

Иммунодефицитная состояния у детей

Первичные иммунодефициты

Первичные иммунодефициты (ПИДС) – это врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическим дефектом одного или нескольких звеньев иммунитета

Основной клинический признак – повышенная чувствительность к инфекции

Актуальность проблемы

- ✓ Первичные иммунодефициты – более частое заболевание, чем это предполагается врачами

Частота ПИД может в 4 раза превышать частоту муковисцидоза и быть сопоставимой с частотой острого лейкоза и лимфом у детей

- ✓ Гиподиагностика ПИД

Классификация первичных иммунодефицитов.

1. Комбинированная недостаточность клеточного и гуморального звена иммунитета. Синдромы тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) (20-25 %)
2. Недостаточность Т – клеточного звена иммунитета (5-10 %)
3. Недостаточность системы фагоцитоза (10-15%)
4. Недостаточность гуморального звена иммунитета (50-60%)
5. Недостаточность системы комплемента (не более 2%)

Особенности инфекций при первичных иммунодефицитах

- Повторные (чаще обычного) или хронические
- Мультифокальные
- Необычно протекающие
- Необычные возбудители

Сопутствующие неинфекционные синдромы:

- Грубое отставание в физическом развитии
- Гастроэнтерологические нарушения
- Гематологические расстройства
- Эндокринопатии
- Онкологические заболевания
- Аутоиммунные расстройства

Т-лимфоцитарные/комбинированные иммунодефициты (1:100 000)

- ТКИД (сцепленный с Х-хромосомой) (50%)
- Дефицит аденозиндезаминазы (ADA)
- Синдром голых лимфоцитов
- Синдром Ди-Джорджи
- Синдром Вискотта-Олдрича
- Синдром Луи-Барр
- Хронический кожно-слизистый кандидоз

Основные возбудители инфекций при Т-лимфоцитарных/комбинированных иммунодефицитах

1. Внутриклеточные бактерии

Mycobacteria

Listeria

Legionella

Salmonella

Nocardia

Chlamydia

2. Грибы

Candida

Histoplasmosis

Mucor mycosis

3. ДНК-содержащие вирусы

herpes simplex virus

Varicella zoster virus

cytomegalovirus

вирус Эпштейна-Барр

4. Простейшие

Toxoplasmosis

Cryptosporidiosis

Pneumocystis

5. Helicobacter pylori,

6. Энтеропатогенными штаммами Escherichia coli.

Клинические признаки тяжелого комбинированного иммунодефицита

- Начало заболевания – первые недели или месяцы жизни
- Возбудители инфекций - чаще вирусы и грибы, реже - бактерии

Типично сочетание 2-х и более признаков:

- Осложнения после вакцинации БСЖ, вплоть до диссеминированной инфекции
- Упорная диарея в возрасте 2-6 месяцев, не поддающаяся терапии
- Прекращение прибавки массы тела, нарастание дистрофии
- Кандидоз кожи и слизистых, висцеральный кандидоз
- Тяжелая пневмония
- Кожная сыпь неясной этиологии
- Тяжелые формы вирусных инфекций (герпес, цитомегалия, ветряная оспа)
- Лимфопения, гипоплазия лимфоидной ткани
- **Продолжительность жизни – в среднем до 2 лет**



Поражение тканей полости рта
Candida albicans при ТКИД

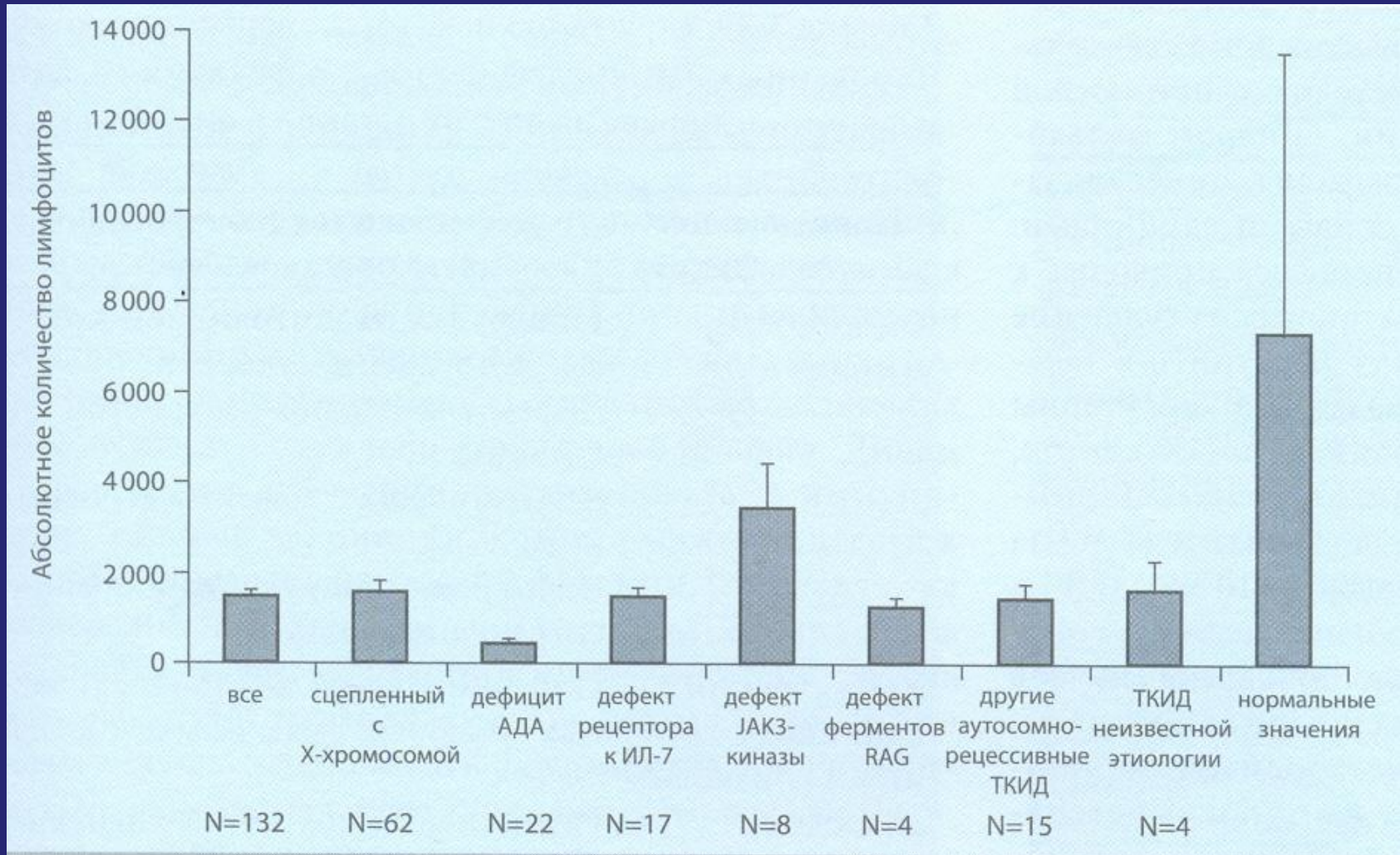


Генерализованный ВСГНТ (множественные элементы вакцинальной ВСГ - инфекции в месте вакцинации и на коже тела и конечностей) у пациентки с ТКИД

Лабораторные признаки

- лимфопения, обусловленная отсутствием Т-лимфоцитов, резкое снижение CD3, CD4, CD8-клеток.
- резкое снижение функциональной активности Т-лимфоцитов
- снижение иммуноглобулинов. Уровень иммуноглобулинов и В-клеток может быть нормален, но отсутствует антительный ответ на введение антигена.

Уровень лимфоцитов у детей с различными формами ТКИД



Синдром Вискотта-Олдрича

- **Частота: 1:250 000**
- **Характер наследования:** X-сцепленный иммунодефицит.
- **Причина: Хр. 11.22-11.23 (WASP)** мутация гена, кодирующего синтез белка цитоскелета лимфоцитов и тромбоцитов

- **Ключевые клинические признаки:**
 - тромбоцитопения, склонность к кровотечениям (из пупочной ранки, мелена, петехии и экхимозы, носовые кровотечения, гематурия)
 - гипоплазия вилочковой железы, спленомегалия
 - экзема
 - тяжелые инфекции (сепсис, пневмония, менингит, отит, диарея)
 - опухоли
- **Ключевые иммунологические признаки**
 - -снижение IgM, повышение IgA, IgE
 - -прогрессирующее с возрастом снижение количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности
- **Продолжительность жизни: 25% больных погибает в раннем возрасте от кровотечений и новообразований, 50% - от тяжелых инфекций.**

Синдром Луи-Бар

- **Частота:** 1:100000 – 1:1000 000
- **Характер наследования:** аутосомно-рецессивный
- **Причина:** **lq 22.3 (atm)** – дефект протеина, ответственного за репарацию ДНК

Ключевые клинические признаки:

- прогрессирующая мозжечковая атаксия (нарушение координации движений)
- прогрессирующая деменция
- телеангиэктазии кожи и склер
- гипоплазия вилочковой железы, лимфоузлов, миндалин
- нарастающая дистрофия
- повторные инфекции кожи и мягких тканей, **респираторного тракта и ЛОР-органов**, энтероколит
- неоплазии (лимфомы, лейкоз, лимфогрануломатоз)

Ключевые иммунологические признаки

- дефицит IgA, нормальный или сниженный уровень IgG
- лимфоцитопения, прогрессирующее снижение количества Т-лимфоцитов, их функциональной активности
- **Продолжительность жизни до 20-30 лет**

Телеангиэктазии на конъюнктиве у пациентки с атаксией-телеангиэктазией



Синдром Ди-Джорджи

Частота: 1:3000 – 1:6000

Причина: дефект в хромосомах 22q11 22q10.

Множественные аномалии дериватов 3 и 4 жаберных дуг - тимуса, лица, сердца, паращитовидных желез

Дефекты функционирования других органов и систем:

- Гипоплазия тимуса
- Гипопаратиреоз, гипокальциемия, судороги
- Пороки развития крупных сосудов
- Умственные дефекты
- Дефекты строения лица, волчья пасть
- Пороки развития пищеварительного тракта
- **Продолжительность жизни:** летальность на 1 мес. жизни – 55%, в первые 6 мес. – 86%.



Синдром Ди - Джорджи

Возможности коррекции Т - лимфоцитарных/комбинированных иммунодефицитов

- Прогноз при ТКИД – неблагоприятный. Смерть в первые 2 года жизни.

Лечение:

- помещение ребенка в безмикробную среду (стерильная палатка с ламинарным током воздуха)
- противомикробная терапия широкого спектра (антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, антипротозойная)
- заместительная терапия недостаточности антител - иммуноглобулин в/в, коррекция обменных нарушений с помощью парентерального питания
- **трансплантация костного мозга в первые 3 мес. жизни**
- **генотерапия**
- **запрещена вакцинация живыми вакцинами**

Недостаточность гуморального звена иммунитета

- Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия)
- Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)
- Агаммаглобулинемия с повышенным уровнем IgM
- Дефицит субклассов IgG
- Селективный дефицит IgA

Основные возбудители инфекций при гуморальных иммунодефицитах

пиогенные внеклеточные бактерии

- стрептококки
- стафилококки
- пневмококки
- *Neisseria meningitidis*

вирусы

- энтеровирусы ЭCHO и Коксаки
- Herpes zoster

простейшие

- *Pneumocystis carinii*
- *Cryptosporidium parvum*

Клинические признаки гуморальных иммунодефицитов

- **возраст проявления – 2 полугодие жизни**

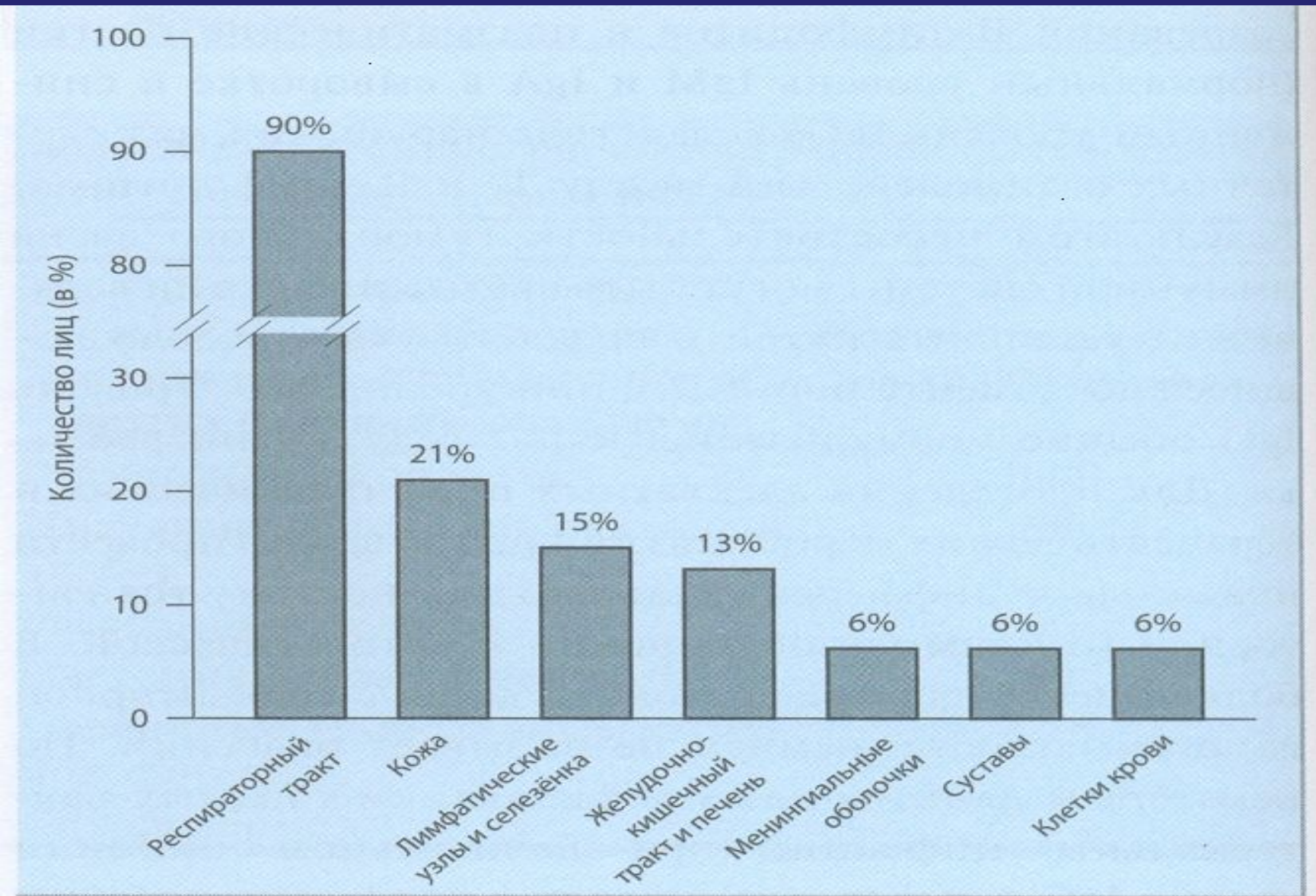
Инфекционные заболевания

- **рецидивирующие синопульмональные инфекции**
 - часто требуют хирургических вмешательств
 - лобэктомия в детском возрасте
 - бронхоэктазы в раннем детском возрасте
- **тяжелые поражения кожи (фурункулы, абсцессы)**
- **инфекционные заболевания кишечника (лямблиоз, кампилобактериоз)**
- **Рецидивирующие энтеровирусные менингоэнцефалиты**
- **грибковые заболевания менее характерны**

Сопутствующие неинфекционные заболевания

- **аутоиммунный тиреоидит**
- **аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура**
- **артрит**

Поражение различных органов и систем у больных с гуморальными иммунодефицитами



Особенности гуморальных иммунодефицитов

Болезнь Брутона

- **Частота:** 1-2 на 100 000 человек
- **Характер наследования:** X-сцепленный
- **Причина:** мутация гена, кодирующего тирозинкиназу **Xq 21.3-22 (b+k)** (нарушение созревания В-лимфоцитов)
- **Возраст проявления:** с 5-6 месяцев
- Синопульмональные инфекции, вызванные инкапсулированными патогенами
- Гипоплазия небных миндалин, лимфоузлов

Продолжительность жизни: прогноз благоприятный при своевременной диагностике и в/в введении иммуноглобулинов

Иммунологические признаки

- стойкое снижение концентраций всех иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Их сумма меньше 2 г/л
- резкое снижение фракции гамма-глобулинов (<10%)
- глубокий дефицит В-лимфоцитов (CD19<1-2%)

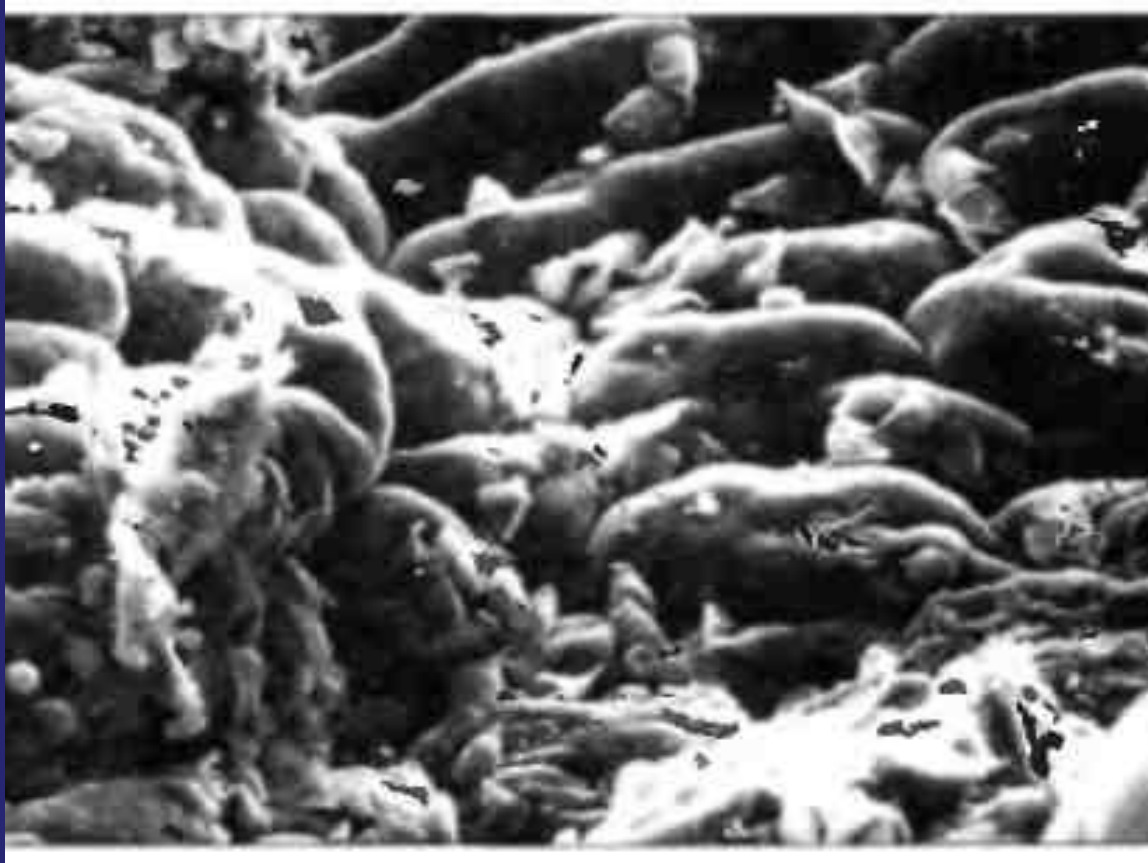
ОВИН

- **Частота:** 1:50 000 – 1: 200 000 человек
- **Характер наследования:** аутосомно-рецессивный
- **Причина:** дефект в хромосоме **6p21.3**. Блокада дифференцировки В-лимфоцитов
- **Возраст проявления:** любой, 3 пика заболевания: в возрасте 1-5 лет, 26-30 лет, 50-60 лет.
- Синопульмональные инфекции, вызванные инкапсулированными патогенами
- Гиперплазия небных миндалин, лимфоузлов
- **Прогноз:** относительно благоприятный при проведении заместительной терапии

Иммунологические признаки

Стойкое снижение концентраций всех иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, их сумма меньше 2 г/л

- Резкое снижение фракции гамма-глобулинов (<10%)
- Уровень В-лимфоцитов (CD19) нормален или повышен



Множество лямблий (*Giardia*) на поверхности слизистой оболочки тощей кишки у больного с ОВИН

Агаммаглобулинемия с повышенным уровнем IgM

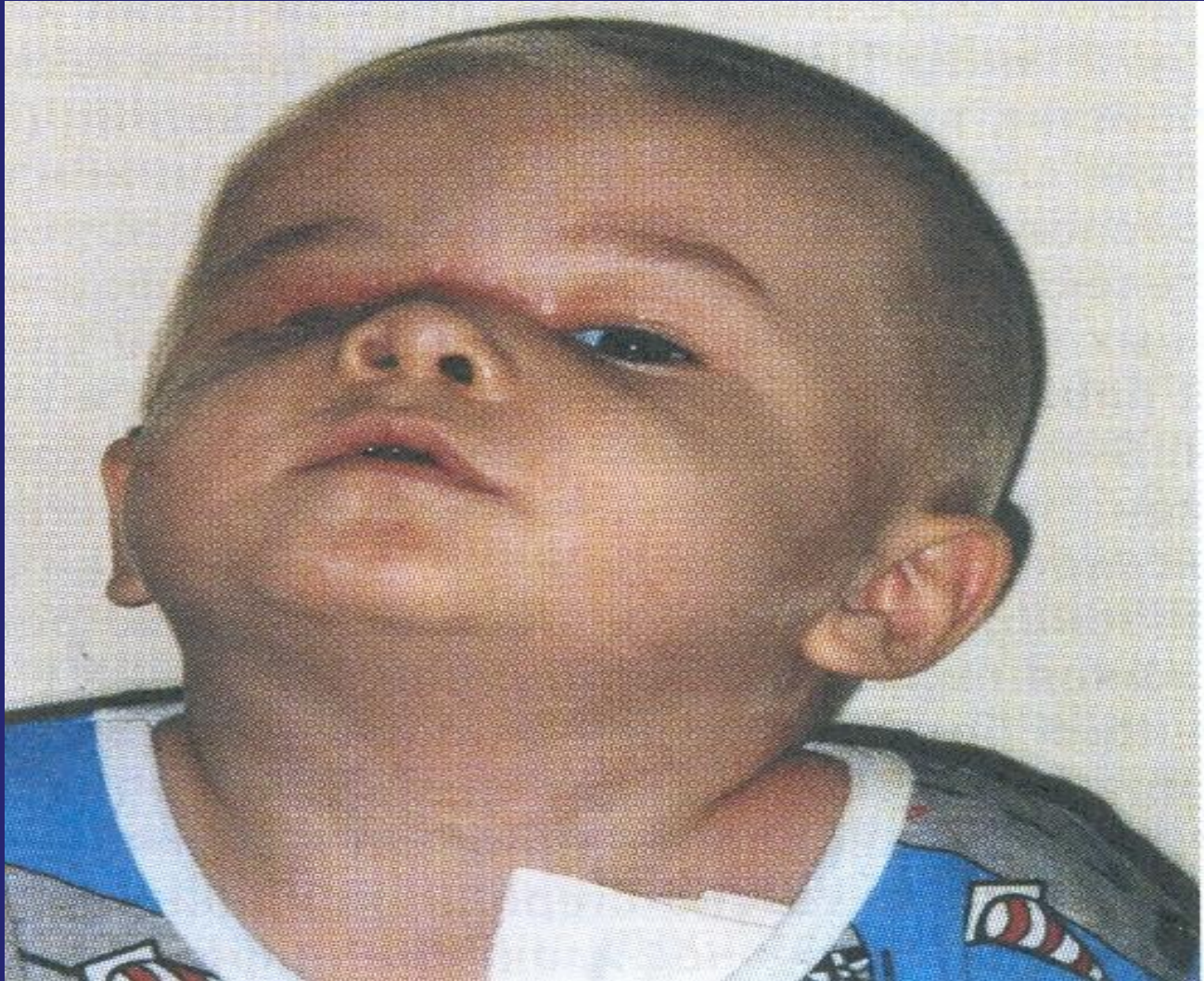
- **Частота:** во всем мире описано не более 400 больных
- **Характер наследования:** X-сцепленный
- **Причина:** дефект гена, кодирующего CD40L. В В-лимфоцит не передается сигнал о переключении синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG и IgA
- Возраст проявления – с 5-6 месяцев
- Тяжелые гнойные синопульмональные инфекции
- Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гиперплазия лимфоидной ткани кишечника
- Нейтропения, апластическая анемия
- Высокая частота злокачественных новообразований

Продолжительность жизни: до 20 лет.

Ключевые иммунологические признаки:

- Стойкое снижение концентрации IgG < 2,5 г/л; IgA < 0,05 г/л. Уровень IgM- нормальный или повышен

Пациент с синдромом гипер-IgM, перенесший флегмону орбиты и остеомиелит верхней челюсти



Селективный дефицит IgA

- **Частота:** 1:500
- **Причина:** Молекулярный дефект точно не известен. Блок дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-продуцирующие плазматические клетки
- **Возраст проявления:** ранний детский, подростковый

Клинические варианты

- бессимптомный
- повторные инфекции ЛОР-органов, верхних дыхательных путей (ОРВИ, риниты, синуситы, бронхиты), реже - пиодермии, инфекции мочевыводящих путей, энтериты
- аллергические проявления (пищевая, пыльцевая аллергия)
- аутоиммунные заболевания (склеродермия, витилиго, аутоиммунный тиреоидит)

Коррекция гуморальных иммунодефицитов

- противомикробная терапия инфекционных поражений (антибиотики широкого спектра действия в высоких дозах)
- заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов или свежезамороженной плазмой с момента установления диагноза пожизненно

Схема заместительной иммунотерапии в режиме насыщения

ВВИГ 0,1-0,2 г/кг 2 р/неделю

Схема поддерживающей заместительной иммунотерапии

ВВИГ 0,1-0,2-0,4 г/кг 1 р/месяц

Дефекты системы фагоцитоза

Недостаточность фагоцитов может быть обусловлена нарушением процессов пролиферации, дифференцировки, хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов и собственно процесса фагоцитоза.

Недостаточность системы фагоцитоза

- Нейтропении (синдром Костманна, циклическая нейтропения)
- Дефект адгезии лейкоцитов
- Хроническая гранулематозная болезнь
- Гипер IgE – синдром (дефект хемотаксиса)
- Синдром Чедиака-Хигаси (дефект хемотаксиса)

Основные возбудители инфекций при дефектах фагоцитарного звена

Грамотрицательные кишечные и пиогенные бактерии:

Staphylococcus

- Pseudomonas
- Klebsiella
- E.Coli
- Salmonella sp.
- Haemophilus influenzae
- Serratia, Burkholderia, Nocardia - редко

Грибы:

- Candida
- Aspergillus sp
- Mucor mycosis
- Criptococcus

Простейшие:

- Pneumocystis

Клинические признаки дефектов фагоцитоза

- Манифестируют с первых недель, месяцев жизни
- Эпизоды длительной лихорадки
- Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки различной локализации (омфалит, абсцессы, флегмоны)
- Рецидивирующие гнойные инфекции: стоматит, лимфаденит, синусит пневмония

Хроническая гранулематозная болезнь

Частота: 1:200 000 – 1:500 000

Характер наследования: Х-сцепленный или аутосомно-рецессивный

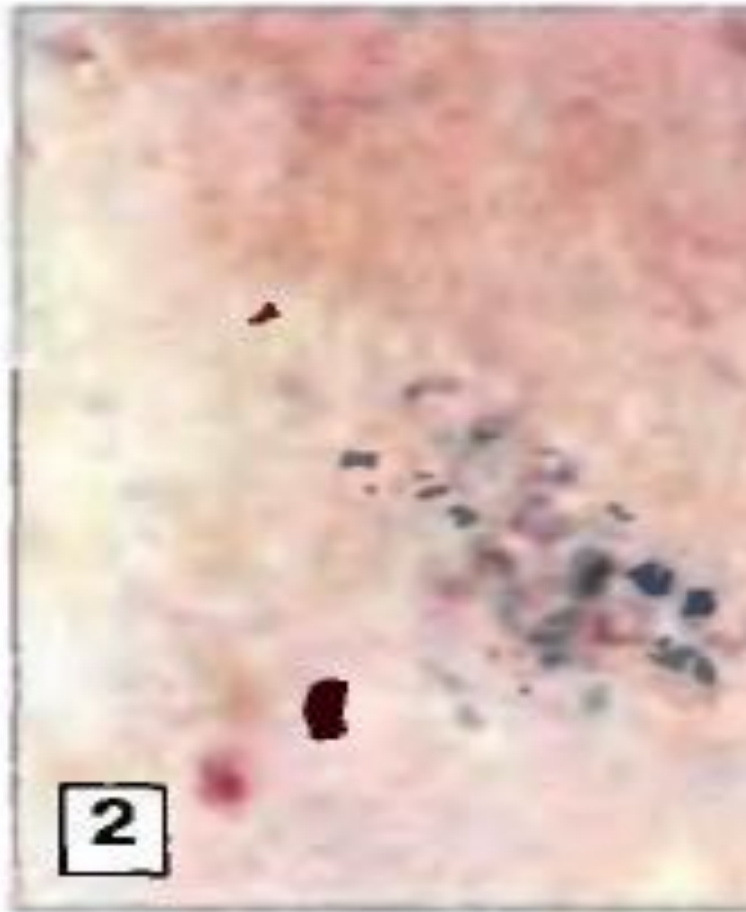
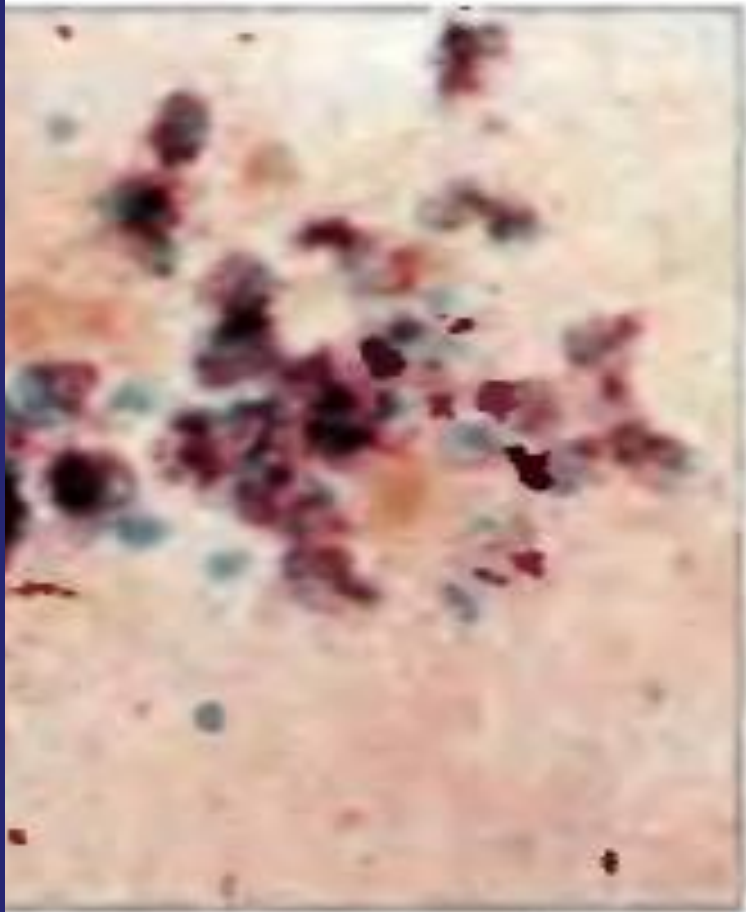
Причина: 1q25. и 7q11-23. Нарушение синтеза активных форм кислорода, нарушение переваривающей активности нейтрофилов.

Проявляется с 1-х недель, месяцев жизни

Абсцессы кожи, подкожной клетчатки (абсцессы, фурункулезы, парапроктит) и гнойные лимфадениты

Вследствие гематогенного распространения инфекции могут поражаться другие органы: легкие, печень, кости, почки и головной мозг

- Аспергиллез легких, туберкулез легких
- Вакцин-ассоциированная локализованная ВСГинфекция
- **50% больных погибают до 30 лет**



**Тест восстановления нитросинего
тетразолия**

Бактериальная флегмона кожи у ребенка с хронической гранулематозной болезнью





**Регионарный лимфаденит у
больного хронической
гранулематозной болезнью**

Коррекция дефектов фагоцитоза

- Профилактические курсы антибактериальной терапии, проивогрибковой терапии
- Препараты ИФ- γ (усиление хемотаксиса, фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитов)
- Иммуноглобулин для в/в введения
- Трансплантация костного мозга
- Генотерапия

Дефицит системы комплемента

Дефицит белков комплемента приводит к нарушению выведения из циркулирующей крови микробных тел и иммунных комплексов.

Возбудители:

- Пневмококки
- Псевдомонады
- Протей
- Нейссерии

Клинические проявления

- Дефицит С1-ингибитора проявляется рецидивирующими отеками Квинке любой локализации
- Дефицит С1, С2, С4 – развиваются иммунокомплексные синдромы (СКВ-подобные заболевания, гломерулонефриты, хронические васкулиты)
- Дефицит С3-компонента- повторные бактериальные инфекции, особенно вызываемые инкапсулированными бактериями (стрептококки, менингококки, гемофильная палочка)
- Дефицит С6, С7, С8, С9 - инфекции, вызываемые нейссериями, менингококками, гонококками и протекающие в виде септицемии, менингитов, артритов.



**Наследственный
ангионевротический отек.**

Первичные иммунодефицитные состояния: 10 настораживающих признаков

- Частые заболевания отитом (не < 6-8 раз в течение 1 года), в первые 2-3 года жизни может развиться до 6 эпизодов среднего отита и 2 гастроэнтерита в год.
- Тяжелые подтвержденные синуситы (не < 4-6 раз в течение 1 года)
- Более двух подтвержденных пневмоний
- Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- Частые инфекции в сочетании с аномалиями строения лица, скелета, сердца, кишечника и нарушении пигментации волос
- Не менее двух глубоких инфекций (менингит, остеомиелит, сепсис)
- Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи, хроническая кожная сыпь в возрасте в 1 год жизни
- Отставание грудного ребенка в росте и массе
- Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес или более)
- Инфекции текут необычно долго и часто рецидивируют

Какие анализы должен в первую очередь назначить врач при первичном обследовании больного с подозрением на иммунодефицит ?

1. Общий анализ крови с подсчетом формулы крови и тромбоцитов
2. Определение содержания в крови иммуноглобулинов
3. Рентгенография органов грудной полости с возможной визуализацией вилочковой железы
4. Определение CD3, CD4, CD8, CD11, CD56
5. Проведение кожных проб (обнаруживается анергия)
6. Подсчет нейтрофилов и флуоцитометрический анализ (при дефиците фагоцитов)

Регистр первичных иммунодефицитов

НОЗОЛОГИЯ	Регистр ПИДС Института иммунологии	Регистр ПИДС в Ставропольском крае.
Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток	80	2
Общая переменная иммунная недостаточность	28	1
Агаммаглобулинемия с гипер- Ig M- синдромом	21	1
Селективный дефицит Ig A	169 (31,3%)	17 (56,7%)
Синдром Ди-Джорджи	1	3
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	5	
Хроническая гранулематозная болезнь	27	
Дефицит компонента	6	1
Синдром Вискотта-Олдрича	14	
	31	
Хронический рецидивирующий конъюнктивит		1
Гипер- Ig E- синдром	24	
	27	
Транзиторная гипогаммаглобулинемия в младенческом возрасте		4
	78	
Комбинированная иммунная недостаточность с атаксией-телеангиоэктазией		

Благодарим за
внимание!