-4 обострений в течение одного года для взрослых и 6 – 8 для детей
- 2.4. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 2-4 обострений в течение одного года для взрослых и не менее 4 – 6 раз в течение одного года у детей)
- 2.5. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев или более)
- 2.6. Более двух подтвержденных пневмоний в течение 1 года
- 2.7. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- 2.8. Глубокие микозы
- 2.9. Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис в течение 1 года
- 2.10. Особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний: затяжное, вялое, хроническое, часто рецидивирующее, неустойчивые ремиссии, склонность к осложнениям и генерализации
- 2.11. Рефрактерность к традиционному лечению, необычные возбудители (условно-патогенная флора, оппортунистические инфекции, персистенция вирусов, внутриклеточных бактерий)
- 2.12. Изменения в общем анализе крови (абсолютная нейтропения, абсолютная лимфопения), биохимическом анализе крови (гипогамаглобулинемия)



# Заболевания, при которых повышен риск инфекции

Причина	Заболевание, состояние
Нарушения кровообращения	Серповидноклеточная анемия, сахарный диабет, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен ног, лимфангиэктазия, перикардит
Обструктивные нарушения	Обструкция мочеточника или мочеиспускательного канала, бронхиальная астма, аллергический ринит, нарушение проходимости слуховой трубы, муковисцидоз
Нарушение целостности кожи и слизистых	Зудящие дерматиты, ожоги, открытые переломы черепа, щитовидно-язычная киста или свищ шеи, первичная цилиарная дискинезия
Инородные тела	Ликворотводящий шунт, центральный венозный катетер, протезированный клапан сердца, мочевого катетер, инородное тело в дыхательных путях
Нарушение нормальной микрофлоры	Антимикробная терапии, хроническая инфекция, вызванная микроорганизмами, устойчивыми к антимикробным средствам, частое реинфицирование, например через загрязненную воду или при контакте с инфекционными больными

E. R. Stiehm. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: E. R. Stiehm (ed.), Immunologic Disorders in Infants and Children (2nd ed.). Philadelphia: W. B. Saunders, 1989

## **Диагноз иммунодефицита подразумевает исключение иных причин, способствующих развитию инфекционного процесса**

Например:

Рецидив инфекционного процесса в одном и том же месте – против иммунодефицита

Рецидивирующий менингит – исключить патологию ЛОР-органов

Частые пневмонии – структурные нарушения органов дыхания



# Клинический алгоритм диагностики и лечения иммунодефицитов

## I. НАЛИЧИЕ ИММУНОДЕФИЦИТА

1. Имеется
2. Отсутствует

## II. УРОВЕНЬ ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕФЕКТА.

1. Первичные (генетически детерминированные)
2. Вторичные (вследствие каких-либо заболеваний)

## III. ЗАИНТЕРЕСОВАННОЕ ЗВЕНО ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. Недостаточность гуморального иммунитета
2. Недостаточность клеточного иммунитета
3. Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета
4. Недостаточность фагоцитов
5. Недостаточность комплемента

## IV. КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ

1. "Большие" иммунодефициты
2. "Малые" иммунодефициты
3. Сомнительные (похожие на) иммунодефициты

## V. ПОТРЕБНОСТЬ В ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

1. Применение иммуномодуляторов приносит существенную пользу
2. Применение иммуномодуляторов не приносит существенной пользы

# Классификация иммунодефицитов

УРОВЕНЬ ЛОКАЛИЗАЦИИ ДЕФЕКТА	ЗАИНТЕРЕСОВАННОЕ ЗВЕНО ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Первичные (генетически детерминированные)</li><li>2. Вторичные (вследствие каких-либо заболеваний)</li><li>3. <b>Первичные иммунодефициты, выявленные у взрослых</b></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Недостаточность гуморального иммунитета</li><li>2. <b>Недостаточность клеточного иммунитета</b></li><li>3. Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета</li><li>4. Недостаточность фагоцитов</li><li>5. Недостаточность комплемента</li></ol>



# Что лежит в основе иммунодефицита

Первичные (генетически детерминированные)	Вторичные (вследствие каких-либо заболеваний)
<p>Нарушение активности или отсутствие ферментов</p> <p>Отсутствие популяции иммунных клеток</p> <p>Ослабление функциональной активности иммунных клеток</p> <p>Врожденные/приобретенные</p>	<p>Злокачественные новообразования</p> <p>Инфекции</p> <p>Нарушения питания</p> <p>Лечение иммунодепрессантами</p> <p>Всегда приобретенные</p>



# Что страдает при иммунодефицитах

Вид иммунитета	Клетки	Функция
Гуморальный	В-лимфоциты	Производство иммуноглобулинов – антител, которые обеспечивают антибактериальный и противовирусный иммунитет. Участие в воспалении.
Клеточный	Т-лимфоциты ЕК-клетки	Производство цитотоксинов. Обеспечение противовирусного, противоопухолевого иммунитета, отторжение трансплантата. Участие в воспалении. Разрушение инфицированных вирусами и внутриклеточными бактериями клеток, клеток опухолей которые лишены нормальных антигенных маркеров.
Неспецифический	Макрофаги Гранулоциты Тромбоциты Комплемент	Распознают антиген и представляют его лимфоидным клеткам. Фагоцитируют внеклеточные бактерии. Фагоцитируют бактерии. Противопаразитарный иммунитет. Фагоцитоз бактерий и вирусов. Участие в воспалении, лизисе клеток и бактерий.



# Классификация первичных иммунодефицитов

- В соответствии с классификацией ВОЗ (IUIS, International Union of Immunological Societies, affiliated to World Health Organisation) выделяют 6 групп:
  1. Дефицит антител;
  2. Комбинированные иммунодефициты;
  3. Иммунодефициты, связанные большими наследственными дефектами;
  4. Дефекты системы фагоцитоза;
  5. Дефекты системы комплемента;
  6. Другие хорошо изученные иммунодефициты



# Нарушение звеньев иммунитета при первичных иммунодефицитах

**Нарушения клеточного иммунитета:** (иммунодефициты, связанные большими наследственными дефектами) синдром Ди Джорджи (возникает при гипо- и аплазии вилочковой железы и паращитовидных желез), синдром Незелофа (лимфоцитарная дисгенезия – количественная и качественная недостаточность Т-системы в результате атрофии тимуса и лимфатических узлов).

**Нарушения гуморального иммунитета:** болезнь Брутона (первичная агаммаглобулинемия, возникает при дефекте созревания предшественников В-клеток в В-лимфоциты; общий переменный иммунодефицит (гетерогенная группа ИДС, развитие которых связано с нарушением способности В-лимфоцитов трансформироваться в плазмочиты на фоне антигенной стимуляции); селективный дефицит иммуноглобулинов (селективное нарушение синтеза IgG, IgA); дефицит субклассов IgG.

**Комбинированные иммунодефициты:** синдром Луи-Бар (синдром атаксии-телеангиэктазии, обусловлен дефектом созревания, снижением функции Т-лимфоцитов, уменьшением их числа в крови, дефицитом иммуноглобулинов; синдром Вискотта-Олдрича (дефицит периферических Т-лимфоцитов, нарушение их структуры и физико-химических свойств мембран, уменьшение клеточного иммунитета)

**Недостаточность системы комплемента:** врожденный дефицит С1-компонента (невозможна активация системы комплемента по классическому пути, повторные тяжелые гнойные процессы); дефицит ингибитора С3б (постоянная активация комплемента С3, в результате чего содержание его в крови уменьшается, из-за дефицита С3 нарушаются процессы фагоцитоза и лизиса бактерий)

# Частота первичных иммунодефицитов

Нарушения иммунитета	У детей	У взрослых
<b>Недостаточность гуморального иммунитета</b>	53-84	<b>90-95%</b>
<b>Недостаточность клеточного иммунитета</b>		?
<b>Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета</b>	7-44	?
<b>Недостаточность фагоцитов</b>	3-28	1% (?)
<b>Недостаточность комплемента</b>	2-21	1% (?)



# Механизмы компенсации

- Многоуровневый характер иммунной системы
- Многократное дублирование отдельных иммунных реакций
- Успешное лечение первичных иммунодефицитов в детском возрасте



# Причины вторичных иммунодефицитов

## Проявление первичных иммунодефицитов

Возраст	Дети	Взрослые
До 4-х лет	Транзиторная агаммаглобулиемия новорожденных Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой Гипер-IgM-синдром	
4-15 лет	Варибельные иммунодефициты Гипер-IgM-синдром Селективные иммунодефициты (IgA, различные подклассы IgG)	
16-60		Варибельные иммунодефициты Селективные иммунодефициты (IgA, различные подклассы IgG) Дефицит антител вследствие наличия тимомы

Диагностика возможна в более позднем возрасте

# Иммунодефициты с преимущественным поражением гуморального звена

## Варианты

Агаммаглобулинемия с отсутствием В-лимфоцитов (болезнь Брутона, дефицит тяжелых  $\mu$ -цепей и др.)

Гипогаμμαглобулинемия с низким\нормальным числом В-лимфоцитов (общий вариабельный иммунодефицит, дефицит молекул CD19 и др.)

Нарушение переключения синтеза классов иммуноглобулинов

Селективный дефицит IgA

Дефицит изотипов или легких цепей иммуноглобулинов

Дефицит специфических антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов



# Общий переменный иммунодефицит

- **Причины:** распространенность у детей – 1:25000-66000, у взрослых – неизвестна; у большинства диагностируется лишь в возрасте 20-40 лет; примерно у 20% пациентов симптомы заболевания возникают до 16-летнего возраста; этиология точно неизвестна - предполагают воздействие внешних факторов (вирусы), дефект генов, кодирующих молекулы ГКС, ФНО- $\alpha$ ; гетерогенно по клиническим проявлениям; уровень иммуноглобулинов варьирует, IgG может быть на нижней границе нормы, IgM может быть нормальным; уровень В-лимфоцитов может быть нормальным (отличие болезни Брутона); уровень CD4-лимфоцитов снижен; выделяют 3 группы больных в зависимости от ответа В-лимфоцитов на (ИЛ-2+IgM) *in vitro*
  - А. Тяжелое течение, антитела не синтезируются;
  - В. Продуцируются только IgM
  - С. Легкое течение, продуцируются оба класса иммуноглобулинов

# Клинические особенности первичные иммунодефицитов с преимущественным поражением гуморального звена

- Хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (отиты, синуситы, бронхоэктазы и др.)
- Заболевания органов желудочно-кишечного тракта 2/3
- Артропатии – 12%
- Аутоимунные заболевания - 15% (аутоиммунные тиреоидиты, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения)
- Лимфоаденопатия и спленомегалия (высокий риск лимфом)
- Дефицит изотипов IgG1, IgG3 - участвуют в ответе на антигены белковой природы, IgG2 – участвует в ответе на антигены, имеющие в своем составе полисахаридный компонент (синуситы, отиты, пневмонии, вызванные *Str.pneumonia*, *H.influenzae*, *Neisseria meningitidis*)



## Диагноз, лечение

- Подозрение на общую переменную иммунную недостаточность (ОВИН) возникает при обследовании детей или взрослых с рецидивирующей инфекцией ЛОР-органов и бронхолегочного аппарата. Диагноз подтверждается низкими уровнями иммуноглобулинов, в том числе IgG, IgA и обычно IgM.
- Антибактериальная терапия в сочетании с заместительной терапией иммуноглобулинами.



# Селективный дефицит подклассов IgG

- IgG 1 (70%) - основной реактант при формировании антител против белковых антигенов вирусов и капсул бактерий, активирует систему комплемента, связывается с лимфоцитами через Fc-рецепторы, формирует аутоантитела
- IgG 2 (20%) - Отвечает за иммунный ответ на полисахаридные антигены пневмококков, стрептококков группы A и Haemophilis influenzae
- IgG 3 (7%) - антитела с высоким сродством к белковым антигенам самые сильные активаторы комплемента эффективно связываются с лимфоцитами через Fc-рецепторы формирует аутоантитела
- IgG 4 (3%) - реакция на хроническую антигенную стимуляцию
- иммунный ответ на аллергены даже после гипосенсибилизации
- блокирование IgE-зависимых реакций



# Селективный дефицит подклассов иммуноглобулинов

- **Причины:**
- Впервые описан в 1970г.; точная частота иммунодефицита неизвестна, но может достигать 20% в популяции (2004-2006); часто это лабораторная находка; причины неизвестны; может быть ассоциирован с ОВИН
- **Клинически:**
- Проявляться может в любом возрасте; рецидивирующие инфекции характерны для IgG2/IgG4; для изолированного дефицита IgG4 характерна бронхоэктатическая болезнь; астма, синуситы при дефиците IgG3; частота рецидивирующих инфекций при дефиците IgG4 – 40%, IgG2-28%, IgG3 – 17%, IgG1 – 14%
- **Лечение:**
- Лечение подлежат пациенты с клиническими симптомами; антибактериальная терапия с последующей заместительной терапией внутривенными иммуноглобулинами



# Дефицит специфического иммунного ответа при нормальном уровне иммуноглобулинов

- **Причины:** вероятно, что он встречается гораздо чаще, чем это предполагается; исторически, был выявлен как недостаточно эффективный ответ на полисахаридные антигены (Т-независимые) при нормальном уровне иммуноглобулинов и подклассов (например, при иммунизации против вируса гепатита В 5% не отвечают на стандартную 3-х кратную инъекцию, 1-2% не отвечают на 4-ю); иммунологические особенности: нормальный уровень иммуноглобулинов и подклассов, Т- и В-лимфоцитов, низкий уровень специфических антител, особенно против капсульных, плохой ответ на полисахаридные вакцины (пневмококковые)
- **Клиника:** Рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (*Haemophilus*, *Pneumococcus*, *Moraxella*)
- **Лечение:** не разработано; антибиотикотерапия + внутривенные иммуноглобулины



# Нарушение иммунного ответа на полисахаридные антигены

- **Причины:** Характеризуется рецидивирующими бактериальными инфекциями при нормальном ответе на белковые антигены, нормальном содержании иммуноглобулинов и их подклассов. Синдром идентифицирован в конце 1980-х у пациентов, иммунизированных полисахаридными вакцинами *H. influenzae* тип В. У некоторых имеет место дефицит IgG2; кроме того, синдром встречается при синдромах Вискотта-Олдрича, ДиДжорджи, кожнослизистом кандидозе, ВИЧ-инфекции и др.
- **Клиника:** чаще встречается у лиц мужского пола и в отдельных этнических группах; у части больных имеет место дефицит подклассов IgG и селективный дефицит IgA; имеют место рецидивирующие бактериальные инфекции – синуситы, отиты, бронхиты; несколько реже – пневмонии, сепсис, менингит; часто в сочетании с астмой; часто в анамнезе тонзиллэктомии, операции на внутреннем ухе.
- **Лечение:** большая часть больных хорошо отвечает на стандартное лечение; разовое применение внутривенных иммуноглобулинов; особые схемы вакцинации (бустерный эффект)



# Селективный дефицит IgA

- **Причины:**
- самый частый иммунодефицит (1:500), но самый незаметный; причины неизвестны; может быть ассоциирован с ОВИН, нарушением изотипического состава иммуноглобулинов (IgG2/IgG4); чаще ситуации, когда IgA синтезируется, но не экскретируется
- **Клинически:**
- Большинство случаев асимптоматичны; повышен риск развития аллергических заболеваний, в частности, пищевой аллергии; повышен риск развития системных заболеваний соединительной ткани (СКВ, РА), пернициозной анемии и некоторых других органоспецифичных аутоиммунных заболеваний; инфекционные осложнения присоединяются при наличии других дефектов гуморального иммунитета; возможны реакции при гемотрансфузии (выработка анти-IgA) (1:15млн.);
- **Лечение:**
- Симптоматическая терапия; исключить IgA-содержащие продукты крови; заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами.



# Гипер-IgM

- **Причины:** Возникает в результате Т-клеточного дефекта, но клинические проявления как при гуморальном иммунодефиците (характерно для Х типа); максимальный возраст проявления 15-16 лет, что характерно для аутосомальных типов
- **Клиника:** рецидивирующие инфекции, в том числе пневмоцистные пневмонии; нейтропения и тромбоцитопения; часты аутоимунные заболевания; выше риск криптоспородиальной инфекции билиарного тракта
- **Лечение:** антибиотики+внутривенные иммуноглобулины; прогноз без трансплантации костного мозга - неблагоприятный



# Гипер-IgE-синдром (синдром Джоба)

- **Причины:** частота неизвестна, механизмы вероятно связаны с нарушением функции Т- и В-лимфоцитов; в подростковом возрасте проявляется при аутосомно-рецессивном типе наследования
- **Клиника:** характерно развитие экземы, глубоких бактериальных инфекций (стафилококки и гемофильная палочка), глубокие микозы (кандидоз), развитие пневматоцеле как следствие стафилококковой инфекции, остеопения, лицо «льва»
- **Лечение:** внутривенные иммуноглобулины, циметидин (как иммунорегулятор),  $\gamma$ -интерферон (на малом количестве наблюдений)



# Комбинированные иммунодефициты

## Варианты

T(-)B(+) тяжелый комбинированный иммунодефицит

T(-)B(-) тяжелый комбинированный иммунодефицит

Синдром Омен

Дефицит ДНК лигазы IV типа

Дефицит молекул ГКС II класса

Дефицит молекул ГКС I класса

Дефицит CD4

Дефицит CD8



# Особенности клинических проявлений вторичных иммунодефицитов при недостаточности клеточного иммунитета

- Клинические проявления с первых недель/месяцев жизни
- Возбудителями инфекций чаще являются вирусы и грибы, реже – бактерии
- Хроническая диарея
- Инфекции дыхательных путей
- Лимфопения



## У взрослых

- Первичные комбинированные иммунодефициты и иммунодефициты по клеточному звену практически не встречаются



# Синдром Гуда (тимома с наличием иммунодефицита)

- **Причины:** редкий комбинированный В- и Т-клеточный первичный иммунодефицит у взрослых, для которого характерна гипогаммаглобулинемия и сниженное число (иногда - отсутствие) В-лимфоцитов; частота встречаемости гипогаммаглобулинемии при тимоме составляет 6-11 %, а синдром Гуда диагностируется в 7 % случаев у взрослых больных с первичными иммунодефицитами; манифестация между 30 и 40 или 40 и 50 годами жизни (средний возраст - 56 лет, средний возраст диагностирования тимомы и гипогаммаглобулинемии - 62 года); .



# Синдром Гуда (тимома с наличием иммунодефицита)

- **Клиника:** часто бессимптомно, тимома диагностируется случайно (при рентгенографии грудной клетки опухолевое образование в переднем средостении); иногда жалобы, связанные с давлением опухоли на близлежащие ткани - кашель, боли в грудной клетке, дисфагию, диспноэ, дисфонию; синдром верхней полой вены, синдром Горнера; клиника *myasthenia gravis*; необычное течение инфекций (рецидивирующие легочные инфекции, вызванные инкапсулированными микроорганизмами); картина инфекционных заболеваний идентична X-сцепленной агаммаглобулинемии и общему вариабельному иммунодефициту; в отличие от XLA и CVID, оппортунистические инфекции у этих пациентов **ассоциируются также с нарушениями клеточного иммунного ответа** (цитомегаловирусный колит и ретинит, кандидоз слизистых оболочек и кожи, инфекции, вызванные вирусом герпеса, пневмоцистные пневмонии; бактериальные инфекции мочевого тракта и кожных покровов; микоплазменный артрит; аутоиммунные заболевания - анемия, тромбоцитопения).



# Синдром Гуда (тимомма с наличием иммунодефицита)

- **Лечение:** оперативное лечение, постоянная заместительная терапия внутривенным введением иммуноглобулинов для предупреждения рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекций



# Недостаточность фагоцитарного звена

## Варианты

Тяжелая наследственная нейтропения

Циклическая нейтропения

Дефицит молекул адгезии (LAD)

Хроническая гранулематозная болезнь

Дефицит миелопероксидазы

Дефицит 6-ГДГ



# Особенности клинических проявлений при нарушении неспецифического иммунитета

- Длительно текущие и рецидивирующие инфекции
- Скудность клинических проявлений, несмотря на тяжесть поражения
- Низкая чувствительность к антибактериальной терапии
- Часто – стафилококки
- Поражения кожи и слизистых
- Лимфаденопатии со склонностью к нагноению



# Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)

- **Причины:** имеется дефект внутриклеточного бактериального киллинга (нарушено образование супероксида, кислородных радикалов и пероксида). В результате этого каталаза-негативные микроорганизмы уничтожаются нормально, а каталаза-позитивные (*Staphilococcus aureus*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Serratia*) – нет.
- **Клинически:** инфекции каталазо-положительными микроорганизмами (глубокие абсцессы, остеомиелит, гранулемы); абсцесс печени – часто первое проявление; воспалительные заболевания кишечника с синдромом мальабсорбции
- **Лечение:** антибактериальная терапия (ко-тримоксазол) в сочетании с антигрибковой, хирургическое лечение, низкодозовая (профилактика) и высокодозовая (лечение)  $\gamma$ -интерфероном



# Циклическая нейтропения

- **Причина:** Циклическое изменение количества нейтрофилов; цикл обычно 21 день
- **Клиника:** язвы около ротовой полости (на фоне снижения количества нейтрофилов); ухудшение самочувствия перед падением числа нейтрофилов; совпадение эпизодов инфекции с низким уровнем нейтрофилов (их количество может быть менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ )
- **Лечение:** Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (уменьшает степень падения числа нейтрофилов, но не отменяет его; уменьшает цикл до 14 дней); антибактериальная терапия (ко-тримоксазол).



# Патология системы комплемента

## Варианты

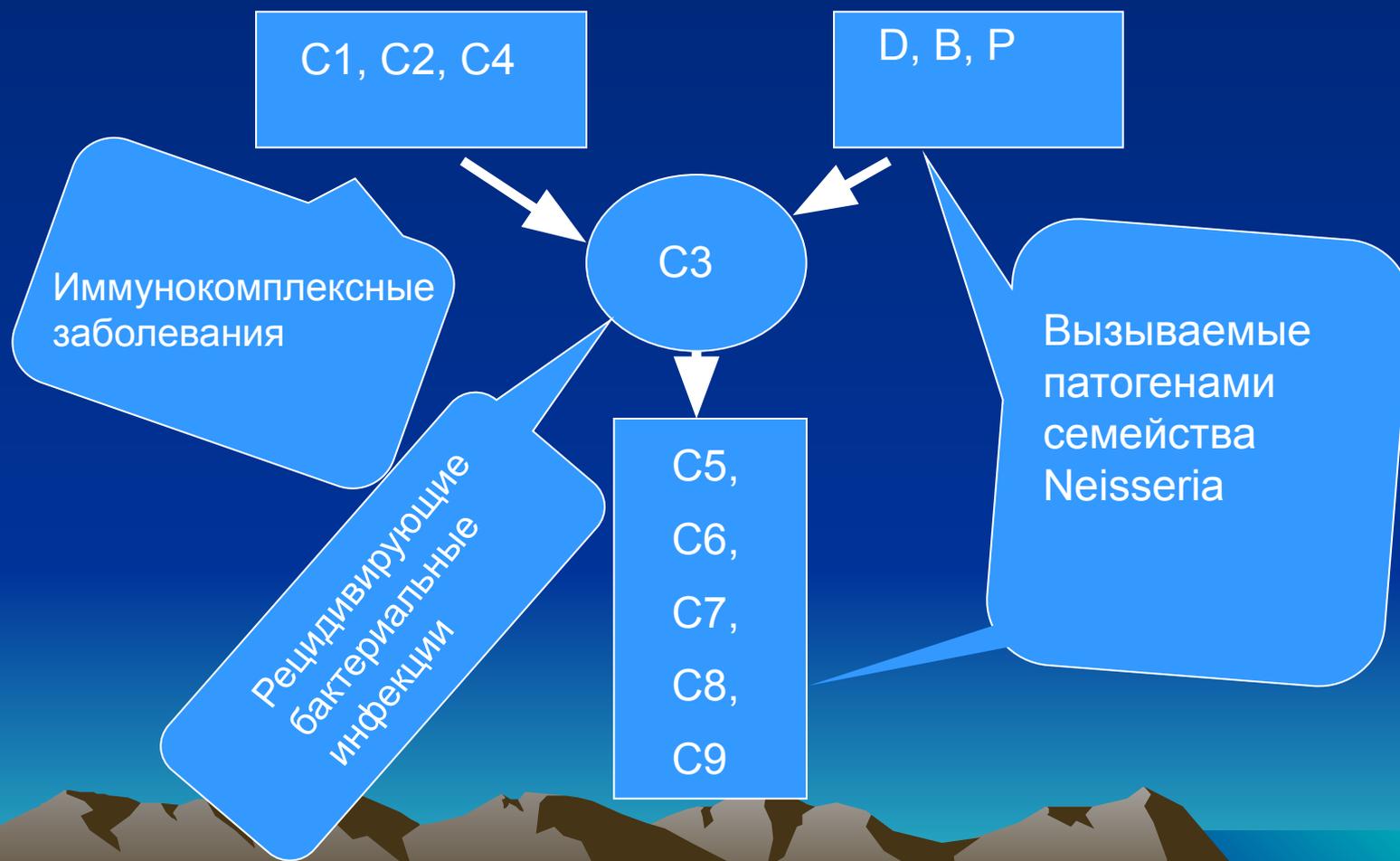
Дефицит классического пути активации комплемента (C1q, C1r, C1s, C4)

Дефицит лектинового пути активации комплемента

Дефицит C3-компонента комплемент

Дефицит регуляторных белков (дефицит ингибитора C1-компонента)

# Особенности клинических при нарушении в системе комплимента



# Наследственный ангионевротический отек

- **Причины:** аутосомно-доминантное тип, характеризующийся снижением активности ингибитора C1-эстеразы, что ведет к быстрой неконтролируемой активации, компонентов комплемента, брадикининового каскада, калликреиновой системы.
- **Клиника:** рецидивирующие отеки лица (губы, периорбитальная область), шеи, туловища, конечностей, слизистых оболочек верхних отделов дыхательных путей, желудочно-кишечного (приступообразная боль в животе) и уrogenитального трактов; дебют заболевания у 60% до 20 лет, реже – в среднем и пожилом возрасте; провоцирующими факторами являются травма и хирургическое вмешательство (даже стоматологические манипуляции); при отеке верхних дыхательных путей - дисфагия, дисфония, обструкция дыхательных путей (вплоть до асфиксии); . Клиника «острого живота» - боли, тошнота, рвота и диарея; зуд и крапивница нехарактерны; редко - менингеальные симптомы
- **Лечение:** в остром периоде - свежемороженая плазма (лучше очищенный ингибитор), антифибринолитики (транексамовая кислота 250-500 мг внутрь 3-4 раза) или аминокапроновая кислота.



# Иммуностимуляторы, применяемые для лечения первичных иммунодефицитов

**Иммуноглобулины:** иммуноглобулин человека нормальный для в/в введения, хумоглобин, интраглобин, пентаглобин, актогам

**Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы:** филграстим, нейпоген, лейкостим, миеластра, лейкомакс, граноцит, лейкоцитарный трансфер-фактор

## Интерфероны

**Природные интерфероны:** Интерферон лейкоцитарный человеческий (Лейкинферон, Локферон)<sup>(B,C)</sup>

**Рекомбинантные интерфероны:** Кипферон (Реаферон)<sup>(B,C)</sup> Интерферон альфа2 (Виферон)<sup>(B,C)</sup> Интерферон альфа-2а (Роферон)<sup>(A,B)</sup>, Интерферон альфа-2b (Альтевир, Интрон А)<sup>(A,B)</sup>, Интерферон бета-1а (Ребиф, Авонекс)<sup>(B)</sup>, Интерферон бета-1b (Бетаферон)<sup>(B)</sup>

**Интерлейкины** Интерлейкин1 $\beta$  (Беталейкин)<sup>(B,C)</sup>, Интерлейкин2 (Ронколейкин)<sup>(B,C)</sup>

**Бактериальные Лизаты микроорганизмов:** рибомунил, ИРС-19, имудон : бронхомунал, ВП-4(вакцина поликомпонентная), солкоуровак, рузам

**СПАСИБО**



# Клинико-анамнестические признаки иммунодефицита

- Частые простудные заболевания (более 4 раз в год)
- Рецидивирующий герпес (4-6 раз в год)
- Затяжное, вялое течение воспалительных заболеваний
- Хроническое и рецидивирующее течение инфекционных заболеваний (синуситы, отиты, пиодермия, пиелонефрит, бронхит и др.) чаще 2 раз в год
- Глубокие микозы
- Неполное выздоровление
- Неустойчивые ремиссии и частые обострения
- Склонность к осложнениям
- Рефрактерность к традиционному лечению
- Необычные возбудители (условно-патогенная флора, оппортунистические инфекции, персистенция вирусов, внутриклеточных бактерий)



# Ключи к диагностике ПЕРВИЧНОГО иммунодефицита

## 1. Возраст до 5 лет

### 2. Главные\*

- 2.1. Частые заболевания отитом (не менее 6 – 8 раз в течение одного года)
- 2.2. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 4 – 6 раз в течение одного года)
- 2.3. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев или более)
- 2.4. Более двух подтвержденных пневмоний в течение 1 года
- 2.5. Отставание грудного ребенка в росте и массе
- 2.6. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- 2.7. Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года
- 2.8. Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
- 2.9. Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис
- 2.10. В семье: наличие первичных иммунодефицитов, факты ранних смертей от тяжелых инфекций или наличие одного из вышеперечисленных симптомов

### 3. Дополнительные

- 3.1. Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*)
- 3.2. Диарея, продолжающаяся более 1 месяца не поддающаяся стандартной терапии, синдром нарушенного всасывания
- 3.3. Необычные реакции на живые, ослабленные вакцины.
- 3.4. Наличие врожденных аномалий развития
- 3.5. Аутоиммунные заболевания
- 3.6. Уменьшение лимфоузлов и миндалин
- 3.7. Гематологические нарушения: апластическая или гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения.
- 3.8. Поражение кожи: сыпь, себорейный дерматит, пиодермия, алоpecia, зудящие дерматиты, телеангиэктазии

\* В соответствии с критериями International Patient Organization for Primary Immunodeficiency (если у ребенка 2 и более признака – вероятность первичного иммунодефицита чрезвычайно высока).

# Ключи к диагностике ВТОРИЧНОГО иммунодефицита

## 1. В анамнезе

- 1.1. Вирусные инфекции (HIV, EBV, CMV, вирусы краснухи, энтеровирусы (эховирусы, коксакивирусы), кори, гриппа);
- 1.2. Острая (септицемия) и хроническая (туберкулез, лейшманиоз) бактериальная инфекция;
- 1.3. Злокачественные новообразования;
- 1.4. Плазмоцитарные опухоли (миелома, плазмацитома, макроглобулинемия Вальденстрема);
- 1.5. Лимфомы, лейкомии (Ходжкинские и не-Ходжкинские лимфомы, хроническая и острая лейкомия);
- 1.6. Предельный возраст (незрелый или старый);
- 1.7. Гемотрансфузия;
- 1.8. Лекарства и биологические препараты;
- 1.9. Физические воздействия;
- 1.10. Питание;
- 1.11. Хронические заболевания почек;
- 1.12. Заболевания желудочно-кишечного тракта (энтеропатии с потерей белка);
- 1.13. Метаболические нарушения (сахарный диабет, гликогеноза);
- 1.14. Интоксикации;
- 1.15. Спленэктомия и аспления;
- 1.16. Ожоговая болезнь;
- 1.17. Мышечная дистрофия



# Ключи к диагностике **ВТОРИЧНОГО** иммунодефицита

## 2. Главные клинические признаки

- 2.1. Частые простудные заболевания (более 4 раз в год для взрослых и более 6 раз у детей)
- 2.2. Рецидивирующий герпес, 4-6 обострений в году
- 2.3. Заболевания отитом, не менее 2-4 обострений в течение одного года для взрослых и 6 – 8 для детей
- 2.4. Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 2-4 обострений в течение одного года для взрослых и не менее 4 – 6 раз в течение одного года у детей)
- 2.5. Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев или более)
- 2.6. Более двух подтвержденных пневмоний в течение 1 года
- 2.7. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- 2.8. Глубокие микозы**
- 2.9. Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис в течение 1 года
- 2.10. Особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний: затяжное, вялое, хроническое, часто рецидивирующее, неустойчивые ремиссии, склонность к осложнениям и генерализации**
- 2.11. Рефрактерность к традиционному лечению, необычные возбудители (условно-патогенная флора, оппортунистические инфекции, персистенция вирусов, внутриклеточных бактерий)**
- 2.12. Изменения в общем анализе крови (абсолютная нейтропения, абсолютная лимфопения), биохимическом анализе крови (гипогаммаглобулинемия)**



# Ключи к диагностике **ВТОРИЧНОГО** иммунодефицита

## 2. Частые

- Поражение кожи: сыпь, себорейный дерматит, пиодермия, алопеция, зудящие дерматиты, телеангиэктазии
- Диарея, продолжающаяся более 1 месяца не поддающаяся стандартной терапии, синдром нарушенного всасывания
- Аутоиммунные заболевания
- Уменьшение лимфоузлов и миндалин
- Гематологические нарушения: апластическая или гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

## 3. Редкие (неспецифические)

- Похудание, лихорадка
- Хронический конъюнктивит
- Увеличение лимфоузлов
- Гепатоспленомегалия
- Артралгия, артрит
- Хронический энцефалит
- Рецидивирующий менингит
- Осложнения вакцинации
- Бронхоэктазы
- Хронический стоматит, пародонтит

