

# Иммунодефицитные состояния у детей (ИДС)

# Иммунодефицитные состояния



- **Первичные ИД (ПИД)** – врожденные, генетически детерминированные нарушения одного или нескольких компонентов ИС, характеризующиеся ранней клинической реализацией иммунопатологии

- **Вторичные ИД (ВИД)** – приобретенные нарушения в ИС, которые формируются под воздействием различных неблагоприятных факторов на организм.



Состояние иммуно-компрометированности.

# Вторичный иммунодефицит (ИД)

1. Нарушения иммунитета, возникающие в результате соматических болезней и прочих неблагоприятных для организма факторов.
2. Не является отдельной нозологической формой - приобретенный клинико-иммунологический синдром, который утяжеляет течение основного заболевания, снижает эффективность его терапии, способствует формированию осложнений.
3. Выявление вторичных иммунодефицитных состояний и их своевременная коррекция позволяет существенно улучшить результаты лечения основного заболевания и является очень актуальным.

# Сопоставление понятий «иммунокомпromетированный ребенок» и вторичное ИДС

## «Иммунокомпromетированный ребенок»

1. Предположительное суждение, в полноценности иммунитета данного пациента можно усомниться, однако, может быть, нарушений иммунитета нет.

2. Не требует лабораторного подтверждения.

3. Не требует поиска первопричины, достаточен факт клинической скомпрометированности.

## Вторичное ИДС

1. Утвердительное суждение: иммунитет пациента безусловно страдает, есть ИДС.

2. Без лабораторного подтверждения остается сомнительным.

3. Необходим поиск первопричины, вследствие которой развилось вторичное ИДС и оценка возможности устранения (компенсации) этой первопричины.

# Формы ВИДС:

1. Приобретенная (СПИД)
2. Индуцированная
3. Спонтанная

По течению: (Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин)

1. Транзиторное (менее 6 мес.)
2. Хроническое (более 6 мес.)
3. Системное полиорганное поражение (более 6 мес.)

# Формы ВИДС:

## *Индукцированная форма:*

Имеется конкретная причина развития ВИДС:  
После устранения причины во многих случаях происходит полное восстановление функции иммунной системы.

## *Спонтанная форма:*

Характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушения в иммунной системе.

# Основные причины ВИДС:

1. Протозойные и глистные инвазии
2. Бактериальные инфекции.
3. Вирусные инфекции:
  - а) острые
  - б) персистирующие
  - в) иммуноконтролирующие (ВИЧ, группа герпеса, атипичная флора)
4. Нарушения питания.
5. Злокачественные новообразования,.
6. Аутоиммунные заболевания.

# Основные причины ВИДС:

7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечения, лимфоррея, нефрит).
8. Экзогенные и эндогенные интоксикации
9. Иммунодефицит после различных воздействий:
  - а) физических (лучевое воздействие и др.);
  - б) химических (иммунодепрессанты, наркотики, гербициды, пестициды).
10. Нарушение нейрогормональной регуляции.
11. «Естественные» иммунодефициты — ранний детский возраст, старческий возраст, беременность.



# Иммунодефициты при бактериальных инфекциях:

Часто наблюдается снижение Т- лимфоцитов и митогенной активности на фитогемагглютинин (ФГА)- лепра, туберкулез, сифилис, пневмококковые инфекции, коклюш, бруцеллез, скарлатина). При стрепто- и стафилококковых инфекциях подавление Т- звена иммунитета часто сочетается с повышением функции В- системы и формированием инфекционно-аллергических и аутоиммунных осложнений (заболеваний).

# Иммунодефициты при вирусных инфекциях.

Многие вирусы вызывают резкое угнетение Т-звена иммунитета ( вирусы кори, краснухи, гриппа, паротита). При кори и гриппе это нарушение сочетается с дефектами фагоцитоза, что еще более угнетает противомикробную защиту и способствует присоединению бактериальных осложнений. Однако наиболее существенные нарушения иммунной системы вызывают вирусы, непосредственно поражающие иммунную систему.

# Вмрусы группы герпеса.

Персистенция ЦМВ приводит к резкому снижению CD4+ Т- лимфоцитов и CD8+ Т- клеток, угнетению клеточного иммунитета. ЦМВ относится к семейству герпес- вирусов , часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов.

# Цитомегаловирус.

Персистенция ЦМВ приводит к резкому снижению CD4+ Т- лимфоцитов и CD8+ Т- клеток, угнетению клеточного иммунитета. ЦМВ относится к семейству герпес- вирусов , часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов.

# Вирус Эпштейн - Барр

Рецептором для этого вируса является CD21- рецептор, поэтому поражаются преимущественно В- клетки. Эти же рецепторы имеются на дендритных клетках лимфоидных фолликулов, цервикальном эпителии. CD21 рецептор является местом присоединения C3d- компонента комплемента. Присоединение к рецептору вируса Эпштейн- Барр вызывает экспрессию на мембране В- лимфоцитов особого антигена, распознаваемого CD8+ лимфоцитами как чужеродного. В результате В- клетки становятся мишенью для собственных Т- клеток. В крови определяется атипичный Т- лимфоцитоз, бласттрансформация В- клеток, выработка гетерофильных антител. Формируется сложный иммунодефицит с элементами аутоагрессии.

# Иммунодефициты, связанные с недостаточностью питания

При сахарном диабете возникает предрасположенность к бактериальным инфекциям, связанная с нарушением функций лейкоцитов- хемотаксиса, адгезивных и бактерицидных свойств.

Дефицит белка в организме также повышает восприимчивость к инфекциям. Угнетается первичный иммунный ответ (синтез IgM), фагоцитарная активность клеток, митогенная активность (по данным РБТЛ с ФГА).

# Дефицит микроэлементов

Дефицит железа ведет к снижению активности железосодержащих ферментов, Т- звена, уровня миелопероксидазы и АФК.

Дефицит цинка ведет к гипофункции тимуса со снижением CD4+ Т- лимфоцитов, ответа на митогены, активности NK клеток, фагоцитарного звена.

Дефицит лития ведет к недостаточности Т- лимфоцитов, особенно CD8+ клеток. Существенно сказывается на иммунную систему дефицит меди, селена, кальция, магния.

Дефицитом магния связаны нарушения синтеза антител, активации системы комплемента.

# Антибиотики

- дефекты формирования первичного иммунного ответа (скорости образования клона плазматических клеток и антителообразования);
- снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов;
- уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов.



# НПВС

- стабилизацией лизосомальных мембран в макрофагах, что ограничивает расщепление плохо растворимых антигенов, необходимое для развития следующих этапов иммунной реакции.
- уменьшением капиллярной проницаемости, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом;
- уменьшения содержания ПГ-E2 и лейкоцитов в очаге воспаления, что угнетает хемотаксис моноцитов;
- угнетения образования гидрогептанотреновой кислоты, что уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления;
- торможения бласттрансформации лимфоцитов, для которой необходимы ПГ.

# Стресс

Начальный период острого стресса характеризуется снижением противоопухолевого и противоинфекционного иммунитета, в дальнейшем могут присоединяться аутоиммунные и аллергические реакции. Хронический стресс неизбежно приводит к формированию вторичного иммунодефицита.

# Старение

Отмечается инволюция тимуса, снижается уровень тимического фактора. С возрастом снижается активность клеточного иммунитета, страдают этапы распознавания антигена, пролиферативная активность Т-клеток, изменяется CD4/CD8 индекс в сторону супрессорной активности, страдают надзорные функции противоопухолевой защиты.

# Клинические маркеры ВИДС:

- частые простудные заболевания (более 4 раз в год);
- рецидивирующий герпес (более 4–6 раз в год);
- затяжное, вялое течение воспалительных заболеваний;
- инфекции, вызванные оппортунистическими микробами;
- кандидозный и афтозный стоматит, изъязвления слизистой рта;
- хронические рецидивирующие инфекции (синуситы, отиты, пиодермия, пиелонефрит, пневмония, бронхит) с частотой обострений 2 и более раз в год;
- поражения кожи: экзема, плоские бородавки, контагиозный моллюск (рецидивирующие или с большой площадью поражения);
- микозы различных органов.

## Типы нарушений показателей иммунитета при ВИДС:

1. С иммунными нарушениями в одном звене (клеточный, гуморальный).
2. Комбинированный иммунодефицит.
3. Преимущественно с функциональными нарушениями (количественные показатели иммунного статуса не изменяются или находятся на нижней границе нормы).
4. Со «структурными» и функциональными нарушениями (показатели иммунного статуса выходят за пределы нормы).

## Панель скринирующих лабораторных тестов при подозрении на ВИДС:

1. Количество лейкоцитов в периферической крови:
  - Абсолютное число нейтрофилов
  - Абсолютное число лимфоцитов
  - Относительное число лимфоцитов
  - Абсолютное число тромбоцитов
2. Биохимия крови (белковые фракции)
3. Сывороточные иммуноглобулины (Ig G, Ig A, Ig M, Ig E)
4. Определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов
5. Определение показателей фагоцитоза
6. Определение комплемента
7. Анализ на ВИЧ-инфекцию и ИММУНОКОНТРОПИРУЮЩИЕ ВИРУСЫ

# Принципы лечения ВИДС

1. Заместительная терапия – использование различных иммунных препаратов
  - препаратов  $\gamma$ -глобулина общих и специфических
  - $\alpha$ -интерферона в высоких дозах
2. Коррекция эффекторного звена. Включает воздействие на иммунную систему фармакологическими препаратами, корригирующими работу её звеньев
3. Выведение ингибирующих факторов, связывающих антитела и блокирующих эффект иммунокоррекции (гемосорбция, плазмаферез, гемодиализ, лимфоферез и др.)

# Адаптогены и биогенные стимуляторы:

Вещества, повышающие общую сопротивляемость организма, ускоряющие регенеративные и репаративные процессы.

## 1. Биостимуляторы:

-Аппилактоза

-Прополис

## 2. Растительные адаптогены:

-экстракты: -радиолы розовой, левзеи, элеутерококка

-настойки: -заманихи, лимонника китайского, аралии, корня женьшеня

## 3. Иммунал, препарат из эхинацеи пурпурной

## 4. Животные адаптогены:

-экстракт пантокрин

***Противопоказания при применении адаптогенов и биостимуляторов –***

***туберкулез, онкозаболевания, коллагенозы.***



# Иммунокоррекция



## Показана

- Имеются клинические признаки нарушения иммунитета в сочетании с нарушениями его параметров



## Не показана

- Отсутствуют клинические признаки, но есть отклонения показателей

***Иммунокорректоры – это ЛС, обладающие иммуностроительной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции ИС***

# Принципы коррекции при иммунодефиците

1. Точный диагноз вида ИД
2. Выявление ведущего симптомокомплекса
3. Подбор иммунотерапевтических средств в лабораторных условиях
4. Комплексный подход к терапии согласно этапам иммунного ответа (распознавание, пролиферация–дифференцировка–секреция)
5. Сочетание местной и общей иммунотерапии
6. Последовательность в использовании разных средств терапии
7. При тяжёлых дефицитах СИ – использование комбинации средств и методов с разным механизмом действия (биологических, химических, физических)
8. Высокие дозы препаратов в острый период и поддерживающие дозы в начальном периоде
9. Постоянный мониторинг иммунотерапии
10. Выполнение мероприятий противорецидивной иммунопрофилактики и реабилитации
11. Диспансерное наблюдение
12. При отсутствии эффекта – углублённое обследование на предмет уточнения вида ИД.

# Выбор иммуностропных лекарственных средств (ИЛС) определяется:

- ▶ Его конкретным влиянием на различные звенья иммунитета, необходимо определение «поврежденного» звена

# Классификация фармакологических иммунокорректоров, зарегистрированных и разрешенных к применению в РФ

## I. Препараты микробного происхождения

- Мембранные фракции и их синтетические аналоги: бактериальные липополисахариды (пирогенал, продигиозан); бактериальные гликопротеиды (Биостим); синтетический аналог мембранных фракций бактерий (Ликопид)
- Бактериолизаты: высокоочищенные бактериальные лизаты с вакцинальным эффектом (Бронхо-Мунал, ИРС-19, Бронхо-Ваксом, имудон, паспат)
- Комплексный иммунокорректор с вакцинальным и иммуностимулирующим эффектами, содержащий бактериальные рибосомы и высокоочищенные мембранные фракции (Рибомунил).

## II. Препараты тимического происхождения

- Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен)
- Синтетические аналоги тимических факторов (timoген)

# Классификация фармакологических иммунокорректоров, зарегистрированных и разрешенных к применению в РФ

## III. Препараты костномозгового происхождения

- Препараты костного мозга (миелопид)

## IV. Цитокины и их синтетические аналоги:

- Интерфероны альфа (альфаферон, интерферон человеческий, лакферон)
- Интерфероны альфа-2 $\alpha$  (роферон, реаферон)
- Интерферон альфа-2 $\beta$  (виферон, интрон А, реальдирон)
- Интерферон альфа-n (вэлферон)
- Интерферон бета (ребифер, фрон)
- Интерферон бета-1 $\beta$  (бетаферон)

## V. Синтетические индукторы интерферона:

- (циклоферон, амиксин, ридостин, мегосин, полудан)

## VI. Синтетические иммуностимуляторы разных групп:

- (дибазол, диуцифон, леакадин, левамизол, метилурацил, пентоксин, полиоксидоний)

# Основные препараты, применяемые в педиатрической практике:

- 1.1 – **ЛИКОПИД**- стимулирует функциональную активность макрофагов и фагоцитов. Применяется при дефекте фагоцитоза: табл. 1 и 10 мг., до 6 лет – 1 мг. 1 раз в день – 10 дней; старше 6 лет – 1 мг. 2 раза в день 10 дней, с лечебной и профилактической целью.
- 1.2 Способны элиминировать микробов из организма – **БРОНХО-МУНАЛ** – содержит бактериальные лизаты наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных заболеваний. Повышает местную защиту респираторного тракта, повышает уровень Ig A, G, Т-клеточный иммунитет, фагоцитоз. Применяется с лечебной и профилактической целью: в острый период – 1 капс. внутрь утром. 1 раз в день 10-30 дней, профилактический курс - 10 дней каждого месяца в течении 3 мес.
- Капсулы 3,5 мг и 7 мг.  
6мес.-12 лет -3,5 мг  
>12 лет – 7 мг.

У детей с 3-х мес. возраста

Подростки: 1 доза в каждый носовой ход 2р/день 2 нед

Лечение: 1 доза в каждый носовой ход 2-5 раз в день до исчезновения симптомов.

1.3 – **ИРС-19** – изготовлен из 19 штаммов наиболее частых бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей. Применяется для местной иммунотерапии, с целью профилактики и лечения ринита, ринофарингита, синусита, отита, в виде аэрозоля для распыления на слизистую полости носа.

1.4 – **РИБОМУНИЛ** – обладает вакцинальным эффектом (синтез специфических антител против клебсиелл, пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки). Повышает уровень Ig сыворотки крови. Влияет на клеточный иммунитет: нормализует содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, повышает активность естественных киллеров, функциональную активность нейтрофилов и макрофагов. Влияет на неспецифическую резистентность, местный иммунитет.

Суточная доза: 1 таб. С однократной дозой 0,75 мг, 3 таб. С 1/3 разовой дозы 1 пакетик с гранулятом 1 раз натошак 0,25 мг в теч 3 нед.

Курс лечения 6 месяцев:

1-й мес. – ежедневно в первые 4 дня каждой недели,

В последующие 5 мес. В первые 4 дня каждого месяца.

2.1 – *ТИМАЛИН, Т-АКТИВИН*- потенцируют функциональную активность Т-лимфоцитов. Показаны при ИДС с поражением клеточного звена иммунитета (недостаточность, дисбаланс)

-тималин- 1 мг/кг. 5-10 дней 2 раза в год в течении 2-3 лет

-Т-активин- 1 мг/кг. – 2 мг/кг. подкожно.

2.2 Синтетический аналог тимических факторов

– *ТИМОГЕН* – повышает клеточный иммунитет, фагоцитоз, доза – 10 мг/кг. 10 дней. В нос- 2-4 кап 5 раз 3-5 дней, повторный курс через 1 мес, есть для в/м введения.



### III группа:

3.1 – *МИЕЛОПИД*- увеличивает количество В-клеток, фагоцитов. Применяется при острых (ларингит, бронхит, пневмония) и обострении хронических заболеваний дыхательных путей. Ампулы по 3 мг. Применяется по 3-6 мг. Через день 3-5 дней или ежедневно.

### IV группа:

– *ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ, ЛАКФЕРОН* - применяется трансназально для профилактики и лечения ОРВИ.

– *РЕАФЕРОН*- применяется при вирусных, вирусно-бактериальных инфекциях, микоплазменных инфекциях.

– *ВИФЕРОН*- применяется при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, вирусных инфекциях.

## Цитокины и их синтетические аналоги:

- **ЛЕЙКИНФЕРОН**- природный комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа в их естественном соотношении. Применяется при различной соматической и инфекционной патологии и для проведения сезонной иммунореабилитации ЧБД в комплексе с другими методами лечения.

Формы выпуска:

- ампулы по 10 000 МЕ
- свечи по 40 000 МЕ
- мазь по 10 000 МЕ

Путь введения:

- в/м, п/к, в/в, ингаляционный, интраректальный, местный.

- **БЕТАЛЕЙКИН**- препарат рекомбинантного интерлейкина I. Повышает активность лимфоцитов, процессы антителообразования, фагоцитоза. Применяется в/в, 5 мг/кг. 3-5 инфузий.

## V группа:

Усиливают синтез эндогенного интерферона.

- ЦИКЛОФЕРОН- применяется в/м- 125 мг. 1 раз в сутки через день 5 дней, затем еще 5 дней через 2 дня на 3-й. -Внутрь- 0,3 1 раз в сутки за 30 мин. До еды по той же схеме.
- ДЕРИНАТ – проф. 2 кап 2-4 раза 1-2 нед, при болезни 2-3 кап через 1-1,5 ч 1-ые сутки, далее по 2-3 кап 3-4 раза 1 мес.

## VI группа:

- ДИБАЗОЛ- применяется с профилактической целью в весенне-осенний период. Стимулирует фагоцитоз, ускоряет синтез интерферона, повышает неспецифическую резистентность. Применяется по 1 мг/год жизни 3-4 недели. Повторные курсы через 2-3 мес.
- ПОЛИОКСИДОНИЙ- обладает широким спектром иммунологического воздействия:
  - стимулирует функциональную активность фагоцитов
  - повышает активность Т- и В-лимфоцитов
  - повышает антителообразование
- Применяется в/м по 3-6 мг. 5-7 инъекций через день или по схеме: 1-2-5-8-11-14 дни. При острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях и их профилактики.
- ИММУНОРИКС (ПИДОТИМОД) с 3 лет – 400мг 2р/сут 15 дней

## Комбинированные иммунные препараты:

- КИП*- комплексный иммуноглобулиновый препарат (Ig G, M, A) в повышенных концентрациях, повышает концентрацию антител к грам (-) энтеропатогенным бактериям, к рота- вирусам → 1 доза (1 фл) 1-2р/сут 5 дней.
- КИПФ (кипферон)*- КИП+ рекомбинантный человеческий альфа-2-интерферон. Антимикробный, противовирусный, антихламидийный, иммуномодулирующий эффект. Применение: в суппозиториях (1 свеча 500 000 МЕ). До 1 года – 1 свеча в 1-2 приема, 1-3 года – 2 свечи в день, старше 3 лет – 3 свечи в день, 4-5 дней в комплексе с другими терапевтическими методами.