

# Особенности иммунитета у детей и семиотика его нарушений

Зав. кафедрой детских болезней  
д.м.н., профессор О.И. Вотякова

**Иммунитет** – это способ защиты организма от живых тел и веществ (антигенов – АГ), несущих на себе признаки чужеродной информации.

• Как чужеродные воспринимаются:

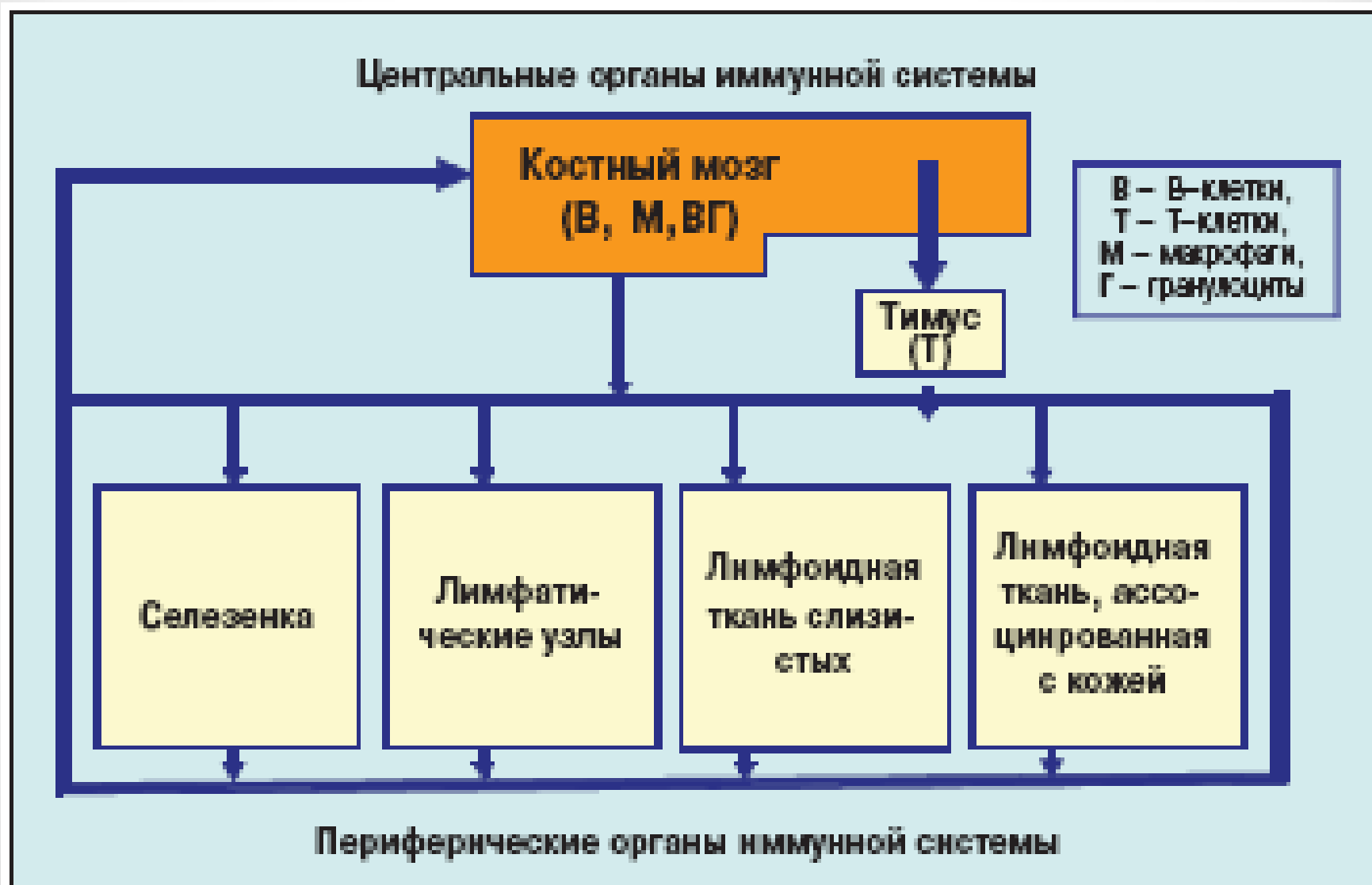
- **Экзогенные антигены** – инфекционные агенты (бактерии, грибы, простейшие, вирусы) и другие инородные вещества (пищевые, лекарственные и пр.) проникающие в организм извне.
- **Эндогенные антигены (аутоантигены)** – это клетки человека, измененные вирусами, ксенобиотиками, старением, патологической пролиферацией и др.

- **Основная биологическая функция иммунитета** - иммунологический контроль над антигенным постоянством организма, т.е. защита организма от вторжения извне и от «внутренней измены».
- Эту функцию выполняет **иммунная система**, которая осуществляет:
  - распознавание, уничтожение и элиминацию антигенов,
  - а также запоминание, обеспечивающее ускоренную реакцию на повторное воздействие тех же агентов.
- **Особенности иммунной системы:**
  - Распространена дискретно по всему телу.
  - Клетки иммунной системы постоянно циркулируют по организму в системах лимфо- и кровообращения.
  - Обладает уникальной способностью вырабатывать специфические антитела в отношении каждого антигена.

# Органы и структуры иммунной системы

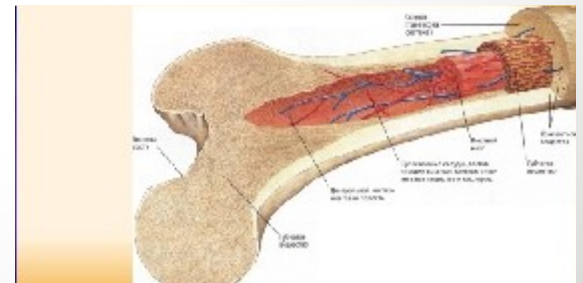
- **Центральные:**
  - Красный костный мозг.
  - Тимус.
- **Периферические:**
  - Селезенка.
  - Лимфатические узлы.
  - Лимфоидная ткань кожи, слизистых оболочек, ЖКТ, дыхательной системы и мочеполовых путей.

# Органы и ткани иммунной системы



# КОСТНЫЙ МОЗГ

- Центральной «фигурой» иммунной системы считается лимфоцит. В **красном костном мозге** из полипотентных стволовых клеток образуются **В-лимфоциты и предшественники Т-лимфоцитов** (претимоциты).
- Здесь же происходит дифференцировка и селекция В-лимфоцитов (негативная – элиминация клеток, реагирующих на собственные ткани, и позитивная).
- В костном мозге протекают специфические иммунные реакции, связанные с синтезом антител.

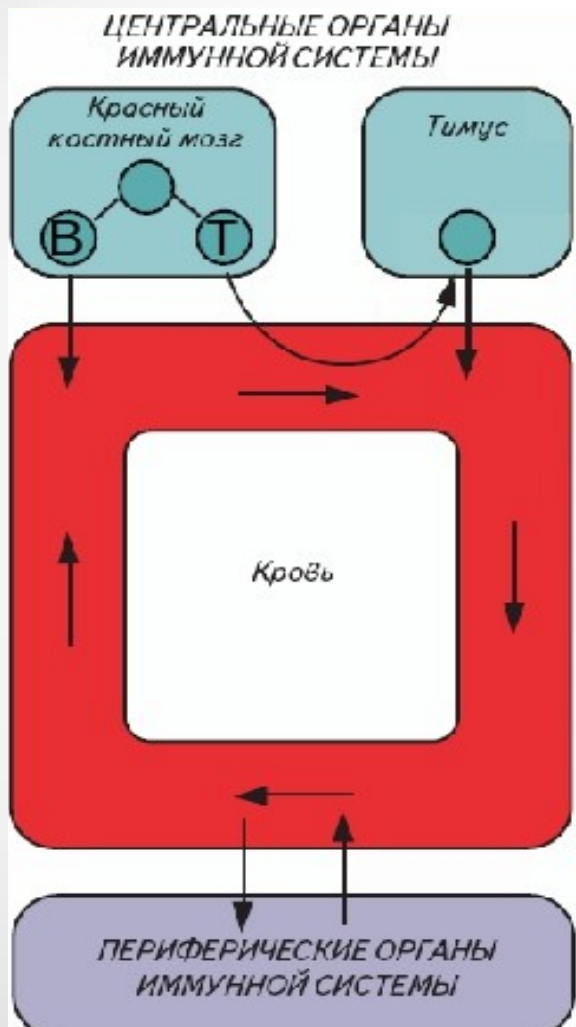


# Тимус



- Из поступивших в тимус претимоцитов, образуются **Т-лимфоциты**.
- К рождению тимус сформирован, с 16 лет начинается **физиологическая инволюция (необратимая)** – снижается цитопоез, уменьшается корковая зона, где образуются лимфоциты.
- Возможна **акцидентальная (обратимая) инволюция тимуса** – под действием экологических факторов, стресса и др.
- Оба вида инволюции тимуса могут привести к развитию **вторичного иммунодефицита**.
- В тимусе также происходит негативная селекция аутореактивных клеток (гибель клеток, распознающих собственные антигены).
- В тимусе созревают, получают иммунную компетенцию Т-лимфоциты.

# Центральная иммунная система



- Т- и В-лимфоциты из костного мозга и тимуса переносятся кровью в периферические органы, где дозревают и осуществляют свои функции.



# Периферическая иммунная система



**Миндалины** расположены кольцом в слизистой оболочке глотки, окружая место входа в организм воздуха и пищи.



**Лимфатические узелки** расположены на границах с внешней средой - в слизистых оболочках дыхательных, пищеварительных, мочевых и половых путей, а также в коже.



Находящиеся в **селезенке** лимфоциты распознают чужеродные объекты в крови, которая «фильтруется» в этом органе.



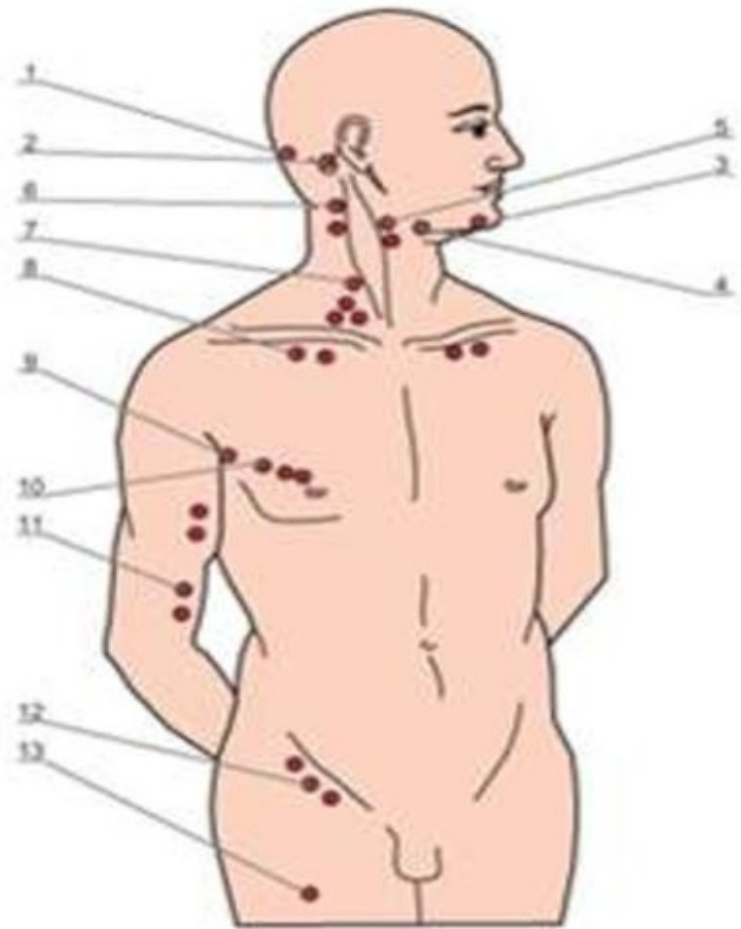
В **лимфатических узлах** «фильтруется» лимфа, оттекающая от всех органов.

# Лимфатические узлы

- В первые 2-3 года капсула и трабекулы л/у развиты недостаточно, поэтому л/у мягкие, а учитывая, что в этом возрасте хорошо развита ПЖК – л/у плохо пальпируются.
- **Функции лимфоузлов:**
  - Барьерно-фильтрационная - лимфатические узлы расположены по току лимфы, они являются биологическими фильтрами для антигенов, обеспечивают их элиминацию из лимфы и тканевой жидкости.
  - Иммунопоэтическая - лимфоузлы - это место развития клеточного и гуморального иммунного ответа: под действием антигенов, В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и клетки памяти, а Т-лимфоциты — в субпопуляции Т-хелперов.

# Периферические лимфатические узлы

- 1) затылочные,
- 2) заушные,
- 3) подбородочные,
- 4) подчелюстные,
- 5) переднешейные,
- 6) заднешейные,
- 7) надключичные,
- 8) подключичные,
- 9) подмышечные,
- 10) торакальные,
- 11) локтевые,
- 12) паховые,



# Селезенка



- **Функции:**

- Обеспечивает утилизацию старых и поврежденных клеток крови, элиминацию антигенов из крови.
- В фолликулах белой пульпы селезенки происходит АГ-зависимая стадия пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.
- На ранних стадиях развития плода селезенка служит одним из органов кроветворения. К девятому месяцу внутриутробного развития образование как эритроцитов, так и лейкоцитов гранулоцитарного ряда берёт на себя костный мозг, а селезенка, начиная с этого периода, производит лимфоциты и моноциты.

# Локальные системы местного иммунитета:

**MALT** - лимфоидная ткань, ассоциированная с мукозой, расположенная в полости рта, слюнных желез, носа и глотки, конъюнктивы глаз, гортани, пищевода и в случае патологии – желудка.

**Недостаточность MALT-системы характеризуется:**

- частыми ОРЗ;
- хроническими адено tonsзиллитом;
- хроническими гайморитами, синуситами, отитами;
- рецидивирующим стоматитом;
- хроническим гастритом с риском развития лимфом в подростковом и зрелом возрасте.

# Локальная система местного иммунитета

**BALT-система** - лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами. Для неё характерно диффузное распределение лимфоцитов в стенках бронхов и наличие немногочисленных солитарных лимфоидных фолликулов.

## **Недостаточность BALT- системы характеризуется:**

- рецидивирующими или хроническими бронхитами и бронхопневмониями;
- интерстициальными пневмонитами;
- бронхоэктатической болезнью;
- абсцессами легких;
- туберкулезом легких;
- возможна бронхиальная астма и другие респираторные аллергозы.

# Локальная система местного иммунитета

**GALT- система** - лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником. Представлена множеством структурированных лимфоидных образований – пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, ткань аппендикса.

**Нарушения GALT-системы характеризуются:**

- хроническими кишечными инфекциями;
- персистирующим дисбактериозом;
- лямблиозом и другими паразитарными заболеваниями;
- целиакией;
- болезнью Крона;
- язвенным колитом;
- хроническим гепатитом, холангитом, холециститом.

# Локальная система местного иммунитета

**SALT-система** - лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей. Она представлена Т-лимфоцитами (CD4 типа Th1), диффузно распределенными по эпидермису. В коже имеется довольно много тучных клеток и базофилов, с которыми связано развитие аллергического воспаления.

**Нарушения SALT-системы характеризуются:**

- упорными пиодермиями;
- рецидивирующим фурункулезом;
- кожными абсцессами;
- целлюлитами;
- приобретенными формами буллезного дерматита;
- атопическим дерматитом;
- хронической крапивницей.



**Врождённый**  
(пассивный)

**Приобретённый**  
(активный)

**Естественный**

Наследуется  
ребёнком от  
матери.

**ВИДЫ  
ИММУНИТЕТА**

Появляется  
после инфекц.  
болезни.

**Пассивный**

**Искусственный**

**Активный**

Появляется при действии  
лечебной сыворотки.

Появляется после  
прививки.

# Иммунные (защитные) реакции



1 — >90%

2 — >9,9%

3 — <0,1%

# Иммунная система и иммунный ответ

- **Врожденный иммунитет** (неспецифические факторы защиты) является **первой линией иммунного ответа** и обеспечивает защиту (барьеры – клетки-фагоциты), предохраняющую от большинства патогенов.
- Если происходит прорыв первой линии обороны, подключается **приобретенный (адаптивный) иммунитет** – вторая линия обороны организма, включающая лимфоциты, наделенные памятью. Это означает, что в будущем организм будет защищен от инфицирования тем же самым микроорганизмом.

• *Crotty 2004, Seminars in immunol, 16, 197-203*

# Врожденный иммунитет

Обеспечивается факторами естественной резистентности. **Реакция всегда идентичная** на любой патоген.

## Неспецифические факторы защиты:

### • **Физические:**

- Механические барьеры – неповрежденная кожа, устойчивая слизистая оболочка дыхательных путей, глаз, ЖКТ, МВС.
- Физиологические факторы – кашель, чихание, мукоцилиарный клиренс, рвота, понос, выделение мочи, пота, слюны, слез, сдвигание кожи, обеспечивающие механическое удаление чужеродных веществ и микроорганизмов.
- Физическое воздействие на микрофлору – повышение температуры тела.

### • **Биохимические и химические реакции:**

- Соляная кислота желудка и кислая реакция мочи.
- Жирные кислоты в сальных железах и пр.

### • **Гуморальный компонент неспецифического иммунитета.**

### • **Клеточный компонент.**

# Гуморальный компонент неспецифического иммунитета

- **Естественные антитела сыворотки крови** – активируют систему комплемента и разрушают Гр(-) микроорганизмы.
- **Система комплемента** – комплекс белков (глобулины), взаимодействие которых важно для:
  - участия в воспалительных реакциях (стимулируют выделение БАВ базофилами и тучными клетками)
  - усиления фагоцитоза (за счет опсонизации – присоединяют к микроорганизму другие молекулы)
  - лизиса мембраны клеток антигена – главная функция
    - Наряду с защитной функцией система комплемента может способствовать повреждению собственных тканей → аутоиммунные реакции.
- **Пропердин** – активация системы комплемента (с конца 1 недели жизни, как у взрослых).

- **Лизоцим** – у новорожденного его больше, чем у взрослого. В слюне, слезах, слизистом секрете ВДП, кишечника, в лейкоцитах, плазме. Это фермент, разрушающий Гр(-) микроорганизмы.
- **Интерферон** – синтезируется лейкоцитами, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками.
  - Действие:
    - Противовирусное
    - Противоопухолевое
    - Антитоксическое
    - Антипаразитарное
    - Антибактериальное
    - Усиление фагоцитоза и выработки антител.
    - **У д/р/в его меньше, максимум – к 16 годам → высокая восприимчивость и более тяжелое течение ОРВИ у младенцев.**
- **Лейкины, бетта-лизины** (образуются при распаде лейкоцитов, тромбоцитов) – действуют на Гр(+) флору
- **СРБ** – С-реактивный белок.

# Клеточный компонент неспецифического иммунитета

- **Система фагоцитоза** – захват и поглощение чужеродного антигена (обычно большого размера), его разрушение и выведение из организма.
- Формируется на 5 - 25 неделе ВУР.
  - **Макрофаги** (моноциты) в тканях превращаются в **зрелые тканевые макрофаги** – обладают хемотаксисом (миграцией к объекту, который вызвал их активацию).
  - **Микрофаги** – нейтрофилы.

# Фагоцитоз

- У новорожденного активность фагоцитоза, как у взрослого, но хорошо развита только стадия поглощения (лизис достигает уровня взрослого только к 6-12 мес.) → может быть персистенция (задержка циркуляции) микроорганизмов в организме ребенка.
- Пневмококки, гемофильная палочка, клебсиелла устойчивы к фагоцитозу, а стафилококк активно размножается в фагоцитах → высокая частота пневмоний, их тяжелое течение, чаще деструктивные пневмонии и сепсис у младенцев.



# Приобретенный иммунитет

- Воздействие, осуществляемое за счет высокоспециализированных клеток, направленных на один чужеродный элемент.
- При каждом дальнейшем контакте с данным чужеродным элементом будет происходить немедленная и сильная реакция (более сильная, чем при первом контакте).

## Реакция всегда специфична

Каждая повторная встреча с патогеном стимулирует более мощный ответ.

# Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет

- **Адаптивный иммунитет осуществляется лимфоцитами.**
- Стволовая клетка ККМ → лимфоидная стволовая клетка → клетки-предшественники Т- и В-лимфоцитов →
  - В-лимфоциты – образуются в ККМ
  - Т-лимфоциты – образуются в тимусе.
- **Специфический иммунитет:**
  - **Естественный** – после болезни сохраняются клетки памяти.
  - **Искусственный**
    - **Пассивный** – введение готовых антител (сохраняется не длительно).
    - **Активный** – вакцинация.
- **Специфический иммунитет:**
  - **Клеточный** (Т-лимфоциты).
  - **Гуморальный** (В-лимфоциты).

# Клеточный иммунитет

- Т-клетки живут до 20 лет
  - **Т-лимфоциты-хелперы:**
    - Реагируют на антиген, связывают его с рецепторами на поверхности Т-клеток → макрофагу → антиген передается В-лимфоциту, под действием Т-хелперов он превращается в плазмоцит → синтез иммуноглобулинов → инактивация антигена.
    - Помогают Т-киллерам/супрессорам превращаться в зрелую цитотоксическую клетку.
    - Помогают макрофагам осуществлять эффекты гиперчувствительности замедленного типа (пример – туберкулиновая проба).
  - **Т-киллеры:**
    - Осуществляют лизис вирусов и опухолевых клеток.
    - Обеспечивают генетическое постоянство внутренней среды организма (один Т-киллер может разрушить несколько клеток-мишеней, так как, «стреляя», отделяется от них).
  - **Т-супрессоры:**
    - Подавляют чрезмерное образование антител, препятствуют развитию аутоиммунных заболеваний.

# Гуморальный иммунитет

- В его основе – **синтез антител В-клетками в ответ на действие антигена.**
- Антитела – специфические иммуноглобулины (белки).
- Антитело+антиген → **иммунный комплекс.**
  
- **Все антитела являются иммуноглобулинами, но не все иммуноглобулины являются антителами!**

- В-лимфоциты образуются в ККМ, там созревают, имеют **антиген-распознающий рецептор – Ig M** («входит в контакт» только с одним, родственным антигеном). Так как в природе много антигенов, то в крови одномоментно циркулирует около 100 млн. новых В-лимфоцитов (**антигеннезависимая фаза** противоантигенной деятельности).
- В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки – они вырабатывают специфические антитела (**антигензависимая фаза**)
- **В крови у старших детей В-лимфоциты составляют около 1/3 от общего кол-ва клеток.**
- Антиген + антитело (Ig) →
  - Иммунный комплекс для инактивации антигена.
  - Комплекс активирует систему комплемента → усиливает фагоцитоз
  - → уничтожение антигена → из В-лимфоцитов образуются плазматические клетки → продуцируют **специфические антитела** (тысячи молекул в сек.).

# Иммунный ответ

- **Т-независимый** – В-клетки работают без помощи Т-хелперов, уничтожают тимуснезависимые антигены.
- **Т-зависимый** (В-клеткам помогают Т-хелперы) – он оставляет **иммунологическую память**:
  - В-клетки памяти (несут Ig G) сразу вырабатывают антитела при повторной встрече с антигеном.
  - Т-клетки памяти выделяют интерлейкины – повышают выработку антител В-клетками памяти.
- Иммунологическая память свойственна как клеточному, так и гуморальному иммунитету. На повторную встречу с антигеном появляется **усиленная и ускоренная иммунологическая реакция – вторичный иммунный ответ.**
- Низкие дозы антигена запоминают Т-клетки, высокие формируют память у В-клеток (только в присутствии Т-клеток!).
- Память может сохраняться от нескольких месяцев до десятилетий. Этот принцип лежит в основе вакцинации – искусственно создаются клетки памяти.

# 5 классов иммуноглобулинов

- **Ig G** – 70-80% всех Ig – антитела против вирусов, Гр(+), риккетсий, экзотоксинов.
  - Проникают через плаценту – уровень у новорожденных высокий (материнские Ig), у недоношенных низкий уровень, так как наиболее интенсивный трансплацентарный переход Ig G происходит в последние недели беременности.
  - В первые 6 мес. Ig G разрушаются, синтез низкий, но постепенно растет – в 1 год 50% от нормы для взрослого, в 4-6 лет – как у взрослого.
- **Ig M** - 5-10% всех Ig (с 12 недели ВУР) – антитела против Гр(-) вирусов.
  - Через плаценту проникает только при гинекологических заболеваниях матери.
- ○ К 2-4 годам уровень, как у взрослого.

- **Ig A** – 10-15% от кол-ва всех сывороточных Ig
  - **Секреторный Ig A** - синтезируется в плазмоцитах, в слизистых ДП и ЖКТ, есть в молозиве, слюне, слезах -- действует на вирусы, бактерии. Это местная защита. Его содержание у детей раннего возраста снижено, уровень становится достаточным к 5 годам, как у взрослого – к 10-12 годам.
  - **Сывороточный Ig A** – действует на микробы и их токсины в крови, следы со второй недели жизни, к 12 годам, как у взрослого.
- **Ig E** – менее 5%, уровень взрослого к 12 годам (до 23 ед или 0,25-0,65 МЕ/мл)
  - Участие в аллергических реакциях немедленного типа.
  - Защита от паразитов (усиливает фагоцитоз).
  - Усиливает сенсibilизацию.
- **Ig D** - менее 1% в крови, находится в основном на миндалинах – местная защита:
  - Дифференциация лимфоцитов.
  - Противовирусное действие.



# Общие закономерности развития иммунитета у детей

- Становление иммунной системы не линейный процесс.
- Развитие различных типов иммунологических реакций модулируется эндокринной системой (щитовидной железой, корой надпочечников – иммуногенные органы) – гормональный профиль определяет адекватность становления ИС.
- Возрастные изменения в формуле белой крови у детей отражают физиологические процессы формирования ИС (абсолютное или относительное – по сравнению с взрослыми – преобладание лимфоцитов). После 5-7 лет лимфоциты несут иммунологическую память – нет необходимости в их доминировании, начинают преобладать нейтрофилы.

# Общие закономерности развития иммунитета у детей

- Лимфоидные органы детей раннего возраста отвечают на инфекцию значительной гипертрофией, которая сохраняется длительно после исчезновения инфекции. Лимфоаденопатия у детей раннего возраста сопровождает любой воспалительный процесс, в том числе аллергической природы.
- К 2 годам значительно повышается активность Т-киллеров, окончательно созревает продукция системы комплемента → после 2 лет могут возникать аутоиммунные болезни.

# Критические периоды в развитии иммунной системы у детей

- **1 критический период - период новорожденности:**
  - Иммунная система новорожденного находится в состоянии физиологического угнетения, биологическое значение которого состоит в предупреждении риска бурных иммунных реакций, неизбежных при контакте с огромным количеством антигенов.
  - Снижен синтез антител.
  - Система фагоцитоза не развита.
  - Имеет место недостаточность местного иммунитета.
  - Иммунитет носит пассивный характер, обеспечивается материнскими антителами, а также рядом активных веществ, поступающих с грудным молоком.

## **Характерны:**

- Слабая резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре.
- Склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, к септическим состояниям.
- Высокая чувствительность к вирусным инфекциям.

## ○ 2 критический период – возраст 3-6 месяцев:

- Обусловлен разрушением материнских антител в организме ребенка.
- Первичный иммунный ответ при проникновении инфекции развивается за счет синтеза иммуноглобулинов класса М и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG.
- Сохраняется недостаточность местного иммунитета.

### **Характерны:**

- Высокая чувствительность к респираторному синцитиальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам.
- Подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям, заболеваниям кожи.
- Высокая частота пищевой аллергии.
- Атипичное течение кори и коклюша без формирования иммунитета.
- Дебют первичных иммунодефицитных состояний (ИДС).

### ○ **3 критический период – 2-3-й год жизни:**

- Отмечается первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем, начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG.
- Сохраняется незрелость местного иммунитета – отсюда склонность к вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов.
- Становятся более четкими признаки иммунодиатезов пик проявления лимфатического диатеза.
- В этот период впервые манифестируют многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.)
- В первые 3 года жизни формируется толерантность к антигенам пищевых продуктов и нормальной кишечной микрофлоре (накопление иммунологической памяти, но ограничение выработки Ig E – предотвращение гиперчувствительности, блокада формирования аутоантител). Проявления пищевой аллергии постепенно ослабевают.

- **4 критический период – возраст 4-6 лет:**
  - Уровень Ig M и G в крови соответствует уровню взрослого человека.
  - Уровень Ig A недостаточен.
  - Содержание в крови Ig E достигает максимальных значений.
  - Отмечается созревание местного иммунитета.

### **Характерны:**

- Снижение частоты ОРВИ.
- При контакте с патогенной микрофлорой, развитие адекватных воспалительных реакций.
- Высокая частота atopических, паразитарных заболеваний, возможно формирование хронических заболеваний.

○ **5 критический период - подростковый возраст**  
(12-13 лет у девочек; 14-15 лет – у мальчиков):

- На фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов.
- Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета.
- Снижен синтез Ig E.
- Окончательно формируется сильный и слабый тип иммунного ответа.
- Нарастает отрицательное влияние экзогенных факторов (курение, вредные химические вещества и др.) на иммунную систему.

**Характерны:**

- Новый подъем воспалительных, аутоиммунных и некоторых вирусных заболеваний.
- Подъем частоты хронических заболеваний.
- Ослабление тяжести atopических заболеваний.
- При возникновении онкологических или аутоиммунных болезней в подростковом возрасте их прогноз более неблагоприятный - более тяжелое течение, прогрессирование в пубертатный период.

# Болезни, непосредственно ассоциированные с патологией иммунной системы

- **Обусловленные иммунодепрессией:**
  - ИДС первичные (врожденные).
  - ИДС вторичные (приобретенные).
  - Иммунокомпроментированные состояния.
- **Обусловленные иммуноагрессией:**
  - Аллергические заболевания.
  - Аутоиммунные заболевания.
  - Лимфопролиферативные заболевания (лимфосаркома, лимфогранулематоз, лимфома).



# Первичные ИДС

- **Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС)** - это врожденные, генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся стойкими нарушениями одного или нескольких иммунных механизмов защиты (известно около 200 нозологических форм, идентифицировано более 140 молекулярно-генетических дефектов).
- В странах Европы и в США распространенность ПИДС в среднем составляет 1:10 000. В России частота диагностики ПИДС составляет 1:970 000.
- **Различают:**
  - Первичные дефициты **клеточного иммунитета** (с преимущественным дефектом Т-зависимых иммунных реакций).
  - Первичные дефициты **гуморального иммунитета** (с нарушением продукции антител).
  - Первичные **комбинированные иммунодефициты** (с поражением Т и В лимфоцитов).
  - Первичные нарушения функции **фагоцитов**.
  - Первичная недостаточность **белков комплемента**.

# Структура первичных иммунодефицитных состояний

- Гуморальные дефекты – более 50%
- Комбинированные иммунодефициты – 20%
- Дефекты фагоцитоза – 18%
- Первичные клеточные иммунодефициты – 10%
- Дефекты в системе комплемента – 2%

# Этапы диагностики первичных иммунодефицитных состояний

- Оценка анамнестических данных.
- Характеристика клинических данных.
- Анализ результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.
- Иммунологическое обследование.
- Молекулярно-генетический анализ.

# Особенности генеалогического анамнеза при первичном иммунодефиците

- Наличие у родственников злокачественных образований, гемобластозов, аутоиммунных, системных, хронически протекающих инфекционных заболеваний, диагностированного ПИДС.
- Указания в семейном анамнезе на раннюю смерть детей (при X-сцепленном типе наследования, мальчиков, по материнской линии) от инфекционных заболеваний, случаи мертворождения в семье.
- Внеиммунные клинико-лабораторные маркеры определенных форм ПИДС в родословной (кровотечения, неврологические проявления и др.).

# Особенности анамнеза при первичном иммунодефиците

- Сообщения о побочных реакциях на прививки.
- Осложненное течение вирусных инфекций.
- Высокая частота и степень тяжести перенесенных инфекционных заболеваний.
- Необходимость длительных и повторных курсов, больших доз антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний.
- Близкородственный брак у родителей.

# Клинические синдромы, характерные для первичного иммунодефицита

- Инфекционный (95-100%).
- Аллергический (18%).
- Аутоиммунный (6%).
- Неопластический (2%).
  
- Задержки физического развития.
- Отставания в нервно-психическом развитии.
- Поражения желудочно-кишечного тракта.
- Лимфоидных нарушений.
- Гематологических отклонений.

# Инфекционный синдром

- Инфекционные заболевания, вызванные условнопатогенными микроорганизмами, низковирулентной флорой.
- Полиэтиологичность – восприимчивость ко многим возбудителям одновременно.
- Рецидивирующее или хроническое течение инфекционных заболеваний, склонность к прогрессированию:
  - хронический гнойный средний отит (6-8 раз в год)
  - синуситы (4-6 раз в год), пневмония (2 и более в год).
- Атипичное течение с необычными по тяжести осложнениями (язвенно-некротический колит, плеврит, бронхоэктазы и др.).

# Инфекционный синдром

- Местные воспалительные очаги в виде некрозов, гангрен или гранулем в органах, контактирующих с внешней средой (кожа, ЖКТ, респираторный тракт), глубокие абсцессы кожи, кандидоз.
- Политопность – множественные поражения различных органов и тканей.
- Рефрактерность инфекций к адекватной антибактериальной, противогрибковой, противовирусной терапии.
- Неполная санация организма от возбудителей или неполный эффект от лечения (отсутствие нормальной цикличности здоровье-болезнь-здоровье).



# Природа возбудителей инфекционных заболеваний как маркер дефектов определенных звеньев иммунитета

- Для **ДЕФЕКТОВ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ** типична высоко патогенная, устойчивая к антибактериальным препаратам инкапсулированная флора (стрептококк pneumoniae, золотистый стафилококк, гемофильная палочка).
- Больные с **ДЕФЕКТАМИ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ** высокочувствительны к энтеровирусам. Энтеровирусные энцефаломиелиты протекают у них крайне тяжело и представляют серьезную угрозу для жизни.
- У детей с **КОМБИНИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ, ПРЕОБЛАДАНИЕМ Т-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ** возбудителями являются не только бактерии, но и вирусы (вирусы герпеса, цитомегало-вирус, вирус Эпштейна-Барр и др.), грибы (Candida albicans), простейшие (P. carinii).
- При **ФАГОЦИТАРНЫХ ДЕФЕКТАХ** – выявляются стафилококки, грамотрицательные бактерии, Candida albicans, Aspergillus.
- При **ДЕФИЦИТЕ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА** – возбудителями являются гноеродные бактерии и Neisseria.

# Аутоиммунный синдром

- Среди аутоиммунных заболеваний при ПИДС наиболее часто наблюдаются: гепатит, нефрит, язвенный колит и болезнь Крона, склерозирующий холангит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит.
- Характерны для ПИДС аутоиммунные анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении.

# Неопластический синдром

- Смертность от рака у пациентов с иммунодефицитами в 100-200 раз выше, чем у прочих контингентов. В 65-70% всех случаев встречаются лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лимфосаркомы, лимфогранулематоз, лимфолейкоз, саркома Капоши).

# Задержка физического и нервно-психического развития

- При иммунодефицитах часто наблюдается отставание в росте, физическом развитии и задержка нервно-психического развития, однако их отсутствие не исключает ПИДС.
- Задержка развития наиболее характерна для детей с недостаточностью клеточного иммунитета, особенно сопровождающейся хронической диареей.

# Нарушения функции желудочно-кишечного тракта

При большинстве ПИД возможны:

- **хроническая диарея,**
- **частая рвота и**
- **синдром нарушенного всасывания.**

Зачастую они обусловлены *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами (например, ротавирусами или цитомегаловирусом).

# Лимфоидные нарушения

Важным в диагностике ПИДС является наличие изменений у больного со стороны лимфоидной ткани.

- Возможна гипоплазия лимфоидной ткани, которая клинически проявляется гипоплазией миндалин и периферических лимфатических узлов.
- При гиперплазии периферические лимфоузлы могут быть увеличены до размеров сливы или небольшого яблока, возможна нетипичная их локализация.
- У больных некоторыми формами ПИДС выявляется гепатоспленомегалия.

# Синдром гематологических отклонений

- **Общий анализ крови:**
  - стойкая лимфопения (снижение числа лимфоцитов менее 1500 в мкл),
  - немотивированная нейтропения (снижение числа клеток менее 2000 в мкл),
  - моноцитопения,
  - анемия, тромбоцитопения.
- **Протеинограмма:**
  - - гипо- $\beta$ -глобулинемия
  - - гипо- $\gamma$ -глобулинемия.

# Сопутствующая патология

- Первичный иммунодефицит сопутствует другим врожденным порокам развития, в частности дефектам лица, скелета, сердца, кишечника, нарушениям пигментации кожи и волос.



# В-клеточный первичный иммунодефицит

- Начало после исчезновения материнских антител.
- Повторные респираторные инфекционные заболевания, вызванные микоплазмами, бактериальной флорой; средний отит; мастоидит; хронический синусит; пневмония, бронхоэктазы, лёгочные инфильтраты, гранулёмы; пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*.
- Поражения органов пищеварения (хронические энтеровирусные гастроэнтериты; синдром мальабсорбции, заболевания, вызванные *Giardia Cryptosporidia*, *Campylobacter*; холангит; спленомегалия; нодулярная лимфоидная гиперплазия; илеит, колит; лямблиоз.
- Костно-мышечные поражения: артриты и др.
- Поражения ЦНС: менингоэнцефалиты и др.
- Другие признаки: лимфаденопатия, нейтропения, лимфома, анемия, тимома и др.
- Сепсис.



# Т-клеточный первичный иммунодефицит

- Раннее начало, отставание в развитии.
- Кандидоз полости рта.
- Кожные высыпания, редкие волосы.
- Затяжная диарея.
- Рекуррентные вирусные инфекции.
- Оппортунистические инфекции: *Pneumocystis carinii*, ЦМВ, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (лимфопролиферативный синдром), поствакцинальная системная БЦЖ-инфекция, выраженный кандидоз.
- Реакция «трансплантат против хозяина».
- Костные аномалии.
- Гепатоспленомегалия.
- Злокачественные новообразования.

# Дефекты фагоцитоза

- Раннее начало заболевания.
- Абсцессы печени, легких, гастро-интестинальные, кожные, мочевые.
- Лимфадениты.
- Инфекционные процессы, вызванные каталазопозитивной флорой (*S.aureus*, *Aspergillus septicaemia*, *Candida septicaemia*, *Serratia*, *Klebsiella*, *E.coli* и др.), реже источник инфицирования грибы, *Proteus*, *Salmonella*.
- Поражения ротовой полости (периодонтит, язвы, абсцессы).

# Дефекты компонента

- Начало заболевания в любом возрасте.
- Повышенная восприимчивость к инфекциям - Strep., Hemofilus, Neisseria – системный характер инфекций, менингит, и вирусам (CMV, HSV).
- Рецидивирующие отёки конечностей, брюшной полости, лица и гортани, которые могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией.
- Аутоиммунные заболевания.
- Хроническая крапивница.

# Клинические особенности при первичном иммунодефиците

- **Ранние симптомы:**
  - БЦЖит, вакцинальные инфекции.
  - Задержка роста и развития, дефицит прибавки веса у детей до 1 года.
  - «Отсутствие» лимфатических узлов и/или гипотрофия миндалин.
  - Гемморрагический синдром у ребёнка первых месяцев жизни.
  - Частый жидкий стул, кровавые поносы.
  - Упорная молочница (у детей от 1 года).

# Клинические особенности при первичном иммунодефиците

- **Поздние симптомы:**
  - Частые заболевания верхних дыхательных путей (дошкольники — более 9 раз в год с удвоением при посещении дошкольных учреждений; школьники — более 6 раз в год; старшая возрастная группа — более 4 раз в год).
  - Более 2 синуситов в год и/или более 2 пневмоний в год; наличие одновременно более 2 тяжёлых инфекций ([сепсис](#), [остеомиелит](#), [менингит](#) и другие); обнаружение атипичных возбудителей (пневмоциста).
  - Повторяющиеся гнойные процессы в коже.
  - Отсутствие эффекта от длительного применения антибиотиков (необходимость внутривенных курсов антибиотиков для разрешения инфекции).

# Лабораторная диагностика ПИДС

## ТЕСТЫ I УРОВНЯ (ориентирующие):

- Определение относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови.
- Определение уровня Т- и В-лимфоцитов.
- Исследование сывороточной концентрации иммуноглобулинов М, G, А.
- Тест на ВИЧ-инфекцию (добавлен позднее в связи с развитием пандемии ВИЧ-инфекции).
- Тест на фагоцитоз.

# Лабораторная диагностика ПИДС

## ТЕСТЫ II УРОВНЯ (уточняющие) :

- оценка субпопуляционного состава лимфоцитов -
- определение Т-клеток (CD3)
  - Т-хелперов (CD4)
  - Т-киллеров (CD8)
  - NK-клеток (CD16 / CD56)
  - В-лимфоцитов (CD19,20);
  - Т-клеток памяти (CD45RO)
- определение уровня иммуноглобулина E
- выявление ЦИК
- оценка системы фагоцитоза (оценка хемотаксиса, адгезии, переваривающей способности)
- исследование интерферонового профиля, интерлейкинового статуса
- оценка системы комплемента и др.

# Вторичные ИДС (приобретенные)

- **Этиологические факторы:**
  - Инфекции – ВИЧ, персистирующие вирусные инфекции ( хронический гепатит В, инфекции, вызванные ВЭБ, ЦМВ, вирусом герпеса, аденовирусом, а также острые вирусные инфекции: корь, краснуха, грипп, эпидемический паротит, ветряная оспа, острый гепатит, РС-вирус, бактериальные инфекции: пневмококковые и менингококковые, туберкулез, протозойные и глистные болезни: пневмоцистоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, описторхоз, кишечный криптоспоридиоз, трихенелез, хламидиоз и др.
  - Радиационное воздействие.
  - Спленэктомия.
  - Прием медикаментов - химиотерапия, цитостатики и иммуносупрессанты, антибиотики.
  - Дефицитные состояния(неполноценное вскармливание детей раннего возраста, недостаточное или несбалансированное питание, в т. ч. недостаточное поступление белка, витаминов, железа, йода, селена, цинка) у более старших детей.
  - *Нарушение состава кишечной микрофлоры.*
  - *Стрессы, переутомление.*
  - *Неблагополучная экологическая обстановка.*



# Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

- **Заражение** через кровь, половые контакты, от матери к плоду.
- Заболевание возникает у 1/3 инфицированных лиц.
- ВИЧ относится к медленным вирусам – инкубационный период в среднем 4-8 лет, у младенцев короче (заболевание может проявиться через 6 мес. после инфицирования).
- ВИЧ поражает и разрушает Т-хелперы, внедряется в макрофаги, с ними попадает в лимфоузлы, костный мозг, головной мозг.
- Гибель Т-хелперов – повышение Т-киллеров и супрессоров → **угнетение иммунитета:**
  - Резкое снижение специфических антител.
  - В-клетки продуцируют большое кол-во Ig A, G, M к собственным антигенам → **аутоиммунные процессы.**

# Клинические признаки СПИДа

- Увеличение лимфоузлов – 1-ый симптом.
- Лимфопения (Т-хелперов в 2 раза < нормы).
- Поражение кожи и слизистых длительно, в течение 3 месяцев сохраняющиеся (молочница, поражение слюнных желез).
- Генерализованные оппортунистические инфекции.
- Поражение легких – пневмонии, резистентные к терапии, туберкулез (основные причины смерти).
- Поражение ЦНС – менингиты, менингоэнцефалиты, опухоли, инсульты.
- Поражение ЖКТ – хроническая диарея → истощение
- Поражение глаз – симптом ватных пятен более чем у 50% больных (не специфичен).
- Поражение кожи – саркома Капоши.

# Иммунокомпromетированные состояния

Рассматриваются как минорные нарушения в иммунной системе, которые хорошо компенсируются другими звеньями иммунитета, при переобследовании в других лабораториях или в другое время – иммунодефицит не подтверждается, **Характерна** повышенная заболеваемость инфекциями, при действии дополнительных неблагоприятных факторов.

**Транзиторные иммунодефициты:** отставание в развитии компонентов иммунной системы у детей раннего возраста.

# Показания для исследования иммунного статуса

- Частые инфекционные заболевания – более 6 раз у детей и более 4 раз в год у взрослых.
- Субфебрильная лихорадка более 12 дней или слишком выраженная атипичная лихорадка.
- Хроническая патология ЖКТ.
- Аллергические, аутоиммунные, онкологические заболевания.
- Длительный прием антибиотиков, цитостатиков, кортикостероидов.
- Воспалительные и грибковые поражения кожи.
- Хронические заболевания легких.
- Подготовка к плановой хирургической операции.



# Лабораторная оценка иммунитета

- **ОАК** – снижение лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, ареактивная СОЭ при инфекциях.
- **Иммунограмма** – Т- и В-лимфоциты, фагоцитоз, иммуноглобулины.
- **Оценка клеточного иммунитета:**
  - Количество лимфоцитов в ОАК
  - Кардио-тимико-торакальный индекс (КТТИ)
  - Подсчет Т-клеток, соотношения Т-хелперов/супрессоров
  - Туберкулиновая проба у детей старше 3 лет (если положительная реакция – нормально функционируют Т-клетки)
- **Оценка гуморального иммунитета:**
  - Количество В-клеток
  - Суммарная концентрация иммуноглобулинов в крови – 10-20 г/л
  - Уровень сывороточных иммуноглобулинов
- **Оценка фагоцитоза:**
  - содержание в ОАК моноцитов, гранулоцитов (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов)
  - Фагоцитарная активность нейтрофилов
- **Оценка системы комплемента.**

# Сывороточные иммуноглобулины

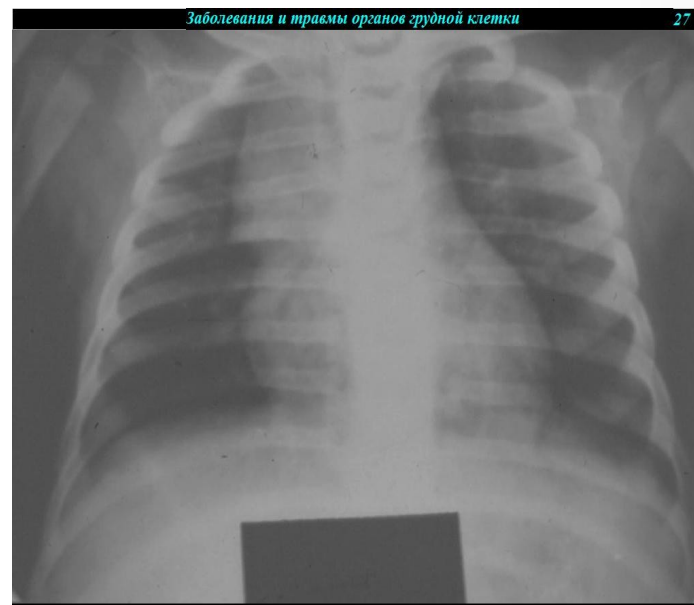
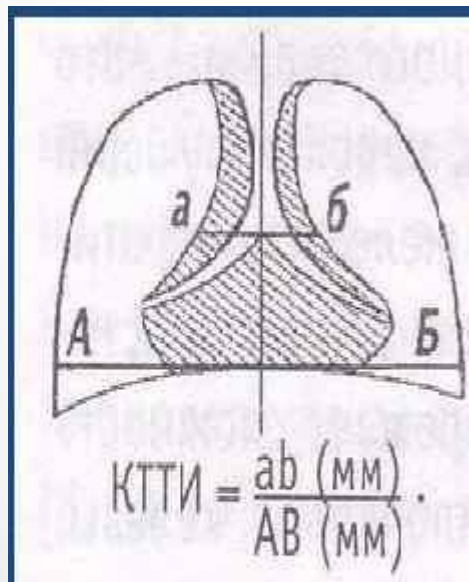
| • Возраст  | <b>Ig G</b> | <b>Ig A</b> | <b>Ig M (МЕ/мл)</b> |
|------------|-------------|-------------|---------------------|
| • До 1мес  | 123,5-107,7 | 10,5-18,3   | 14,3-30,1           |
| • 1-3 мес  | 56,1-68,4   | 29,3-37,2   | 44,0-54,4           |
| • 3-6 мес  | 60,9-80,4   | 26,2-48,4   | 56,2-85,2           |
| • 1-3 года | 68,8-77,4   | 42,1-49,1   | 124,5-139,0         |
| • 3-7 лет  | 104,1-103,2 | 65,6-77,1   | 124,4-140,9         |
| • 7-15 лет | 120,5-134,5 | 67,4-96,4   | 132,8-144,8         |

- **Возраст лимфоциты**      **Т-лимфоциты**      **В-**
- 1-3 года      55%±0,9      11,93%±0,73
- 3-7 лет      59,56%±1,37      10,13%±0,63
- 7-15 лет      54,78%±1,05      10,7%±0,74
- **Т-хелперы**      24-53% (37±2)
- **Т-супрессоры**      12-42% (11,0±1)
- Соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры в N 2 и >.
- Фагоцитирующие лейкоциты – 50-70%
- Фагоцитарное число      – 2,0-4,0
- **Фагоцитарный индекс**      – 49,6-100%

# КТТИ

- **Кардио-тимико-торакальный индекс**

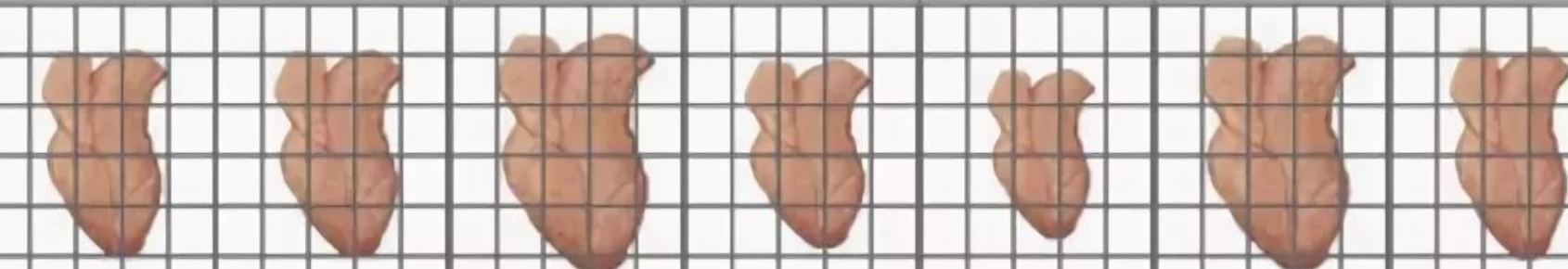
- Оценивается на рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции (отношение ширины сосудистого пучка в месте бифуркации трахеи к ширине грудной клетки на уровне купола диафрагмы в мм – **в норме меньше 0,33**).
- Увеличение КТТИ – признак тимомегалии.





# Масса вилочковой железы у детей

| Возраст       | 0-3 мес | 4-6 мес | 7-12 мес | 1 год | 2 года | 3 года | 4-7 лет |
|---------------|---------|---------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Масса (грамм) | 15      | 17      | 25       | 14,5  | 13     | 22     | 15,7    |



# Задание

Пройдите тестирование по ссылке

<https://forms.gle/T8CM5JV6FbmUBfvR6>

внесенной в адресную строку\_