

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф.
Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т. Е.

Проверила к. м. н., доцент. Бычкова С. В

Реферат

**На тему: «Первичные иммунодефицитные
состояния в педиатрической практике»**

Выполнила: клинический ординатор

Кочергина А. С.

г. Красноярск, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение.....	3
2. Эпидемиология.....	4
3. Классификация.....	5
4. Клиническая картина.....	6
5. Диагностика.....	10
6. Отдельные нозологические формы ПИД.....	12
7. Заключение.....	16
7. Список литературы.....	17

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальнейших проблем медицины на сегодняшний день является рост иммунозависимой патологии, т.е. заболеваний, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы.

По определению, первичные иммунодефициты (ПИД) - это многочисленная группа тяжелых, генетически обусловленных заболеваний, причиной которых становится нарушение каскада иммунного ответа организма. Заболевания с иммунопатологическими состояниями характеризуются, ранней хронизацией, торпидностью к традиционным методам терапии и необходимостью проведения иммунореабилитации. В большинстве своем ПИД представляют собой тяжелые, инвалидизирующие заболевания, очень часто приводящие к смерти пациента, особенно при отсутствии специфического лечения. В связи с этим разработаны и активно используются специальные протоколы их диагностики и лечения.

ЭПИДИМИОЛОГИЯ

Не смотря на то, что имеются многочисленные исследования по иммунологии, и в частности по первичным иммунодефицитам, настороженность врачей в отношении ПИД низка. Это связано с тем, что ПИД считаются достаточно редкими и сложными заболеваниями. Однако, по данные Международного Фонда первичных иммунодефицитов (Jeffrey Modell Fondation) свидетельствуют о том, что на Земле, как минимум, 10 млн человек страдают той или иной формой ПИД

Статистические данные о распространенности ПИД четко коррелируют с уровнем развития системы здравоохранения в государстве и эффективностью работы системы охраны материнства и детства. Чем выше уровень оказания медицинской помощи, тем больше пациентов страдающих ПИД выявляется и наблюдается в стране. Это связано с достаточно высокой стоимостью иммунологического обследования населения, нехваткой специализированных центров и т.п. В связи с этим наибольший интерес представляет европейская и американская статистика заболеваемости ПИД.

Распространённость ПИД обычно составляет 1:10000-100000 новорожденных. При этом распространённость различных форм неодинакова, например: Селективный дефицит IgA - 1:700 у европейской расы, X-сцепленная агаммаглобулинемия - 1:25000-50000 новорожденных и т.д. На текущий момент выявлено более 200 нозологических форм ПИД и идентифицировано более 100 генов ответственных за их формирование и список вновь открытых форм и даже групп будет пополняться и далее. Описать в представленных методических рекомендациях все выявленные ПИД не представляется возможным, поэтому мы рассматриваем лишь основные их признаки и некоторые наиболее часто встречающиеся нозологические формы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

1. Синдромы недостаточности антител;
2. Тяжелые комбинированные иммунодефициты;
3. Синдромы с дефицитом компонентов комплемента;
4. Синдромы с дефектами фагоцитов;
5. Первичные иммунодефициты, ассоциированные с другими главными дефектами;
6. Синдромы периодических лихорадочных состояний;
7. Генетические дефекты первичных рецепторов для патогенов;
8. Болезни дисрегуляции иммунной системы;

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дебют клинических признаков ПИД приходится на детский возраст, однако например, при гипоморфной мутации, типичная клиника заболевания может проявиться в более поздние сроки. Причем сроки, между первичным обращением к педиатру или врачу общей практики и выставленным диагнозом ПИД, колеблются в диапазоне от 9 месяцев до 4-7 лет. Клинические проявления ПИД, многообразны, и могут дебютировать и протекать под масками других болезней, таких как инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания.

Для ПИД в целом характерна неадекватная восприимчивость к инфекциям, в то время как другие проявления нарушений иммунной системы, т.е. аллергический, аутоиммунный и неопластический синдромы относительно невелики и неравномерны, хотя и могут иметь место. Так, например частые инфекционные заболевания встречаются у 95-100% больных ПИД, однако аллергические реакции лишь у 18%, а аутоиммунные поражения – 6% пациентов. Не смотря на большую разницу в патогенезе ПИД, их клиническая картина имеет ряд общих черт:

I. Инфекционный синдром:

1. Частое появление инфекционных заболеваний различной локализации с поражением, вызванным условно-патогенными микроорганизмами;

2. Рецидивирующие инфекционные заболевания, вызываемые в основном *Strep. pneumoniae*, *Haem. influenzae*, *Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa*, а также некоторыми анаэробными бактериями.

3. Хроническое и/или тяжёлое течение инфекционных заболеваний, осложнения;

А. Хронический гнойный средний отит (6-8 раз в год);

Б. Синуситы (4-6 раз в год), пневмония (2 и более в год);

В. Менингит, сепсис, глубокие абсцессы кожи и внутренних органов, кандидоз;

Затяжной характер обострений, неэффективность лечения;

4. Потребность во внутривенном, длительном введении антибиотиков и/или других антибактериальных, противовирусных, противогрибковых лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

II. Задержка нервно-психического и физического развития:

При иммунодефицитах часто наблюдается задержка развития, однако ее отсутствие не исключает ПИД. Задержка развития наиболее характерна для детей с недостаточностью клеточного иммунитета, особенно сопровождающейся хронической диареей. Другие причины задержки развития — хронические инфекции.

III. Поражения желудочно-кишечного тракта:

Хроническая диарея, частая рвота и синдром нарушенного всасывания возможны при большинстве ПИД и зачастую обусловлены *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, энтеропатогенными штаммами *Escherichia coli* или вирусами (например, ротавирусами или цитомегаловирусом). N.B. Необходимо исключить другие причины желудочно-кишечных нарушений — дефицит дисахаридаз, целиакию и др.

IV. Характерный семейный анамнез

1. Случаи смерти в грудном возрасте, рецидивирующие и хронические инфекции, гемобластозы, аутоиммунные заболевания у близких и дальних родственников.

2. Аллергические заболевания и муковисцидоз у членов семьи свидетельствуют о том, что рецидивирующие инфекции у ребенка, скорее всего не связаны с первичным иммунодефицитом.

3. Многие (до 50% пациентов) могут не иметь анамнестических данных, поскольку являются первыми детьми в семье или имеют новую мутацию.

4. Наличие родственных браков.

V. Лимфатическая система:

При недостаточности гуморального и клеточного иммунитета небные и глоточные миндалины и периферические лимфоузлы уменьшены или отсутствуют. Однако при некоторых иммунодефицитах, например болезни

Леттерера—Сиве, синдроме гиперпродукции IgM, общей вариабельной гипогаммаглобулинемии, наблюдаются увеличение лимфоузлов и гепатоспленомегалия.

VI. Национальные особенности заболеваемости:

Некоторые ПИД особенно распространены среди представителей определенной расы. Выявление этих заболеваний у членов семьи также позволяет предположить, что частые инфекционные заболевания у ребенка связаны с ПИД.

VII. Сочетание с пороками развития, гематологическими нарушениями, онкопатологией и др

1. Первичные ИДС часто сочетаются с пороками развития, прежде всего с гипоплазией клеточных элементов хряща и волос. Кардиоваскулярные пороки описаны, главным образом, при синдроме ДиДжорджи.

2. Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.

3. Гематологические дефициты: лейкоцитопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические и мегалобластические). Кроме того, различные группы ПИД имеют характерный набор клинико-анамнестических признаков, позволяющих заподозрить ту или иную их группу.

Признаки вероятного первичного иммунодефицитного состояния (ESID)

♦ Частые заболевания верхних дыхательных путей: дошкольники: 9 и более; школьники: 5—6 и более; взрослые: 3—4 и более.

♦ Более 2 синуситов в год.

♦ Более 2 пневмоний в год.

♦ Повторные тяжелые кожные гнойные процессы.

♦ Упорная молочница у детей старше 1 года.

♦ Отсутствие эффекта при длительном амбулаторном лечении.

♦ Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.).

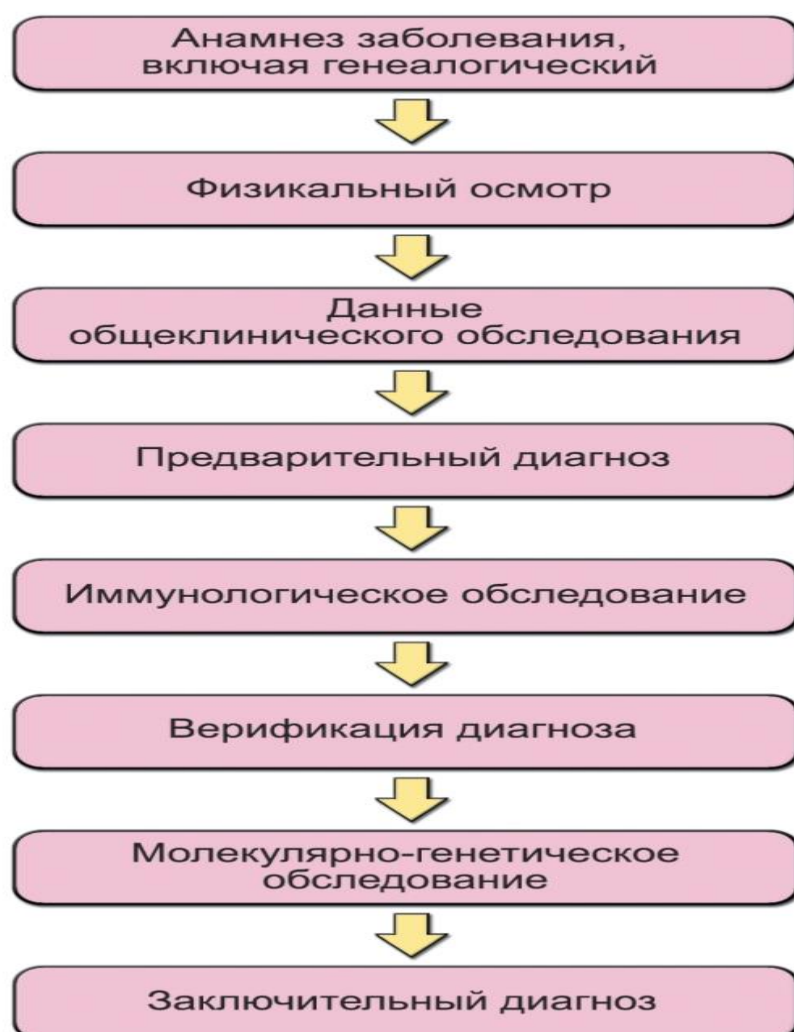
♦ Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.).

- ◆ Повторные поносы.
- ◆ Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте с предшествующей клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

ДИАГНОСТИКА ПИД

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения определяют прогноз заболевания. Постановка диагноза на уровне участковых педиатров представляет определённые трудности, что нередко обусловлено отсутствием возможности своевременного консультирования больного врачом-иммунологом и проведения специального лабораторного иммунологического обследования. Хотя знание особенностей клинической картины ПИД и изменения в общеклинических лабораторных анализах позволяют заподозрить ПИД и направить больного к специалистам. Европейское общество по иммунодефицитам разработало протоколы ранней диагностики ПИД, а также создало электронную базу данных Европейского регистра ПИД.

Таблица №1. Этапы иммунологического обследования при подозрении на иммунодефицит



Лабораторные исследования

Если клинические данные позволяют заподозрить ПИД, то следует провести следующие исследования:

- определение развёрнутой формулы крови (особенно важны количественные и процентные показатели лимфоцитов);
- определение уровней IgG, IgA и IgM в сыворотке крови;
- подсчёт субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;

По специальным показаниям:

1. анализ функционального состояния фагоцитов (наиболее простой и информативный анализ - тест на восстановление тетразолиевого синего);
2. анализ на содержание основных компонентов комплемента (начинают с С3 и С4);
3. анализ на ВИЧ-инфекцию (если есть возможные факторы риска);
4. молекулярно-генетические исследования при показаниям

ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

I. X-сцепленная агаммаглобулинемия (D. 80.0)

Частота встречаемости 1-5:1000 000 новорожденных.

Клинические критерии:

1. -рецидивирующие гнойно-воспалительные инфекции преимущественно со 2 полугодия жизни у пациентов мужского пола;
2. -рецидивирующие бактериальные инфекции бронхолегочной и верхних дыхательных путей;
3. -инвазивные инфекции: сепсис, остеомиелит;
4. -рецидивирующие гнойные инфекции кожи;
5. -персистирующие вирусные (энтеровирусные), паразитарные (лямблиоз) инфекции;
6. -гипоплазия лимфатических узлов, миндалин;
7. -упорный диаррейный синдром.

Иммунологические критерии:

1. -количество В-клеток (CD19+ или CD20+) <2%;
2. -сывороточные IgG<0,2 г/л, IgA<0,02 г/л, IgM<0,02 г/л
3. -отсутствие изогемагглютининов;
4. -отсутствует ответ на иммунизацию белковыми и сахаридными антигенами.

Подтверждающие критерии:

1. отсутствие В-клеточной тирозинкиназы;
2. мутации гена В-клеточной тирозинкиназы.

Лечение:

1. Переливание внутривенных иммуноглобулинов: 2 раза в неделю в дозе 0,1-0,2 г/кг веса больного в месячной дозе до 1,2 г/кг веса больного. Затем 0,1-0,2 г/кг 1 раз в месяц пожизненно.
2. Поддерживающая антибактериальная терапия при наличии частых рецидивов хронических очагов инфекции независимо от проведения

заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов - непрерывные курсы антибиотиков широкого спектра действия. Препаратом выбора является триметоприм/сульфа-метоксазол (бисептол) ежедневно постоянно, тобрамицин и т.д. Коррекция дозы проводится индивидуально в зависимости от проявлений инфекционного синдрома. Альтернативные препараты: полусинтетические пенициллины, пенициллины пролонгированного действия, цефалоспорины, макролиды.

Профилактика:

Выявление дефектных генов у женщин-носительниц, пренатальное обследование у плодов мужского пола выявляют наличие В-лимфоцитов и дефектных генов.

Первичный Т-клеточный иммунодефицит

III. Синдром Ди-Джорджи (D 82.1)

Частота встречаемости : 1: 20 000 новорожденных.

Клинические критерии:

1. -врожденные пороки сердца и сосудов (тетрада Фалло, аномальная дуга аорты и др.);
2. -судороги при гипокальциемии;
3. -дизморфические аномалии лица, нёба;
4. -задержка психо-моторного развития;
5. -персистирующие вирусно-грибковые инфекции в первые годы жизни;
6. -аутоиммунная патология в старшем возрасте.

Лабораторные критерии:

1. -лимфопения в общем анализе крови (снижение меньше 3000 мм³);
2. -снижение количества CD3+ меньше 500 в мкл;
3. -гипокальциемия на протяжении 3 недель и больше, которая требует проведения коррекции уровня кальция;
4. -делеция хромосомы 22q11.2;

Лечение

1. Коррекция гипокальциемии препаратами кальция и витамина Д;
2. Вторичная профилактика вирусных и грибковых инфекций;
3. Исключение из календаря вакцинации живых вакцин;
4. При отсутствии тяжелых сопутствующих пороков трансплантация фетального тимуса;

Профилактика: не разработана.

III. Иммунодефициты с поражением фагоцитарного звена

Хроническая гранулематозная болезнь (D 71).

Частота: 1:200 000-500 000 населения.

Клинические критерии:

1. -бактериальные лимфадениты, абсцессы и пневмонии бактериальногрибковой этиологии;
2. -остеомиелиты;
3. -обструктивные поражения ЖКТ,
4. мочевыделительной системы вследствие формирования гранулем;
5. -гепатоспленомегалия, лимфаденопатия;
6. -задержка физического развития;
7. -манифестация X-сцепленной формы (60-70%) в раннем детском возрасте.

Иммунологические критерии:

1. -аномальный тест с НСТ (меньше 5%) в активированных нейтрофилах (стимулированный НСТ-тест);
2. -нарушение “кислородного взрыва” при хемилюминесцентном исследовании активированных нейтрофилов.

Подтверждающие критерии:

1. -мутации в генах gp91, gp 22, p47, p67 phox;
2. -выявление у родственников мужского пола по линии матери аномального НСТ-теста или нарушение “кислородного взрыва”.

Лечение:

1. Постоянная поддерживающая антибактериальная терапия при рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях.
2. Вторичная профилактика рецидивов аспергиллезной инфекции.
3. Терапия инфекционных осложнений антибиотиками и противогрибковыми препаратами.
4. Вакцинация против пневмококка, H. Influenzae b, менингококка, гриппа.
5. Использование ИНФ-γ.
6. Генная терапия.

IV. Дефицит компонентов системы комплемента.

Наследственный ангионевротический отек - дефицит C1ингибитора (D 84.1)

Частота встречаемости: 1:10 000-100000

Клинические критерии:

1. Повторные бледные, не зудящие, холодные отёки подслизистого слоя дыхательных путей, ЖКТ и подкожного слоя кожи.
2. Отек плотный, отграниченный, нарастает 1-2 суток и 3-4 дня разрешается.
3. Провоцирующие факторы - травма, стресс.

Лабораторные критерии:

1. Снижение содержания C1-ингибитора, C2 и C4, при этом C1 и C3 - не изменены.

Лечение:

1. Приём андрогенов (даназол) – повышение транскрипции C1ингибитора;
2. Антифибринолитики (аминокапроновая, транэкзамовая кислоты) - снижение плазмина;
3. Концентрат C1-ингибитора (лечение острых атак).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и своевременная терапия ПИД дает возможность не только уменьшить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов, но и значительно повысить ее качество и вернуть к полноценному существованию огромное число людей.

Таким образом, генетически обусловленные нарушения системы иммунитета, как правило, имеют достаточно четко очерченную клиническую симптоматику. Своевременное и целенаправленное иммунологическое обследование пациентов с данной патологией позволяет подтвердить признаки функционального дефекта значимого звена иммунитета и в ряде случаев является принципиально значимым для обоснования клинического диагноза, формирования стратегии адекватной реабилитации больных детей, предотвращения их инвалидизации и смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов, Р.М., Ярилин, А.А., Пинегин, Б.Г. Иммунология, атлас. – Москва, 2011.
2. Нусимов Е. В. Первичные иммунодефицитные состояния. Тверь, 2012.
3. Хаитов Р. М. Иммунология . ПИД. 2013.
4. Сидоренко И. В., Кондратенко И.В . Иммунодефициты у детей, 2013.
5. Габдуллина Д. М., Усенова О. П., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф. Первичные иммунодефициты: современные подходы в диагностике и терапии, 2015.

Рецензия

на реферат по теме «Первичные иммунодефицитные состояния в педиатрической практике» клинического ординатора Караськовой А. С.

В данном реферате затронуты актуальные аспекты, касающиеся данной патологии. Автором раскрыты клиническая картина, современные методы диагностики, новые подходы лечения. Большое внимание уделено профилактике и дифференциальной диагностики.

При подготовке реферата автор использовал достаточно большой объем изданий, посвященных этой теме. Оформление, структура, содержание и объем реферата соответствуют общепринятым нормам и стандартам. Работа имеет теоретическую и практическую значимость. С учетом всех достоинств и недостатков работы считаю, что она достойна оценки «отлично».

Проверила: к. м. н., доцент Бычковская С. В.