

ФГБОУ ВО БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНЗДРАВА РОССИИ

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

ЛЕКЦИЯ

Клиническая иммунология детского возраста

Доцент кафедры, к.м.н.

Бикташева Альфия Римовна

2020-2021 уч. г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммунитет – это способ защиты организма от живых тел и веществ (антигенов), несущих на себе признаки чужеродной информации

[Р.В. Петров с соавт.,1981; Р.М. Хаитов с соавт,1988; W. Vodmen,1997].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

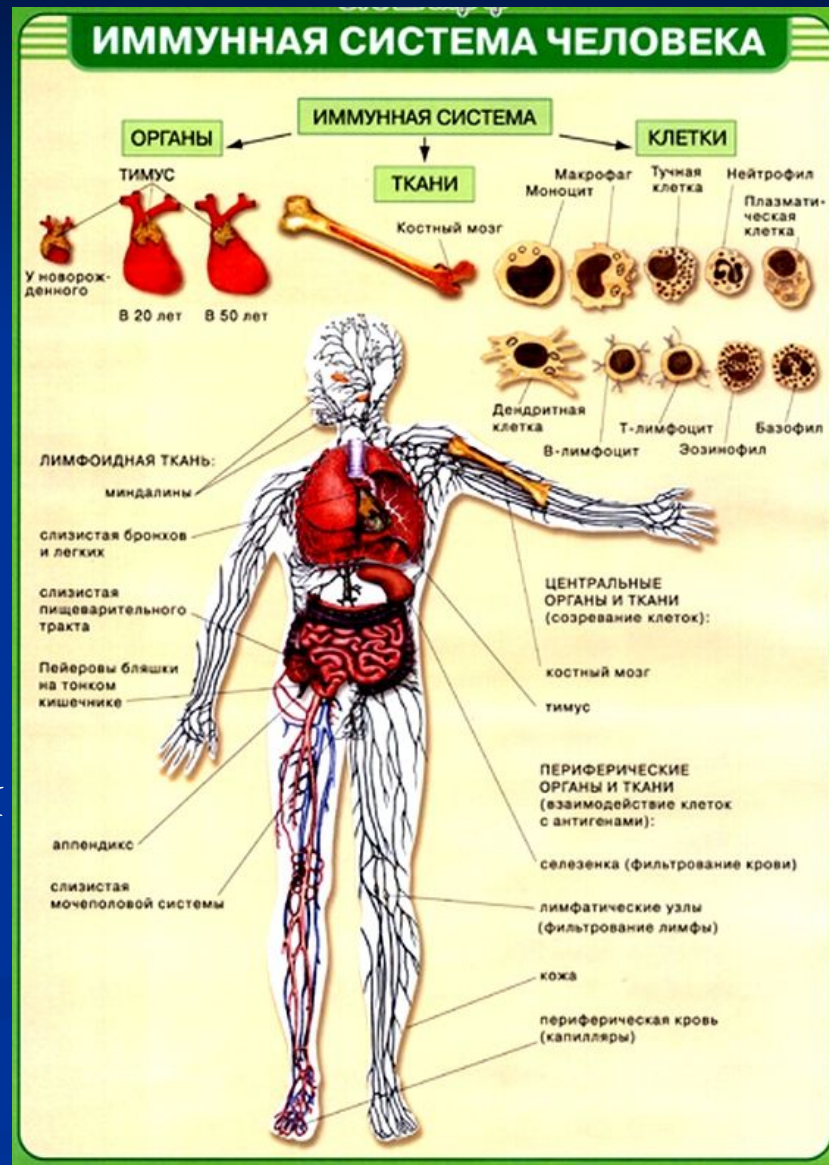
Иммунитет – это совокупность биологических явлений и процессов, направленных на сохранение и защиту постоянства внутренней среды организма от всякой чуждой ему генетической информации, что обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии.

Система иммунитета

- это сложнейшая **многоуровневая** и **многокомпонентная** структура, которая постоянно находится в процессе изменения.
- **Иммунная** система является компонентом гомеостатического **треугольника**, в который кроме нее входит **нервная** и **эндокринная** системы (гормоны щитовидной железы и женской половой сферы).

Иммунная система характеризуется тремя особенностями:

- генерализована по всему телу;
- ее клетки постоянно рециркулируют по всему организму через кровоток;
- вырабатывает сугубо специфические молекулы антител, различные по своей специфике в отношении антигена.



Иммунная система представлена:

- центральными органами (костный мозг и вилочковая железа)
- периферическими органами (селезенка, лимфоузлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей)



Функции иммунитета выполняют специализированные клетки

- Лимфоциты - главные клетки иммунной системы
- Тканевые макрофаги
- НК-клетки
- Плазматические и дендритные клетки
- Лейкоциты (нейтрофилы)
- Тучные клетки
- Купферовские клетки печени
- Клетки Лангерганса
- Эндотелиальные клетки
- Эпителиальные клетки тимуса
- Кератиноциты кожи
- Эпителиоциты

Эпителиоциты выделяют:

- **В состоянии покоя** - на поверхности рецепторы для интерферона-гамма, ИЛ-4, ИЛ-17;
- **В состоянии активации** - выделяют ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, интерферон- α (по спектру похожи на макрофаги);
- Выделяют гемопоэтины: ростовые факторы для гранулоцитов, моноцитов, ИЛ-7 (действует на сами эпителиоциты);
- Описана выработка ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18;
- Выработка хемокинов, привлекающих в слизистые Т-лимфоциты и др. клетки.

Иммунный гомеостаз-

- динамическое состояние, отражающее реакцию иммуноцитов на изменяющуюся антигенную ситуацию.
- **Изменение иммунологических показателей** - это неперемное условие гарантии постоянства тканевого гомеостаза и сохранения постоянства антигенного состава организма.

*Если образовавшаяся в организме клетка-мутант или попавшее в организм вещество отличаются от генотипа хозяина **хотя бы на один ген**, они представляют опасность и должны быть уничтожены.*

Виды иммунитета:



Ответ иммунной системы на внедрение патогена состоит из 3-х компонентов:

- **АГ-неспецифический (врожденный)** иммунный ответ, распознавание по принципу «свой - чужой»: клетки-эффекторы (моноциты, гранулоциты, НК-клетки и т.д.) и гуморальные факторы (белки острой фазы, система комплемента, катионные пептиды, нормальные антитела, цитокины)
- **АГ-специфический (приобретенный, адаптивный)** иммунный ответ (Т-лимфоциты с клеточными детерминантами CD4 и CD8 и гуморальные факторы- антитела)
- **иммунологическая память**, необходимая для обеспечения быстрой АГ- специфической реакции иммунной системы на повторное попадание патогена.

Иммунный ответ состоит из 2 стадий:

- **стадия распознавания** - обеспечивается АГ-презентующими клетками
- **эффекторная стадия** - элиминация АГ

Фазы иммунного ответа

- **в первые 0-4 часа** после попадания возбудителя активируются механизмы врожденного иммунитета. Инфекционные агенты распознаются неспецифическими эффекторами (предсуществующими) и происходит удаление части инфекционного агента;
- **спустя 4-96 часов** развивается **ранний индуцированный ответ адаптивного иммунитета**, который сопровождается рекрутированием эффекторных клеток, наступлением стадии распознавания антигена и активации эффекторных клеток, что также приводит к удалению возбудителя;
- **позже 96 часов** имеет место **поздний адаптивный ответ** на инфекцию, который проявляется в транспортировке антигена к лимфоидным органам, распознавании антигена Т- и В-клетками и дифференцировке их в эффекторные клетки, способные к удалению возбудителя.

Упрощенная схема иммунного ответа

Сокращения:

АГ – антиген

Th – Т-хелперные клетки

ИЛ – интерлейкины

Р – плазматические клетки

ИНФ – интерферон

АПК – антиген-презентирующая
клетка

ФНО – фактор некроза опухоли

МНС – белки главного комплекса
гистосовместимости

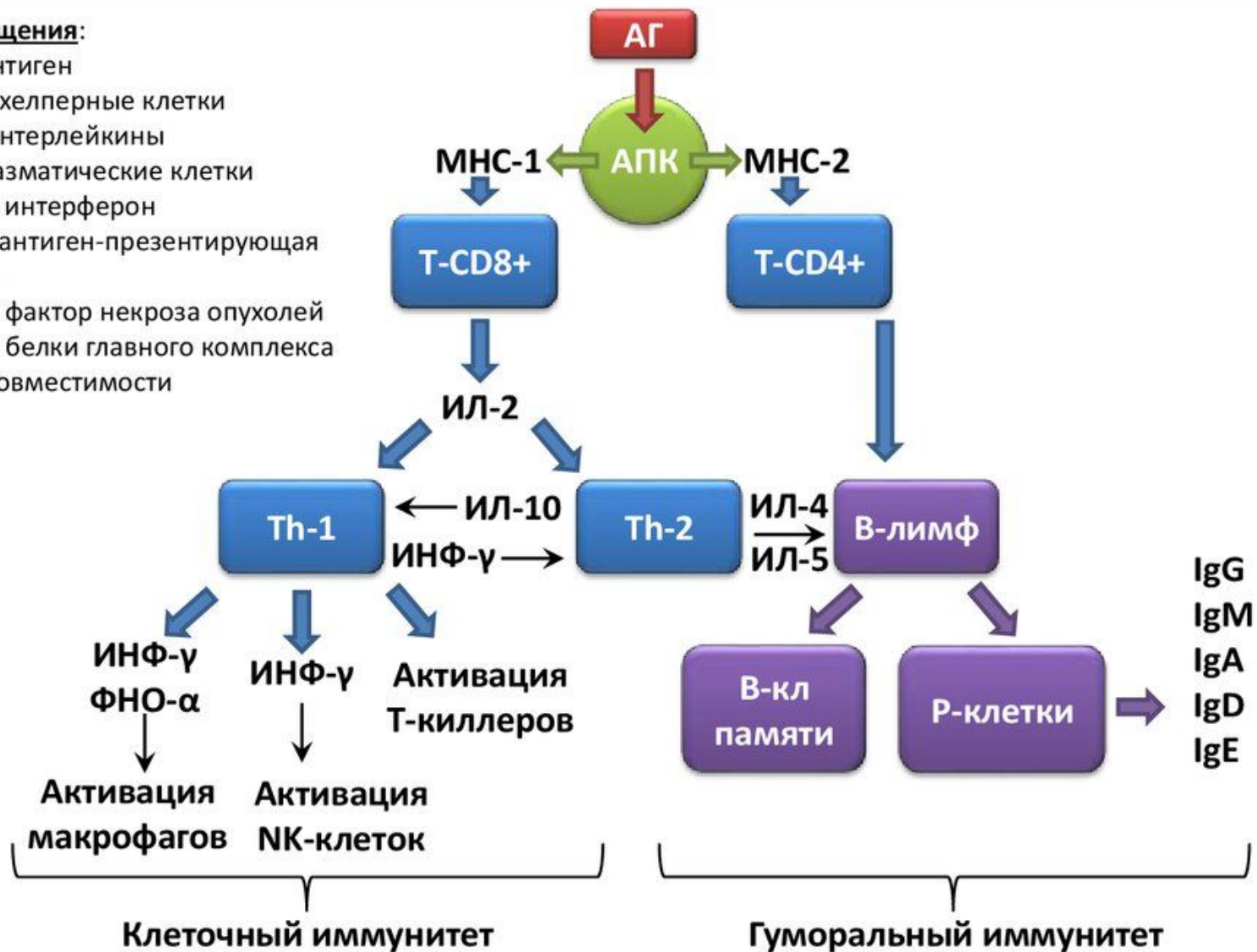


Схема иммунного ответа Т-лимфоцитов:

Вспомогательные клетки (АПК)



Представление антигена Т-лимфоцитам
в комплексе:

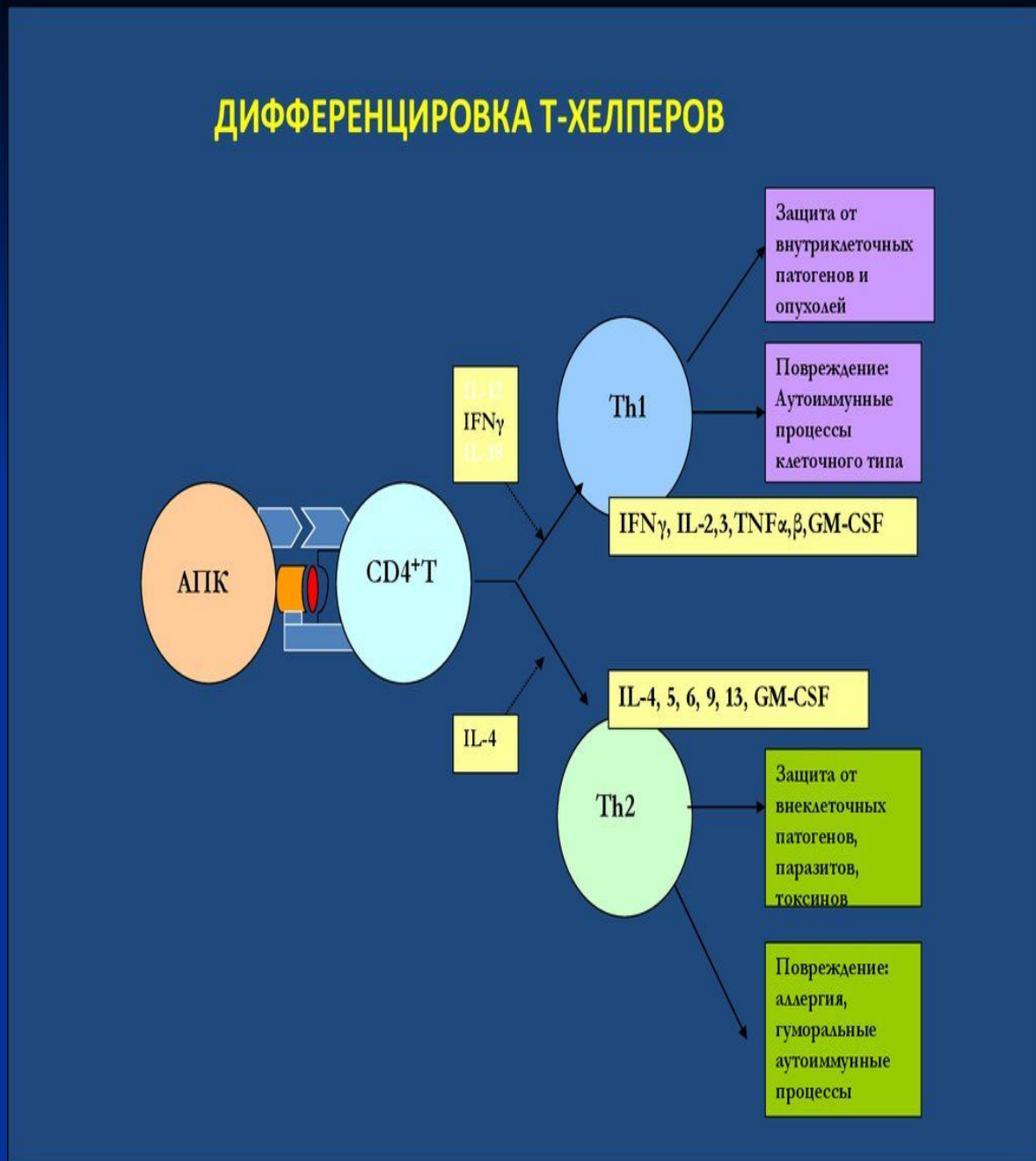
- с молекулой HLA I класса для CD8
- с молекулой HLA II класса для CD4
- при участии молекул адгезии, клеточных рецепторов и цитокинов



Дифференцировка Т-лимфоцитов на Th1- и Th2-
субпопуляции

- Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 субпопуляций, основанной на равноценной продукции их регуляторных цитокинов.

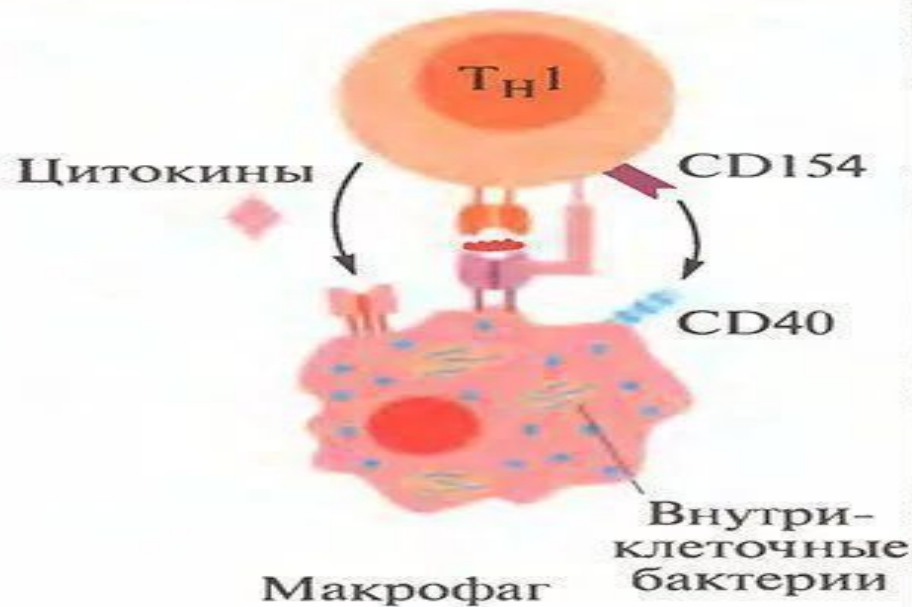
- Хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии.



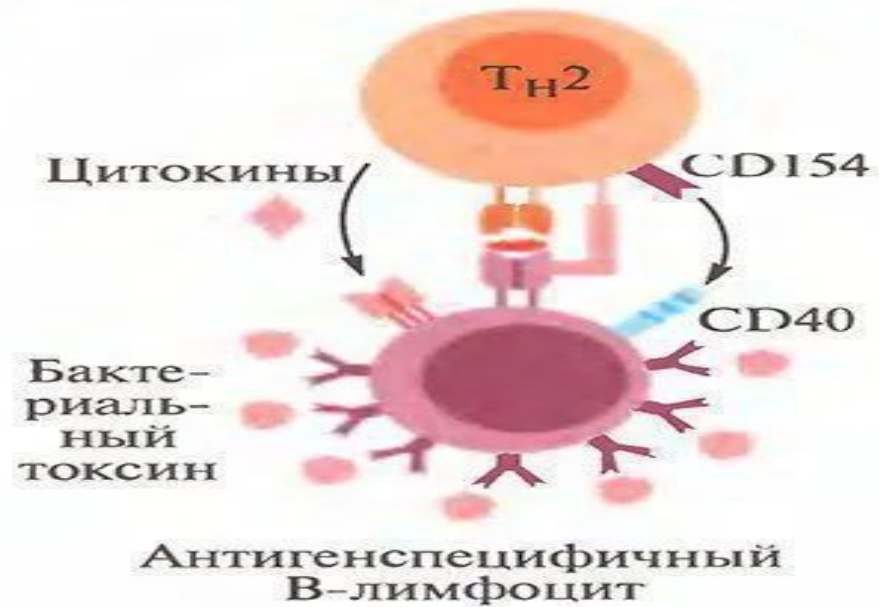
Цитокины –это

- класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, низкомолекулярные гормоноподобные вещества полипептидной или гликопротеидной природы.
- Более 200 веществ отнесены к цитокинам.
- Сеть регуляторных белков - ключевая роль в осуществлении реакций неспецифической защиты, и особенно - воспаления.
- Синтезируются активированными клетками системы иммунобиологической защиты. В небольших количествах цитокины могут образовывать практически все ядродержащие клетки.
- Взаимодействие цитокинов с клеткой стимулирует образование других цитокинов (цитокиновый каскад).
- Цитокины в качестве медиаторов межклеточных взаимодействий осуществляют связь между неспецифическими и специфическими (иммунными) механизмами системы иммунобиологического надзора.
- Цитокины обеспечивают взаимодействие иммунной системы с нервной, эндокринной и кроветворной системами организма, способствуя их интегративному ответу.

T_H1-клетки



T_H2-клетки



T_H1-цитокины

Действие

IFN γ

Активирует макрофаги; регулирует клетки

GM-КСФ

Активирует макрофаги

TNF α

Активирует макрофаги

IL-3

Регулирует гемопоэз

TNF β

Регулирует воспалительный ответ

T_H2-цитокины

Действие

IL-4

Активирует В-клетки

IL-5

Активирует В-клетки

IL-10

Ингибирует макрофаги

IL-3

Регулирует гемопоэз

TGF β

Ингибирует активацию моноцитов

В зависимости от основной функциональной роли выделяют 5 основных типов цитокинов:

- **интерлейкины** (ИЛ, И) осуществляют взаимодействие между лейкоцитами
- **хемокины** (регулируют процесс миграции лейкоцитов и некоторых других клеток- RANTES и др.)
- **интерфероны** (IFN)- противовирусная активность
- **семейство факторов некроза опухоли** (TNF- α , TNF- β)- цитотоксическая активность
- **факторы роста и дифференцировки:**
 - трансформирующий фактор роста (TGF- β)
 - полифункциональный фактор регуляции деления и созревания клеток
 - КСФ (рост и дифференцировка клеток-предшественников различных ростков гемопоэза)

Условно цитокины подразделяются на:

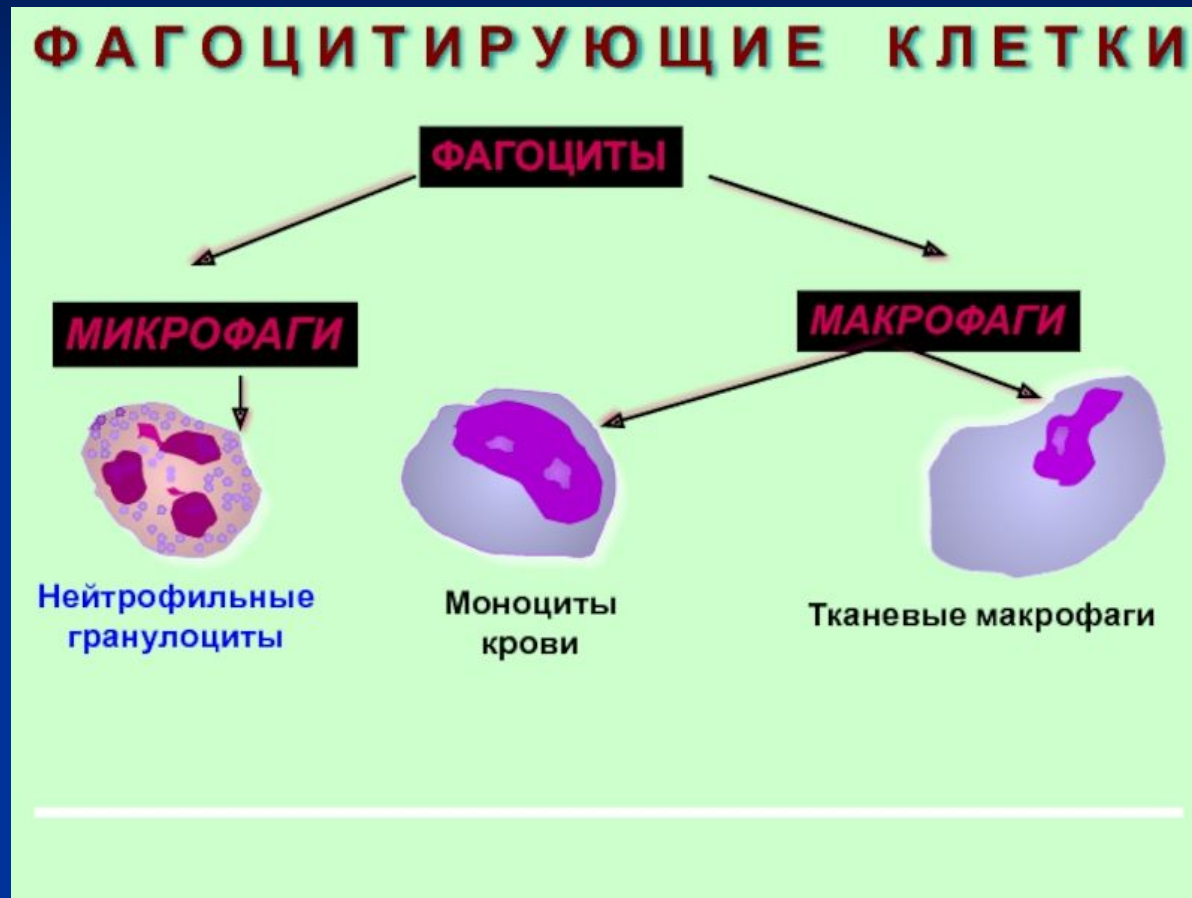
- **Провоспалительные цитокины** - обеспечивают эффекты неспецифической защиты, особенно воспаления и реакции острой фазы.
 - Вырабатываются преимущественно активированными макрофагами после их взаимодействия с патогеном с участием образразпознающих (мембранных) Toll-рецепторов.
 - Интегральным результатом их деятельности является развитие всех компонентов воспаления.
 - Особенно значимы в развитии воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, хемокины (ИЛ-8, α и β , белки RANTES - белки «регуляции при активации»).
- **Противовоспалительные цитокины** - ограничение воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР β).

- Репертуар цитокинов определяет преимущественную индукцию или гуморального, или клеточного ответа.
- Индукция клеточного ответа, осуществляемая Th1-лимфоцитами, происходит при участии ИФ- γ и ИЛ-12.
- Под влиянием ИЛ-4 происходит дифференцировка Th0-лимфоцитов (ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) в Th2 субпопуляцию с развитием гуморального ответа в виде синтеза специфических антител.

Т.о., арсенал средств иммунной системы представляют:

- фагоцитоз
- эндогенные пептиды
- комплемент
- система интерферонов
- натуральные киллеры
- Т-клетки-киллеры
- Антитела
- сочетание видов иммунной защиты.

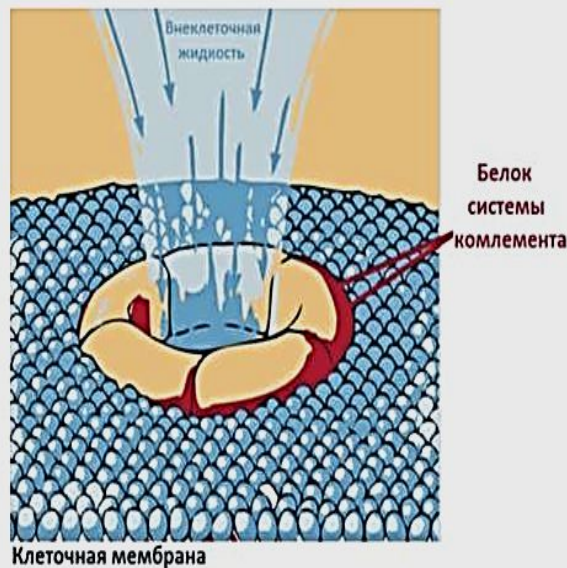
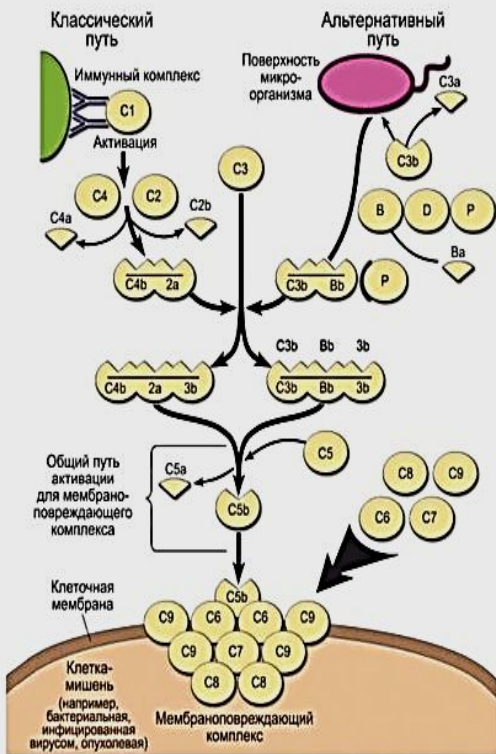
Фагоцитоз



Эндогенные пептиды, обладающие бактерицидной, бактериостатической, противогрибковой, противовирусной активностью

- дефенсины,
- кателицидины,
- гистатины
- лактоферрин,
- лизоцим,
- катионные белки

Белки системы комплемента



Комплемент - химически агрессивная среда, которую создают более 20 белков (протеазы), предназначенных для формирования пор размером около 16 мкм во внешней мембране микроба.

Через эти поры в микробную клетку проникает вода, ионы, некоторые молекулы, что вызывает лизис чужеродной клетки.

- Метками для фагоцитов становятся клетки, к которым прикрепляются C3b и C4b (повышает эффективность фагоцитоза).

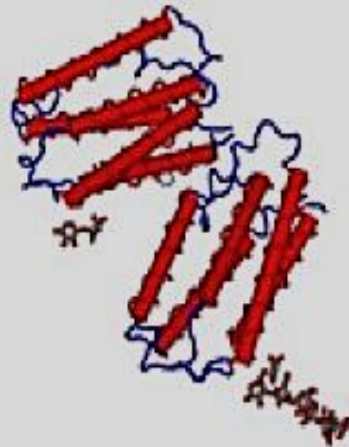
Система интерферонов

У человека выделяют 3 различных типа ИФН:

- ИФН I типа (α , β , ω),
- ИФН II типа (γ),
- ИФН III типа (λ).
- ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω являются первой линией защиты против вирусов и действуют путем индукции большого количества белков
- Система интерферонов срабатывает через несколько часов после заражения клетки вирусом.



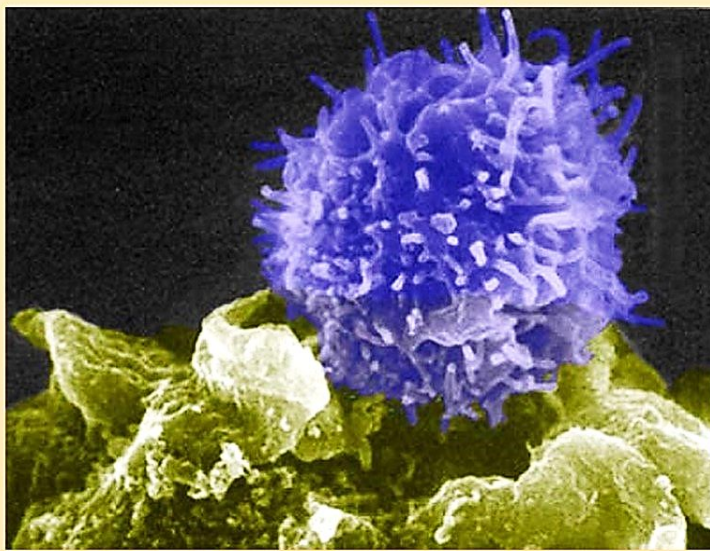
Человеческий
интерферон- α



Человеческий
интерферон- β



Человеческий
интерферон- γ



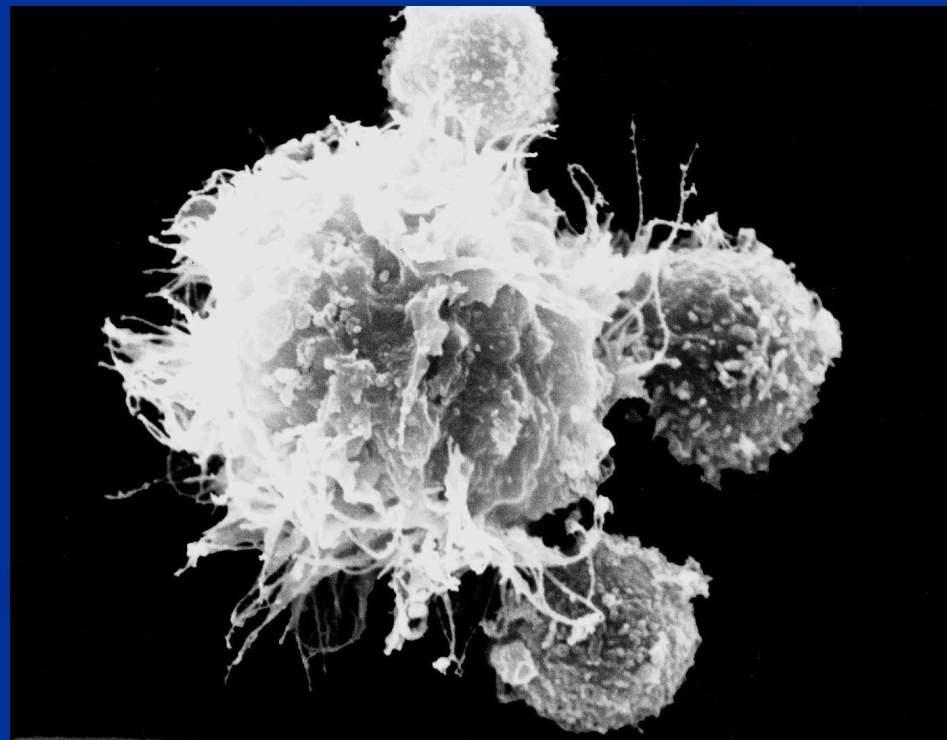
Т-лимфоцит (синий) проверяет клетку (зелёную) на предмет чужеродности.

Если клетка не прошла контроль, Т-лимфоцит тут же даст команду другим клеткам уничтожить её.

- **Натуральные киллеры** - специализированные клетки, которые контролируют поверхность всех соматических клеток многоклеточного организма.

Они проверяют наличие белков HLA (MHC) на клетке. Если определяется нарушение представления молекул MHC на клеточной поверхности в виде снижения концентрации, то эта клетка обречена на киллинг.

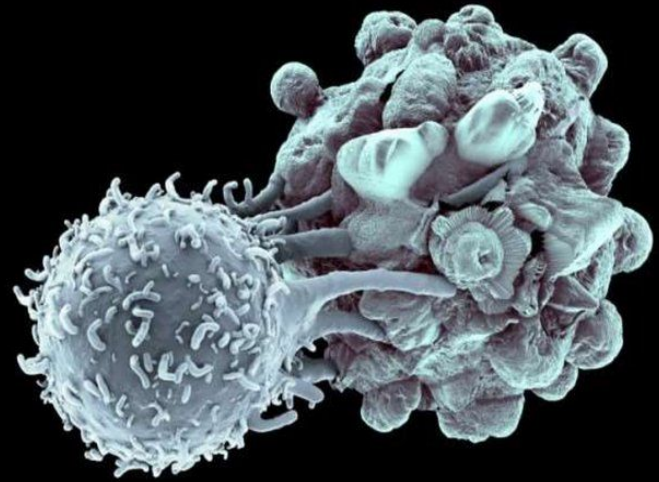
- **Т-клетки-киллеры** - специализированные клетки, распознающие инфекцию, скрытую внутри клеток макроорганизма (внутриклеточная инфекция).



Антитела -

особые белки, которые связываются с чужеродными субстанциями, их метят, делая удобными для фагоцитоза

Антитела нападают на бактерию!



Онтогенез иммунных клеток

Клетка	Возраст плода	Орган синтеза
Макрофаги	2-3 нед. (из стволовых клеток) 5 нед.	Желточный мешок Печень, легкие, мозг
Нейтрофилы	5 нед. 11 нед.	Печень Костный мозг
НК-клетки	5-6 нед.	Печень
Естественные Т-киллеры	8 нед.	Печень
В-клетки	8 нед.	Печень, сальник
Т-клетки	8-9 нед.	Тимус

Онтогенез иммунной системы

- ❑ **Закладка тимуса** происходит на 2 мес. внутриутробной жизни и завершается к концу 3 мес. Предшественниками **T- и B-лимфоцитов** являются полипотентные стволовые клетки костного мозга, определяются на 10-12 нед.
- ❑ **Костномозговое пространство** начинает развиваться к 8-й неделе при непосредственном участии макрофагов - фагоцитирующих остеокластов. Однако в результате гемопоза, начинающегося на 10-11-й неделе внутриутробного развития, производятся в основном нейтрофилы.
- ❑ В отличие от многих млекопитающих **селезенка** человека является важным вторичным органом иммунитета. Первичные лимфоциты мигрируют в селезенку на 11-й нед., а в 22 нед. ее клеточный состав на 70% представлен лимфоцитами. На **11-й нед.** закладываются основные лимфатические узлы, которые через неделю заселяются лимфоцитами.
- ❑ На 19-й неделе в стенке кишечника обнаруживаются структурно оформленные, но функционально незрелые **пейеровы бляшки**.

Онтогенез иммунной системы

Клеточная иммунная система:

- начинает функционировать ко II триместру.
- В отличие от Т-клеток взрослых большинство Т-клеток плода являются иммунологически наивными.
- Однако они способны отвечать на инфекционные стимулы, хотя и в меньшей степени, с 20-й нед.
- Слабость Т-клеточного иммунитета у плода также связана с низкой продукцией цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, интерферон- γ).
- Во II-м триместре Т-клетки также экспрессируют CD40 лиганд, необходимого для активации В-клеток и переключения их на выработку другого класса иммуноглобулинов.

Онтогенез иммунной системы

- ✓ Плод не обладает самостоятельным гуморальным иммунным ответом до рождения (незрелость В-клеток), хотя В-клетки способны синтезировать небольшое количество иммуноглобулинов.
- ✓ Взрослого уровня IgG, IgA, IgE достигают через несколько лет жизни.
- ✓ В случае внутриутробного инфицирования плод может производить IgA и IgM.
- ✓ В плазматических клетках кишечника новорожденного SIgA не обнаруживается.
- ✓ После рождения кишечник заселяется бактериями, а слизистая оболочка впервые контактирует с большим количеством антигенов. Однако новорожденные относительно дефицитны по IgA, если не получают адекватного снабжения с материнским молоком.

Плацента продуцирует:

А. цитокины, препятствующие отторжению плода.

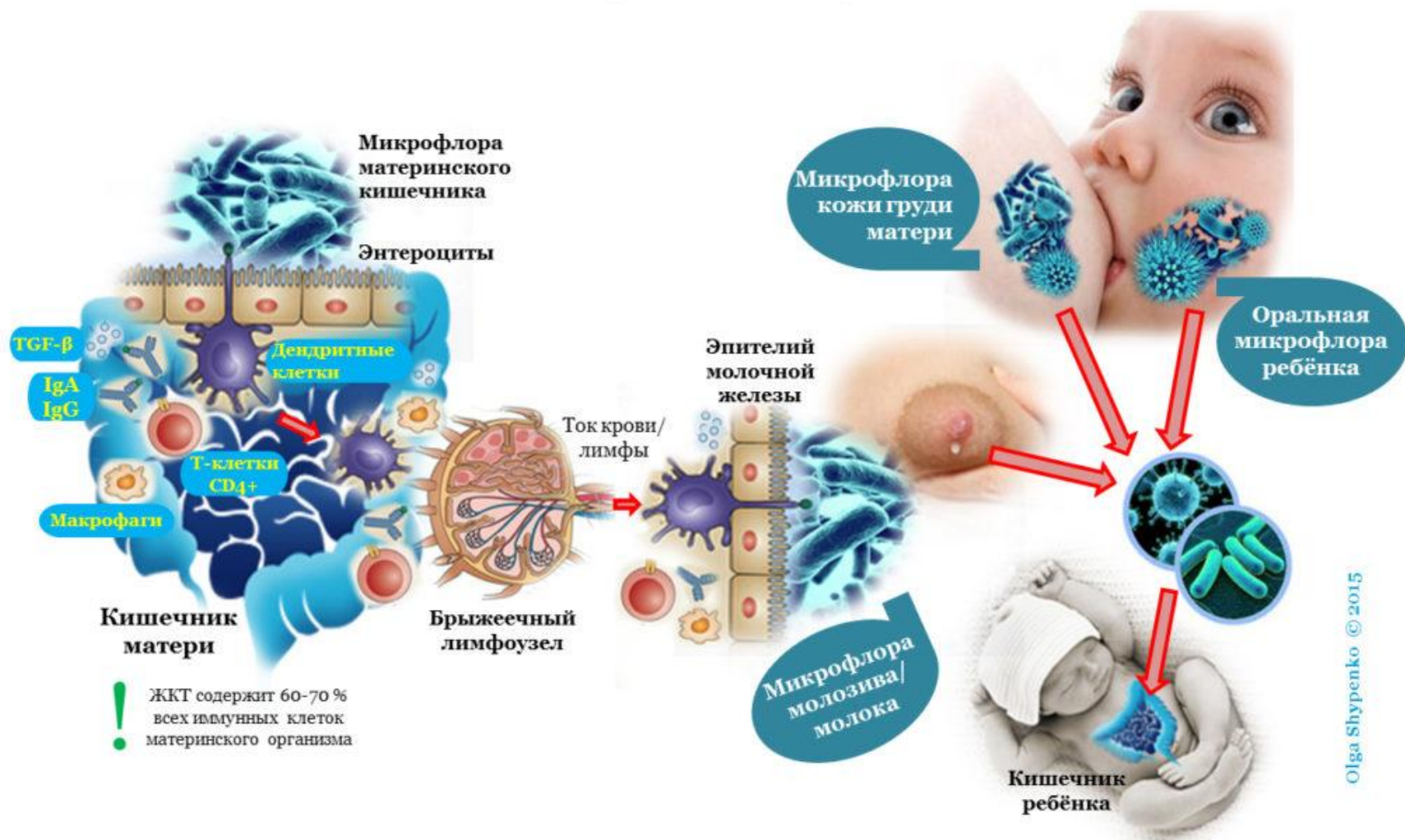
Так, интерфероны 1 типа α , β вырабатываются в плаценте и подавляют материнский Т-клеточный иммунитет, одновременно активируя НК-клетки.

Б. Важнейшей группой цитокинов, управляющих развитием плода, являются **ростовые факторы**, такие как фактор стволовых клеток, ИЛ-3, G-CSF, GM-CSF, ИЛ-7. Роль ИЛ-11, -12, -13, -18 у плода не изучены.

Постнатальный онтогенез

- Главным условием дальнейшего созревания и полноценного функционирования иммунной системы ребенка является **обеспечение его полноценным питанием и заселением открытых локусов нормальной микрофлорой.**
- Нормальная микрофлора прерывает сложившуюся внутриутробно дифференцировку Th0 в Th2 и обеспечивает нормальное соотношение $Th1:Th2 = 1:2$.
- Сохранение нормального соотношения Th1 и Th2 способствует повышению пищевой толерантности и снижению риска развития воспалительных болезней на иммунной основе.

Как формируется иммунитет новорожденного? Энтеро-молочный путь



Критические периоды постнатального развития

- I. Период новорожденности
- II. Возраст 4-6 мес.
- III. Второй год жизни
- IV. 4-6 лет жизни
- V. Пубертатный период

Первый критический период (неонатальный период)



- Иммуитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими трансплацентарными IgG и иммунными факторами грудного молока.
- Собственная иммунная система находится в состоянии супрессии (Th2-тип ответа).
- Функциональная недостаточность фагоцитов, системы комплимента и низкая активность НК сочетаются с недостаточным синтезом IFN- γ .
- Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно–патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре. Характерна склонность к генерализации микробно–воспалительных процессов, к септическим состояниям.
- Очень высока чувствительность ребенка к вирусным инфекциям, против которых он не защищен материнскими антителами.
- Примерно на 4-5 сутки жизни осуществляется первый перекрест в формуле белой крови и устанавливается абсолютное и относительное преобладание лимфоцитов.
- Второй перекрест – 4-5 лет (правило четырех четверок 4 мес-4 г.-44%).

Второй критический период (4-6 мес)

- Разрушение материнских транспланцентарных IgG.
- Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза IgM и **не оставляет иммунологической памяти**. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекционных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG.
- Недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, кишечными инфекциями и дисбактериозом, кожными заболеваниями.
- Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторному синцитиальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям).
- Атипично протекают коклюш, корь, не оставляя иммунитета.
- Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты.
- Формируются атопические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма).

Третий критический период (второй год жизни)

- супрессорная направленность иммунной системы сменяется преобладанием хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующих IgM, IgG (субклассы IgG1, IgG3). Преобладает синтез IgM. Содержание лимфоцитов достигает максимума.
- Система местного иммунитета остается недостаточной.
- Не готовы к детскому коллективу, повторные заболевания.
- Формирование иммунокомплексных, аутоиммунных, атопических заболеваний

Четвертый критический период (4-6 лет жизни)

- Завершается формирование систем местного и клеточного иммунитета.
- Содержание IgE достигает максимума.
- IgA продолжает нарастать.
- IgG и IgM – как у взрослых
- Второй перекрест в содержании форменных элементов крови.
- Паразитарные инфекции.
- Более четкие признаки иммунодиатезов: атопического, лимфатического, аутоаллергического.

Пятый критический период

Пубертатный период (12-15 лет)

- половые стероиды уменьшают размеры лимфоидных органов, что ведет к снижению показателей клеточного иммунитета, усилению функции гуморального (рост числа больных полинозом, поливалентная сенсibilизация);
- полностью сформирована система местного иммунитета. Присутствуют все субклассы IgG (4) и IgA (2).
- Повышается чувствительность к туберкулезной палочке.
- Воздействие экзогенных факторов (курение, ксенобиотики) на иммунную систему.
- Аутоиммунные и лимфопролиферативные болезни.
- Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа.

После пубертатного периода сила иммунного ответа начинает ослабевать с возрастом, активная лимфоидная ткань замещается жировой (естественный иммунодефицит).

Предмет клинической ИММУНОЛОГИИ

- Иммунодиагностика
- Иммунотерапия
- Иммунопрофилактика заболеваний
иммунной системы

Иммунодиагностика проводится:

- ТОЛЬКО ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ
- обязательно в динамике
- с использованием функциональных методов исследования.

Иммунологическое обследование

включает:

- Общее количество лейкоцитов, лимфоцитов;
- Состояние гуморального звена;
- Оценка Т-клеточного звена;
- Интерфероновый статус;
- Система фагоцитоза;
- Контроль за уровнем основных цитокинов;
- Молекулярно-генетический анализ;
- HLA-типирование.

Иммунологическое обследование определяется основным заболеванием и сопутствующей патологией и может включать:

- Детекция вирусных (герпес 1-2, 6 типов, Эпштейна-Барра, цитомегаловирус) и бактериальных инфекций, дисбактериоза слизистых оболочек.
- Маркеры аутоагрессии (анти-ДНК, РФ, антитела к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и др.), онкомаркеры.
- Неспецифические острофазные показатели.
- Контроль выявленных нарушений после курса проведенной терапии.

Показатели клеточного иммунитета в зависимости от возраста

Возраст	1-3 года	4-6 лет	7-17 лет	>18 лет
CD3, %	52 – 56	61 – 65	63 – 69	67 -76
CD3, абс. (x10 ³ /мм)	2.6 – 3.3	2.6 – 3.1	1.8 -3.1	1.5 – 2.5
CD4, %	21 – 33	39 – 51	39 – 47	43 – 48
CD4, абс.	1.0 – 1.9	1.7 – 2.4	0.8 – 2.1	0.4 – 1.6
CD8, %	24 – 28	23 – 25	23 – 29	21 – 26
CD8, абс.	1.2 – 1.6	0.9 – 1.2	0.5 – 1.3	0.2 – 0.8
CD4/CD8, У.ед.	1.0 – 1.4	1.6 – 2.2	1.4 - 2.0	1.7 – 2.1

NB!

Сывороточная концентрация иммунных показателей зависит от возраста, клинического состояния больного и стадии болезни.

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей (г/л)

Возраст	IgA	IgM	IgG
7-12 мес	0.19-0.55	0,31-0.77	4,42-8.80
1 -2 года	0,26-0.74	0,35-0,81	5,83-10.01
2-3 года	0.34-1.08	0,42-0,80	7,09-1 1.60
3-5 лет	0.66-1.20	0.38-0,74	7,01-1 1,60
6-8 лет	0,79-1,69	0.40-0,90	6,67-1 1,80
Взрослые	1,39-2,61	0.72-1,26	8,53-14.60

Иммунные нарушения

■ Иммунодефицитные состояния (ИДС)

- Первичные (ПИД) - вследствие генетических дефектов.
- Вторичные - результат воздействия на иммунную систему внешних факторов.

■ Аллергические

■ Аутоиммунные

■ Пролиферативные процессы

Более трети всей патологии человека протекает на фоне проявлений вторичной иммунной недостаточности.

Этиологические факторы вторичных ИДС

- Транзиторный (новорожденных, пубертатного периода, периода беременности, при старении)
- Инфекционный (вирусный, бактериальный, грибковый, паразитарный, хронические инфекционные болезни)
- Неинфекционный (аутоиммунный, онкологический, лучевое лечение, химиотерапия (АБ), интоксикация, дефицит в результате приема лекарств - ятрогенный фактор)
- Регуляторно-метаболический (ожирение, диабет, болезни щитовидной железы, атеросклероз, гипоксия любого генеза)
- Стресс, эмоциональная напряженность
- Хирургические вмешательства
- Дефициты питания (иммунонутриенты: белки, микроэлементы: цинк, железо, селен, йод; витаминов А, С, Е, Д, β -каротин; ПНЖК, энергия)
- Хронические заболевания ЖКТ (дефицитные состояния, нарушение состава кишечной микрофлоры)
- Гемотрансфузии, гемоглобинопатии
- Ожоговая болезнь
- ХПН
- Неблагоприятные экологические факторы

Общие клинические признаки ИДС

- Политопность поражения, хроническое рецидивирующее течение
- Активация условно-патогенной флоры
- Упорство течения, ограниченный эффект противомикробной терапии, нестойкость ремиссии
- Аллергия, псевдоаллергия, аутоиммунные реакции
- Гематологические нарушения
- Нейроэндокринные нарушения
- Реакции на профилактические прививки
- Заболевания инфекциями, против которых привит
- Повторные острые инфекции и тяжелое их течение
- Повышенная частота онкологических заболеваний
- Аналогичные заболевания у родственников
- Высокий показатель ранней детской смертности.

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 или органов.
9. Две или более висцеральных инфекций (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис)
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых в течение 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 цервикальные лимфадениты).

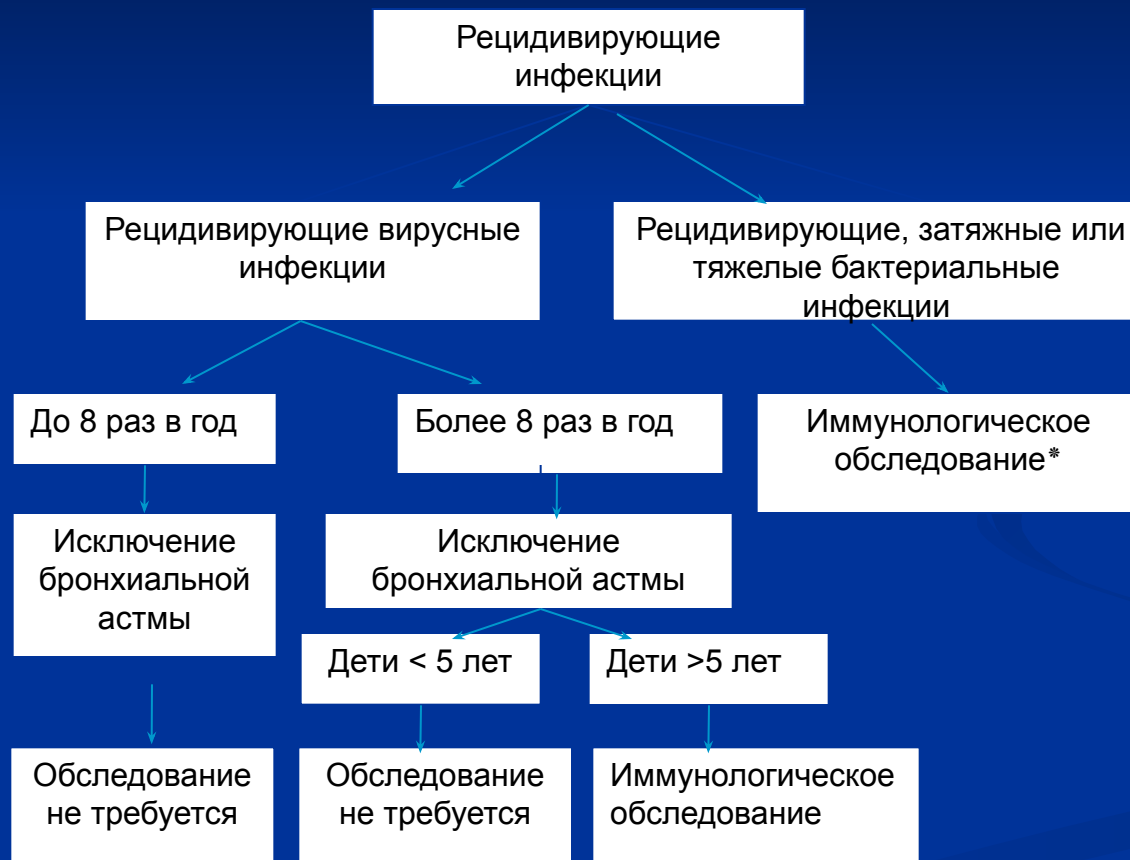
По лабораторным показателям

- С нарушением преимущественно в одном звене
- С нарушением в нескольких звеньях и сопряженных системах (комбинированные)

По степени иммунной дисфункции или недостаточности выделяют:

- **преимущественно с функциональными изменениями** - количественные показатели системы иммунитета практически не отличаются от показателей здоровых лиц или находятся на нижней границе нормы (что по сути уже не норма при наличии антигенной стимуляции в связи с инфекционным процессом) - недостаточность продукции тех или иных цитокинов, интерферонов, повышение апоптоза лимфоцитов, др.
- **со "структурными" и функциональными изменениями** - показатели количественно отличаются от нормы, существенный дисбаланс в ИКК, дефицит выработки иммуноглобулинов, дисиммуноглобулинемия, нарушения в системе интерферона, цитокиновой сети и др.

Алгоритм подхода к иммунологическому обследованию пациентов с рецидивирующими инфекциями.



* обследование не показано при:

-рецидивирующих инфекциях одной области (остеомиелит, мастоидит);

-инфекциях, ассоциированных с анатомическими дефектами;

-рецидивирующих инфекциях мочевыводящей системы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

ОЦЕНКА ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА:

измерение уровней иммуноглобулинов сыворотки крови

определение субклассов IgG.

оценка уровня антиген-специфического антителообразования

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА:

Измерение абсолютного числа лимфоцитов.

Определение поверхностных маркеров субпопуляций Т-клеток: (CD3, CD4, CD8) и натуральных киллеров (CD 16).

Экспрессия В –клеток (CD 19,20).

Оценка активации лимфоцитов (CD 6)

ДРУГИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ:

Оценка поглотительной активности фагоцитов периферической крови.

Оценка бактерицидной и фунгицидной функции фагоцитов (завершенность фагоцитоза).

Оценка продукции активных форм кислорода фагоцитами.

Определение хемотаксиса

Методы регуляции иммунных реакций

А. Специфические (по отношению к определенному АГ или группе АГ)

1. вакцинация – единственный научно-обоснованный метод борьбы с инфекцией, группы высокого риска инфекций;
2. введение специфических иммуноглобулинов и сывороток (дефекты гуморального звена);
3. специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия (лейкоцитарная масса).

Б. Неспецифические:

1. иммуномодуляция;
2. оптимизация этиотропной терапии;
3. снижение тяжести клинических проявлений;
4. профилактика осложнений.

Препараты, воздействующие на иммунную систему

- Иммуномодуляторы
- Иммунокорректоры
- Иммуностимуляторы
- Иммунодепрессанты

Принципы иммунотерапии

- В составе комплексной терапии одновременно с этиотропным лечением
- Основной критерий для назначения – клинические проявления в сочетании с показателями иммунного статуса
- Выбор препарата и схемы лечения индивидуально
- Необходимость повторных курсов
- Учет взаимодействия препаратов, их побочного воздействия

Препараты иммуотропного действия

- Способствующие возрастному созреванию иммунной системы (иммунонутриенты)
- Направленные на повышение функциональной активности иммунной системы
- Средства «неотложной» поддержки иммунной системы

Классификация иммуномодуляторов:

1. **по механизму действия:** преимущественно на Т- или В-лимфоциты, фагоцитоз, АПК. Иммуномодуляторы с избирательным действием на иммунную систему не существуют.
2. **по происхождению:**
 - A. **экзогенного происхождения:** бактериальные (Бронхомунал – с 12 лет, Бронхомунал-П – с 6 мес., Бронхо-Ваксом, Рибомунил, Имудон, ИРС-19) и растительные (препараты эхинацеи пурпурной: Иммунал, Эхинацин ликвидум, Эхинацея композитум СН, Эхинацея-Вилар) - пищевые добавки или алаптогены. Топические бактериальные лизаты.
 - B. **эндогенного происхождения:** иммунорегуляторные пептиды (естественные: из тимуса (Тактивин, Тималин, Тимоптин, Иммунофан) и костного мозга (Миелопид) и химически синтезированные: Серамил, Бивален); цитокины (ИЛ - Суперлимф (естественный, применяется местно), Лейкинферон, Беталейкин (ИЛ-1 β) и Ронколейкин (ИЛ-2) (рекомбинантные); ИФН α , β , γ (природные и рекомбинантные); индукторы ИФН α - и β - (синтетические и природные) (Амиксин, Циклоферон, Полудан, Полигуацил, Кагоцел, Ридостин, Ларифан, Мегосин, Неовир, Саврац); прочие.
 - C. **химически чистые иммуномодуляторы:** вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза
 - ✓ Низкомолекулярные: Галавит, олигопептиды (Гепон, Глутоксим, Аллоферон)
 - ✓ высокомолекулярные: Левамизол, Диуцифон,
 - ✓ путем направленного синтеза: Полиоксидоний, Ликопид
 - ✓ аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.
 - D. **иммуноглобулины** - препараты для заместительной терапии: в/в (Октагам, Интраглобин, Иммуноглобулин человека нормальный для в/в введения жидкий, Биавен В.И., Пентаглобин, Хумаглобин, Гамимун Н, Иммуновенин, Цитотек) и в/м (антистафилококковый, антидифтерийный, антилимфоцитарный, нормальный гамма-глобулин) введения.

Нерациональное использование иммуномодуляторов у детей

- Без клинических проявлений ИДС
- С недоказанной эффективностью и безопасностью
- Применение иммуномодуляторов с одинаковым механизмом действия
- Без учета возрастных ограничений
- Лекарственные формы, противопоказанные детям
- Несоблюдение дозового и курсового режимов
- Использование препаратов, не включенных в стандарты лечения детей

Иммунопрофилактика

- Включает те же воздействия, используемые для предупреждения возникновения заболеваний или их рецидивов, обычно у здоровых лиц в виде вакцинопрофилактики.
- Профилактика рецидивов аллергических заболеваний путем АСИТ.

Иммунореабилитация

- Это комплекс иммунологических, иммунокорригирующих, иммунопрофилактических, социальных, экологических, биомедицинских мероприятий, направленных на восстановление функциональных изменений иммунологической реактивности и здоровья больного или популяции определенного контингента населения (физические нагрузки, закаливание, метаболическая и антиоксидантная терапия, витамины, стимуляция специфического и неспецифического иммунитета, вакцинация).
- В данном случае иммуномодулятор может применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами.

Контингенты лиц, подлежащих иммунореабилитации:

- лица с неполным выздоровлением после перенесенного острого инфекционного заболевания;
- часто и длительно болеющие перед началом осенне-зимнего сезона;
- лица, проживающие или работающие в экологически неблагоприятном регионе;
- онкологические больные.