

# Поражение суставов при ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИИ

Токшекенова Б.С

---



Иммунодефицитом называется состояние, для которого характерно снижение функции иммунной системы и сопротивляемости организма по отношению к различным инфекциям.

# ТИПЫ ИММУНИТЕТА

## Врождённый иммунитет

- ✓ Неспецифический
- ✓ Не оставляющий памяти

## Адаптивный или приобретенный иммунитет

- ✓ Специфический
  - ✓ Оставляющий память
-

# ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ

- ✓ Существует с момента рождения
  - ✓ Антиген неспецифический
  - ✓ Не оставляет память
  - ✓ Использует клеточный и гуморальный компоненты
  - ✓ Малоэффективен без приобретенного иммунитета
  - ✓ Запускает и усиливает приобретенный иммунитет
-

# ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ

## Анатомические факторы защиты

- ✓ Кожа
- ✓ Дыхательная система
- ✓ Пищеварительная система
- ✓ Мочеполовая система

## Физиологические факторы защиты

- ✓ **pH**
  - ✓ Лизоцим
  - ✓ Интерфероны
  - ✓ Комплемент
  - ✓ Цитокины
-

# АДАПТИВНЫЙ, ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИЛИ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

- ✓ Формируется в течении жизни
  - ✓ Антиген специфичный
  - ✓ Усиливается последующей экспозицией
  - ✓ Оставляет память
  - ✓ Участие клеточных и гуморальных компонентов
  - ✓ Малоэффективен без врожденного иммунитета
-

# ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

– болезни обусловленные врожденными (первичными) или приобретенными (вторичными) расстройствами иммунной системы.



## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- это болезни, при которых нарушения иммунных механизмов связаны с генетическими дефектами (пороками развития иммунной системы).
-



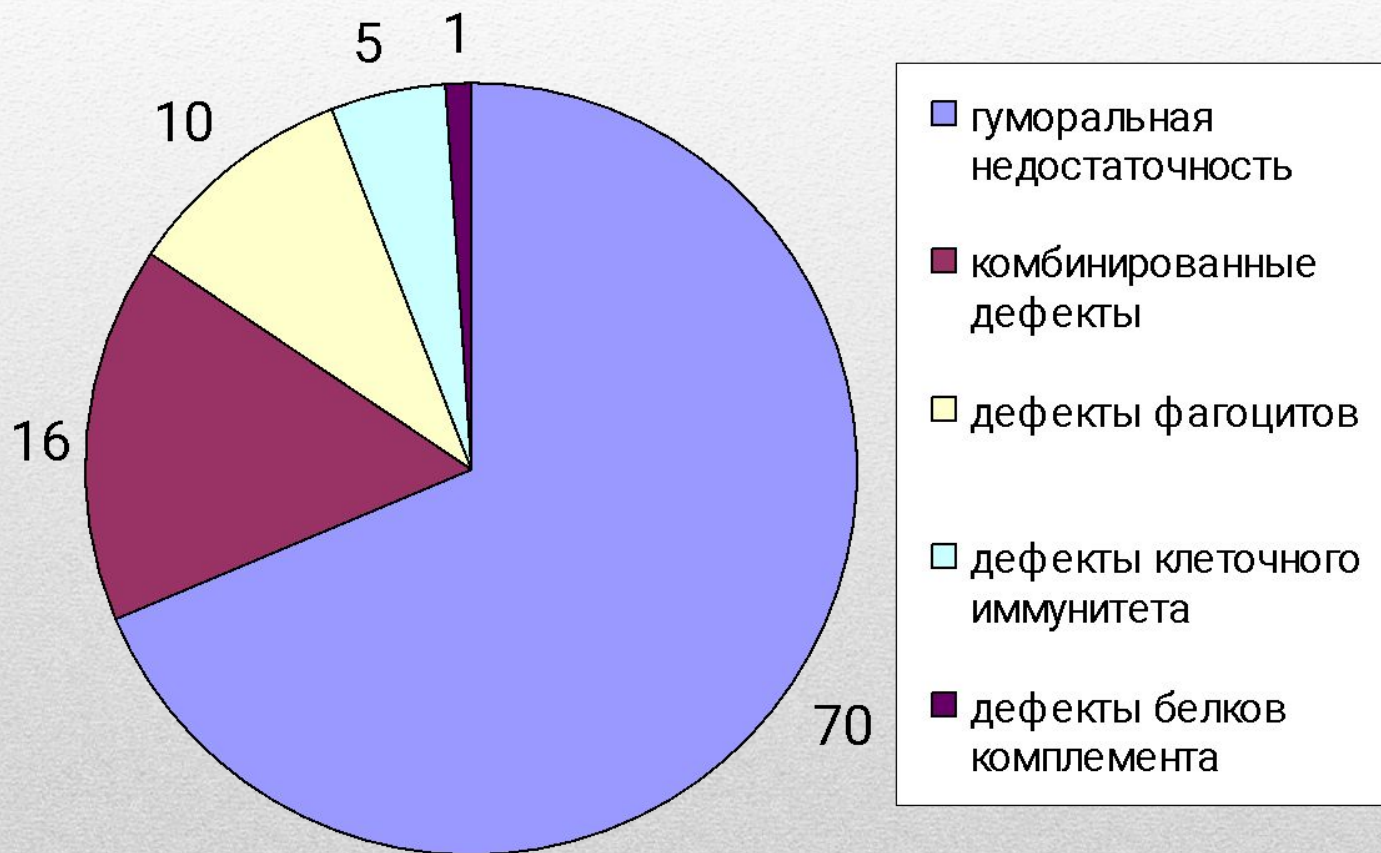
# ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ✓ Комбинированные
    - ✓ Нарушение клеточного и гуморального звеньев
  - ✓ Селективные
    - ✓ Поражение клеточного звена
    - ✓ Поражение гуморального звена
  - ✓ Нарушения в системе фагоцитоза
  - ✓ Дефекты системы комплемента
-

# ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ✓ Болезнь Брутона
  - ✓ Тяжелый комбинированный Т- и В-иммунодефицит
  - ✓ Синдром Луи-Бар (атаксия- телеангиэктазия)
  - ✓ Синдром Ди Джорджи
  - ✓ Хроническая гранулематозная болезнь
-

# ЧАСТОТА ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ИММУНОДЕФИЦИТОВ



# Клинические проявления первичных иммунодефицитов.

- *Синдром септицемии, септикопиемии.*  
Гнойные поражения кожи, менингиты, артриты, остеомиелит.
  - *Синдром рецидивирующих отитов, бронхитов, пневмоний, инфекций, мочевыводящих путей.*
  - *Желудочно-кишечный синдром.*  
Хронический дисбактериоз, энтерит, колит, нарушения всасывания (мальабсорбция).
  - *Кожно-висцеральный синдром.*  
Генерализованный кандидоз.
-

## **Болезнь**

**Брутона** (*син.* агаммаглобулинемия, X-сцепленная инфантильная, врожденная агаммаглобулинемия) — вариант первичного гуморального иммунодефицита, вызванный мутациями в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона. Заболевание характеризуется нарушением созревания В-лимфоцитов и почти полным отсутствием плазмочитов и иммуноглобулинов.

---

# **Дефицит гуморального звена иммунитета.**

## **Агамма (гипогамма) глобулинемия (болезнь Брутона)**

- Отсутствие зрелых В-клеток (мутация гена цитоплазматической тирозинкиназы, участвующего в созревании В-лимфоцитов)
- Низкий уровень иммуноглобулинов
- Только для мальчиков – рецессивный тип наследования X – хромосомы(1 : 1000000), проявляется с 7 – 8 месяцев

### **Клиника:**

- Рецидивирующие гнойные инфекции придаточных пазух носа, среднего уха, кожи;
- Пневмония – 40% аллергические реакции на а/б, атопические дерматиты, экзема, аллергический бронхит, бронхиальная астма, т.к. снижается Ig E
- Менингит.

**При общем осмотре:** гладкие миндалины, мелкие лимфоузлы, нет адекватного ответа на инфекцию, уменьшена селезёнка

### **Иммунограмма:**

- Низкий уровень иммуноглобулинов всех классов
- Отсутствие зрелых В-клеток в периферической крови
- Сохранная функция Т-лимфоцитов

**Лечение:** заместительная терапия препаратами в/в иммуноглобулинов

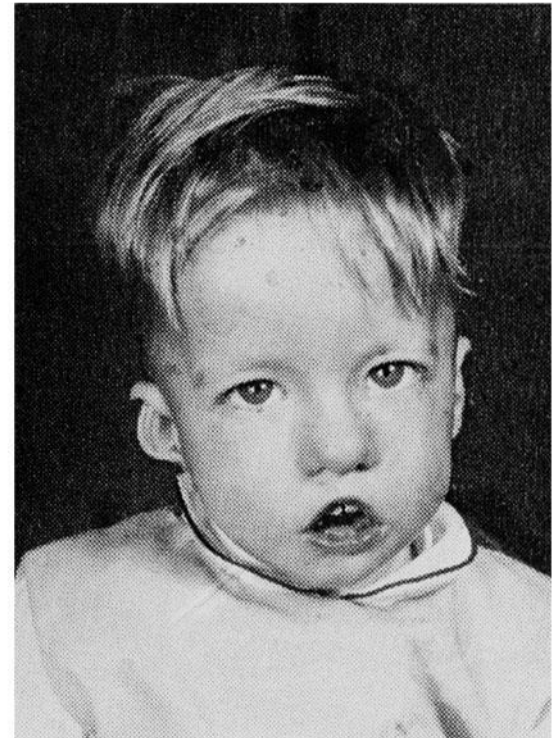
# СИНДРОМ ДИ ДЖОРДИ



- Патология заложена на генетическом уровне, а прогрессирует в результате нарушения развития плода на раннем сроке беременности. Если говорить о патогенезе синдрома Ди Джорджи, то у юных пациентов отсутствует вилочковая железа, которая как раз и способствует нормальному развитию Т-лимфоцитов. Без этих жизненно важных элементов человеческий организм не может противостоять болезнетворной инфекции и микробам, а это значит - преобладает иммунодефицит.
-

# СИМПТОМЫ

- Дети с синдромом Ди Джорджи обычно имеют заболевания сердца и характерные особенности лица, в том числе низко расположенные уши, маленькую нижнюю челюсть и широко поставленные глаза. Поскольку у них также отсутствуют паращитовидные железы, содержание кальция в крови низкое и вскоре после рождения часто развиваются судороги.



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Причины

Синдром Ди Джорджи обусловлен чаще всего спонтанно возникающей мутацией – делецией участка 22 хромосомы.

Это приводит к нарушению эмбрионального развития – дизэмбриогенезу 2-3 жаберных дуг и, как следствие, нарушению формирования паращитовидных желез, тимуса, врожденным порокам сердца и аорты.

# Диагностика

Принципы диагностики:

- Определение уровня кальция и паратгормона (гормона паращитовидных желез) в крови.
- Рентгенограмма грудной клетки выявит отсутствие или гипоплазию тимуса.
- УЗИ, ЭхоКГ и ЭКГ выявят порок сердца.
- Иммунологический профиль выявит иммунодефицит.

# ЛЕЧЕНИЕ

- Если синдром сопровождается выраженными иммунологическими нарушениями, то для жизни таких больных, как и пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН), необходимы стерильные условия, назначение профилактической антимикробной и противовирусной терапии. При снижении уровня гуморального звена иммунитета проводится заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.
  - При данном заболевании эффективна пересадка эпителиальной ткани тимуса, что ведет к восстановлению количества и функций Т-лимфоцитов. Для коррекции других пороков развития также требуется хирургическое вмешательство.
-

# Комбинированные иммунодефициты.

## Синдром Вискотта-Олдрича

- Нарушение активации CD4, CD8 лимфоцитов
- Нарушение продукции иммуноглобулина М
- Недостаточная активация Т – лф, т.к. отсутствует гликозилтрансфераза.

### Клиника:

- Характерна триада: экзема, тромбоцитопения, частые пиогенные инфекции
- Аутоиммунные заболевания
- Злокачественные новообразования
- Проявляется в 1, 5 месяца

### Иммунограмма:

- Нарушение функциональной активности CD4, CD8 лимфоцитов
- Низкий уровень иммуноглобулинов М
- Уровень иммуноглобулинов G в норме

Лечение: пересадка костного мозга,

в/в иммуноглобулинотерапия

# **Комбинированные иммунодефициты.** **Атаксия-телеангиэктазия (Синдром Луи-Барр)**

- Гипоплазия тимуса, селезенки, л/узлов, миндалин
- Нарушение функции Т- и В-лимфоцитов

## **Клиника:**

- Телеангиэктазия кожных покровов и глаз
- Мозжечковая атаксия
- Рецидивирующие инфекции придаточных пазух носа и легкий вирусной, бактериальной природы

## **Иммунограмма:**

- Нарушение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов
- Снижение уровня иммуноглобулинов А, Е, G

**Лечение:** пересадка костного мозга,

~~в/в иммуноглобулинотерапия~~

# Дефицит системы фагоцитов

## Хронический грануломатоз

- Нарушение переваривающей активности нейтрофилов (кислородзависимого метаболизма: снижение активности НАД – оксидазы, нарушение метаболизма фагоцитов) и хемотаксиса

### Клиника:

- Рецидивирующие инфекции, вызванные Гр + и Гр- микроорганизмами
- Формирование гранулем в коже, печени, легких
- Экзематозный дерматит
- Воспалительные гранулемы и абсцессы в различных органах
- Гнойно-продуктивный процесс в легких
- Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия

### Иммунограмма:

- Нарушение кислородзависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ-тест, хемилюминесценция)

Лечение: антибактериальная терапия.

---

# ВТОРИЧНЫЕ (ПРИБРЕТЕННЫЕ) ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ✓ Вирусные инфекции  
вирус Эпштейн – Барр гепатит В и С, герпес  
ВИЧ, ЦМВ,
  - ✓ Бактериальные инфекции  
туберкулез, сифилис, лепра
  - ✓ Паразитарные и протозойные болезни  
описторхоз, малярия, шисто- и трипаносомозы
  - ✓ Хирургические вмешательства, травмы
-

# ВТОРИЧНЫЕ (ПРИБРЕТЕННЫЕ) ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ✓ Нарушения обмена веществ сахарный диабет, уремия
  - ✓ Истощение (голодание)
  - ✓ Опухоли
  - ✓ Стресс
  - ✓ Действие лекарств
  - ✓ Действие радиации
-

- ... в 30-70% случаев выраженный клинический полиморфизм ВИЧ-инфекции включает ревматологические проявления.
-



- Участие ВИЧ-инфекции в развитии ревматических проявлений не доказано. Специфические механизмы до сих пор не ясны. Как правило, ревматические проявления возникают на фоне глубокого иммунодефицита, что подтверждает предположение об отсутствии какого-либо участия CD4-лимфоцитов в данном процессе. Возможно, CD8-лимфоциты являются центральным звеном в механизмах патогенеза. Существует лишь одна приемлемая гипотеза, объясняющая возникновение синдрома Рейтера при СПИДе, - течение оппортунистических инфекций может осложняться реактивным артритом. Объяснить причины развития других ревматических синдромов очень трудно.
-

- Распространенность болезней опорно-двигательного аппарата среди ВИЧ-инфицированных и заболеваемость ими точно не установлены. Полученные в ряде исследований статистические данные недостоверны и значительно различаются в зависимости от пола, национальности, группы риска и стадии ВИЧ-инфекции.
  - Пожалуй, самые частые признаки поражения опорно-двигательного аппарата у ВИЧ-инфицированных - это полиартралгия (боль в суставах) и боль в костях; от них страдает примерно каждый третий больной.
  - Артрит возникает у 5-10% ВИЧ-инфицированных. Менее чем у 5% ВИЧ-инфицированных развивается синдром Рейтера либо псориатический артрит. Описаны единичные случаи гнойного артрита, остеомиелита, васкулита, синдрома диффузной лимфоцитарной инфильтрации, напоминающего синдром Шегрена, и дерматомиозита-полимиозита, однако распространенность всех этих заболеваний при ВИЧ-инфекции не установлена.
  - Механизмы развития перечисленных заболеваний у ВИЧ-инфицированных могут быть разными. При ВИЧ-инфекции, как и при других вирусных инфекциях, виремия сопровождается полиартралгией и болью в костях. Развитие ВИЧ-артропатии может быть обусловлено прямым действием вируса на синовиальную оболочку. Действительно, ВИЧ был выделен из синовиальной жидкости, но этот факт еще не доказывает этиологической роли самого вируса.
  - Возможно, в патогенезе ВИЧ-артропатии (как и артрита при гепатите В) участвуют иммунные комплексы, однако их значение до сих пор не известно. Наконец, при ВИЧ-инфекции повышается число лимфоцитов CD8, которые, как известно, играют роль в патогенезе некоторых серонегативных спондилоартропатий.
-

- у ВИЧ-инфицированных встречается в 0,5-3% случаев. Он может развиваться более чем за 2 года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИД, однако наиболее часто проявляется в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита. Типично появление олигоартрита и уретрита, конъюнктивит возникает редко. Часто наблюдаются энтезопатии (патологический процесс в месте прикрепления сухожилий, фасций и связок к костям), подошвенный фасцит, дактилит, а также изменения ногтей и кожи. Реже возникают баланит и стоматит. Поражение костно-мышечного аппарата туловища нехарактерно. Как правило, заболевание протекает хронически, с рецидивами и ремиссиями, с артритом средней степени тяжести. Однако наблюдаются и тяжелые эрозивные артриты, приводящие к инвалидизации больных. Частота обнаружения HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных с синдромом Рейтера такая же, как и среди других больных, страдающих синдромом Рейтера. Хороший эффект наблюдается при использовании нестероидных противовоспалительных средств в сочетании с лечебной физкультурой и физиотерапией. В целях непосредственного лечебного воздействия на очаги поражения в них вводится кортизон (внутри суставов, в мягкие ткани). Низкие дозы кортикостероидов и зидовудин в лечении артрита неэффективны. В случае тяжелого течения артрита или энтезиопатий препаратами выбора являются фенилбутазон (100 - 200 мг 3 раза в день) или сульфасалазин. Метотрексат и другие иммуносупрессивные препараты следует назначать с большой осторожностью, так как они могут спровоцировать молниеносное течение СПИДа, развитие саркомы Капоши\* или присоединение оппортунистической инфекции

# Синдром Рейтера

---

- плохой прогностический признак у ВИЧ-инфицированных, потому что он является предвестником рецидивирующих и угрожающих жизни инфекций. У таких больных можно обнаружить весь спектр кожных изменений, характерных для псориаза. Псориатический артрит лечат также как и при синдроме Рейтера. Псориатические кожные изменения у ВИЧ-инфицированных больных часто резистентны к общепринятой терапии. Препаратом выбора является зидовудин, применение которого приводит к выраженной положительной динамике. Метотрексат и облучение ультрафиолетовыми лучами назначают лишь при очень тяжелом течении псориаза, так как они могут усугубить иммуносупрессию или спровоцировать развитие саркомы Капоши. Любой пациент с необъяснимо тяжелой атакой псориаза или развитием псориаза, резистентного к традиционному лечению, должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию. **У многих больных развиваются олигоартриты, энтезопатии, дактилиты, онихолизис (атрофия ногтевых пластин), баланиты, увеиты или спондилиты.** Однако для установления диагноза синдрома Рейтера или псориатического артрита симптоматики недостаточно. Таким больным ставят диагноз недифференцируемой спондилоартропатии.

## **Псориатический артрит на фоне ВИЧ-инфекции**

---

- **СПИД-ассоциированный артрит** характеризуется развитием очень сильных болей и выраженных нарушений функции, коленных и голеностопных суставов, при этом в синовиальной жидкости нет никаких признаков воспаления. Приступ артрита длится от 1 до 6 недель, облегчение наступает в покое, при назначении НПВС и использовании различных методов физиотерапии. При болевом суставном синдроме, как правило, поражаются, коленные, плечевые и локтевые суставы. Продолжительность приступа небольшая - от 2 до 24 часов. Предполагается, что он возникает в результате транзиторной ишемии костей.

## **СПИД-ассоциированные артриты**

---

- Характеризуется типичной симптоматикой серонегативного периферического артрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, развитием тяжелых энтезопатий, а также подошвенного фасциита, ахиллобурсита, дактилита («пальцы-сосиски») и выраженным ограничением подвижности больных. Отмечаются яркие внесуставные проявления (кератодермия, кольцевидный баланит, стоматит, конъюнктивит), развернутая симптоматика ВИЧ-ассоциированного комплекса в виде субфебрилитета, похудения, диареи, лимфаденопатии. Не характерно поражение костно-мышечного аппарата туловища. Течение, как правило, хроническое рецидивирующее. ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит может возникать более чем за два года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИДа, но наиболее часто проявляется в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита.

# **ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит**

---

- Туберкулез является одной из наиболее часто угрожающих жизни ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций. При этом на долю поражения опорно-двигательного аппарата приходится 2% случаев. (!) Наиболее частая локализация туберкулезного процесса - позвоночник, однако могут иметь место признаки остеомиелита, моно- или полиартрита. В отличие от классической болезни Потта, туберкулезный спондилит в рамках ВИЧ-инфекции может протекать с атипичной клинической и рентгенологической симптоматикой (слабовыраженные боли, отсутствие вовлечения в процесс межпозвонковых дисков, формирование очагов реактивного костного склероза), что приводит к задержкам в диагностике и своевременном лечении. Поражение костно-суставной системы атипичными микобактериями обычно развивается на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень CD4-лимфоцитов не превышает 100/мм<sup>3</sup>. Среди возбудителей данной группы преобладают *M. haemophilum* и *M. kansasii*. При этом отмечается несколько очагов инфекции, а такие проявления, как узелки, язвы и свищи, наблюдаются у 50% больных.

# Туберкулезный спондилит, остеомиелит, артрит.

---

- у ВИЧ-инфицированных. Основными возбудителями являются *Candida albicans*, *Sporotrichosis schenkii* и *Penicillium marneffeii* (в южном Китае и странах Юго-Восточной Азии). Поражение грибом *Penicillium marneffeii* происходит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и протекает с лихорадкой, анемией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, острым моно-, олиго- или полиартритом, а также множественными подкожными абсцессами, кожными язвами, свищами и мультифокусным остеомиелитом.

# Микотическое поражение суставов

---



- Диагноз инфекции опорно-двигательного аппарата у больных с ВИЧ-инфекцией может быть затруднен по следующим причинам:
    - (1) отсутствие лейкоцитоза в периферической крови и в синовиальной жидкости, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции;
    - (2) атипичная локализация поражения;
    - (3) возбудители, выделенные из сустава и из крови, могут быть различными при полимикробной этиологии поражения;
    - (4) проблемы с идентификацией возбудителя при наличии предшествующего лечения антибиотиками;
    - (5) стертость симптоматики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда в клинической картине выходят на передний план признаки поражения других органов и систем.
-

- Необходимо помнить о возможности развития ревматологических синдромов в ассоциации с антиретровирусной терапией, например, о синдроме «зидовудиновой» миопатии. Этот синдром имеет острое начало в виде миалгии, пальпаторной болезненности в мышцах и проксимальной мышечной слабости в среднем через 11 мес. от начала лечения. Характерны повышение концентраций мышечных ферментов в сыворотке крови и миопатический тип ЭМГ. При исследовании биоптата мышечной ткани выявляют специфическую токсическую митохондриальную миопатию с появлением «рваных красных волокон», отражающих наличие патологических митохондриальных кристаллических включений. Прекращение лечения ведет к улучшению состояния больного. Уровни креатинкиназы нормализуются в течение 4-х недель, а мышечная сила восстанавливается через 8 недель от момента отмены препарата. Применение ингибиторов протеаз может привести к возникновению рабдомиолиза (особенно в сочетании с приемом статинов), а также липоматоза слюнных желез. Описаны случаи развития адгезивного капсулита, контрактуры Дюпюитрена и дисфункции височно-челюстного сустава при лечении индинавиром.
-

- Остеонекроз и другие виды поражения костной ткани (например, остеопения, остеопороз), широко распространен среди ВИЧ-инфицированных больных, что обусловлено как самим заболеванием, так и проводимой антретровирусной терапией. Самая частая локализация асептического некроза - головка бедренной кости, поражение которой (при отсутствии жалоб) было выявлено с помощью магнитно-резонансной томографии более чем у 4% ВИЧ-инфицированных больных. Асептический некроз головки бедра в 40-60% случаев является двусторонним, а также может сочетаться с остеонекротическим поражением иной локализации (головка плечевой кости), мышцелки бедра, ладьевидные и полулунные кости и т.д.). По мере прогрессирования болезни более чем в 50% случаев возникает необходимость в оперативном лечении - протезировании тазобедренного сустава.
-