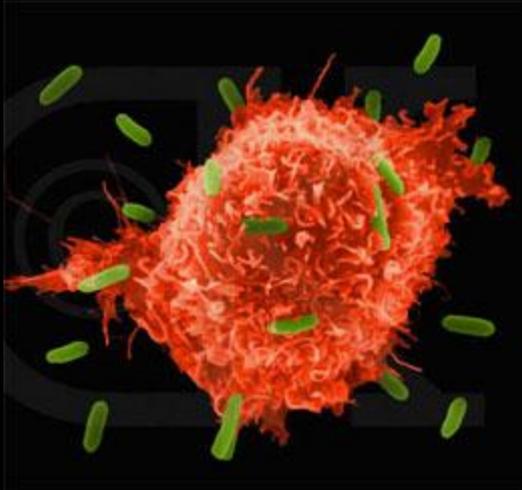


# ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.

Этиология, патогенез, клинические проявления. Принципы диагностики.



**Состояние, при котором иммунная система неспособна выполнять свои нормальные функции, а именно – эффективно элиминировать чужеродные агенты, такие как бактерии, вирусы и грибы**

**Диагноз иммунодефицита подразумевает исключение иных причин, способствующих развитию инфекционного процесса**

■

**Иммунодефициты** - патологические состояния, сопровождающиеся дефектом одного или более звеньев иммунной системы, проявляющиеся в повышенной восприимчивости к заболеваниям

## Иммунодефициты(ИДС)



### Физиологические ИДС

новорожденность  
беременность  
старость



### Первичные ИДС

**нарушения иммунных механизмов связаны с генетическими дефектами**



Вторичные ИДС

# ЧТО СТРАДАЕТ ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

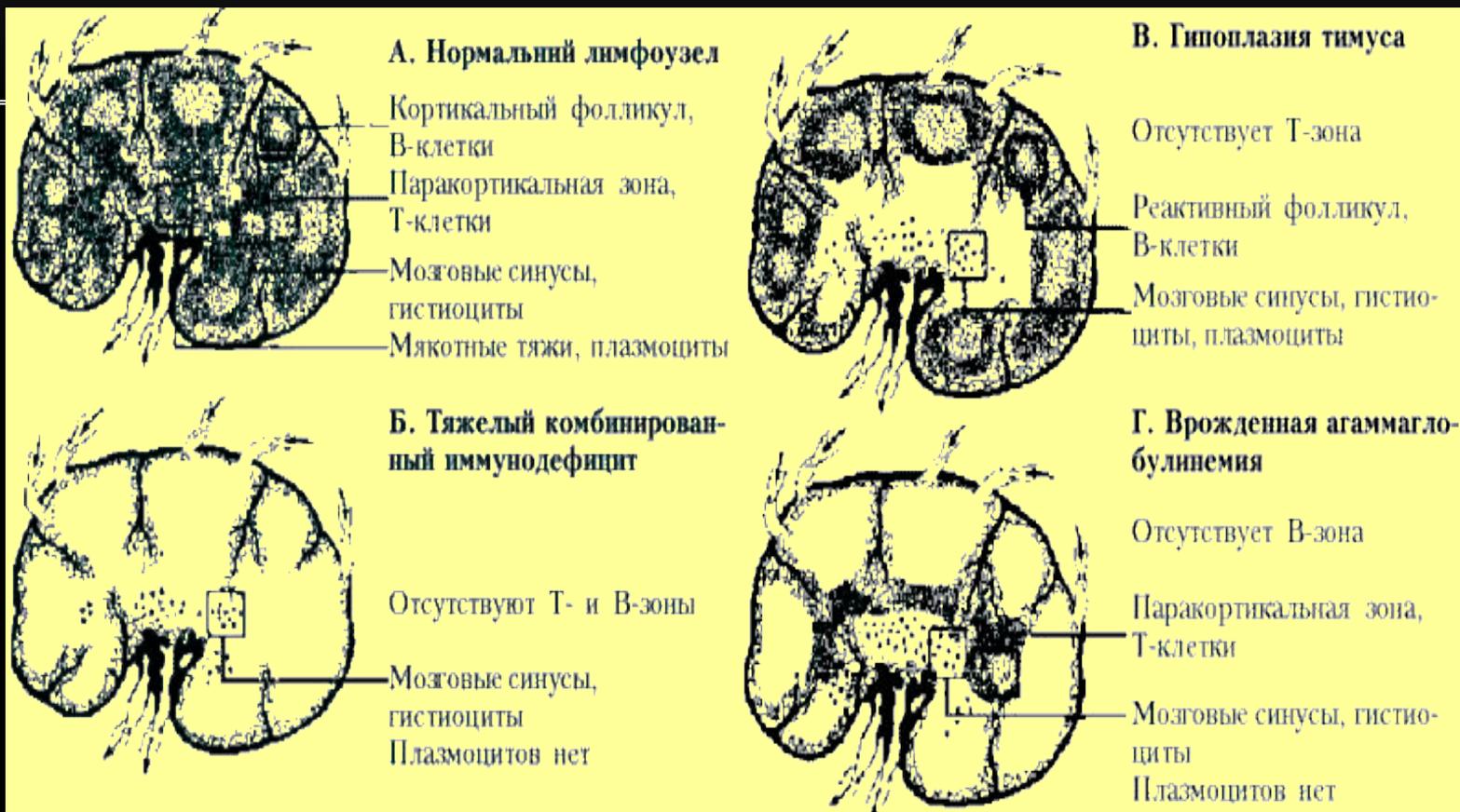
Вид иммунитета	Клетки	Функция
Гуморальный	В-лимфоциты	Продукция иммуноглобулинов – АТ, которые обеспечивают антибактериальный и противовирусный иммунитет. Участие в воспалении.
Клеточный	Т-лимфоциты  NK-клетки (ЕКК)	Продукция цитокинов. Обеспечение противовирусного, противоопухолевого иммунитета, отторжение трансплантата. Участие в воспалении. Разрушение инфицированных вирусами и внутриклеточными бактериями клеток, клеток опухолей которые лишены нормальных антигенных маркеров.
	Макрофаги  Нейтрофилы, эозинофилы,  Комплимент-гуморальный фактор	Распознают патоген и представляют его лимфоидным клеткам. Фагоцитируют внеклеточные бактерии. Фагоцитируют бактерии и вирусы. Противопаразитарный иммунитет.  Участие в воспалении, лизисе клеток и бактерий.

# ЧАСТОТА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

<b>Нарушения иммунитета</b>	<b>У детей</b>	<b>У взрослых</b>
<b>Недостаточность гуморального иммунитета</b>	<b>53-84%</b>	<b>90-95%</b>
<b>Недостаточность клеточного иммунитета</b>		<b>?</b>
<b>Комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета</b>	<b>7-44%</b>	<b>?</b>
<b>Недостаточность фагоцитов</b>	<b>3-28%</b>	<b>1% (?)</b>
<b>Недостаточность комплемента</b>	<b>2-21%</b>	<b>1% (?)</b>

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИМФОУЗЛАХ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ СИНДРОМАХ

## ИММУНОДЕФИЦИТА



# 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.

# ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ВРОЖДЕННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

## АНАМНЕЗ:

- неясные случаи смерти новорожденных и грудных детей в этой семье;
- наличие кровнородственных браков;
- аборты;
- наличие в семье ряда заболеваний: аллергия, коллагенозы (СКВ, РА), эндокринопатии (сахарный диабет, Аддиссонова болезнь), заболевания крови (аутоиммунная гемолитическая анемия), злокачественные опухоли (лимфома, саркома, болезнь Ходжкина).
- продолжительность, повторяемость, тяжесть и локализация перенесенных ребенком инфекций;
- необычные реакции на прививки живыми вакцинами.

## КЛИНИКА:

- неравномерные, необъяснимые подъемы температуры, склонность к тяжелым инфекциям, причем заболевания скоро переходят в хронические формы;
- молочница полости рта и глотки, почти не поддающиеся терапии;
- патогномоничные симптомы (телеангиэктазы, атаксия, гранулемы, гипопигментация и т.п.);
- характерная триада поражений: гнойный отит, синусит, бронхит (бронхопневмония); нередко сепсис.

## Настораживающие признаки ПИД у детей:

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по ПИД.
2. Восемь или более гнойных отитов в течение года.
3. Два или более тяжелых синусита в течение года.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Антибактериальная терапия, проводимая более 2 месяцев, без эффекта.
6. Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит).
7. Нарушения переваривания в период грудного возраста, с или без хронических поносов.
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей.
9. Две или более генерализованные инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис).
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше 1 года жизни.
11. Хроническая реакция трансплантат-против-хозяина (например: неясные эритемы у детей грудного возраста).
12. Рецидивирующая системная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (не только однократные шейные лимфадениты).

## Настораживающие признаки ПИД у взрослых:

1. Частые гнойные отиты (не менее 3-4 раз в течение одного года).
2. Частые синуситы, протекающие в тяжелой форме.
3. Тяжелое течение бронхо-легочной патологии с частыми рецидивами.
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
5. Необходимость в длительной иногда внутривенной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев и дольше).
6. Перенесенные не менее 2 раз глубокие инфекции, такие как менингит, остеомиелит, сепсис.
7. Атипичное течение гематологических заболеваний.
8. Атипичное течение аутоиммунных заболеваний.
9. Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.
10. Рецидивирующие оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.)
11. Повторные диареи.
12. Наличие у родственников первичных иммунодефицитов, ранних смертей от тяжелых инфекций или одного из вышеперечисленных симптомов.

# ИММУНОДЕФИЦИТЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА

## Варианты

Агаммаглобулинемия с отсутствием В-лимфоцитов (болезнь Брутона, дефицит тяжелых  $\mu$ -цепей и др.)

Гипогаμμαглобулинемия с низким\нормальным числом В-лимфоцитов (общий вариабельный иммунодефицит, дефицит молекул CD19 и др.)

Нарушение переключения синтеза классов иммуноглобулинов

Селективный дефицит IgA

Дефицит изотипов или легких цепей иммуноглобулинов

Дефицит специфических антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов

# ДЕФИЦИТ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА. АГАММА (ГИПОГАММА) ГЛОБУЛИНЕМИЯ (БОЛЕЗНЬ БРУТОНА)

## **Дефект иммунной системы**

- **Отсутствие зрелых В-л** (мутация гена цитоплазматической тирозинкиназы, участвующей в созревании В-л)
- **Низкий уровень иммуноглобулинов**
- Только для мальчиков – рецессивный тип наследования
- X – хромосомы (1 : 1000000), проявляется с 5 – 8 месяцев
- Локализация дефекта в хромосоме: Xq 21.3 — 22(b+k).

## **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 инф  
уменьшена селезенка

## **Иммунограмма:**

- **↓↓↓ Ig всех классов**
- **Отсутствие зрелых В-клеток в периферической крови**
- **Сохранная функция Т-лимфоцитов**

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



Рис. 1. Мальчик, 10 лет. Первичный иммунодефицит: агаммаглобулинемия, сцепленная с полом (болезнь Брутона). Типичные кожные симптомы АД на бедрах, голени, кистях. Признаки деформации обоих коленных суставов (больше левого) по типу ревматоидного артрита

# **ДЕФИЦИТ ГЛОБУЛИНОВ С ВЕЩА ИММУНИТЕТА. ДИСГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ ИЛИ ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ IG**

*Дефект иммунной системы:*

- 1. Снижение уровня одного или двух основных классов Ig.**
- 2. Нормальное или повышенное содержание Ig других классов.**

*Клинические признаки.*

- ✓ Дефицит Ig A в сочетании с Ig G, приводит к развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний, рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, хронических заболеваний органов пищеварительного тракта, злокачественных опухолей.

Дисгаммаглобулинемией могут болеть взрослые.

*При лабораторном обследовании выявляют:*

1. Следовые количества Ig A при N или ↓ уровне Ig G;
2. Нормальный или повышенный уровень Ig M;
3. Нормальное количество В-лимфоцитов;
4. Нормальное количество Т-лимфоцитов и их субклассов;
5. Нормальное количество НК-клеток.

Причина- нарушение переключения синтеза с Ig G на Ig A.

*Лечение:*

1. Применение антибиотиков с проявлениями инфекционных заболеваний.
2. Заместительная терапия в/в иммуноглобулинами.
3. Иммуностропные препараты.



Рис. 3. Девочка, 5 лет. Первичный иммунодефицит: селективный дефицит IgA. Типичные кожные симптомы АД на лице, отек губ

# ГИПЕР-IgE-СИНДРОМ – СИНДРОМ ДЖОБА

Мультисистемное заболевание. Клинические проявления зависят от типа наследования **аутосомно-доминантного/ спорадического** или **аутосомно-рецессивного**.

**Дефекты гипер-IgE-синдрома** до конца не ясны. Предполагают : Дефицит Тук-2 (при аутосомно-рецессивной форме) служит причиной дефектов сигнального пути цитокинов( ИФН типа I, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-23) и нарушения ответа Th1-клеток и повышения чувствительности пациентов к заболеваниям, вызываемым вирусами, грибами и микобактериями. При доминантном наследовании и спорадическими формами доказана роль мутаций в гене STAT3, приводящих к дисморфогенезу и мультисистемным нарушениям.

**Заболевание** может манифестировать с первых недель жизни и напоминает атопический дерматит. К 3 годам проявления ослабевают, сохраняется сухость и шелушение кожи.

## Клинические проявления с аутосомно-доминантным/ спорадическим типом наследования

**основной признак - повышенный уровень IgE в сыворотке крови (до 40 000 МЕ/мл).**

- **Кожа:** экзема, сыпь у новорожденных, «холодные» абсцессы ( т.е. без явных признаков воспаления), кожно-слизистый кандидоз.
- **Легкие:** рецидивирующая пневмония, пневматоцеле.
- **Изменения лица:** «грубое» лицо, глубоко посаженные глаза, выступающий подбородок, широкий нос.
- **Зубы:** нарушение роста зубов.
- **Опорно-двигательный аппарат:** повышенное растяжение связок, патологические переломы, сколиоз.

**Лабораторные данные:** ↑ IgE, эозинофилия

Возбудителями инфекционных заболеваний выступают стафилококки, реже стрептококки, пневмококки и грибы *Candida albicans*.



Рис. 2. Мальчик, 14 лет. Первичный иммунодефицит: синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Джоба). Типичные кожные признаки АД в области локтевых сгибов, а также множественные послеоперационные рубцы на передней брюшной стенке (в том числе после лапаротомии) вследствие гнойных процессов

# ГИПЕР-IgE-СИНДРОМ – СИНДРОМ ДЖОБА

Клинические проявления	Аутосомно-доминантный гипер-IgE-синдром	Аутосомно-рецессивный гипер-IgE-синдром
экзема	да	да
Кожные абсцессы (рецидивирующие)	да	да
Повторные пневмонии	да	да
Пневматоцеле	да	нет
Неврологические симптомы	нет	да
Васкулиты	нет	да
Вирусные инфекции	нет	да
Деформация скелета	да	нет
Повышенное растяжение связок	да	нет
Задержка первичных зубов	да	нет

Наследование гипер-IgE-синдрома по аутосомно-рецессивному типу обуславливает появление клинических симптомов, отличающихся от приведенных классических проявлений.

**В иммунограмме: IgE выше 2000 МЕ/мл, эозинофилия.**  
Исследование необходимо повторять неоднократно, так как в некоторых пробах содержание IgE может быть меньше 1000 МЕ/мл. Кожные пробы с аллергенами обычно положительны.

**Лечение гипер-IgE-синдрома:** симптоматическое, этиотропная терапия не разработана.

Необходима пожизненная профилактическая антибиотикотерапия.

**Прогноз** для жизни сравнительно благоприятный, пациенты могут доживать до 18-20 лет.



# КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## Варианты

T(-)B(+) тяжелый комбинированный иммунодефицит

T(-)B(-) тяжелый комбинированный иммунодефицит

Синдром Омен

Дефицит ДНК лигазы IV типа

Дефицит молекул ГКС II класса

Дефицит молекул ГКС I класса

Дефицит CD4

Дефицит CD8



Ваня Яковлев, 3 мес., синдром  
Оменна

## КОМБИНИРОВАННЫЕ Т- И В-ИММУНОДЕФИЦИТЫ СИНДРОМ ОМЕННА.

Описан в 1965 г. как семейный ретикулоэндотелиоз с эозинофилией. Клинически проявляется -вскоре после рождения, характеризуется развитием генерализованной эритродермии и десквамации кожных покровов; диареей, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, лихорадкой.

Причина— мутации в генах **RAG1** и **RAG2**, на хромосоме 11p13, участвующих в процессах перестройки генов TCR и BCR.

Не формируется разнообразие TCR и BCR, а также антител, нарушается экспрессия антигенных рецепторов.

Полные мутации этих генов приводят к тотальному блоку развития Т- и В-л с отсутствием зрелых форм Т- и В-л (Т- В-ТКИД).

Пре-Т- и пре-В-л не выживают при дифференцировке, если не получают сигнал от пре-BCR и пре-TCR соответственно. Тяжелая цепь молекулы IgM и  $\beta$ -цепь TCR — необходимые составляющие этих рецепторов. Таким образом, предшественник лимфоцита не получает сигнал и погибает. Эти факты и объясняют отсутствие лимфоцитов у пациентов с недостаточностью RAG1 и RAG2.

### Иммунограмма:

- очень низкое содержание В-клеток, сывороточных IgA, IgM, IgG
- лейкоцитоз, гиперэозинофилия
- повышенный уровень IgE.
- в ЛУ отсутствуют фолликулы с центрами размножения. Тимус гипоплазирован.

Прогноз неблагоприятный.

При лечении рекомендуют трансплантацию костного мозга.

# КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.

## АТАКСИЯ-ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ (СИНДРОМ ЛУИ-БАРР)

### *Дефект иммунной системы:*

1. Нарушения функции Т- и В-лимфоцитов.
2. Гипоплазия тимуса, селезенки, миндалин, ЛУ.
3. Снижение уровня Ig A, E, G

**Локализация дефекта в хромосоме:** 11q22.3 (продукт гена – белок atm(контроль клеточного роста, распознавание клеткой поврежденной ДНК и ее репарацию или блокирование клеточного цикла).

### Клинические особенности

1. Телеангиэктазия глаз и кожи;
2. Прогрессирующая мозжечковая атаксия;
3. Повторяющиеся инфекции носовых пазух и легких вирусной и бактериальной природы;
4. Бронхоэктатическая болезнь;
5. Высокий уровень  $\alpha$ -фетопротеина;
6. Поражение сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной систем;
7. Злокачественные опухоли;
8. Отставание в умственном развитии, заторможенность, адинамия.

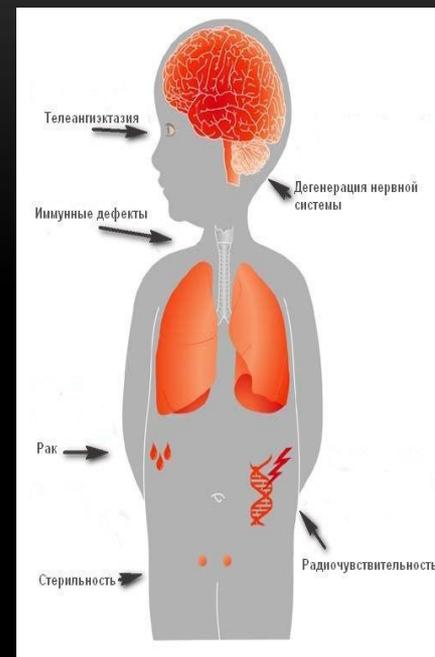
**Телеангиэктазия** — перманентное расширение мелких сосудов кожи.

**Атаксия** — нервно-мышечное заболевание, сопровождающееся нарушением координации движений.

### *Лечение:*

1. Заместительная терапия в/в иммуноглобулинами, гормонами тимуса;
2. Антибактериальная терапия, противогрибковые препараты
3. Иммуностропная терапия.

**Прогноз:** доживают до 14-20 лет. Причина смерти- опухоли лимфоидного происхождения: лимфома, лимфогранулематоз, лейкоз, тяжелые инфекционные заболевания с полиорганной недостаточностью



# КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## СИНДРОМ ВИСКОТТА – ОЛДРИЧА

### *Дефект иммунной системы:*

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

*Локализация дефекта в 11 хромосоме:* X-сцепленное рецессивное заболевание. Мутации связаны с аномальной экспрессией CD43, лиганда для ICAM-1, и выполняющую антиадгезивную функцию. Болеют мальчики.

### *Клинические особенности характеризуются триадой симптомов:*

1. **Тромбоцитопения**=>геморрагические проявления: кровотечения, петехии, макро- и микрогематур
2. **Экзема, дерматиты разной степени тяжести;**
3. **Рекуррентные инфекции.**

### *Лабораторные показатели :*

1. Тромбоцитопения; Тр меньшего размера, чем у здоровых людей.

### Иммунограмма:

- Нарушение функциональной активности CD4, CD8 лимфоцитов
- Низкий уровень иммуноглобулинов M
- Уровень иммуноглобулинов G в норме
- Количество Ig E повышено



**Лечение** -симптоматическое.

1. Спленэктомия помогает уменьшить проявления геморрагического синдрома.
2. Трансплантация костного мозга.
3. Заместительная терапия эритроцитарной массой при значительной эритропении.
4. При массивных кровотечениях показано переливание крови.
5. В случае рекуррентных инфекций назначают антибиотики.
6. Переливание иммуноглобулинов.

**Прогноз неблагоприятный**

Причины смерти тяжелые инфекции, кровотечения, малигнизация

# ДЕФИЦИТ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА.

## СИНДРОМ ДИ-ДЖОРЖИ (ГИПО-, АПЛАЗИЯ ТИМУСА)

- Нарушение развития тимуса, щитовидной, паращитовидной желез в эмбриогенезе.

### Клиника:

- Рецидивирующие вирусные, паразитарные и бактериальные инфекции, микозы;
- Гипопаратиреоидизм (снижение кальция - судороги)
- Дисморфия лица (пороки, несимметричное расположение органов, волчья пасть, аномалии дуги аорты, неправильно сформированы уши, разрез глаз)
- Необычные тяжелые реакции (вплоть до смертельного исхода) на вакцинацию
- Пороки развития (атрезия пищевода, недоразвитие почек и мочеточника и т.д.)

### Иммунограмма:

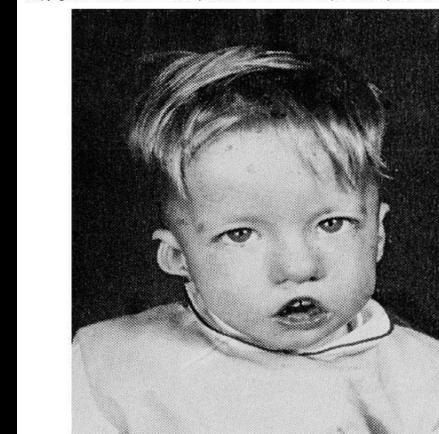
- Лимфоцитопения
- Снижение количества и функциональной активности Т-л
- Количество В-л и Ig в периферической крови в пределах нормы

Лечение: пересадка тимуса.

Прогноз: По наблюдениям, если ребенок пережил пятилетний рубеж, то проявления синдрома Ди Джорджи постепенно нивелируются.



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



# ДЕФИЦИТ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

## ХРОНИЧЕСКИЙ СЛИЗИСТО-КОЖНЫЙ КАНДИДОЗ

*Дефект иммунной системы:*

1. Дефицит ответа Т-лимфоцитов на *Candida*- антиген.
2. Нарушений гуморального ответа нет.

*Генетический дефект:* мутация R257X в гене AIRE. 21-й хромосомы (21q22.3)

*Клинические признаки слизисто-кожного кандидоза:*

1. Хроническое поражение ногтей, кожи, волосистой части головы, крупных и мелких складок кожи, слизистых оболочек, вызваемое *Candida albicans*.
2. Сопутствуют аутоиммунные эндокринные заболевания, гипопаратиреоз (мышечные боли, судороги), надпочечниковая недостаточность.
3. Гиперплазия лимфатических узлов.
4. Аномалии костей лица: седловидный нос.
5. Отставание в психическом и интеллектуальном развитии.

*При лабораторном обследовании выявляют:*

1. Нормальное количество Т-л; их нормальный пролиферативный ответ на ФГА
2. Снижение способности Т-л активироваться и продуцировать лимфокины в присутствии *Candida albicans*.
3. Ответ на другие АГ обычно в норме.
4. Кожные пробы на антиген *Candida* отрицательны. Вместе с тем, гуморальный ответ на антиген *Candida* не нарушен.

*Лечение хронического слизисто-кожного кандидоза:*

1. Симптоматическая противогрибковая терапия.
2. Пересадка тимуса.
3. Терапия внутривенными иммуноглобулинами.



# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА

## Варианты

Тяжелая наследственная нейтропения

Циклическая нейтропения

Дефицит молекул адгезии (LAD)

Хроническая гранулематозная болезнь

Дефицит миелопероксидазы

Дефицит 6-ГДГ

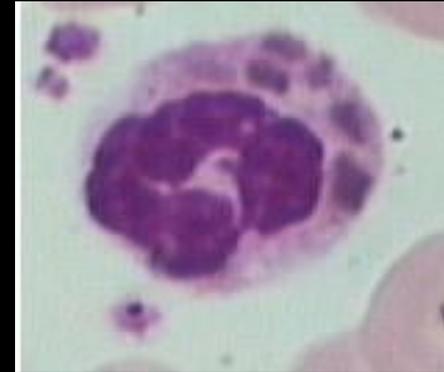
# СИНДРОМ ЧЕДИАКА—ХИГАСИ (CHEDIAK — HIGASHI)

**Дефект иммунной системы:** Редкое заболевание. На клеточном уровне проявляется в **аномалии внутриклеточных везикул в НГ, МОН, меланоцитах, НК, ТР:** везикулы сливаются, в результате внутри клеток образуются крупные, но функционально недееспособные гранулы

**Локализация дефекта в хромосоме:** мутация гена LYST (англ. LYSosomal Trafficking regulator), кодирующего белок формирующий внутриклеточные везикулы. Возникают аномалии лизосомальных белков, включая HLA класса II, CTLA-4, гранзимы и перфорин => нарушение хемотаксиса и киллинга клеток-мишеней, цитотоксической активности НК- и ЦТЛ. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

## **Симптомы синдрома :**

- Рекуррентные инфекции;
- Частичный или полный альбинизм кожи, волос, глаз (слившиеся гранулы меланоцитов не содержат меланина) . Кожа чувствительна к солнечному свету. Выявляют светобоязнь, уменьшение слезоотделения, обесцвечивание радужки, инъектирование сосудов; частые кровотечения;
- Лимфопролиферативные заболевания в раннем возрасте;
- Спленомегалия вследствие ускоренного разрушения лейкоцитов;
- Патологические проявления со стороны нервной системы в связи со слиянием везикул в нейронах.



# СИНДРОМ ЧЕДИАКА—ХИГАСИ (CHEDIAK — HIGASHI)

- Иммунодиагностика. Определение дефектов : фагоцитоза; цитотоксической активности ЦТЛ и НК-клеток . Обнаруживают гранулоцитопению, наличие гигантских азурофильных гранул в лейкоцитах, дающих (+)-реакцию на пероксидазу, что важно для диагностики синдрома Чедиака-Хигаси .  
Лечение. Симптоматическое.
- Прогноз для жизни неблагоприятный. Продолжительность жизни не превышает 7 лет. Причины гибели — рано возникающие опухоли, тяжелые бактериальные инфекции

# 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.

# ЦИКЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

- **Причина:** Циклическое изменение количества нейтрофилов; цикл обычно 21 день
- **Клиника:** язвы около ротовой полости (на фоне снижения количества нейтрофилов); ухудшение самочувствия перед падением числа нейтрофилов; совпадение эпизодов инфекции с низким уровнем нейтрофилов (их количество может быть менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ )
- **Лечение:** Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (уменьшает степень падения числа нейтрофилов, но не отменяет его; уменьшает цикл до 14 дней); антибактериальная терапия (ко-тримоксазол).

# ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

## Варианты

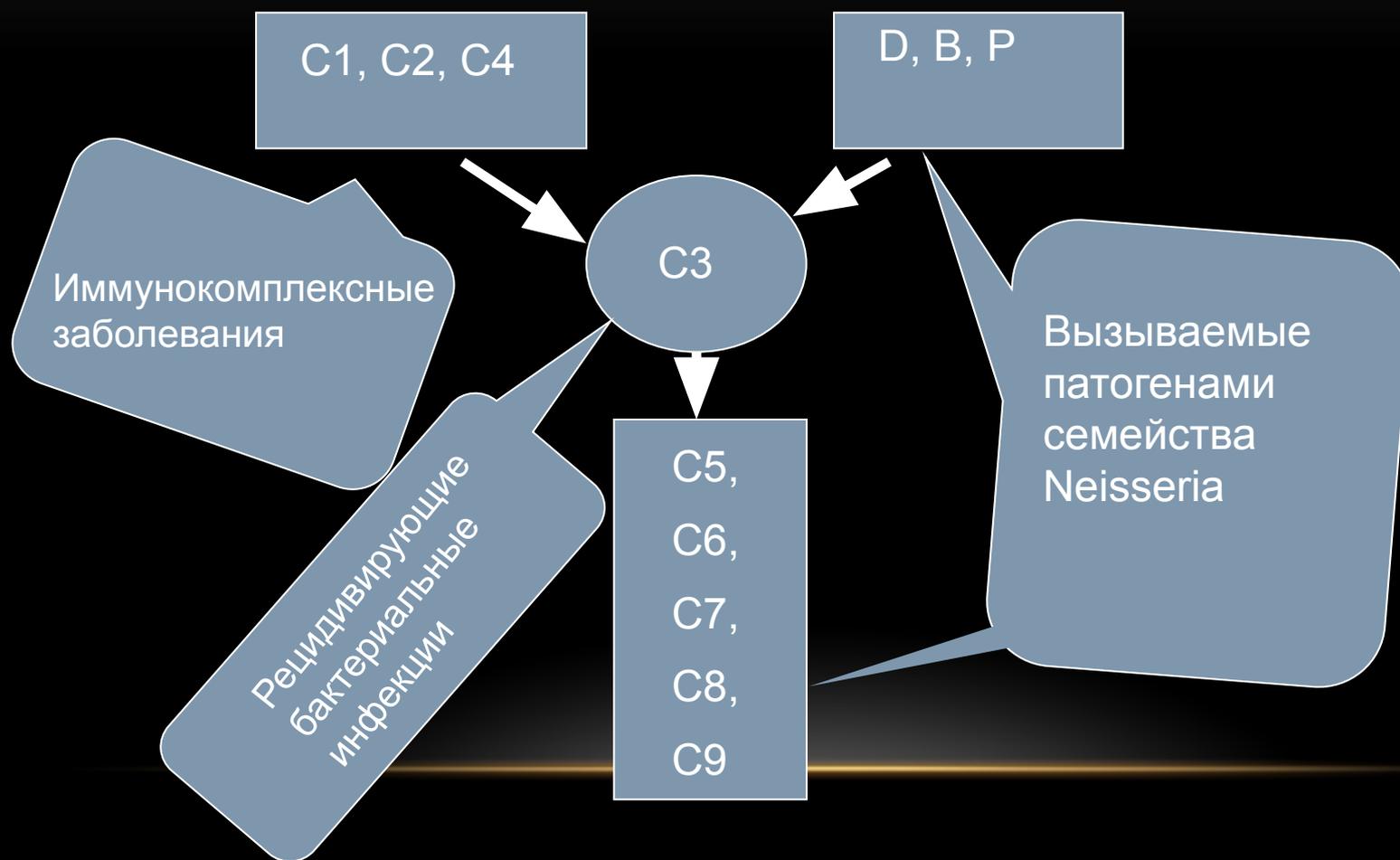
Дефицит классического пути активации компонента (C1q, C1r, C1s, C4)

Дефицит лектинового пути активации компонента

Дефицит C3-компонента компонент

Дефицит регуляторных белков (дефицит ингибитора C1-компонента)

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ В СИСТЕМЕ КОМПЛИМЕНТА



### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЁК

(НАО)

Редкое заболевание, связанное с недостаточностью/переизбытком или недостаточной активностью **C1 ингибитора системы комплемента**, что приводит к неконтролируемым внутренним реакциям в крови и проявляется в виде отёков на теле.

#### Для НАО характерно:

- неоднократные отеки конечностей и лица;
- неоднократные эпизоды "беспричинных" болей в животе;
- осиплость голоса и затруднение дыхания;
- похожие симптомы у кого-либо из родственников.



# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЁК

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки наследственного и аллергического ангионевротического отека [6, 9]

Критерии	Ангионевротический отек	
	Наследственный	Аллергический
Наследственность	Аутосомно-доминантный тип. В семейном анамнезе отеки, летальные исходы	Отмечаются аллергические заболевания
Частота	1 : 10 000–1 : 1 50 000	Чаще
Начало заболевания	Как правило, в детстве, ухудшение в период полового созревания	Чаще у взрослых
Провоцирующие факторы	Травмы, ранения, операции, физические нагрузки, эмоциональные стрессы	Разные аллергены (пищевые, медикаментозные)
Скорость развития отека, продолжительность	Медленно, длится 24–72 часа	Быстрее, от нескольких минут до часа, длится до 24–48 часов
Локализация	Конечности, верхние дыхательные пути, ЖКТ	Лицо, шея, наружные половые органы, гортань
Течение	Разнообразное, с годами обострения чаще	Обострение зависит от контакта с аллергеном
Вид отека	Бледный, очень плотный, не зудит, ограниченный по площади	Бледно-розовый, иногда синюшный, зудит. Величина и консистенция варьируют
Крапивница	Как правило, отсутствует	Часто имеется
Предвестники	Боль, лихорадка, слабость	Не характерны, возможен зуд
Сопутствующие заболевания, симптомы	Аутоиммунные, эндокринопатии, артриты, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит	Аллергические
Антигистаминные препараты	Неэффективны	Эффективны
Прогноз	Неблагоприятный	Благоприятный
Уровень ингибитора С1	Снижен, редко — повышен, нормальный	Нормальный
Уровень С4, С2	Снижен	Нормальный

# НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЁК (НАО)

- Лечение во время острых приступов НАО
- Лечение должно быть начато настолько рано, насколько это возможно!
- 1. Концентрат С1-ингибитора (C1-INHIBITOR).
- 2. Антагонисты рецептора к брадикинину: Firazyr (Icatibant) (только для взрослых, в педиатрии исследования продолжаются).
- 3. Ингибитор калликреина: Kalbitor (Ecallantide).
- 4. Свежезамороженная плазма, если нет возможности использовать препараты С1-ингибитора и другие современные лекарства.
- 5. Антифибринолитические препараты ( $\epsilon$ -аминокапроновая кислота)
- 6. Препараты, повышающие уровень С1-ингибитора (андрогены: даназол, станозол).

# ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

**Иммуноглобулины:** иммуноглобулин человека нормальный для в/в введения, хумоглобин, интраглобин, пентаглобин, актогам

**Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы:**

филграстим, нейпоген, лейкостим, миеластра, лейкомакс, граноцит, лейкоцитарный трансфер-фактор

**Интерфероны**

**Природные интерфероны:** Интерферон лейкоцитарный человеческий (Лейкинферон, Локферон)<sup>(B,C)</sup>

**Рекомбинантные интерфероны:** Кипферон (Реаферон)<sup>(B,C)</sup> Интерферон альфа2 (Виферон)<sup>(B,C)</sup>  
Интерферон альфа-2а (Роферон)<sup>(A,B)</sup>, Интерферон альфа-2b (Альтевир, Интрон А)<sup>(A,B)</sup>, Интерферон бета-1а (Ребиф, Авонекс)<sup>(B)</sup>, Интерферон бета-1b (Бетаферон)<sup>(B)</sup>

**Интерлейкины** Интерлейкин1 $\beta$  (Беталейкин)<sup>(B,C)</sup>, Интерлейкин2 (Ронколейкин)<sup>(B,C)</sup>

**Бактериальные Лизаты микроорганизмов:** рибомунил, ИРС-19, имудон

: бронхомунал, ВП-4(вакцина поликомпонентная), солкоуровак, рузам