

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №2**

Бочарова Ксения Александровна

**Основы клинической иммунологии: первичные иммуно-
дефицитные состояния в практике врача**

**Учебно-методическое пособие для студентов высших медицинских
учебных заведений, интернов, ординаторов, врачей**

Белгород,

2011

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №2**

Бочарова Ксения Александровна

**Основы клинической иммунологии: первичные иммуно-
дефицитные состояния в практике врача**

**Учебно-методическое пособие для студентов высших медицинских
учебных заведений, интернов, ординаторов, врачей**

Белгород,

2011

УДК 612.017:615.37
ББК 53.1+52.7
Б.86

Учебно-методическое пособие издается по решению Редакционно-издательского совета НИУ «БелГУ» от 23 декабря 2011 г.

Рецензенты:

Хмелевская Ирина Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор.

Ефремова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор.

Бочарова, К. А.

Б.86 Основы клинической иммунологии: первичные иммунодефицитные состояния в практике врача: учебно-методическое пособие для студентов высших медицинских учебных заведений, интернов, ординаторов, врачей / К. А. Бочарова. – Белгород: Константа, 2011. – 78 с.

В учебно-методическом пособии представлены учебно-методические материалы, актуальные вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии заболеваний иммунной системы. Все вопросы рассматриваются на самом современном уровне и базируются на опыте зарубежных и российских ведущих специалистов. Данное учебно-методическое пособие предназначено не только для студентов-медиков, интернов, ординаторов, но и для врачей различных специальностей.

ISBN 978-5-9786-0199-2

© Бочарова К.А., 2011

© НИУ «БелГУ», 2011

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это группа тяжелых генетически детерминированных заболеваний, обусловленных нарушением сложного каскада иммунных механизмов защиты организма. Частота ПИДС точно не определена, в зависимости от формы заболевания и состояния системы здравоохранения определенной территории земного шара, частота выявляемости ПИДС составляет от 1:800 до 1:5.000.000. В среднем, частота зарегистрированных тяжелых ПИДС на территории Европы, США составляет 1:10000 (данная заболеваемость сравнима с заболеваемостью муковисцидозом, фенилкетонурией). Частота заболеваемости в России ПИДС и по отдельным нозологиям в структуре ПИДС достоверно не известна, поскольку в РФ отмечается выраженная гиподиагностика ПИДС. Это может быть связано с несколькими причинами. Большинство тяжелых ПИДС дебютируют в раннем детском возрасте и при отсутствии своевременной диагностики и адекватной патогенетической терапии приводят в короткие сроки к летальному исходу в связи с развитием инфекционных осложнений. В некоторых клинических случаях ПИДС в дебюте заболевания имеют «маски» других тяжелых заболеваний: аутоиммунных, гематологических, аллергических, эндокринологических, онкологических, врожденных дисгинезий. Также стоит отметить низкую иммунологическую лабораторную базу в регионах России, отсутствие преемственности в проведении высокотехнологического обследования, генетических анализов между регионами и федеральным центром, низкую осведомленность педиатров, терапевтов, врачей общей практики в отношении ПИДС. С другой стороны, частота выявления некоторых ПИДС даже в высокоразвитых странах настолько мала, что отсутствуют определенные диагностические критерии верификации диагноза. Все вышесказанное объясняет отсутствие скрининга и четких алгоритмов по выявлению ПИДС.

В 2003 г. Европейский общественный проект по здоровью сформулировал программу, где редкие заболевания были объявлены «приоритетным направлением». Основные направления работы были обозначены следующим образом: необходимо улучшение информированности медицинского персонала и общественности, создание общеевропейской классификации, создание референсных центров, а также доступность терапии (в первую очередь – ВВИГ) всем больным с ПИДС. К сожалению, регламент работы системы здравоохранения в РФ на данный момент не позволяет в полной мере применить данные приоритетные направления на территории РФ. Согласно проведенным в 2007 году исследованиям в США частота ПИДС составила 1:1200, а время до постановки диагноза ПИДС составило в среднем 12,4 г! Причем у 49% пациентов ПИДС к моменту точной верификации диагноза имелись стойкие необратимые изменения органов вследствие ИДС. С экономической точки зрения затраты на диагностику и лечение пациентов с ПИДС без своевременно верифицированного диагноза в 7-10 раз превосходят общие затраты на поддерживающую, заместительную терапию у пациентов с доказанным ПИДС. Следовательно, разработка четких диагностических алгоритмов по ранней диагностике и ведению пациентов с ПИДС, рациональной терапии, адаптированных к территории Российской Федерации, повышение настороженности врачей всех специальностей, особенно педиатров, по отношению к ПИДС, информированность населения позволят улучшить диагностику, терапию, повысить качество жизни, предотвратить раннюю инвалидизацию, разработать методы социальной адаптации пациентов, снизить смертность, увеличить продолжительность жизни, т.е. улучшить общий прогноз.

Таким образом, число пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, нуждающимися в оказании высокотехнологичной медицинской помощи, растет, и становится очевидной необходимость знания вопросов клиники, терапии и ведения первичных иммунодефицитных состояний врачами любых специальностей.

В данном учебно-методическом пособии рассматриваются актуальные вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии заболеваний иммунной системы, вопросы ве-

дения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в амбулаторных условиях.

Понятие о врожденном и адаптивном иммунитете. Общие вопросы формирования иммунного ответа. Основы Т-, В-клеточного распознавания. Клиническая и лабораторная оценка иммунной системы. Иммунный статус.

Мотивационная характеристика темы

Иммунная система, состоящая из компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, выполняет функции защиты организма от проникновения чужеродных микроорганизмов, а также удаления собственных поврежденных клеток. Адекватное функционирование иммунной системы зависит от созревания и координированной активации различных ее компонентов. Врожденные или приобретенные дефекты этих компонентов ведут к развитию иммунодефицитных состояний. Знание темы необходимо для решения студентом задач по иммунопатогенезу, диагностике и тактике ведения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Для изучения темы необходимо повторение разделов курса нормальной анатомии, физиологии, иммунологии, патофизиологии.

Цель: знать основные этапы иммунного ответа человека, клетки, принимающие участие на различных этапах иммунного ответа, методы их оценки.

Вопросы для подготовки к занятию:

- ✓ понятие об иммунной системе;
- ✓ органы, молекулы и клетки иммунной системы, их филогенез, онтогенез и роль в иммунном ответе;
- ✓ иммуногенетика и молекулярные основы иммунного ответа;
- ✓ механизмы индукции и регуляции иммунного ответа, иммунологическая память;
- ✓ понятие об иммунитете, виды иммунитета;
- ✓ понятие о врожденном и адаптивном иммунитете;
- ✓ клиническая оценка иммунной системы;
- ✓ понятие об иммунном статусе, иммунограмме;
- ✓ современные лабораторные методы исследования иммунной системы.

Оснащение занятия

1. Компьютерные и технические средства обучения: оверхеты, слайдоскопы, компьютеры, микроскопы, видеомагнитофон, телевизор и др.

2. Наглядные пособия: больные, стенды, плакаты, таблицы, фотоальбом, слайды, видеофильмы, выписки из историй болезни, архивные истории болезни, схемы, методические указания для студентов, методические разработки для преподавателей, тесты на бумажном и электронном носителях, презентации, алгоритмы диагностики и лечения.

3. Плакаты, видеофильмы, компьютерные программы, презентации.

4. Тестовые задания для проверки исходного и итогового уровня знаний по теме занятия.

План проведения занятия

- | | |
|---|--------|
| 1. Введение, создание мотивации для изучения темы | 5 мин |
| 2. Проверка исходного уровня знаний (тестовый контроль) | 15 мин |
| 3. Опрос студентов, обсуждение вопросов | 20 мин |
| 4. Решение и обсуждение ситуационных задач | 30 мин |
| 5. Ознакомление с работой иммунологической лаборатории | 20 мин |
| 6. Перерыв | 10 мин |
| 7. Опрос студентов, обсуждение вопросов | 50 мин |
| 8. Обсуждение результатов работы | 30 мин |
| 9. Оценка итогового уровня знаний студентов (тестовый контроль) | 20 мин |
| 10. Заключение: подведение итогов занятия, задание на следующее занятие | 10 мин |

Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов

Понятие «иммунитет» обозначает:

1. а) невосприимчивость организма к инфекционным болезням;
б) способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности;
в) способность различать свои и чужеродные структуры;
г) обеспечение целостности внутренней структуры организма;
д) устойчивость организма к влиянию ионизирующего излучения.
2. Специфическую иммунологическую функцию выполняет:
а) весь организм;
б) лимфоциты крови и костного мозга;
в) лимфатическая система;
г) лимфоидные органы;
д) кардиомиоциты.
3. Особенности иммунной системы следующие:
а) она строго ограничена от других органов и систем;
б) она находится в одном органе;
в) ее клетки постоянно рециркулируют через кровотоки по всему телу;
г) её клетки находятся постоянно в одном и том же органе;
д) она является независимой системой организма.
4. Иммунную систему составляют:
а) лимфоциты;
б) макрофаги;
в) астроциты;
г) тироциты;
д) верно а), б).
5. Тканевыми и органами структурами, составляющими иммунную систему, являются:
а) сердце;
б) лимфатические узлы;
в) тимус;
г) миндалины;
д) верно б), в), г).
6. Главнейшими (специфическими) типами иммунологического реагирования являются:
а) выработка специфических антител;
б) накопление сенсibilизированных лимфоцитов;
в) отсутствие реакции на основные аллергены;
г) развитие суперинфицирования;
д) верно а), б).
7. Центральными органами иммунной системы человека являются:
а) тимус;
б) сумка Фабрициуса у птиц;
в) пейеровы бляшки кишечника;
г) селезенка;
д) костный мозг;
е) верно а), д).
8. Вилочковая железа поставляет в периферическую кровь:
а) Th1-лимфоциты;
б) Th2-лимфоциты;
в) моноциты;
г) тромбоциты;

- д) верно а), б).
9. К периферическим органам иммунной системы относятся:
- а) лимфатические узлы;
 - б) селезенка;
 - в) пейеровы бляшки кишечника;
 - г) кровь;
 - д) верно а), в).
10. Основными известными популяциями лимфоцитов являются:
- а) плазматические клетки;
 - б) Т-лимфоциты;
 - в) гепатоциты;
 - г) В-лимфоциты;
 - д) верно б), г).
11. Органом иммунной системы, в котором происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, является:
- а) костный мозг;
 - б) вилочковая железа;
 - в) селезенка;
 - г) лимфатические узлы;
 - д) пейеровы бляшки кишечника.

Иммунитет — совокупность биологических явлений и процессов, направленных на сохранение постоянной внутренней среды организма от всякой чуждой ему генетической информации.

Защита человеческого организма от инфекционных заболеваний является основным предназначением иммунной системы. Именно поэтому у лиц со значительными отклонениями иммунной системы инфекционные заболевания являются главной причиной смертности уже в раннем возрасте.

На протяжении многих лет существует динамическое равновесие между иммунной системой и патогенами, и обе эти стороны непрерывно эволюционируют одновременно друг с другом. Известно, что постоянная, на протяжении миллионов лет, эволюция патогенов привела к формированию у них механизмов защиты, способных противостоять новым механизмам иммунного ответа (например, антигенспецифический иммунный ответ). Вот почему иммунная система должна постоянно совершенствовать механизмы защиты от патогенов.

Ответ иммунной системы на внедрение патогена состоит из 4 компонентов:

—антигеннеспецифического (быстрого, врожденного) иммунного ответа на внедрение патогена, распознаваемого по принципу «свой-чужой»;

—антигенспецифического (медленного, приобретенного, адаптивного) иммунного ответа;

—неспецифических факторов, усиливающих первые два компонента (например, белки системы комплемента);

—иммунологической памяти, необходимой для обеспечения быстрой антигенспецифической реакции иммунной системы на повторное попадание патогена.

Иммунный ответ состоит из двух стадий — стадии распознавания и эффекторной стадии.

Стадия **распознавания** заключается в распознавании чужеродного антигена и обеспечивается антигенпрезентирующими клетками.

Эффекторная стадия заключается в элиминации антигена, которую при формировании неспецифического иммунного ответа осуществляют нейтрофилы и макрофаги, а при формировании антигенспецифического иммунного ответа — антитела и цитотоксические лимфоциты.

Исход иммунного ответа определяется множеством факторов: структурой и местом проникновения антигена, типом иммунного ответа (гуморальный или клеточный), разновидностями Т-лимфоцитов, изотипами иммуноглобулинов, принимающих участие в эффекторной стадии иммунных реакций).

Инфекции являются одной из главных причин заболеваемости и смертности в мире. Для большинства инфекционных заболеваний ведущим фактором патогенеза является изменение баланса между факторами защиты организма и факторами патогенности возбудителя. Очевидно, что если из группы инфекционных заболеваний исключить особо опасные инфекции, при которых определяющим фактором является чрезвычайно высокая вирулентность возбудителя, то в патогенезе большинства инфекционных болезней большое значение имеет адекватность реакции иммунной системы на внедрение патогена.

Основными факторами, влияющими на продолжительность и степень тяжести инфекционного процесса, являются:

—**Внешние факторы** — свойства патогена: доза (т. е. степень воздействия), вирулентность, путь проникновения.

—**Внутренние факторы** — состояние организма: факторы неспецифической резистентности, функциональное состояние иммунной системы, генетические факторы, определяющие способность адекватно отвечать на вторжение патогена, предварительный контакт с патогеном (перенесенная

инфекция или иммунизация), наличие ко-инфекции.

Очевидно, что развитие событий после каждой встречи с патогеном зависит от соотношения между защитными силами организма и вирулентностью патогена, а также от места внедрения возбудителя. Например, некоторые патогены способны вызывать заболевание только на фоне выраженной иммуносупрессии. Такие инфекционные заболевания называются оппортунистическими. Примером оппортунистических инфекций является *Pneumocystis carinii*, которая развивается только у лиц с выраженной иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция).

Следовательно, иммунная система представляет собой содружество клеток и молекул, специализирующихся на защите организма от повреждения чужеродными субстанциями, в первую очередь инфекционными агентами.

Для успешного инфицирования макроорганизма патогену необходимо в первую очередь преодолеть поверхностные барьеры, содержащие ферменты и слизь, обладающие антимикробными свойствами и ингибирующими присоединение микробов. Поскольку кератиноциты кожи и слизистые полости не являются оптимальными для обитания большинства микроорганизмов, так как содержат различные бактерицидные вещества (лизоцим, кислоты, лактоферрин и др.), патогены должны преодолеть эктодерму, а также различные механические элементы защиты (мукоцилиарный механизм, перистальтику и др.). При успешном преодолении барьеров микроорганизм сталкивается с двумя следующими уровнями защиты — врожденным и приобретенным иммунными ответами, которые в содружестве обеспечивают элиминацию патогена.

Приобретенный (специфический, адаптивный) иммунный ответ организован вокруг двух основных компонентов — Т- и В-лимфоцитов. Так как каждый лимфоцит обладает уникальным антигенраспознающим рецептором, репертуар всех рецепторов в популяции лимфоцитов очень широк и разнообразен. Разнообразие рецепторов увеличивает вероятность распознавания антигена тем или иным лимфоцитом — процесс, запускающий активацию и пролиферацию лимфоцита с данной специфичностью рецептора в периферических лимфоидных органах. Этот процесс, называемый клональной селекцией, обуславливает основные особенности специфического иммунного ответа и абсолютно необходим для формирования эффективного иммунного ответа на патоген. Однако этот процесс занимает несколько дней — время, достаточное для повреждения макроорганизма большинством патогенов.

Напротив, эффекторные механизмы врожденного иммунитета (пептиды, фагоциты, система комплемента) активируются немедленно после внедрения патогена и ограничивают его распространение. Поэтому основной функцией врожденного (неспецифического) иммунитета является контроль инфекции на период становления специфических механизмов защиты.

В процессе эволюции врожденный иммунный ответ возник намного раньше и в той или иной форме существует у всех многоклеточных организмов. Основным отличием врожденного иммунитета от приобретенного является механизм распознавания патогена. Он основан на наличии ограниченного числа (несколько сотен) генетически наследуемых рецепторов, распознающих не огромное разнообразие антигенов (АГ), как при специфическом иммунном ответе, а небольшое количество структур, характерных для многих групп микроорганизмов. Эти структуры называются патоген-ассоциированными молекулярными детерминантами (РАМР), а рецепторы, распознающие их, — детерминантараспознающими (РАМР-рецепторы). Примерами молекулярных детерминант являются бактериальный липополисахарид, липотейхоевая кислота, двухспиральная РНК и др. Следствием взаимодействия патогена с рецептором может являться распознавание и опсонизация патогена для фагоцитов (секретируемые рецепторы), эндоцитоз рецептора и связанного с ним патогена и доставка его в лизосому (эндоцитарные рецепторы) или запуск активационных сигналов, приводящих к экспрессии провоспалительных цитокинов (сигнальные рецепторы).

Способность врожденного иммунитета распознавать структуры, специфичные для инфекционных патогенов, имеет важное значение не только для эффекторных механизмов самого врожденного иммунитета, но и играет важную роль в регуляции приобретенного иммунного ответа. Эта роль заключается в том, что приобретенный иммунитет, как правило, отвечает на антиген только после того, как он был распознан врожденным иммунитетом и в процессе презентации антигена Т-лимфоцитам был запущен ряд активационных сигналов, в норме приводящих к активации лимфоцитов только в ответ на чужеродные антигены.

Функцией презентации антигена обладают дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-лимфоциты. Антигенная презентация, осуществляемая макрофагами, характеризуется деградацией больших количеств антигена до пептидов и быстрой потерей активности, а также необходимостью дополнительных адьювантов для поддержания процесса презентации *in situ*. ДК обладают намного более сильной способностью (примерно в 100 раз) презентировать АГ и активировать Т-лимфоциты. Уникальными качествами ДК является способность к длительной презентации АГ (в течение 1—2 дней после введения) и эффективной активации Т-лимфоцитов *in situ*. В зависимости от степени зрелости ДК экспрессируют молекулы адгезии и хемокиновые рецепторы, позволяющие им перемещаться в ткани и лимфоидные органы. Циркулирующие в организме антигены поглощаются антигенпрезентирующими клетками путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Попав в фаголизосому, белковые антигены подвергаются действию протеолитических ферментов, а затем соединяются с молекулами главного комплекса гистосовместимости (main histocompatibility complex – МНС) II класса, и этот комплекс экспрессируется на клеточной мембране.

Внутриклеточные антигены (например, вирусы) подвергаются деградации в протеосомах, а затем попадают в эндоплазматический ретикулум, где присоединяются к молекулам МНС I класса. Таким образом, презентация антигена в совокупности с МНС I или II класса определяет характер последующих иммунологических реакций: контакт с МНС I класса запускает цитотоксические механизмы CD8+ Т-лимфоцитов, в то время как контакт с МНС II класса активирует CD4+ Т-лимфоциты и последующий гуморальный ответ (синтез иммуноглобулинов).

Основными фагоцитирующими клетками являются макрофаги и нейтрофилы. Важность процесса фагоцитоза в противоинойфекционной защите подтверждается наличием тяжелых, жизнеугрожающих инфекций у больных с врожденными дефектами того или иного этапа фагоцитоза. Большинство фагоцитов находится в постоянной циркуляции в кровяном русле и тканях, осуществляя таким образом надзор за возможными воротами инфекции. При наличии инфекционного очага эндотелиоциты сосудов начинают экспрессировать интегрины, способствующие замедлению тока фагоцитов в кровяном русле, их прокатыванию по клеткам эндотелия и затем плотной адгезии. На следующем этапе фагоциты в ответ на действие тканевых хемотаксических факторов реорганизуют свой цитоскелет и начинают движение в очаг инфекции, обусловленное градиентом концентрации хемотаксических веществ. Основными хемотаксическими факторами являются хемокины — недавно описанная группа белков, насчитывающая на данный момент более 40 представителей. Прибыв в очаг, фагоцит должен фагоцитировать инфекционный агент. Этот процесс состоит из двух стадий: адгезии (прикрепления) и интернализации. Адгезия опосредуется взаимодействием опсонинов на поверхности микроорганизма (IgG и компонентов компонента) с соответствующими рецепторами на поверхности фагоцита. При первичном контакте с микроорганизмом адгезия также опосредуется взаимодействием детерминант-распознающих рецепторов фагоцитов с их лигандами. Фагоцит образует псевдоподию, обволакивающую чужеродную частицу с образованием фагосомы. Процессы хемотаксиса и эндоцитоза зависят от интактности клеточного цитоскелета и регулирующих его механизмов. Дефекты компонентов цитоскелета ведут к выраженным изменениям в процессах хемотаксиса и фагоцитоза.

При слиянии фагосомы с цитоплазматическими гранулами и высвобождении их содержимого происходит формирование фаголизосомы, в которой и происходит уничтожение и переработка микроорганизма. Помимо ферментов лизосом для уничтожения микроорганизмов фагоциты используют активные формы кислорода.

Эта реакция катализируется ферментом НАДФ-оксидазой, представляющей собой комплекс ферментов, ассоциированных с мембраной. Патология различных компонентов фермента лежит в основе патогенеза хронической гранулематозной болезни.

В процессе функционирования клетки неспецифического иммунитета высвобождают вещества, необходимые для вовлечения в противоинфекционный процесс различных иммунных и неиммунных механизмов. Наиболее важные среди них — цитокины, синтезируемые в основном моноцитами и лимфоцитами, реже — другими клетками, и играющие важную роль в координации защитных механизмов.

К растворимым компонентам врожденной системы иммунитета также относятся белки системы комплемента. Эта система обладает тремя основными функциями: защита от пиогенных бактерий, связь между врожденным и приобретенным иммунитетом и выведение иммунных комплексов и продуктов воспаления.

В отличие от врожденного иммунитета приобретенный иммунитет совершенствуется в процессе жизни и повторных контактов с инфекцией. В основе этого лежат сложные генетико-молекулярные механизмы. Основными компонентами приобретенного иммунного ответа являются Т- и В-лимфоциты, а также продуцируемые ими цитокины и синтезируемые В-лимфоцитами иммуноглобулины. Созревание Т- и В-лимфоцитов происходит в центральных лимфоидных органах — тимусе и костном мозге соответственно, а основные этапы формирования приобретенного иммунного ответа происходят во вторичных лимфоидных органах (лимфоузлах, селезенке и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми).

Рецепторы Т- и В-лимфоцитов способны распознавать практически любые собственные и чужеродные компоненты. Разнообразие антигенраспознающих Т- и В-клеточных рецепторов формируется в ходе созревания Т- и В-лимфоцитов, и каждый лимфоцит приобретает уникальный рецептор. Эти рецепторы не кодируются в клетке-предшественнике и, соответственно, не могут передаваться по наследству. Каждое последующее поколение формирует спектр рецепторов заново.

Задачей созревания Т-лимфоцитов в тимусе является формирование разнообразия рецепторов со следующими характеристиками:

- распознавание молекул своего главного комплекса гистосовместимости в совокупности с чужеродным АГ;
- нераспознавание своего главного комплекса гистосовместимости в совокупности с аутологичным АГ;
- нераспознавание чужого главного комплекса гистосовместимости в совокупности с любым АГ.

Таким образом, в тимусе Т-лимфоциты контактируют с клетками микроокружения, презентующими свои МНС, и подвергаются положительной и отрицательной селекции. В конечном счете, в тимусе гибнет около 90% попавших в него развивающихся элементов Т-клеточного ряда. В-лимфоциты проходят процесс положительной и отрицательной селекции в костном мозге, а также в процессе циркуляции в периферических лимфоидных органах.

Зрелые Т-лимфоциты, выходящие из тимуса, несут мембранные молекулы CD4 или CD8. Каждая из этих групп лимфоцитов представлена несколькими субпопуляциями.

Т-хелперы (CD4+ лимфоциты) в процессе формирования иммунного ответа разделяются на два подкласса — Th1 и Th2. В экспериментах на культурах клеток выявлена способность CD4+ лимфоцитов к выработке определенных наборов цитокинов и установлена связь одной субпопуляции, названной воспалительными клетками (Th1), с развитием преимущественно клеточного иммунного ответа, а другой субпопуляции (Th2) — с разви-

тием преимущественно гуморального (в том числе и IgE-опосредованного) иммунного ответа. Таким образом, субпопуляции CD4⁺ лимфоцитов отличаются по продукции цитокинов и основным функциям.

Кожа и слизистые являются первыми барьерами, препятствующими проникновению инфекционного агента в организм. При нарушении неспецифических защитных механизмов организма патоген вступает в контакт с компонентами неспецифического иммунитета. Часто только этих механизмов бывает достаточно для элиминации чужеродного АГ. В большинстве случаев, однако, контакт с патогеном запускает механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Специфический иммунный ответ требует активации небольшого числа Т- и В-лимфоцитов, несущих специфический к данному антигену рецептор, их размножения и дифференцировки в клетки с повышенной активностью, что и обуславливает высокую специфичность и силу ответа при повторных инфекциях. Все эти процессы требуют взаимодействия Т- и В-лимфоцитов между собой и с антиген-презентирующими клетками и участия в процессе не только специфических рецепторов, но и костимулирующих молекул.

Взаимодействие Т-клеточного рецепторного комплекса с презентированным антигеном, а также взаимодействие костимулирующих молекул (например, CD40-CD40L, B7.1, B7.2-CD28 и др.) приводит к активации Т-клеток, продукции цитокинов и развитию клеточного и гуморального иммунного ответов.

При первичном контакте с АГ пролиферация специфических клонов приводит к формированию Т- и В-клеток эффекторов и клеток памяти. Клетки памяти позволяют при повторной встрече с АГ осуществить более специфичный и быстрый ответ. Именно поэтому при вторичном ответе возникает большее число специфических лимфоцитов, уровень продуцируемых иммуноглобулинов и их аффинность к АГ также повышены. На этом механизме, в частности, основана концепция вакцинации.

Процессы презентации АГ, активации и пролиферации лимфоцитов происходят во вторичных лимфоидных органах — селезенке, лимфоузлах, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми. Антиген-презентирующие клетки, нагруженные АГ, мигрируют в лимфоидные органы, располагаются в местах возможного контакта с Т-лимфоцитами, где и происходит активация и пролиферация CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Активированные эффекторные Т-лимфоциты покидают лимфоидные органы и мигрируют в ткани. Кроме того, хелперная субпопуляция CD4⁺ лимфоцитов должна переместиться на границу Т- и В-клеточных зон лимфоидных фолликулов, где происходит контакт Т- и В-лимфоцитов, необходимый для формирования гуморального ответа. И, наконец, необходимо формирование Т-клеток памяти, которые обеспечат эффективный вторичный иммунный ответ. Исследования последних лет показали, что сложные перемещения различных популяций лимфоцитов в лимфоидных органах и в тканях опосредованы различной тканевой экспрессией хемокинов и, соответственно, их рецепторов на популяциях лимфоцитов.

Гуморальный иммунитет, связанный с продукцией высокоаффинных нейтрализующих антител, играет центральную роль в защите организма от разнообразных внеклеточных микроорганизмов и множества вирусов. Первичный репертуар антител формируется В-лимфоцитами в костном мозге в процессе так называемой V(D)J рекомбинации, в результате которой образуются низкоаффинные антитела классов М и D. Продукция антител в терминальных центрах вторичных лимфоидных органов происходит по антигензависимому и Т-зависимому пути. Два ключевых события происходят в терминальных центрах лимфатических узлов в тесном взаимодействии с Т-клетками: рекомбинация переключения классов иммуноглобулинов, в результате чего синтезируются иммуноглобулины различных изотипов (иммуноглобулин G1-4, иммуноглобулин A1-2 и иммуноглобулин E); и соматические гипермутации в переменном фрагменте иммуноглобулина, обеспечивающие усиление аффинности рецептора к антигену. В процессе терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки происходит изменение синтеза мем-

бранных иммуноглобулинов на секретируемые. Эти события происходят как вне терминальных центров лимфоидных фолликулов, так и в светлой зоне терминальных центров. Секретирующие иммуноглобулин плазматические клетки в основном находятся в базальной мембране слизистых, периваскулярных синусах костного мозга и красной пульпе селезенки. Кроме того, как и в случае Т-лимфоцитов, часть В-клеток формирует пул клеток памяти.

Из вышесказанного следует, что формирование стойкого и специфичного приобретенного иммунитета у человека требует многих лет и происходит в процессе различных инфекционных заболеваний. Этим обусловлена более частая инфекционная заболеваемость детей по сравнению со взрослыми. Нормальное функционирование иммунной системы зависит от созревания и активации множества различных компонентов. Стойкие врожденные или приобретенные дефекты тех или иных компонентов иммунной системы ведут к развитию иммунодефицитных состояний (ИДС), которые подразделяются на первичные (генетически обусловленные) (ПИДС) и вторичные.

Несмотря на прогресс высокотехнологичных лабораторных методик, клинические аспекты заболевания по-прежнему играют важную роль на раннем этапе диагностики нарушений иммунной системы. Подавляющее большинство иммунодефицитных состояний проявляется повышенной частотой и особой тяжестью инфекционных заболеваний. Наличие в анамнезе повторных пневмоний, а также тяжелых инфекционных процессов, например, сепсиса, гнойного менингита, остеомиелита, гнойных инфекций кожи, требует проведения лабораторного иммунологического обследования. Однако наличие частых, но нетяжело протекающих респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, как правило, не является достаточным основанием для предположения диагноза ПИДС.

Международная группа иммунологов при поддержке J. Modell Foundation составила и распространила в различных странах 10 признаков, наличие каждого из которых у больного должно вести к иммунологическому обследованию для исключения ПИДС (табл. 1). Эти признаки в основном предназначены для широкого круга врачей неиммунологических специальностей для облегчения и улучшения выявления ПИДС.

Таблица 1. Признаки вероятного первичного иммунодефицитного состояния (ESID)

- ◆ Частые заболевания верхних дыхательных путей:
дошкольники: 9 и более;
школьники: 5—6 и более;
взрослые: 3—4 и более.
- ◆ Более 2 синуситов в год.
- ◆ Более 2 пневмоний в год.
- ◆ Повторные тяжелые кожные гнойные процессы.
- ◆ Упорная молочница у детей старше 1 года.
- ◆ Отсутствие эффекта при длительном амбулаторном лечении.
- ◆ Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.).
- ◆ Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.).
- ◆ Повторные поносы.
- ◆ Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте с предшествующей клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

Довольно часто причинами повторных инфекционных эпизодов являются неиммунологические состояния, например, нарушение целостности кожных покровов при ожоговой бо-

лезни или наличие инородного тела в виде венозного или мочевого катетера, которые являются дополнительными факторами риска инфицирования определенными патогенами (табл. 2).

При наличии обоснованных подозрений на дефект иммунной системы анализ типов инфекционных проявлений, а также наличие сопутствующей неинфекционной патологии позволяют предположить поражение того или иного звена иммунитета и тем самым сократить объем лабораторных исследований (табл. 3).

Таблица 2. Неиммунологические причины повышенной чувствительности к инфекциям

Причины	Примеры состояний
Нарушенные защитные барьеры	Ожоги, экзема, буллезный эпидермолиз
Морфологические дефекты	Стеноз уретры, деформация бронхов
Инородные тела	Венозные и мочевые катетеры, искусственные сердечные клапаны, аспирированное инородное тело
Нарушение микроциркуляции	Диабет, пороки сердца, васкулит
Функциональные дефекты	Муковисцидоз, патология цилиарного механизма
Необычные инфекционные факторы	Хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование (контаминированная вода, ингаляционное оборудование, источник инфекции в семье), полирезистентная госпитальная флора

Так, например, повторные бактериальные инфекции легких, начавшиеся у ребенка в возрасте 6—12 мес, позволяют предположить патологию гуморального звена иммунитета. Вирусно-бактериальные инфекции, особенно с вовлечением условно патогенной флоры, в сочетании с аутоиммунной патологией делают крайне вероятным диагноз комбинированного иммунодефицита. Наличие холодных абсцессов подкожной клетчатки или внутренних органов позволяет заподозрить нарушение функций фагоцитов.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика групп ИДС в зависимости от инфекционных и неинфекционных проявлений

	Гуморальные дефекты	Смешанные дефекты	Дефекты фагоцитоза	Дефекты комплемента
Типичные патогены	Пиогенные бактерии (<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>)	Вирусы, грибы, простейшие, пиогенные бактерии	Каталаза-продуцирующие бактерии (<i>Staphylococcus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia coli</i>), грибы	Пиогенные бактерии (<i>Strep.</i> , <i>H. infl</i>), <i>Neisseria</i>
Редкие патогены	Энтеровирусы, <i>Salmonella</i> , <i>Mycoplasma</i>	<i>Campylobacter</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycoplasma</i>	<i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i>	Вирусы (CMV, HSV)
Основные инфекционные проявления	Респираторные, кишечные, кожные инфекции, сепсис, менингит	Респираторные, кожные, системные, кишечные инфекции	Лимфадениты, абсцессы подкожной клетчатки и внутренних органов, легочные, кишечные, кожные, мочевые инфекции, остеомиелит	Системные инфекции, менингит
Неинфекционные проявления	Встречаются редко (например, цитопении при ОВИН)	Лимфомы, лейкозы, аутоиммунная патология, атопия	Редко	Аутоиммунные заболевания (часто СКВ), ангионевротический отек

Подчас первая инфекция у ребенка может протекать так тяжело, что наводит на мысль об ИДС. Однако в большинстве случаев единственная тяжелая инфекция, особенно у маленьких детей, не свидетельствует о патологии иммунитета, в то время, как возникновение повторной тяжелой инфекции делает диагноз ИДС крайне вероятным.

Необходимо тщательно уточнять вакцинальный анамнез ребенка, что важно при исследовании формирования специфических антител.

Крайне важен и семейный анамнез. Наличие в семейном анамнезе смертей детей с клиникой инфекционного заболевания и, безусловно, наличие в семье больных с диагнозом ИДС является важным фактором риска ПИДС у обследуемого больного. Кроме того, тщательно собранный семейный анамнез позволяет предположить тип наследования заболевания и, при подтверждении диагноза, выявить дополнительных пораженных членов семьи и носителей мутации. Важна расовая принадлежность больного, так как многие состояния чаще встречаются у лиц определенной национальности (средиземноморская лихорадка у армян), а также история близкородственных браков в семье, что увеличивает вероятность проявлений ауто-сомно-рецессивной патологии.

Физикальные данные в большинстве случаев соответствуют заболеванию, являющемуся проявлением ИДС. Кроме того, при многих формах ИДС отмечается отставание в физическом развитии ребенка. Характерным признаком многих ПИДС является гипотрофия лимфоузлов и миндалин.

Для подтверждения диагноза ПИДС необходимо специализированное иммунологическое обследование, которое обычно проводится в специально оборудованных лабораториях. Однако рутинные лабораторные методы часто позволяют заподозрить ИДС на раннем этапе. Так, стойкая лимфопения (снижение числа лимфоцитов менее 1500 в мкл), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение гамма-фракции глобулинов при электрофорезе белков крови свидетельствует о нарушении синтеза иммуноглобулинов. Выявление тромбоцитопении со сниженным размером тромбоцитов позволяет предположить диагноз синдрома Вискотта-Олдрича, повышение альфа-фетопротеина — атаксию-телеангиоэктазию.

Иммунологическое обследование должно начинаться с исследования концентрации иммуноглобулинов М, G, А. Выраженное снижение содержания одного или нескольких классов иммуноглобулинов отмечается как при гуморальных дефектах, так и при большинстве комбинированных ИДС. IgD и IgE нередко отсутствуют при различных гуморальных дефектах, однако более клинически значимо выявление повышения уровней этих классов иммуноглобулинов. Значительное повышение IgD характерно для такого аутовоспалительного заболевания, как гипер-IgD синдром. Выявление повышения IgE важно для диагностики гипер-IgE синдрома, а также аллергических осложнений других ИДС.

Выявление снижения одного или нескольких классов иммуноглобулинов должно сопровождаться последующим определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров. Наиболее приемлемый в настоящее время метод определения концентрации различных популяций лимфоцитов — проточная цитометрия с флуоресцентно-мечеными моноклональными антителами. Выраженное снижение или отсутствие В-лимфоцитов встречается как при гуморальных дефектах, так и при некоторых формах тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН), в то время как значительное снижение числа Т-лимфоцитов является безусловным признаком комбинированного ИДС.

Дополнительная оценка иммунного ответа может включать оценку гуморального ответа на специфические (вакцинальные) антигены, например, дифтерийные и столбнячные токсины, полиантигены и т. д. Качественная оценка клеточного иммунитета, как правило, проводится *in vitro* путем оценки активации лимфоцитов на митогены и специфические антигены. При подозрении на соответствующие состояния возможно измерение НК-цитотоксичности, индуцированного апоптоза, исследование экспрессии определенных маркеров активации и дифференцировки лимфоцитов.

При подозрении на дефект системы комплемента общая гемолитическая активность комплемента и индивидуальные компоненты комплемента как классического, так и альтернативного пути активации могут быть измерены иммунохимическими и функциональными методами.

Общая оценка состоятельности фагоцитоза может осуществляться путем измерения степени редукции красителя нитро-синего тетразолия (НСТ) после специфического стимулирования клеток крови (НСТ-тест). Более современным является тест хемилюминисценции нейтрофилов, которая пропорциональна количеству выработанных нейтрофилами активных форм кислорода. Возможна *in vitro* оценка хемотаксиса, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Необходимо помнить, что сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов сильно зависят от возраста больного. Поэтому при оценке результатов иммунологических исследований важно ориентироваться на возрастные нормы (табл. 4). Кроме того, клиническое состояние больного может влиять на показатели иммунитета в момент исследования. Например, сепсис нередко сопровождается транзиторной токсической лимфопенией, нефротический синдром нередко ведет к снижению IgG, полное отсутствие С3 и С4 компонентов комплемента отмечается в остром периоде системной красной волчанки. Поэтому для окончательного подтверждения диагноза первичного дефекта того или иного звена иммунитета необходимо получение двух и более идентичных результатов анали-

зов, проведенных, по возможности, в разных клинических ситуациях. Кроме того, в связи с серьезностью прогноза больных с ИДС любые выраженные отклонения от нормальных иммунологических показателей требуют повторного исследования для исключения артефактов и лабораторных погрешностей.

Таблица 4. Нормальные показатели клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от возраста

Исследование	Норма 1—3 мес	Норма 4-12 мес	Норма 12-24 мес	Норма 2—5 лет	Норма 6-8 лет	Норм 9-11 лет	Норма старше 12 лет
Ig E (МЕ)	0-30	0-30	0-45	0-100	0-100	0-100	0-100
Ig G (г/л)	3,3-9,1	3,2-12,8	4,6-14,6	8,8-15,4	9,7-11,7	9,4-16,6	9,7-20,0
Ig A(г/л)	0,1-0,2	0,1-0,4	0,1-1,0	0,3-1,5	0,9-1,9	0,9-2,9	1,0-2,3
Ig M (г/л)	0,4-1,2	0,4-0,8	0,6-1,8	0,8-1,6	0,8-1,9	0,6-2,0	0,6-2,0
IgD (г/л)	0-30	0-50	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100
Лейкоциты, абс.	7000-13000	7000-12000	7000-12000	6100-10000	4800-9000	4800-8000	5200-8000
Гранулоциты, %	18-36	20-40	23-43	34-56	43-59	43-59	45-61
Гранулоциты, абс.	1260-4680	1400-4800	1610-5160	2074-5600	2064-5310	2064-4720	2340-4880
Моноциты, %	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8
Моноциты, абс.	285-500	285-500	285-500	285 -500	285-500	285-500	285-500
Лимфоциты, %	55-78	45-79	44-72	38-64	36-43	36-43	36-43
Лимфоциты, абс.	2920-8840	3610-8840	2180-8270	2400-5810	2000-2700	2000-2700	2000-2700
Т-лимфоциты, %	55-78	45-79	53-81	62-80	66-76	66-76	66-76
В-лимфоциты, %	19-31	19-31	19-31	21-28	12-22	12-22	12-22
В-лимфоциты, абс. (кл/мкл)	500-1500	500-1500	500-1500	700-1300	300-500	300-500	300-500
CD4, %	41-64	36-61	31-54	35-51	33-41	33-41	33-41
CD4, абс. (кл/мкл)	1460-5116	1690-4600	1020-3600	900-2860	700-1100	700-1100	700-1100
CD8, %	16-35	16-34	16-38	22-38	27-35	27-35	27-35
CD8, абс. (кл/мкл)	650-2450	720-2490	570-2230	630-1910	600-900	600-900	600-900
CD4/CD 8	1,3-3,5	1,2-3,5	1,0-3,0	1,0-2,1	1,1-1,4	1,1-1,4	1,1-1,4
CD 16/56, %	5,2-17,3	6,2-18,2	7,5-18,7	7,5-19,5	10,6-22,4	10,6-22,4	9.9-22.9
CD16/56, абс.	319-1142	381-971	276-896	276-896	257-619	257-619	129-557

Для большинства ПИДС описана хромосомная локализация дефектного гена, что создает основу для молекулярно-генетического подтверждения диагноза, выявления носителей мутации среди членов семьи и пренатальной диагностики ПИДС. Кроме того, при многих ПИДС локализация и вид мутации являются фактором прогноза тяжести заболевания и могут влиять на тактику терапии.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Выявление мутации необходимо для адекватной пренатальной диагностики. Скрининг ПИДС у всех новорожденных, как это делается для некоторых врожденных заболеваний (например, фенилкетонурия и др.), невозможен в связи с большим разнообразием состояний и отсутствием универсального функционального теста. Безусловно, для адекватной пренатальной диагностики необходимо наличие семейного анамнеза ПИДС и, в большинстве случаев, характеристика мутации у пораженного члена семьи. В настоящее время пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или биоптатах ворсинок хориона.

Важным этапом пренатальной диагностики и генетического консультирования семьи в целом является определение статуса носительства

мутации. Для этого выявляется мутация у пациента, затем проводится поиск этой мутации у предполагаемых членов семьи.

HLA-типирование

Для большинства комбинированных ПИДС трансплантация гематопозитических стволовых клеток является терапией выбора. Важным этапом в планировании трансплантации является HLA-типирование самого больного и его ближайших родственников. При отсутствии совместимого родственного донора (как правило, брата или сестры) информация об HLA пациента необходима для поиска неродственного донора в международной базе данных.

В связи с большим разнообразием проявлений ИДС ведение таких больных требует наличия обширной лабораторной базы для диагностики аутоиммунных, аллергических и опухолевых состояний при ИДС. Важным аспектом ведения больных с ИДС является верификация возбудителей инфекции. Возбудителями инфекций, кроме стандартных для детского возраста патогенов, могут быть грибы, в том числе и отличные от рода *Candida*, атипичные микобактерии, вирусы и простейшие. Это необходимо учитывать, например, при высеве из мокроты условно патогенной флоры, в норме считающейся контаминирующей. Необходимо также помнить, что серологическая диагностика инфекций у большинства больных с ИДС неинформативна в связи с двумя аспектами: 1) отсутствие у большинства больных синтеза специфических антител в ходе инфекции, 2) проведение регулярной заместительной терапии внутривенным человеческим иммуноглобулином, содержащим донорские IgG антитела.

Поэтому у больных с ИДС возрастает доля таких исследований, как ПЦР, биопсия с последующим посевом. Необходимо проводить анализ чувствительности высеваемой флоры к антимикробным препаратам, так как у больных с ИДС особенно часто встречается атипичная и полирезистентная флора.

Учитывая повышенную склонность больных с некоторыми формами ИДС к развитию аутоиммунных и опухолевых заболеваний, при ведении этих больных следует соблюдать осторожность в отношении данной патологии. В связи с этим у больных с ИДС резко возрастает доля инструментальных методов исследования (компьютерная томография, эндоскопия), а также необходимость проведения биопсий.

Своевременная диагностика и коррекция иммунологических нарушений позволяют рано начать специфическое лечение основного заболевания, что значительно повышает шансы на выживание больных с ИДС и улучшает качество их жизни.

ТЕСТЫ РЕЙТИНГ-КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ

1. Органом иммунной системы, в котором происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, является:
 - а) костный мозг;
 - б) вилочковая железа;
 - в) селезенка;
 - г) лимфатические узлы;
 - д) пейеровы бляшки кишечника.
2. Основным местом дифференцировки и онтогенеза В-лимфоцитов является:
 - а) костный мозг;
 - б) селезенка;
 - в) вилочковая железа;
 - г) лимфатические узлы;
 - д) Пейеровы бляшки.
3. Т-лимфоциты:
 - а) отвечают за развитие клеточных иммунологических реакций в виде гиперчувствительности замедленного типа;
 - б) осуществляют реакции трансплантационного иммунитета;
 - в) являются клетками-антителопродуцентами;
 - г) отвечают за активацию системы комплемента;
 - д) верно а), б).
4. В-лимфоциты:
 - а) не являются иммунорегуляторными клетками;
 - б) обеспечивают противовирусный иммунитет;
 - в) трансформируются в клетки памяти;
 - г) в ответ на антиген трансформируются в клетки, синтезирующие антитела;
 - д) верно в), г).
5. Основным критерием деления Т-лимфоцитов на субпопуляции является:
 - а) физические параметры клетки (размер, форма и пр.);
 - б) функциональные особенности;
 - в) экспрессия на клеточной поверхности антигенов, определяющих генетическую программу клетки;
 - г) особенности морфологической структуры клетки;
 - д) ничего из вышеперечисленного.
6. Популяция Т-лимфоцитов:
 - а) представлена однородными клетками;
 - б) включает Т-лимфоциты-помощники;
 - в) включает Т-лимфоциты-киллеры;
 - г) включает Т- и В-лимфоциты;
 - д) верно б), в).
7. Th-1 лимфоциты:
 - а) трансформируются в плазматические клетки;
 - б) участвуют в антителогенезе;
 - в) осуществляют реакции гуморального иммунитета;
 - г) осуществляют противовирусный иммунитет;
 - д) осуществляют противоопухолевый иммунитет;
 - е) верно г) д).
8. Th-2 лимфоциты:
 - а) обеспечивают реакции гиперчувствительности замедленного типа;
 - б) стимулируют В-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке в антителообразующие клетки;

- в) тормозят выработку антител;
 - г) обеспечивают становление и поддержание иммунологической толерантности;
 - д) осуществляют лизис клеток-мишеней.
9. К мононуклеарной фагоцитарной системе относят:
- а) нейтрофильные гранулоциты;
 - б) моноциты;
 - в) лимфоциты;
 - г) тромбоциты;
 - д) кератиноциты.
10. Основные функции макрофага:
- а) обеспечивает защиту от облигатных внутриклеточных микроорганизмов;
 - б) удаляет (разрушая) неметаболизируемые неорганические материалы;
 - в) является активно секретирующей клеткой;
 - г) является антитело-продуцирующей клеткой;
 - д) является антиген-презентирующей клеткой.
11. Оценка иммунной системы включает определение состояния:
- а) В-системы иммунитета;
 - б) Т-системы иммунитета;
 - в) системы фагоцитоза;
 - г) системы комплемента;
 - д) все ответы верны.
12. Основными показаниями к проведению оценки иммунологического статуса у больных аллергическими заболеваниями являются:
- а) нетипичная тяжелая клиника болезни;
 - б) неэффективность СИТ;
 - в) обострение аллергического заболевания;
 - г) неэффективность традиционных методов лечения;
 - д) верно а), г).
13. Методами оценки гуморального иммунитета являются:
- а) подсчет количества В-лимфоцитов;
 - б) подсчет количества Т-лимфоцитов;
 - в) определение иммуноглобулинов А, М, G;
 - г) определение иммуноглобулина Е;
 - д) верно а), в), г).
14. Методами оценки клеточного иммунитета являются:
- а) подсчет количества В-лимфоцитов;
 - б) подсчет количества Т-лимфоцитов;
 - в) определение CD4-лимфоцитов;
 - г) определение CD8-лимфоцитов;
 - д) определение индекса НСТ-теста;
 - е) верно а), б), в), г).
15. Для оценки системы фагоцитоза исследуют следующие клетки:
- а) лимфоциты;
 - б) гранулоциты;
 - в) тимоциты;
 - г) В-лимфоциты;
 - д) тромбоциты.
16. Наиболее важными критериями оценки системы фагоцитоза являются:
- а) определение подвижности фагоцитарных клеток;
 - б) определение кислород-зависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов;
 - в) определение кислород-независимых механизмов бактерицидности нейтрофилов;

- г) верно б), в);
д) определение подвижности эритроцитов.
17. Иммуноглобулины - это сывороточные белки, относящиеся к классу:
а) α -глобулинов;
б) β -глобулинов;
в) γ -глобулинов;
г) μ -глобулинов;
д) Ω -глобулинов.
18. Иммуноглобулины синтезируются:
а) в плазматических клетках;
б) в Т-лимфоцитах;
в) в полиморфноядерных лейкоцитах;
г) в макрофагах;
д) в эритроцитах.
19. Антитела одной специфичности принадлежат:
а) к одному классу иммуноглобулинов;
б) к разным классам иммуноглобулинов;
в) не принадлежат к белкам глобулиновой фракции;
г) принадлежат к классу β -глобулинов;
д) принадлежат к классу μ -глобулинов.
20. Количество известных классов иммуноглобулинов
а) 1;
б) 2;
в) 3;
г) 4;
д) 5;
е) 6.
21. Молекула иммуноглобулина (IgG) состоит:
а) из двух тяжелых полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями;
б) из двух легких полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями;
в) верно а) и б);
г) из одной тяжелой и одной легкой полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями.
22. Активным центром молекулы антитела являются:
а) константные участки полипептидных цепей;
б) переменные участки полипептидных цепей;
в) верно а) и б);
г) Fab-фрагмент;
д) Fc-фрагмент.
23. Основной функцией активного центра молекулы антитела является
а) фиксация антител к клеткам организма;
б) фиксация компонентов комплемента;
в) связь с антигеном;
г) верно а), б);
д) верно б), в).
24. Свойства иммуноглобулина G:
а) проходит через плаценту;
б) имеет 4 подкласса;
в) самый короткоживущий иммуноглобулин (имеет самый маленький период полураспада);

- г) обеспечивает защиту против инфекций;
- д) участвует в формировании немедленных аллергических реакций;
- е) верно а), б), г).

25. Уровень иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови определяется с помощью:

- а) реакции преципитации;
- б) реакции бласттрансформации;
- в) иммуноферментного метода;
- г) проточной цитометрии;
- д) электрографии.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Ответы на тесты исходного уровня

- | | |
|-------|--------|
| 1. б. | 6. д. |
| 2. б. | 7. е. |
| 3. в. | 8. д. |
| 4. д. | 9. д. |
| 5. д. | 10. д. |
| | 11. б. |

Ответы на тесты рейтинг-контроля

- | | | |
|--------|--------|--------|
| 1. б. | 11. д. | 21. в. |
| 2. а. | 12. д. | 22. в. |
| 3. д. | 13. д. | 23. в. |
| 4. д. | 14. е. | 24. е. |
| 5. в. | 15. б. | 25. а. |
| 6. д. | 16. г. | |
| 7. е. | 17. в. | |
| 8. б. | 18. а. | |
| 9. б. | 19. б. | |
| 10. д. | 20. д. | |

Практические подходы к диагностике и ведению пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями.

Мотивационная характеристика темы

В настоящее время возросла частота иммунологического обследования пациентов врачами поликлиник и стационаров. Достаточно часто выявляются различные незначительные изменения показателей иммунного статуса как клеточного, так и гуморального звена у пациентов без каких-либо клинических симптомов, которые зачастую не требуют коррекции. С другой стороны, существует целая когорта пациентов с «неясными диагнозами», которые в течение длительного времени ведутся без иммунологического диагноза (ПИДС), получают только симптоматическую (не всегда адекватную) антибактериальную терапию, и к моменту осмотра иммунолога и иммунологического обследования имеют стойкие необратимые изменения внутренних органов. Известно, что заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, профилактическая антибактериальная терапия при ПИДС значительно снижают частоту инфекций и, как следствие, снижают вероятность возникновения деструктивных изменений внутренних органов. Выявление генетических дефектов у пациентов с ПИДС позволяет окончательно подтвердить диагноз, а также осуществлять пренатальную диагностику в их семьях. Это актуально в настоящее время, т.к. благодаря современному развитию фармакотерапии продолжительность жизни больных достаточно велика. Знание темы необходимо для решения студентом задач по иммунопатогенезу, диагностике и тактике ведения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Для изучения темы необходимо повторение разделов курса нормальной анатомии, физиологии, иммунологии, патофизиологии.

Цель: знать основные этапы диагностики и лечения первичных иммунодефицитных состояний, подходы к диагностике и ведению пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Вопросы для подготовки к занятию:

- ✓ понятие о первичных иммунодефицитах;
- ✓ эпидемиология, генетические основы первичных иммунодефицитов;
- ✓ классификация первичных иммунодефицитов;
- ✓ клинико-иммунологическая характеристика различных вариантов первичных иммунодефицитных заболеваний;
- ✓ дифференциальный диагноз первичных иммунодефицитов;
- ✓ клинико-лабораторная оценка иммунной системы у больных с первичными иммунодефицитами;
- ✓ подходы к лечению и ведению пациентов с первичными иммунодефицитными заболеваниями.

Оснащение занятия

1. Компьютерные и технические средства обучения: оверхеты, слайдоскопы, компьютеры, микроскопы, видеоманитфон, телевизор и др.

2. Наглядные пособия: больные, стенды, плакаты, таблицы, фотоальбом, слайды, видеофильмы, выписки из историй болезни, архивные истории болезни, схемы, методические указания для студентов, методические разработки для преподавателей, тесты на бумажном и электронном носителях, презентации, алгоритмы диагностики и лечения.

3. Плакаты, видеофильмы, компьютерные программы, презентации.

4. Тестовые задания для проверки исходного и итогового уровня знаний по теме занятия.

План проведения занятия

- | | |
|---|--------|
| 1. Введение, создание мотивации для изучения темы | 5 мин |
| 2. Проверка исходного уровня знаний (тестовый контроль) | 15 мин |
| 3. Опрос студентов, обсуждение вопросов | 20 мин |
| 4. Решение и обсуждение ситуационных задач | 30 мин |

5. Разбор клинического случая	20 мин
6. Перерыв	10 мин
7. Курация тематических больных	50 мин
8. Обсуждение результатов курации	30 мин
9. Оценка итогового уровня знаний студентов (тестовый контроль)	20 мин
10. Заключение: подведение итогов занятия, задание на следующее занятие	10 мин

Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов

1. Наиболее полным и точным определением понятия "иммунодефицит" является:
 - а) изменения в системе иммунитета, обусловленные количественным дефицитом иммунокомпетентных клеток;
 - б) изменения в системе иммунитета в результате нарушения этапов созревания, дифференцировки, функциональной активности и числа клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
 - в) изменения в системе иммунитета в результате нарушения функциональной активности клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
 - г) изменения в системе межклеточных взаимодействий;
 - д) изменения неспецифической реактивности иммунных клеток.
2. К особенностям первичного иммунодефицита относятся:
 - а) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в первые месяцы и годы жизни;
 - б) изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате бактериальных и вирусных инфекций;
 - в) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически;
 - г) отсутствие изменений со стороны иммунной системы.
3. К особенностям вторичного иммунодефицита относятся:
 - а) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически;
 - б) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в любом возрасте;
 - в) изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате различных видов патологии или внешних воздействий;
 - г) изменения в системе иммунитета, наиболее часто сочетающиеся с гельминтными, бактериальными и вирусными инфекциями, действием лекарственных и химических веществ, облучением.
4. Свойствами IgG антител являются:
 - а) возможность прохождения через плаценту;
 - б) невозможность прохождения через плаценту;
 - в) возможность частичного прохождения через плаценту;
 - г) невозможность частичного прохождения через плаценту.
5. Гиперглобулинемия А характерна:
 - а) для атопии;
 - б) для воспалительных процессов на слизистых оболочках;
 - в) для анафилаксии;
 - г) для психопатологических состояний.
6. Повышение уровня иммуноглобулина М характерно для:
 - а) наличия острого инфекционного процесса;
 - б) наличия хронического воспаления;
 - в) атопии;
 - г) гельминтоза.

7. Селективный дефицит иммуноглобулина А может сопровождать:
- а) атопическое заболевание;
 - б) гепатиты;
 - в) ангииты;
 - г) дерматофитии;
 - д) психозы.
8. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов более характерно для:
- а) частых ОРВИ;
 - б) бронхиальной астмы;
 - в) атеросклероза;
 - г) флебопатий;
 - д) витилиго.
9. Снижение продукции интерферона характерно для:
- а) вирусных инфекций;
 - б) атопии;
 - в) бактериальных инфекций;
 - г) верно а), в);
 - д) ничего из перечисленного.
10. Для внутриклеточных инфекций характерно наличие иммунного ответа по:
- а) Th1-типу;
 - б) Th-2 типу;
 - в) Th3-типу;
 - г) Th4-типу;
 - д) Th5-типу.

В последние годы население России озадачилось отслеживанием работы иммунной системы человека. Телевизионные программы и страницы газет и журналов запестрели заголовками: «Что делать, если у Вас иммунодефицит?», «Синдром хронической усталости», «Часто болеющие дети» и т.д. Действительно, динамические изменения показателей иммунной системы происходят в ответ на различные состояния организма: инфекции, травмы, опухоли. Является ли это патологией? В большинстве случаев - нет, это нормальная реакция живого организма. Ведь основная функция иммунной системы - это борьба со всем чужеродным, будь то бактерия или опухолевая клетка. Однако в некоторых случаях изменения иммунной системы носят долгосрочный, патологический характер, и такие состояния называются иммунодефицитными (ИДС). В зависимости от причин возникновения они разделяются на первичные и вторичные. Вторичные ИДС являются следствием серьёзных внешних воздействий на организм: ионизирующего излучения, иммуносупрессивной терапии, потери белка (в терминальных стадиях хронической болезни почек), тяжёлых инфекций (например, ВИЧ). По сравнению с первой группой, они встречаются намного чаще, однако, как правило, не представляют больших диагностических проблем, поскольку являются следствием уже известных причин. Напротив, первичные иммунодефицитные состояния отличаются выраженной гиподиагностикой. Нередко больные с первичными ИДС не доживают до адекватного диагноза. Кроме того, проявления и тактика терапии вторичных ИДС во многом схожи с таковыми при первичных ИДС. В большинстве случаев основным как при первичных, так и при вторичных иммунодефицитах является инфекционный синдром. Однако важно помнить, что нарушение основной функции иммунной системы - распознавание своего и чужого – также ведёт к повышенной частоте аутоиммунных, опухолевых и реже - аллергических заболеваний у больных с ИДС. Кроме того, дефекты иммунитета могут сопровождаться избыточной лимфопролиферацией и нарушением контроля воспаления.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжёлых генетически детерминированных заболеваний, развиваются в результате внутренних дефек-

тов клеток иммунной системы, компонентов комплемента и фагоцитарных клеток, что приводит к нарушениям одного или нескольких механизмов иммунной защиты организма человека. Большинство этих состояний дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. В настоящее время описано более ста форм ПИДС. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Иммунодефицитные заболевания вызывают повышенную восприимчивость больных к различным инфекциям: больные с дефектами иммуноглобулинов, белков комплемента или фагоцитов высоковосприимчивы к рецидивирующим инфекциям, вызванным капсульными бактериями, такими как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (эти инфекции называют пиогенными инфекциями, так как бактерии участвуют в образовании гноя); а больные с дефектами клеточно-опосредованного иммунитета (Т-лимфоцитов) подвержены тяжелым, и, зачастую даже летальным при неадекватном ведении, инфекциям, возбудители которых широко распространены во внешней среде. У здоровых индивидов к этим микроорганизмам быстро развивается толерантность (такие инфекции получили название оппортунистических инфекций; оппортунистические инфекции включают дрожжевые грибы и наиболее распространенные вирусы, например, вирус ветряной оспы).

Классификация первичных иммунодефицитных состояний

Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, международная классификация подразделяет эти заболевания на следующие основные группы:

- с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета,
- комбинированные иммунодефициты (поражение клеточного и гуморального звена иммунитета),
- дефекты системы фагоцитоза,
- дефекты системы комплемента,
- другие четко очерченные ИДС.

Врачам общей практики нет необходимости досконально знать все нозологии ПИДС, однако важно иметь представление о типичных проявлениях основных групп иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

Оценка иммунитета

Немаловажную роль в выявлении ПИДС играет правильная оценка анамнеза заболевания пациента, а также семейного анамнеза. Так, наличие частых, но нетяжело протекающих респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, как правило, не является достаточным основанием для предположения диагноза ПИДС. Однако частые инфекции у взрослых, наличие в анамнезе больного любого возраста повторных пневмоний, а также тяжелых инфекционных процессов, например сепсиса, гнойного менингита, остеомиелита, гнойных инфекций кожи, требуют проведения лабораторного иммунологического обследования. Наличие в семейном анамнезе смертей детей с клиникой инфекционного заболевания, а также наличие больных с диагнозом первичного ИДС также является фактором риска наличия ПИДС у обследуемого больного. Как было сказано выше, большинство ПИДС дебютируют в детском возрасте. Однако для многих нозологий первичных иммунодефицитов характерны «стёртые формы», впервые проявляющиеся в подростковом и даже взрослом возрасте. Кроме того, при таком заболевании, как общая переменная иммунная недостаточность, характерные симптомы могут впервые дебютировать в возрасте старше 20 лет. В связи с этим знание первичных иммунодефицитных состояний необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей.

Специализированное иммунологическое обследование проводится в специально оборудованных лабораториях. Однако простейшие лабораторные методы часто позволяют заподозрить ИДС на раннем этапе. Так, стойкая лимфопения (снижение числа лимфоци-

тов менее 1500/мкл), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение содержания в сыворотке крови гамма-фракции общего белка на электрофореграмме может свидетельствовать о нарушениях синтеза иммуноглобулинов.

Лабораторные методы выявления иммунодефицитных заболеваний включают оценку функционирования гуморального и клеточного звена иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, включая фагоцитоз и воспалительные реакции. Скрининговое исследование, помимо общего анализа крови, должно начинаться с исследования концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, с последующим количественным определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров. Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов зависит от возраста и клинического состояния больного, поэтому при оценке исследования необходимо учитывать возрастные нормы. При подозрении на дефект системы комплемента общая гемолитическая активность комплемента и индивидуальные компоненты комплемента как классического, так и альтернативного пути активации могут быть измерены иммунохимическими и функциональными методами. Оценка иммунного ответа может включать определение гуморального ответа на специфические вакцинальные антигены, например дифтерийные и столбнячные токсины, убитые полиоантигены и т. д. Качественная оценка клеточного иммунитета, как правило, проводится *in vitro*, путём определения ответа лимфоцитов на митогены и специфические антигены. Оценка фагоцитоза проводится методом измерения степени редукции красителя нитро-синего тетразолия после специфического стимулирования клеток крови. Кроме того, активность фагоцитоза пропорциональна количеству погибших микроорганизмов или количеству выработанных радикалов кислорода, которое определяется с помощью хемилюминисценции. Дополнительно возможна *in vitro* оценка хемотаксиса, хемокинеза, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Для многих первичных иммунодефицитов описана хромосомная локализация дефектного гена, что создаёт основу для выявления генетических носителей и пренатальной диагностики ПИДС. В настоящее время пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или при биопсии ворсинок хориона.

Основные проявления первичных иммунодефицитных состояний

Дефекты гуморального звена иммунитета

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70 % всех первичных ИДС и включают такие состояния, как общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия, селективный дефицит субклассов IgG, селективный дефицит IgA, иммунодефицит с гипер-IgM-синдромом, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, а также некоторые другие (редкие) состояния. Лабораторный диагноз этих заболеваний основан на выявлении снижения или отсутствия одного или нескольких классов иммуноглобулинов в сыворотке при относительно нормальных показателях Т клеточного звена иммунитета. Число В-лимфоцитов может быть нормальным (селективный дефицит IgA), сниженным (общая переменная иммунная недостаточность) или нулевым (агаммаглобулинемия).

Больные с общими дефектами функции В-клеток (гуморальными иммунодефицитами) чаще всего страдают следующими видами рецидивирующих пиогенных инфекций: повторные, длительно текущие бронхо-лёгочные инфекции, пневмонии, воспаления среднего уха, синуситы, а также инфекции кожи, кишечные и системные инфекции. Как правило, инфекционный синдром у этих больных дебютирует после 6-12 месяцев жизни, в период полного катаболизма материнского IgG. К наиболее часто выделяемым у этих больных возбудителям относятся инкапсулированные бактерии, реже выделяются другие виды бактерий, вирусы (особенно характерны энтеровирусные инфекции), грибы, микоплазмы и простейшие. Лёгочные инфекции у больных с агаммаглобулинемией и ОВИН, не получающих адекватной и регулярной заместительной терапии, часто приводят к фор-

мированию бронхоэктазов вследствие поражения эластической ткани дыхательных путей. В большинстве случаев гуморальных дефектов иммунитета вирусные инфекции протекают без особенностей в связи с нормальной функцией Т-лимфоцитов. Часто у больных с гуморальными ИДС отмечается гипоплазия миндалин и лимфоузлов.

Селективный дефицит иммуноглобулина А – является наиболее распространенным типом иммунологической недостаточности. Значительное снижение сывороточного IgA отмечается в среднем с частотой 1 на 500-700 человек европеоидной расы (данные по другим этническим группам отсутствуют). В большинстве случаев селективные дефициты IgA встречаются спорадически, но описаны и семейные случаи, где дефект прослеживается во многих поколениях. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов (нарушения этапа конечной дифференцировки В-клеток, в результате чего многие IgA-положительные лимфоциты имеют незрелый фенотип и экспрессируют одновременно IgA и IgD). Пациенты с дефицитом сывороточного IgA склонны к развитию иммунокомплексной патологии (протекающей по III типу реакций гиперчувствительности). Примерно у 20% индивидов с дефицитом сывороточного IgA также отсутствуют IgG2 и IgG4, и, следовательно, они восприимчивы к пиогенным инфекциям. У человека большинство антител к капсулярным полисахаридам пиогенных бактерий принадлежит к субклассу IgG2, поэтому дефицит только IgG2 также приводит к рецидивирующим пиогенным инфекциям. Индивиды с недостаточностью только IgG4 также восприимчивы к рецидивирующим инфекциям.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет и взрослых при нормальных количественных показателях других звеньев иммунитета.

Несмотря на большую распространенность такого первичного иммунодефицита, как селективный дефицит IgA, часто люди с данным дефектом не имеют клинических проявлений. Наиболее характерными клиническими проявлениями селективного дефицита IgA являются инфекции ЛОР-органов и бронхо-лёгочного тракта, а также аллергические и аутоиммунные состояния, довольно часто отмечается ассоциация селективного дефицита IgA с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, целиакией. Аллергические и аутоиммунные синдромы протекают без каких-либо особенностей, отличающих их от аналогичных состояний у лиц с нормальным количеством IgA в сыворотке. Инфекции бронхо-лёгочного тракта протекают нетяжело и редко переходят в хронические формы. В целом заболевание имеет хороший прогноз.

Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с дефицитом IgA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита. Больным с выраженным инфекционным синдромом на фоне селективного дефицита IgA для купирования инфекционного синдрома показана заместительная терапия IgG-содержащими препаратами с минимальным содержанием IgA в препарате или с полным его отсутствием для предупреждения развития анафилактических реакций у сенсибилизированных пациентов с анти IgA-антителами.

Агаммаглобулинемия

Агаммаглобулинемия является типичным и первым детально изученным иммунодефицитом, описанным еще в 1952 г. как синдром иммунодефицита. Это наиболее тяжёлое заболевание с селективным дефицитом продукции антител. Описанные генетические дефекты приводят к нарушению различных этапов созревания В-лимфоцитов. Заболевание наследуется как Х-сцепленно (Болезнь Брутона), так и аутосомно-рецессивно. Х-сцепленное заболевание встречается у мальчиков и характеризуется отсутствием или резким снижением числа В-клеток в периферической крови или в лимфоидной ткани, вследствие чего лимфатические узлы у них небольших размеров, а миндалины отсутствуют. Обычно в сыворотке отсутствуют IgA, IgM, IgD и IgE и в небольшом количестве присутствует IgG (менее 2 г/л).

Первые 6-12 месяцев жизни больные дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными при трансплацентарном переносе от матери плоду. Но поскольку запасы IgG истощаются, у детей развиваются пиогенные инфекции. Если дети получают внутривенно иммуноглобулины в высоких дозах, то остаются здоровыми.

Ген X-сцепленной агаммаглобулинемии расположен на длинном плече X-хромосомы. С этой хромосомой связаны многие другие наследственные иммунодефицитные заболевания. Анализ этих генов облегчает пренатальную диагностику иммунодефицита.

Ген, дефектный при X-сцепленной агаммаглобулинемии, недавно идентифицирован как ген В-клеточной тирозинкиназы (btk), и принадлежит к семейству онкогена src. Роль этого гена в созревании В-клеток еще не вполне понятна, но очевидно, что он жизненно важен для этого процесса. Костный мозг мальчиков с X-сцепленной агаммаглобулинемией содержит нормальное количество пре-В-клеток, но из-за мутации гена btk эти клетки не могут созреть в В-лимфоциты.

Таким образом, критериями диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов.

К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже - кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжёлые энцефалиты. Природа нередко встречающегося склередемо- и дерматомиозитоподобного синдромов выяснена недостаточно, вероятнее всего, они имеют энтеровирусную этиологию.

Также из неинфекционных проявлений у больных отмечаются неспецифический язвенный колит, симптомы сезонной и лекарственной аллергии. У пациентов с агаммаглобулинемиями могут развиваться нейтропении, которые могут осложняться характерными для пациентов с ПИДС инфекциями (*S.aureus*, *P.aerogenosa*).

Гипер-IgM-синдром

Синдром представляет группу генетически разнородных заболеваний со сходными клиническими и лабораторными проявлениями. Встречаемость данного заболевания в популяции не превышает 1 на 100.000 населения. В основе данного синдрома лежат молекулярные нарушения пути взаимодействия рецептора CD40 на В-лимфоцитах с CD40-лигандом на Т-клетках, приводящие к нарушению переключения синтеза IgM на другие классы иммуноглобулинов. В 70 % случаев заболевание наследуется X-сцепленно, в остальных - аутосомно-рецессивно. Необычный иммунодефицит с повышением уровня IgM приводит к ситуации, когда индивиды имеют дефицит IgG и IgA в сочетании с большим количеством поликлональных IgM.

Больные с гипер-IgM синдромом восприимчивы к пиогенным инфекциям и должны получать лечение внутривенными иммуноглобулинами. У пациентов имеется тенденция к образованию IgM-аутоантител к нейтрофилам, тромбоцитам и другим клеткам крови также, как к тканевым антигенам, и иммунодефицит осложняется аутоиммунной патологией. Ткани больных, в частности, желудочно-кишечный тракт, инфильтрированы клетками, синтезирующими IgM.

В 70% случаев гипер-IgM наследуется как сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, которое развивается в результате мутации гена лиганда CD40, поскольку этот ген локализован на длинном плече X-хромосомы в том же участке, что и ген, ответственный за гипер-IgM. Взаимодействие между молекулами CD40 на поверхности В-клеток и лигандом CD40 на активированных Т-клетках является мощным костимулирующим сигналом, необходимым для переключения изотипа иммуноглобулинов и возрастания их аффинности. При гипер-IgM В-клетки не могут переключаться с синтеза IgM на синтез IgG, IgA и IgE, который происходит при нормальном созревании В-клеток.

Гипер-IgM также может наследоваться как аутосомно-рецессивный признак, поражая как девочек, так и мальчиков. Аутосомно-рецессивная форма гипер-IgM обусловлена

генетическим дефектом В-клеточного фермента, получившего название индуцированной активацией цитидиндезаминазы. Фермент, активированный в стимулированных В-клетках, конвертирует цитидин в уридин в одонитевой ДНК. Уридин деградирует в урацил, вызывающий разрывы в цепочке ДНК, приводя к рекомбинации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или к переключению классов иммуноглобулинов.

Основным критерием постановки диагноза гипер-IgM-синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM (более 4г/л). Количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов как правило нормально. Тем не менее при большинстве разновидностей заболевания отмечаются проявления, характерные для нарушения функции клеточного звена иммунитета.

Клинически гипер-IgM-синдром характеризуется повторными, иногда тяжело протекающими инфекциями. На первом месте стоят поражения респираторного тракта, представленные синуситами, бронхитами и пневмониями, вызванные, в частности, и условно-патогенной флорой (*Pneumocystis carinii*). Серьезную проблему при гипер-IgM-синдроме представляют гастроэнтерологические нарушения. Криптоспоридиоз является одной из причин избыточного воспалительного ответа с развитием язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и склерозирующего холангита, нередко приводящего к хронической печёночной недостаточности. У многих больных с этим синдромом выявляются те или иные гематологические нарушения (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и аутоиммунные расстройства, такие как артрит, гломерулонефрит. Часто отмечается гиперплазия лимфоузлов и миндалин, нередко выявляется гепатоспленомегалия. Для этих больных характерны в том числе опухолевые заболевания.

Общая переменная иммунная недостаточность

Термин «общая переменная иммунная недостаточность» (ОВИН) используется для описания группы ещё не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител. Распространённость ОВИН варьирует от 1:50 000 до 1:200 000.

На данный момент ОВИН отнесена экспертами ВОЗ в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением антителогенеза, однако выявлено много данных, свидетельствующих о поражении Т-лимфоцитов, однако дефекты Т-клеток недостаточно определены. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, т. е. ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом. У большинства больных ОВИН (80%) присутствуют В-клетки, которые не функционируют и являются незрелыми. В-клетки не дефектны, но они не получают необходимые сигналы от Т-клеток и поэтому функционально неактивны. ОВИН не наследуется, но обычно ассоциируется с МНС-гаплотипами HLA-B8 и HLA-DR3.

Диагноз ставится на основании значительного снижения трёх, реже - двух основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) при нормальном или несколько сниженном числе циркулирующих В-клеток, а также нарушения специфического антительного ответа. Перед постановкой диагноза необходимо исключить другие хорошо известные причины агаммаглобулинемии.

Инфекционные проявления ОВИН характерны для всей группы гуморальных дефектов. У индивидов с общим переменным иммунодефицитом развивается приобретенная агаммаглобулинемия в возрасте 10-30 лет или старше. Женщины и мужчины болеют в равной степени одинаково. Причина заболевания в целом не известна, но оно может развиваться вслед за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Больные ОВИН так же, как мальчики с X-сцепленной агаммаглобулинемией, чрезвычайно чувствительны к пиогенным микроорганизмам и к кишечным простейшим *Giardia lamblia*, вызывающим тяжёлую диарею.

Среди больных с ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. В отличие от X-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с ОВИН отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфоадено-

патия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе. Кроме того, больные с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артритов и др., но причины их возникновения еще не известны. Больным ОВИН следует вводить иммуноглобулины внутривенно, чтобы обеспечить необходимую защиту против рецидивирующих пиогенных инфекций.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей раннего возраста

После рождения дети защищены материнскими IgG, которые катаболизируются с периодом полужизни около 30 суток. В возрасте 3 месяцев здоровые дети начинают синтезировать собственные IgG, хотя образование антител к бактериальным капсульным полисахаридам отсутствует вплоть до второго года жизни. У некоторых детей нормальный синтез IgG может начаться только к 36 месяцам жизни, и до этого срока они восприимчивы к пиогенным инфекциям. В-клетки у этих детей не изменены, но они лишены помощи от CD4+ Т-клеток для синтеза антител. Среди пациентов с транзиторной гипогаммаглобулинемией часто повышена частота инфекционных заболеваний, в основном не угрожаемых для жизни: средние отиты, синуситы, гнойные бронхиты.

Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизованы, о транзиторной гипогаммаглобулинемии можно говорить при снижении концентрации одного или более изотипов иммуноглобулинов более, чем на два стандартных отклонения от нормы у ребенка старше 6 месяцев, но при нормальных показателях специфического антительного ответа и уровнях Т- и В-клеток, соответствующих возрастным нормам. Зачастую заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов таким пациентам не показана.

Дефекты клеточного звена и комбинированные дефекты

Иммунодефициты с поражением Т-клеточного звена иммунитета разнообразны и варьируют по тяжести инфекционных проявлений и наличию сопутствующей неинфекционной патологии. Эти больные подвержены оппортунистическим инфекциям, вызванным простейшими, вирусами (Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus) или грибами. Часто эти больные страдают прогрессирующей пневмонией, вызванной вирусом парагриппа 3 типа, цитомегаловирусом или Pneumocystis carinii. Поражение той или иной функции Т-лимфоцитов, как правило, ведёт к нарушению специфичности и гуморального ответа, так как функции В-лимфоцитов зависят от нормальной функции Т-лимфоцитов. В связи с этим у таких больных встречается также весь спектр возбудителей, характерных для гуморальных дефектов. К заболеваниям этой группы относятся тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром ДиДжорджи, дефицит аденозиндезаминазы, дефицит пуриноклеозидфосфорилазы, наследственная атаксия-тельангиоэктазия, синдром Вискотта-Олдрича и др.

Для большинства комбинированных ИДС, кроме инфекционного синдрома, характерны повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности нейтропений, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, эти больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфоретикулярного происхождения.

Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность

Наиболее серьёзное заболевание из группы комбинированных дефектов - тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), которая проявляется в первые месяцы жизни. Частота ТКИН составляет 1,5 на 100.000 населения. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Критериями диагноза для всех форм ТКИН являются гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, выраженное снижение CD3+ лимфоцитов, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало тяжёлых инфекций. В зависимости от формы заболевания число В-лимфоцитов варьирует от нулевых (Т-В-) до нормальных

значений (Т-В+), однако во всех случаях их функция резко нарушена. При некоторых формах ТКИН определяется нормальное число НК лимфоцитов (НК+).

К типичным проявлениям относятся задержка физического развития, хроническая диарея, тяжёлая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного тракта в виде пневмоцистных пневмоний, вирусных, бактериальных инфекций, пневмония и сепсис. При вакцинации БЦЖ у таких больных часто возникает местная или системная БЦЖ-инфекция. При рентгенографии грудной клетки таких больных должно настораживать отсутствие тени тимуса.

Синдром ДиДжорджи

В основе синдрома ДиДжорджи лежит достаточно частая хромосомная абберация - делеция 22q11.2, приводящая к нарушению формирования органов, происходящих из 3 и 4 жаберной дуги (тимуса, паращитовидной железы, крупных сосудов и др.). Ген, непосредственно отвечающий за развитие данного синдрома, не известен. Синдром характеризуется иммунодефицитом и типичным поражением различных органов. Заболевание варьирует по спектру и тяжести клинических проявлений. Наиболее тяжёлая форма синдрома ДиДжорджи характеризуется полным отсутствием тимуса и как следствие - полным отсутствием Т-лимфоцитов и нефункциональными В-лимфоцитами. Заболевание протекает так же, как и вышеописанная ТКИН, однако частота «полного» синдрома Ди-Джорджи невелика - 0,2 на 100.000 населения. Гораздо чаще встречаются менее тяжёлые нарушения иммунитета, приводящие к развитию рецидивирующих синуситов, отитов, легочных инфекций. Для синдрома ДиДжорджи также характерны аутоиммунные проявления (цитопении, ревматоидный артрит, тиреоидит) и опухоли (как правило, лимфомы). К иммунологическим дефектам синдрома относятся пороки сердца (тетрада Фалло, стеноз аорты, перегородочные дефекты, truncus arteriosus), патология нёба (расщепление, подслизистое расщепление, раздвоение увулы), особенности лицевого скелета (низко посаженные оттопыренные уши, антимонголоидный разрез глаз), позднее прорезывание и гипоплазия эмали зубов, скелетные аномалии (аномалии позвоночника, нижних конечностей), гипокальцемия, реже - патология почек, сосудов сетчатки, дизгенезия передней камеры глаз, неврологическая патология (атрофия коры, гипоплазия мозжечка), отставание умственного развития. Эти признаки могут встречаться как изолированно, так и в комбинации друг с другом и иммунологическими дефектами. Лабораторно у больных с синдромом ДиДжорджи выявляется лимфопения различной степени со снижением Т-лимфоцитов, нарушение их митогенного ответа, повышенное или нормальное число В-лимфоцитов, различная степень снижения уровня иммуноглобулинов.

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) - это X-сцепленное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом в сочетании с тромбоцитопенией и экземой. Заболевание является результатом мутации гена, кодирующего белок WASP, который принимает участие в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Отсутствие белка WASP в лимфоцитах и тромбоцитах больных приводит к развитию тромбоцитопении, нарушению функций Т-клеток и регуляции синтеза антител. Диагноз типичных форм СВО можно предположить у больных мужского пола при наличии тромбоцитопении с уменьшением размера тромбоцитов в сочетании с экземой и частыми инфекционными заболеваниями бактериальной, реже - вирусной и грибковой этиологии. Однако часто встречаются лёгкие формы заболевания, протекающие с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом разной степени выраженности, но без выраженного инфекционного синдрома и/или аллергического анамнеза.

Лабораторные изменения при СВО относительно неспецифичны и представлены лимфопенией, в основном за счёт Т-лимфоцитов, снижением функциональной активности Т-клеток, нормальным или сниженным уровнем IgG, повышенным уровнем IgA и IgE и сниженным IgM, нарушенной продукцией антител, особенно к полисахаридным антиге-

нам. Для окончательного подтверждения диагноза является необходимым молекулярно-генетическое исследование.

Клинические проявления заболевания как правило дебютируют на первом году жизни. Геморрагический синдром в виде мелены, носовых кровотечений, кожной геморрагической сыпи чаще всего имеется у всех больных на момент постановки диагноза. Атопические и инфекционные проявления зависят от тяжести течения заболевания. Для больных СВО характерно развитие аутоиммунных заболеваний, среди которых часто встречается аутоиммунная анемия, гломерулонефрит, колит, иммунная нейтропения. У больных с СВО повышен риск развития злокачественных новообразований лимфоретикулярного происхождения.

Атаксия-тельангиэктазия

Атаксия-тельангиэктазия (А-Т) (синдром Луи-Бар) - это синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких тельангиэктазий, особенно на конъюнктивах, и комбинированным иммунодефицитом. Молекулярный дефект заключается в мутации гена АТМ, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Характерной лабораторной находкой при А-Т является повышение альфафетопротеина. Иммунологические изменения являются неспецифическими и включают снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, инверсию соотношения CD4+/CD8+, снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме, или дисиммуноглобулинемия в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM. Клинические проявления могут существенно отличаться у разных больных. Прогрессирующая мозжечковая атаксия и тельангиэктазии присутствуют у всех. Склонность к инфекциям колеблется от очень выраженной до весьма умеренной. Практически для всех больных характерна высокая частота развития злокачественных новообразований.

Синдром Ниймеген

Синдром Ниймеген отличается наличием у больных характерного фенотипа и иммунодефицита. В основе заболевания лежит мутация гена NBS1, кодирующего белок нибрин, который принимает участие в восстановлении двухнитевых разрывов ДНК. Для больных характерно нарушение функций Т-клеток. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии. Клинически у большинства больных отмечаются различные инфекции, характерные для комбинированных дефектов иммунитета. Злокачественные новообразования встречаются с очень высокой частотой.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

В основе аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС) лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Заболевание имеет полигенную природу и связано с нарушением функции белков Fas-опосредованного пути апоптоза. Все известные на настоящий момент дефекты наследуются аутосомно-рецессивно. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного поликлональной гипериммуноглобулинемии (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов), выраженного увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии (при исключении других, в т. ч. онкологических, причин этих симптомов). Характерным лабораторным признаком АЛПС является наличие двойных негативных CD4-CD8- лимфоцитов, в норме отсутствующих в периферической крови. Однако подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro*. Основными клиническими проявлениями АЛПС являются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.). У

большинства больных выявляются аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Синдром гипериммуноглобулинемии E

Молекулярная природа синдрома гипериммуноглобулинемии E (гипер-IgE-синдром) до настоящего времени не изучена. Тип наследования, вероятно, аутосомно-доминантный. Гипер-IgE-синдром характеризуется повторными (обычно стафилококковыми) абсцессами подкожной клетчатки, лёгких (приводящих к образованию пневмоцеле), паренхиматозных органов, а также аномалиями скелета, грубыми чертами лица (гипертелоризм, широкая переносица), дерматитом, повышенной склонностью к переломам костей. Иммунологический механизм заболевания не выяснен. Для заболевания характерны эозинофилия, крайне высокий уровень сывороточного IgE, нарушение хемотаксиса нейтрофилов.

Дефекты системы фагоцитоза

Дефекты продукции и функции клеток фагоцитарной системы предрасполагают к развитию пиогенных и грибковых инфекций, а также к инфекциям, вызванным внутриклеточными микроорганизмами. К наиболее частым возбудителям у этих больных относятся *Pseudomonas*, *Serratia marcescans*, *Staphylococcus aureus*, а также грибы рода *Aspergillus* и *Candida*. К этой группе заболеваний относятся такие состояния, как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит молекул адгезии лимфоцитов, синдром Грисцелли и др. Лёгочные инфекции отмечаются у этих больных наиболее часто. К другим характерным инфекционным проявлениям относятся гнойный лимфаденит, подкожные абсцессы, остеомиелит и сепсис.

Дефекты системы фагоцитоза не связаны с повышенным риском развития неинфекционной патологии, например опухолей или аутоиммунных заболеваний.

Хроническая гранулематозная болезнь

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является типичным заболеванием данной группы. Выявлено четыре молекулярных дефекта, лежащих в основе ХГБ. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется X-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Все молекулярные дефекты вызывают дисфункцию фермента НАДФ-оксидазы, что ведёт к нарушению образования кислородных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга. Для больных ХГБ характерны инфекции, вызванные в основном каталаза-продуцирующими микроорганизмами (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла, нокардия), с поражением лёгких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени и с формированием воспалительных гранул и абсцессов. У 10-17% больных отмечаются обструкция мочевыводящих путей, энтериты и колиты. Большую опасность для больных с ХГБ представляют инфекции, вызванные грибами, отличными от рода *Candida* (например, аспергиллез). Диагноз ХГБ подтверждается выявлением снижения продукции перекисных радикалов при оценке с помощью методов люминол-зависимой хемилюминисценции и НСТ-теста, а также выявлением характерных мутаций.

Дефекты системы комплемента

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью ПИДС (1-3 %). Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов комплемента. Наиболее часто встречается дефицит C2 компонента. Дефекты ранних фракций комплемента (C1-C4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов (C5-C9) предрасполагают к развитию тяжёлых инфекций, вызванных представителями рода *Neisseria*. Дефицит C3 компонента часто по клиническим проявлениям напоминает гуморальные ПИДС и сопровождается тяжёлыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом. С другой стороны, некоторые больные с дефицитом C2, C4, C9 могут не иметь никаких клинических проявлений. Универсальной терапии этих состояний не существует, она зависит от конкретных клинических проявлений. Особняком в этой группе заболеваний стоит врождённый ангионевротический отёк, вызванный дефицитом C1-ингибитора, в

основе которого лежит снижение концентрации и/или функции С1-ингибитора - практически единственно ингибитора системы комплемента, а также кинин-калликреиновой системы. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Частота инфекционных проявлений у этих больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом заболевания являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отеков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с чем терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии не эффективна.

Основные подходы к терапии и ведению больных с первичными иммунодефицитными состояниями

Основными задачами ведения больных с ПИДС являются:

- коррекция имеющегося иммунологического дефекта,
- профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений,
- раннее выявление и терапия неинфекционных проявлений,
- социальная адаптация детей с ПИДС.

Несмотря на то, что больные с первичными иммунодефицитом проходят специальное обследование и терапию в специализированных стационарах, основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена. В связи с этим Европейское и Панамериканское общества иммунодефицитов (ESID, PAGID) предложили использовать следующие критерии риска ПИДС:

- частые заболевания верхних дыхательных путей:
- дошкольники: 9 и более,
- школьники: 5-6 и более,
- взрослые: 3-4 и более,
- более двух синуситов в год,
- более двух пневмоний в год,
- повторные тяжёлые кожные гнойные процессы,
- упорная молочница у лиц старше одного года,
- отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии,
- более двух тяжёлых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.),
- оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.),
- повторные диареи,
- наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

При наличии одного или нескольких из этих признаков больному показано проведение иммунологического обследования и консультация специалиста-иммунолога.

На сегодняшний день лечение первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) является достаточно сложной задачей несмотря на то, что уже имеются немалые успехи в изучении патогенеза различных форм иммунодефицитов, активно развиваются высокотехнологичная медицина и фармакологическая промышленность.

Единственными этиологическими видами терапии первичных иммунодефицитов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия. Все остальные терапевтические вмешательства являются своего рода симптоматическими и позволяют достичь разной степени коррекции нарушенной иммунной функции в зависимости от вида ПИДС и доступности определённых препаратов для конкретного больного в конкретном регионе. Однако во многом прогноз пациента определяется не столько видом иммунодефицита, сколько временем, прошедшим от появления симптомов до постановки диагноза и начала адекватной терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

У части пациентов (например, с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, синдромом Вискотта-Олдрича) удаётся достигнуть полного восстановления иммунологических функций после проведения трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

К сожалению, на пути к успеху часто возникают непреодолимые трудности. Трансплантация мало эффективна при поздно диагностированных иммунодефицитах, когда у пациентов уже имеются тяжёлые хронические инфекционные, аутоиммунные или злокачественные проявления. Другой ключевой задачей, помимо ранней постановки диагноза, является поиск донора. Наиболее успешно проводятся трансплантации от HLA-идентичных здоровых сиблингов. При отсутствии таковых в некоторых случаях возможна трансплантация от HLA-частично совместимых родственных доноров или поиск неродственного донора через регистры доноров. В последние годы и в России выполняется огромная работа по созданию банка данных доноров, однако доля используемых зарубежных банков данных все еще высока. Даже при наличии частично или полностью совместимого донора не исключены тяжёлые осложнения, в т. ч. инфекционные, снижающие процент выживаемости. В определённом проценте случаев происходит лишь частичное приживление донорских клеток, возможны проявления острой или хронической реакции «трансплантант против хозяина».

Генная терапия

В последние годы большое внимание уделяется изучению и внедрению в клиническую практику генно-инженерных методов терапии. В геном вируса, лишённого патогенности, встраивается полноценный ген, повреждение которого ответственно за развитие иммунодефицитного состояния у данного пациента. В клетках больного вирусный вектор встраивается в геном, и становится возможным синтез полноценного белка. За рубежом уже получены положительные результаты терапии с использованием вирусных векторов при лечении пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью. Мировой практике на сегодняшний день уже известно около трёх десятков таких пациентов. К сожалению, не для всех ПИДС описаны молекулярно-генетические дефекты (гипер-IgE-синдром, ОВИН, IgA-дефицит), что изначально исключает возможность генной терапии.

Поскольку радикально изменить существующий генетический дефект удаётся далеко не всегда, очень важное значение имеет поддерживающая терапия. Подавляющее большинство пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами, нуждаются в поддерживающей терапии на протяжении всей жизни.

Несмотря на многообразие клинических проявлений ПИДС, общей чертой для подавляющего большинства являются тяжёлые рецидивирующие инфекции, часто носящие фатальный характер, на борьбу с которыми прежде всего и направлена проводимая терапия.

Заместительная терапия

Данный вид терапии проводится при гуморальных и комбинированных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся количественным или качественным нарушением антителопродукции. Используются препараты внутривенных иммуноглобулинов, содержащие IgG. Терапия проводится пожизненно или на этапах подготовки к трансплантации.

Рекомендуемыми дозами являются доза насыщения 1-1,5 г/кг, поддерживающая доза 0,4 г/кг каждые 3-4 недели. Претранфузионный уровень сывороточного IgG должен составлять не менее 4 г/л. В некоторых случаях требуются более высокие дозы и кратность введения для поддержания вышеуказанной концентрации в сыворотке больного. Принципиальное значение имеет соблюдение интервалов между введениями, так как «период полужизни» антител, входящих в состав препаратов, составляет в организме человека 21-28 дней.

В мире применяется более 35 различных препаратов для внутривенного введения. Они изготавливаются из плазмы нескольких тысяч доноров и имеют широкий спектр опсонизирующих и инактивирующих антител, с несколько отличным процентом соотношения, в зависимости от эндемичности районов проживания доноров. При производстве особое внимание уделяется обеспечению минимального содержания полимеров и агрегатов IgG, IgA, а также комплементарной активности, ответственных за большинство системных побочных реакций. Также существуют многоступенчатые системы контроля, направленные на элиминацию инфицирующих агентов. Помимо препаратов для внутривенного введения в последние годы в зарубежных странах применяются иммуноглобулины для подкожного введения, имеющие свои преимущества. Прежде всего - это отсутствие необходимости венозного доступа и возможность проведения процедуры в домашних условиях, что особенно актуально в педиатрической практике, а также снижение частоты системных побочных реакций. Меньшая инвазивность процедуры позволяет проводить более частые переливания (один или несколько раз в неделю) меньшими дозами, что поддерживает концентрацию сывороточного иммуноглобулина на более постоянном уровне. К недостаткам таких препаратов относятся невозможность быстрого введения высоких доз и медленное нарастание уровня IgG в крови.

Ни один из имеющихся в настоящее время на мировом рынке препаратов для подкожного введения в Российской Федерации пока не зарегистрирован.

Противоинфекционная терапия

К сожалению, даже адекватная заместительная терапия не всегда способна предотвратить развитие повторных тяжелых инфекций у детей, страдающих первичными дефектами иммунной системы. Довольно часто параллельно назначается профилактическая антибактериальная и/или противогрибковая и противовирусная терапия. Вопросы показаний к назначению и длительности профилактической терапии продолжают дискутироваться, так как продолжительная противомикробная терапия сопровождается побочными эффектами и приводит к формированию резистентности микрофлоры. Однако очевидным является то, что без неё не удаётся обойтись при поздней постановке диагноза и сформировавшихся очагах хронической инфекции.

При инфекционных проявлениях у иммунокомпрометированных пациентов имеет смысл проводить повторные микробиологические исследования с целью определения чувствительности и возможной антибиотикорезистентности. При оценке результатов посевов не следует забывать, что условно-патогенная флора часто является патогенной для детей с первичными иммунодефицитами и вызывает развитие тяжёлого инфекционного процесса.

Спектр причинно значимых возбудителей несколько отличен в зависимости от поражённого звена иммунной системы. Так, больные с преимущественным нарушением продукции антител склонны к развитию бактериальных инфекций, чаще вызванных инкапсулированными микроорганизмами (пневмококком, стафилококком, гемофильной палочкой), а также к развитию микоплазменных и уреоплазменных инфекций. Вирусные инфекции в большинстве случаев протекают не тяжело, за исключением энтеровирусных, которые способны вызывать тяжёлые энцефаломиелиты, например у пациентов с агаммаглобулиемией. С профилактической целью чаще всего используются полусинтетические пенициллины, в т. ч. с клавулановой кислотой, и цефалоспорины. В случае микробной резистентности допустимо использование фторхинолонов.

При комбинированных иммунодефицитах, сопровождающихся нарушением Т- и В-клеточных функций, помимо бактериальных, серьёзную угрозу представляют инфекции, вызванные грибами (прежде всего аспергиллёз), вакцинальными штаммами микобактерий, вирусами (ЦМВ, вирусами герпеса, аденовирусом и др.) и оппортунистическими возбудителями (пневмоцистами, криптоспоридиями, токсоплазмами). Пневмоцистная пневмония иногда является первым признаком развившегося иммунодефицитного состояния. С профилактической целью пациентам с клеточными дефектами, помимо антибиотиков

широкого спектра, назначается ко-тримоксазол, обладающий активностью в отношении пневмоцист, и противогрибковые препараты, например интраконазол.

Пациенты с дефектами фагоцитоза (например, с хронической гранулематозной болезнью) страдают от инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Nocardia*). С целью профилактики также используют триметоприм-сульфаметаксазол и интраконазол.

В случаях возникновения острого инфекционного заболевания на фоне проводимой профилактической терапии чаще всего приходится проводить смену терапии и прибегать к максимальным дозам и длительному приёму препаратов.

Другие виды терапии

Помимо заместительной и противoinфекционной терапии у пациентов с первичными иммунодефицитами следует отметить более редкие методы лечения.

При тяжелом комбинированном иммунодефиците, связанном с дефицитом аденозин-дезаминазы, проводится заместительная терапия ферментом PEG-ADA.

При наследственном ангионевротическом отёке, возникающем при дефиците C1-ингибитора компонентов комплемента, проводят длительную терапию андрогенами и антифибринолитическими препаратами, а острые отёки жизнеугрожающих локализаций купируют введением криоконцентрата C1-ингибитора.

Поддерживающая терапия колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) показана при тяжёлой врождённой и циклической нейтропении, а также при некоторых врождённых синдромах, сопровождающихся синдромом нейтропении, гипер-IgM-синдроме, ретикулярной дисгенезии, синдромах Чедиака-Хигаши, Швахмана-Даймонда, Барта, Коена.

При развитии тяжёлых, резистентных к стандартной терапии инфекций у больных с дефектами фагоцитоза используется переливание гранулоцитарной массы от доноров, стимулированных Г-КСФ.

При переливании препаратов крови пациентам с комбинированными дефектами используются только облучённые препараты для предотвращения приживления иммунологически компетентных донорских лимфоцитов и развития реакции «трансплантат против хозяина».

Лечение аутоиммунных и онкологических заболеваний, к которым склонны больные с комбинированными формами иммунодефицитов (например, общей вариабельной иммунной недостаточностью, гипер-IgM-синдромом, синдромом Вискотта-Олдрича) и с синдромами хромосомной нестабильности, как правило проводится по принятым для обычных больных протоколам.

Профилактическая вакцинация детей с первичными иммунодефицитами

В последние годы был значительно сокращён список противопоказаний к вакцинопрофилактике. Большое количество необоснованных «отводов по медицинским показаниям» привело в конце 1980-х - начале 1990-х гг. к росту заболеваемости ранее управляемыми инфекциями, в т. ч. Дифтерией, отмечаются случаи полиомиелита. Для детей с дефектами иммунологической защиты особенно важно принять все возможные меры для снижения риска развития той или иной инфекции. Конечно, для каждого конкретного случая вырабатывается своя схема вакцинации, выбор оптимального времени, вида вакцины и кратности её введения.

Живые вакцины (коровая, краснушная, паротитная, оральная полиомиелитная) абсолютно противопоказаны всем пациентам с ПИДС. С большой осторожностью используют живые вакцины и у контактных с ними лиц в связи с высоким риском развития заболевания, вызванного вакцинным штаммом. Оправданным является применение многими странами убитой полиомиелитной вакцины для обязательной вакцинопрофилактики детей первых месяцев жизни, когда ещё может не быть чётких признаков иммунодефицита.

Состояниями, заставляющими думать о возможности первичного иммунодефицита и требующими отсрочки введения оральной полиомиелитной вакцины до верификации диагноза, являются:

- перенесённое тяжёлое (особенно рецидивирующее) гнойное заболевание;
- наличие распространённого кандидоза полости рта или других слизистых, кожи;
- упорная экзема;
- тромбоцитопения;
- парапроктит, анарктальный свищ;
- наличие в семье больного иммунодефицитом.

Также серьёзные осложнения у иммунодефицитных детей возникают при вакцинации БЦЖ. К ним относятся остеоиты и крайне тяжело поддающийся терапии генерализованный БЦЖ-ит, возникающие у больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью и некоторых других.

БЦЖ не следует вводить новорожденным, в семье которых есть дети с любыми признаками иммунодефицита или случаи смертей в раннем возрасте от инфекционной патологии.

Введение инактивированных, генно-инженерных вакцин и анатоксинов, предусмотренных национальным календарём, не противопоказано и, как правило, не сопровождается неблагоприятными поствакцинальными событиями, однако у пациентов, склонных к аутоиммунным проявлениям, может вызвать дебют заболевания.

Вакцинации против пневмококков, менингококков и гемофильной палочки, не входящие в нашей стране в обязательный календарь, представляются оправданными у детей с врожденными дефектами иммунной системы. Как уже отмечалось ранее, особенно восприимчивы к инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями, дети с анатомической или функциональной аспленией. Важна вакцинация перед плановой спленэктомией (например, у больных с синдромом Вискотта-Олдрича), что приведёт к заведомо лучшему формированию иммунного ответа, чем после неё.

В целом же, вакцинация против любой инфекции у пациентов с первичными формами иммунодефицитов часто не приводит к формированию достаточно стойкого иммунного ответа, поэтому желательно определение титров антител по окончании первичной серии вакцинации и, в случае необходимости, введение дополнительных доз.

Группа иммунодефицитов	Наиболее частые возбудители	Терапевтические подходы
<i>Гуморальные дефекты</i>	<i>Инкапсулированные бактерии (Str.pneumoniae, Staph.aureus, H.influenzae, N.meningitidis); P.aeruginosa, Campilobacter spp., энтеровирусы, ротавирусы, G.lambliа, Cryptosporidium spp., Pneumocystis carinii, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma pneumoniae</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Внутривенный иммуноглобулин (800-100 мг/кг) 2. Проведение посева до начала а/б терапии 3. Хирургический дренаж абсцессов 4. Антимикробная терапия с учётом чувствительности (по возможности)
<i>Клеточные и комбинированные дефекты</i>	<i>Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H.influenzae), факультативные внутриклеточные организмы (Myc.tuberculosis, другие виды Mycobacterium, Lysteria monocytogenes); E.coli, P.aeruginosa, Enterobacter spp.; Klebsiella spp.; Serratia marcescens; Salmonella spp., Nocardia spp.; Pneumocystis carinii, вирусы (ЦМВ, ВПГ, ЭБВ, ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, РС-вирус, вирус кори, вирус парагриппа), простейшие (Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp.); грибы (Candida spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведение посева до начала а/б терапии 2. Хирургический дренаж абсцессов 3. Антимикробная терапия с учетом чувствительности (по возможности) 4. Раннее применение противовирусных препаратов 5. Возможно применение местных и неадсорбируемых антимикробных препаратов 6. Запрещение вакцинации живыми вакцинами 7. Профилактическое применение триметопримасульфаметаксозола для профилактики <i>P. carinii</i>
<i>Дефекты фагоцитоза</i>	<i>Staph. aureus, E. coli, Aspergillus spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Serratia marcescens, Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Nocardia spp., Proteus spp., Candida spp., P. carinii, Mycobacterium spp., Actinomyces spp.</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Профилактика инфекций путём максимальной иммунизации и исключения контактов с источниками инфекции 2. Профилактическая антибактериальная терапия 3. Проведение посева до начала а/б терапии 4. Раннее назначение а/б и противогрибковой парэнтеральной терапии 5. Хирургическая резекция очагов инфекции
<i>Дефекты системы комплемента</i>	<i>Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H. influenzae), Neiseria spp.</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вакцинация 2. При некоторых формах - ранняя антибактериальная терапия

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР БОЛЬНОГО

Задачи клинического разбора:

1. Демонстрация методики опроса и осмотра больных с аллергическими заболеваниями.
2. Контроль навыков осмотра и опроса больных с аллергическими заболеваниями.
3. Демонстрация методики постановки диагноза аллергологического заболевания на основании данных опроса, осмотра и обследования пациента.
4. Демонстрация методики составления плана неотложных мероприятий при анафилактическом шоке, последующего аллергологического обследования и тактики ведения больного. Клинический разбор проводится преподавателем или студентами под непосредственным руководством преподавателя. В ходе занятия разбираются наиболее типичные и/или сложные с диагностической и/или лечебной точки зрения случаи аллергологических заболеваний. В заключение клинического разбора следует сформулировать структурированный окончательный или предварительный диагноз и составить план обследования и лечения пациента. Результаты работы фиксируются в дневнике курации.

РЕШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ЗАДАЧ

Клиническая задача 1

Мальчик А., 16 лет. Ребенок от третьей беременности, протекавшей с тонзиллофарингитом во II триместре, срочных родов с обвитием пуповиной, массой 2500, ростом 50 см. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки по календарю, без осложнений. В раннем возрасте – проявления атопического дерматита. Семейный анамнез не отягощен, старшие братья (двое) здоровы.

Клинический дебют заболевания – примерно в возрасте 6 лет, когда были отмечены рецидивирующие обструктивные бронхиты, с тенденцией к затяжному течению. В возрасте 6 лет – стационарное лечение по поводу двухсторонней полисегментарной пневмонии, осложненной плевритом. В связи с тяжестью состояния проводилась массивная антибактериальная терапия, введение свежезамороженной плазмы. Выписан с улучшением состояния, но рентгенологически – сохранялась воспалительная инфильтрация. Продолжал беспокоить кашель с отделением гнойной мокроты, периодически – подъемы температуры. Спустя год выполнена диагностическая бронхоскопия, отмечен гнойный эндобронхит, после которой в течение двух месяцев пациент получал антибиотики широкого спектра действия, муколитики. При проведении контрольных бронхоскопий обнаружен деформирующий бронхит с бронхоэктазами. В этом же время – отмечался артрит правого коленного сустава. В дальнейшем в течение последующего года наблюдений пациент госпитализировался трижды по поводу двухсторонних пневмоний, одна из которых с артритом обоих коленных суставов. В межгоспитальный период отмечались симптомы хронической интоксикации, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности, присоединились симптомы хронического синусита.

Вопросы к задаче

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Каковы механизмы развития данного заболевания?
3. Перечислите диагностические критерии данного заболевания.
4. Предполагаемое обследование?
5. Тактика дальнейшего ведения?
6. Прогноз?

КУРАЦИЯ БОЛЬНЫХ СТУДЕНТАМИ

Задачи курации:

1. Формирование навыка опроса и осмотра больных с аллергическими реакциями.
2. Формирование навыка постановки предварительного диагноза аллергических заболеваний на основании данных опроса и осмотра пациента.
3. Формирование навыка составления плана обследования и лечения исходя из пред-

варительного диагноза.

Курация больных является самостоятельной работой студента. В ходе занятия группы из 2-3 студентов совместно курируют 1-2 больных с различными аллергологическими заболеваниями, коллегиально формулируют структурированный предварительный диагноз и составляют план обследования и лечения пациента. Результаты работы докладываются всей группе, обсуждаются и фиксируются в дневнике курации.

ТЕСТЫ РЕЙТИНГ-КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТОВ

1. Наиболее полным и точным определением понятия "иммунодефицит" является:
 - а) изменения в системе иммунитета, обусловленные количественным дефицитом иммунокомпетентных клеток;
 - б) изменения в системе иммунитета в результате нарушения этапов созревания, дифференцировки, функциональной активности и числа клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
 - в) изменения в системе иммунитета в результате нарушения функциональной активности клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
 - г) изменения в системе межклеточных взаимодействий;
 - д) изменения неспецифической реактивности иммунных клеток.
2. К особенностям первичного иммунодефицита относятся:
 - а) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в первые месяцы и годы жизни;
 - б) изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате бактериальных и вирусных инфекций;
 - в) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически;
 - г) отсутствие изменений со стороны иммунной системы.
3. К особенностям вторичного иммунодефицита относятся:
 - а) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически;
 - б) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в любом возрасте;
 - в) изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате различных видов патологии или внешних воздействий;
 - г) изменения в системе иммунитета, наиболее часто сочетающиеся с гельминтными, бактериальными и вирусными инфекциями, действием лекарственных и химических веществ, облучением.
4. Свойствами IgG антител являются:
 - а) возможность прохождения через плаценту;
 - б) невозможность прохождения через плаценту;
 - в) возможность частичного прохождения через плаценту;
 - г) невозможность частичного прохождения через плаценту.
5. Гиперглобулинемия А характерна:
 - а) для атопии;
 - б) для воспалительных процессов на слизистых оболочках;
 - в) для анафилаксии;
 - г) для психопатологических состояний.
6. Повышение уровня иммуноглобулина М характерно для:
 - а) наличия острого инфекционного процесса;
 - б) наличия хронического воспаления;
 - в) атопии;
 - г) гельминтоза.
7. Селективный дефицит иммуноглобулина А может сопровождать:
 - а) atopическое заболевание;
 - б) гепатиты;
 - в) ангииты;
 - г) дерматофитии;
 - д) психозы.
8. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов более характерно для:
 - а) частых ОРВИ;
 - б) бронхиальной астмы;

- в) атеросклероза;
- г) флебопатий;
- д) витилиго.

9. Снижение продукции интерферона характерно для:

- а) вирусных инфекций;
- б) атопии;
- в) бактериальных инфекций;
- г) верно а), в);
- д) ничего из перечисленного.

10. Для внутриклеточных инфекций характерно наличие иммунного ответа по:

- а) Th1-типу;
- б) Th-2 типу;
- в) Th3-типу;
- г) Th4-типу;
- д) Th5-типу.

11. К возбудителям внутриклеточных инфекций относят:

- а) золотистый стафилококк;
- б) микоплазму;
- в) синегнойную палочку;
- г) протей;
- д) кишечную палочку.

12. Кислород-зависимые механизмы бактерицидности фагоцитов могут быть определены при исследовании:

- а) люминол-зависимой хемилюминесценции;
- б) в НСТ-тесте;
- в) при определении % фагоцитоза;
- г) верно а), б);
- д) ничего из перечисленного.

13. Кислород-независимые механизмы бактерицидности могут быть определены в тесте:

- а) НСТ;
- б) определение уровня миелопероксидазы;
- в) определении лизосомального индекса;
- г) определение индекса активации;
- д) определение индекса токсичности.

14. Кислород-зависимые механизмы бактерицидности играют большую роль при:

- а) хронической гранулематозной болезни;
- б) синдроме Ди-Джоржи;
- в) гипогаммаглобулинемии;
- г) гипер-IgE-синдроме;
- д) СКВ.

15. Значение иммунограммы при вторичных ИДС:

- а) основная роль в постановке диагноза;
- б) помогает в диагностике основного заболевания;
- в) является важным исследованием при контроле адекватной терапии;
- г) все ответы верны;
- д) ничего из перечисленного.

16. Иммунокорригирующая терапия:

- а) проводится самостоятельно;
- б) в комплексе с терапией основного заболевания;
- в) не проводится;
- г) является основным методом лечения.

17. При агаммаглобулинемии эффективным является:

- а) применение иммуностимуляторов;
- б) применение донорского иммуноглобулина;
- в) применение миелопида;
- г) верно а), б).

18. При лечении ВИЧ-инфекции иммунокорректирующие препараты являются:

- а) основным видом терапии;
- б) вспомогательным видом терапии;
- в) не применяются;
- г) патогенетической терапией.

19. ПЦР-диагностика необходима для:

- а) выявления инфекционной патологии;
- б) в научных исследованиях;
- в) верно а) и б);
- г) ничего из перечисленного.

20. Молекулярной основой наследственной патологии являются дефекты:

- а) на рибосомах клетки;
- б) на митохондриях клетки;
- в) на молекуле РНК;
- г) на молекуле ДНК;
- д) ничего из перечисленного.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Ответы на тесты исходного уровня

- | | |
|-------|--------|
| 1. в. | 6. а. |
| 2. в. | 7. а. |
| 3. г. | 8. а. |
| 4. а. | 9. г. |
| 5. б. | 10. а. |

Ответы на клиническую задачу 1

1. Первичное иммунодефицитное состояние: X-сцепленная агаммаглобулинемия.
2. Это тяжёлое заболевание с селективным дефицитом продукции антител. Генетические дефекты приводят к нарушению различных этапов созревания В-лимфоцитов. Заболевание наследуется как X-сцепленно (Болезнь Брутона), так и аутосомно-рецессивно. X-сцепленное заболевание встречается у мальчиков и характеризуется отсутствием или резким снижением числа В-клеток в периферической крови или в лимфоидной ткани, вследствие чего лимфатические узлы у них небольших размеров, а миндалины отсутствуют.
3. Критериями диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов.
4. Иммунологическое обследование, генетическое консультирование – для верификации диагноза, дополнительно для уточнения тяжести повреждения внутренних органов: СКТ, МРТ, узкополосная МРТ суставов, УЗИ суставов, сцинтиграфия легких, эндоскопическое исследование бронхов, 12-п.к., бак.посевы зева, носа и т.д.
5. Пожизненная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, профилактическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия (при наличии хронических очагов инфекций).
6. При ранней диагностике и раннем начале заместительной терапии прогноз благоприятный. При поздней диагностике и развитии очагов хронической инфекции – значительно хуже, и определяется объемом поражения органов.

Ответы на тесты рейтинг-контроля

- | | |
|------------|--------|
| 1. в. | 11. б. |
| 2. в12. г. | |
| 3. г. | 13. а. |
| 4. а. | 14. а. |
| 5. б. | 15. в. |
| 6. а. | 16. б. |
| 7. а. | 17. б. |
| 8. а. | 18. б. |
| 9. г. | 19. в. |
| 10. а. | 20. г. |

Список литературы

1. Гомес, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью / Л.А.Гомес, М.Н.Ярцев, А.В.Филатов // Вопросы охраны материнства и детства. - 1989. - № 34(2). - С. 13-16.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты/ И.В.Кондратенко, А.А.Бологов. - М.:Медпрактика-М, 2005. – 233 с.
3. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика - 2009: справочник. 9 издание / под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. М., 2009. – 186 с.
4. Щербина, А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. - М.: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
5. Щербина, А.Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина, А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. - 2007. - Т.5, №2. - С. 5-10.
6. Almyroudis N.G., Holland S.M., Segal B.H. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies // *Med Mycol.* 2005;43 Suppl 1:S247-59.
7. Ariga T. Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: recent progress and misgivings // *Curr Pharm Des.* 2006;12(5):549-56.
8. Atkinson J.C., OConnell A., Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases // *J Am Dent Assoc.* 2000;131(3):345-56.
9. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes // *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):911-3.
10. Empson M., Sinclair J., O'Donnell J., Ameratunga R., Fitzharris P., Steele R. New Zealand Clinical Immunology Group. The assessment and management of primary antibody deficiency // *N Z Med J.* 2004;117(1195):U914.
10. Malech H.L., Nauseef W.M. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment // *Semin Hematol.* 1997;34(4):279-90.
11. Nicolay U., Kiessling P., Berger M., Gupta S., Yel L., Roifman C.M., Gardulf A., Eichmann F., Haag S., Massion C., Ochs H.D. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immune-inefficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home // *J Clin Immunol.* 2006;26(1):65-72.
12. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., Ballou M., Berger M., Bonilla F.A., Buckley R., Chinen J., El-Gamal Y., Mazer B.D., Nelson R.P. Jr., Patel D.D., Secord E., Sorensen R.U., Wasserman R.L., Cunningham-Rundles C. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4 Suppl):S525-53.
13. Ott M.G., Schmidt M., Schwarzwaelder K., Stein S., Siler U., Koehl U., Glimm H., Kuhlcke K., Schilz A., Kunkel H., Naundorf S., Brinkmann A., Deichmann A., Fischer M., Ball C., Pilz I., Dunbar C., Du Y., Jenkins N.A., Copeland N.G., Luthi U., Hassan M., Thrasher A.J., Hoelzer D., von Kalle C., Seger R., Grez M. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1 // *Nat Med.* 2006;12(4):401-9.
14. Rose M.E., Lang D.M. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia // *Cleve Clin J Med.* 2006;73(2):133-7, 140, 143-4.
15. Seger R.A., Gungor T., Belohradsky B.H., Blanche S., Bordigoni P., Di Bartolomeo P., Flood T., Landais P., Muller S., Ozsahin H., Passwell J.H., Porta F., Slavin S., Wulffraat N., Zintl F., Nagler A., Cant A., Fischer A. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000 // *Blood.* 2002;100(13):4344-50.
16. Smart B.A., Ochs H.D. The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders // *Curr Opin Pediatr.* 1997;9(6):570-6.

17. Swierkot J., Lewandowicz-Uszynska A., Chlebicki A., Szmyrka-Kaczmarek M., Polanska B., Jankowski A., Szechinski J. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy // *Clin Rheumatol.* 2006;25(1):92-4.

18. Van Maldergem L., Mascart F., Ureel D., Jauniaux E., Broeckx W., Vainsel M. Echovirus meningoencephalitis in X-linked hypogammaglobulinemia // *Acta Paediatr Scand.* 1989;78(2):325-6.