

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).
-

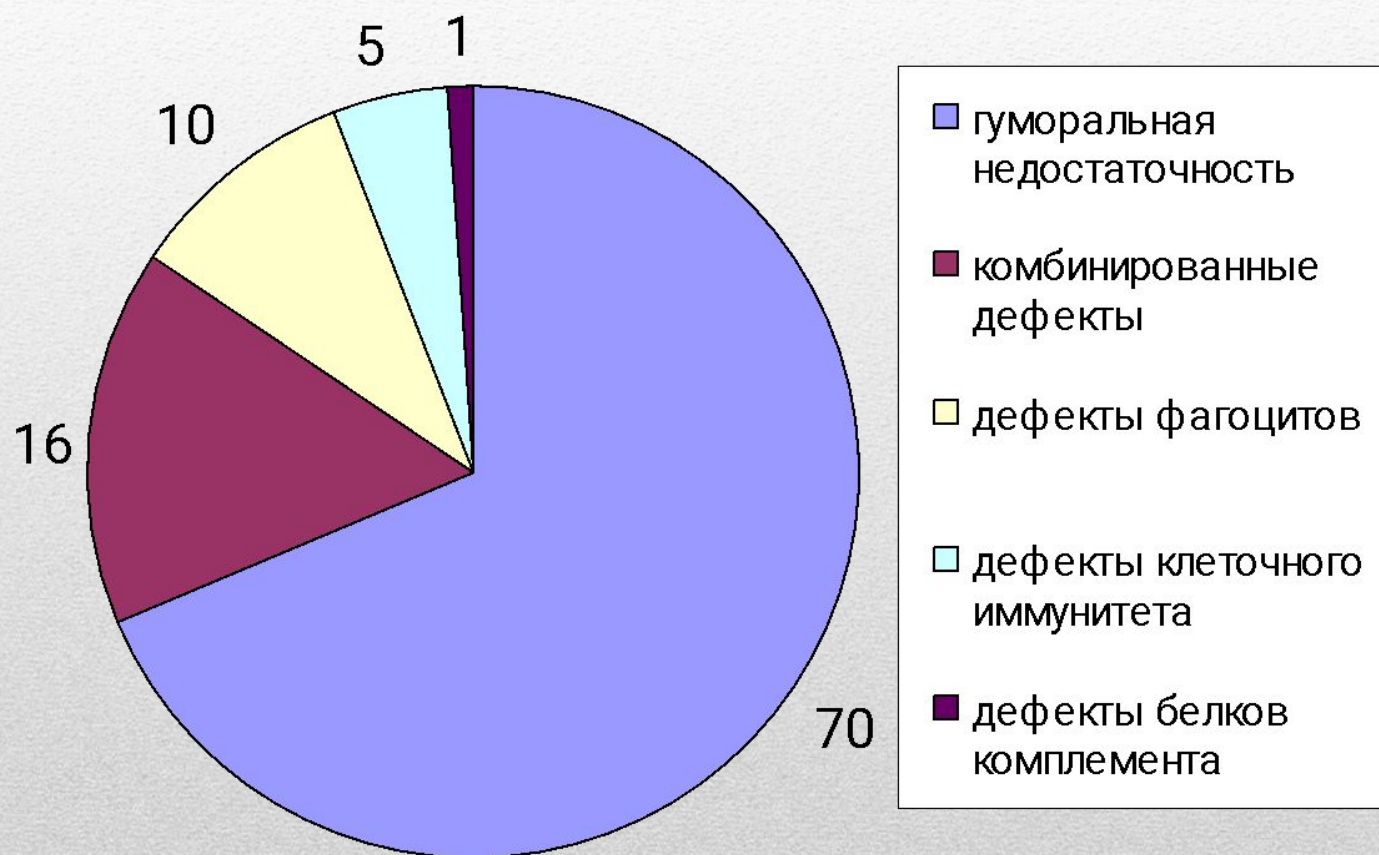
ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ✓ 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, Х-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

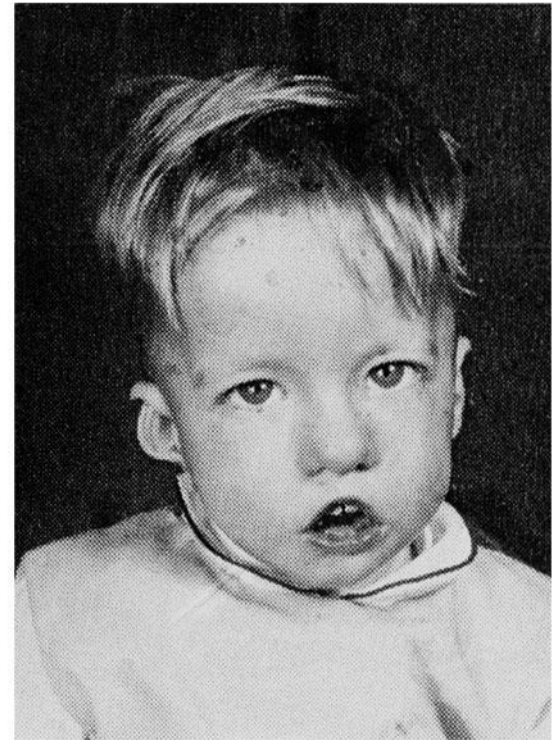
СИНДРОМ ДИ ДЖОРДИ



- 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 (внутрь 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/мм³. 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 marneffe*i (в южном Китае и странах Юго-Восточной Азии). Поражение грибом *Penicillium marneffe*i 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.
-