

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

**Рецензия д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Собко Елены
Альбертовны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия»,
Адамян Рипсима Ашотовны по теме: «Первичные иммунодефициты у взрослых»**

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: *Доклад соответствует
требованиям.*

26.04.2019 Дата:

Подпись рецензента:

проф. Собко Е.А. *Собко*

Подпись ординатора:

Рипсимя

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Первичные иммунодефициты у взрослых»

Выполнила:
Ординатор 1 года
Обучения, Адамян Р. А.

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Классификация
4. Клинические проявления ПИД
5. Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитовЛечение
6. Углубленное обследование для выявления и идентификации ПИД
7. Список литературы

Определение

Иммунодефицит – это Снижение количественных показателей и/или функциональной активности основных компонентов иммунной системы, приводящее к нарушению защиты организма от патогенных микроорганизмов и проявляющееся повышенной инфекционной заболеваемостью.

Иммунодефициты возникают в результате выпадения или недостаточности функций одного или нескольких элементов иммунной системы. В случаях, когда заболевание формируется в результате генетических нарушений в развитии и созревании клеток иммунной системы, говорят о первичных иммунодефицитах.

Эпидемиология

Имеется устоявшееся мнение, что первичные иммунодефициты являются редкими заболеваниями, проявляющимися в раннем детском возрасте тяжелыми жизнеугрожающими инфекциями [1, 2]. Однако в настоящее время становится очевидным, что истинная распространенность ПИД значительно выше, чем предполагалось; они могут иметь вариабельную клиническую картину часто с умеренными клиническими проявлениями и впервые манифестировать в подростковом возрасте или даже у взрослых лиц [3, 4]. В связи с этим становится очевидной актуальность ранней диагностики ПИД у взрослых, что связано с подбором оптимальной терапии, предупреждением тяжелых органических поражений, планированием тактики ведения таких пациентов, а также необходимостью выявления наследственных нарушений и предоставления информации семье пациента.

Следует отметить, что истинная распространенность ПИД остается неизвестной. Это связано как с качеством выявления и активностью регистрации ПИД в различных странах, так и с разнообразием клинических проявлений заболевания, в связи с чем большой учитывается под другим диагнозом [5, 6]. В Европе учет и классификация первичных иммунодефицитов осуществляется Европейским обществом по первичным иммунодефицитам (European Society for Immunodeficiencies — ESID), которое производит поддержание и пополнение регистра заболеваний, обмен научной и клинической информацией, оценивает распространенность ПИД в разных странах [6]. Для значительной части ПИД частота составляет 1/25 000–1/100 000, хотя такие варианты врожденных иммунных дефектов, как селективный дефицит IgA у представителей белой расы встречаются с частотой 1/300–1/700 человек (таблица 1).

Таблица 1 — Частота встречаемости и сроки манифестации некоторых ПИД [6, 7, 8]

Заболевание	Частота встречаемости	Возраст диагностики
Нарушения гуморального иммунитета		
— ОВИД	1:10000 – 1:50000	> 2 лет, чаще 20–30 лет
— селективный дефицит IgA	1:300 – 1:700	> 4 лет
— болезнь Брутона	1:50000 – 1:100000	> 6 мес
Т-клеточные и комбинированные дефекты		
— тяжелый комбинированный иммунодефицит	1:100000 – 1:500000	< 6 мес
— синдром Вискотта-Олдрича	?	<6 мес
— атаксия - телеангиэктазия	?	>5 лет
— X-сцепленный гипер-IgM	?	Варьирует
Дефекты фагоцитоза	1:200000	Чаще <5 лет,
— хронический грануломатоз		реже 20–30 лет
Дефекты комплемента	Варьирует	Любой возраст

Классификация

В настоящее время описано более 120 различных нозологических форм и синдромов, относящихся к первичным иммунодефицитам. В клинической практике их принято разделять на 5 основных групп в зависимости от преимущественного поражения того или иного звена иммунитета:

- 1) недостаточность гуморального иммунитета (50–65 % от всех первичных иммунодефицитов);
- 2) недостаточность клеточного иммунитета (5–10 %);
- 3) комбинированная недостаточность клеточного и гуморального иммунитета (20–25 %);
- 4) недостаточность фагоцитов (10–15 %);
- 5) недостаточность комплемента (не более 2 % всех первичных иммунодефицитов).

По мнению ряда клинических иммунологов, выделение отдельно недостаточности клеточного иммунитета нецелесообразно, так как первичное нарушение клеточного иммунитета, как правило, сопровождается вторичным нарушением синтеза антител [6, 7]. Следует отметить, что частота встречаемости различных дефектов иммунитета в общей структуре первичных иммунодефицитов варьирует, но в целом данные в различных странах Европы отличаются незначительно [2, 6, 7].

Клинические проявления первичных иммунодефицитов

В большинстве случаев ПИД манифестирует повышенной чувствительностью к инфекциям, однако первыми симптомами заболевания могут быть и неинфекционные клинические проявления.

Клинические проявления ПИД у взрослых [9]:

1. Повышенная чувствительность к инфекциям:
 - необъяснимые хронические рецидивирующие инфекции;
 - инфекции, вызываемые низковирулентными возбудителями или редкими возбудителями;
 - чрезвычайно тяжелое течение инфекций.
2. Аутоиммунные или воспалительные заболевания.
3. Иммунодефицит в составе синдромакомплекса.

Наиболее часто возникающие у больных ПИД инфекции можно разделить на 2 категории. При нарушениях, связанных с нарушением синтеза иммуноглобулинов (гуморальные иммунодефициты), компонентов комплемента и фагоцитарной активности, резко возрастает восприимчивость к бактериальным инфекциям, особенно вызываемым инкапсулированными бактериями.

При нарушениях функций Т-клеток (Т-клеточные и комбинированные иммунодефициты) повышается чувствительность к микроорганизмам, широко распространенным во внешней среде и в норме безвредным. У здоровых людей к ним развивается резистентность, а у больных с недостаточностью Т-клеточной функции они способны вызывать генерализованные и даже летальные инфекции. Это так называемые оппортунистические инфекции.

Возбудителями могут быть различные микробы — от дрожжей до обычных вирусов. Следует отметить, что для каждого из дефектов определенных звеньев иммунитета характерен свой спектр микробной флоры, что свидетельствует о необходимости микробиологических исследований не только для оптимизации антимикробной терапии, но и для сужения поиска при подозрении на первичный иммунодефицит (таблица 3).

Таблица 3 — Спектр микробной флоры при первичных иммунодефицитах

Тип инфекции	Нарушенное звено иммунитета	Локализация
Staphylococcus aureus Enterobacter spp. Klebsiella spp. Serratia marcescens Salmonella spp. Грибки: • Aspergillus spp. • Scedosporium spp. • Trichosporon spp.	Фагоциты	Легкие, ЖКТ, печень, лимфоузлы, кожа, пазухи, головной мозг
Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Giardia lamblia Ureaplasma urealyticum	Гуморальный иммунитет (нарушение в системе В-лимфоцитов)	Легкие, кожа, кровь, желудочно-кишечный тракт
Mycobacterium spp. Salmonella spp. Listeria monocytogenes Toxoplasma gondii Pneumocystis jirovecii Грибки Вирусы	Клеточный иммунитет или нарушение в системе Т-лимфоцитов	Легкие, кожа, лимфоузлы, желудочно-кишечный тракт
Candida albicans Pneumocystis jirovecii Aspergillus spp. Вирусы	Комбинированный дефицит клеточного и гуморального иммунитета	Орофарингеальная локализация, кожа, легкие, пазухи, желудочно-кишечный тракт
Neisseria meningitidis Neisseria spp. Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	Система комплемента	Множественные локализации

Как видно из таблицы 3, тип патогена и локализация инфекции могут значительно варьировать в зависимости от иммунологического дефекта. Тем не менее наиболее часто в качестве «мишеневых» органов выступают верхние и нижние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и кожа.

Аутоиммунные проявления при ПИД могут быть ограничены поражением определенных клеток (аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный тиреоидит) либо иметь системный характер (васкулиты, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Наиболее часто аутоиммунными заболеваниями манифестируют общий переменный иммунодефицит, селективный дефицит IgA, хронический слизисто-кожный кандидоз и дефекты ранних компонентов классического пути активации комплемента (C1-C4) [9, 10].

Кроме вышеперечисленных клинических проявлений существуют хорошо очерченные клинические синдромы, компонентом которых является ПИД.

Примерами могут служить синдром Вискотта-Олдрича, синдром атаксии-телеангиэктазии (Луи-Бар) и др. (таблица 4).

Таблица 4 — ПИД в составе синдрома

Синдромы	Клинические проявления	Дефект в иммунной системе
Синдром Ди-Джорджи	Врожденные пороки сердца Гипопаратиреоз Аномалии лица	Гипоплазия тимуса
С-м Вискотта-Олдрича	Тромбоцитопения Экзема	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов
Атаксия-телеангиэктазия	Атаксия Телеангиэктазия	Дисфункции Т- и В-лимфоцитов
Синдром полиэндокринопатии	Дисфункции эндокринных органов	Хронический слизисто-кожный кандидоз

На основе результатов, полученных в разных клиниках, наблюдающих пациентов с первичными иммунодефицитами, сформулированы десять основных клинических и анамнестических признаков, позволяющих заподозрить первичный иммунодефицит у взрослых (так называемых «настораживающих» признаков) [9, 10]:

- два или более свежих эпизодов инфекций уха в течение 1 года;
- два или более свежих эпизодов инфекций приносных пазух в течение 1 года (при отсутствии аллергии);
- один и более случаев пневмонии ежегодно;
- хроническая диарея с потерей веса;
- рецидивирующие вирусные инфекции;
- повторяющаяся потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции;
- персистирующий кандидозный стоматит или грибковые поражения кожи (или другой локализации);
- тяжелые абсцессы кожи или внутренних органов;
- инфекции, вызванные обычно непатогенными микобактериями;
- первичный иммунодефицит в семейном анамнезе.

Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов

Клиническое и физикальное обследование пациентов позволяет заподозрить дефект определенного звена иммунитета, для подтверждения которого необходимы лабораторные исследования.

Рабочей группой Европейского общества по первичным иммунодефицитам разработана и опубликована скрининговая панель для тестирования этих заболеваний (таблица 5).

Таблица 5 — Скрининговые тесты для выявления ПИД [9, 10, 11]

Подозреваемый дефект	Тесты
Гуморальный иммунитет	Иммуноглобулины в сыворотке (А, М, G) Титр поствакцинальных антител и (или) изогемагглютининов
Клеточно-опосредованный иммунитет	Подсчет лейкоцитарной формулы (лимфопения) Т-лимфоциты (CD4, CD8) Кожные тесты замедленной гиперчувствительности
Фагоциты	Общий анализ крови (нейтропения, но может быть нейтрофилез) Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)
Комплемент	Общая гемолитическая активность компонента (CH50)

При подозрении на *дефекты гуморального иммунитета* важнейшим скрининговым тестом является определение основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке. Это обусловлено, во-первых, высокой частотой встречаемости дефектов иммуноглобулинов в структуре ПИД (до 70–80 %); во-вторых, их определение дает косвенную информацию относительно отсутствия тяжелых дефектов иммунитета, так как для синтеза иммуноглобулинов необходимо взаимодействие различных типов клеток (по меньшей мере Т-, В-клеток и фагоцитов). В-третьих, это достаточно простой, высокоинформативный и относительно недорогой тест. Однако следует отметить, что определение иммуноглобулинов должно быть проведено высокочувствительными и надежными количественными тестами, в частности, иммунотурбидиметрическим методом (электрофорез, иммуноэлектрофорез не пригодны).

Интерпретация результатов проводится с учетом возрастных вариаций в содержании иммуноглобулинов соответствующих классов.

При подозрении на *дефекты клеточно-опосредованного иммунитета* недорогим, но достаточно информативным тестом является исследование мазка периферической крови. Лимфопения часто обнаруживается у больных с Т-клеточными или комбинированными ПИД, такими как тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Ди-Джорджи, так как Т-лимфоциты составляют до 70 % от общего количества лимфоцитов в периферической крови. Однако лимфопения далеко не всегда выявляется у пациентов с функциональными дефектами Т-лимфоцитов. Косвенную информацию о функции Т-клеток может давать определение CD3 (общее количество Т-клеток), CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-цитотоксические) методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами.

Удобным скрининговым методом для выявления Т-клеточных и комбинированных ПИД у детей старшего возраста и взрослых лиц является оценка реакций гиперчувствительности замедленного типа в кожных тестах. Она позволяет обнаружить функциональные дефекты Т-клеток по оценке их способности отвечать на чужеродные антигены. Разработана и успешно используется во всем мире стандартизованная панель антигенов (например, Multitest CMI), включающая столбнячный, дифтерийный, стрептококковый антигены, туберкулин, *Proteus mirabilis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*. Следует, однако, помнить, что применение данного теста имеет ряд ограничений:

- необходимость предварительной экспозиции с антигеном;
 - частое отсутствие реакции ГЗТ у здоровых лиц на фоне острых вирусных инфекций, например, при инфекционном мононуклеозе;
 - наличие положительной реакции в кожном тесте на некоторые антигены не гарантирует нормальный Т-клеточный ответ на все антигены. Это касается пациентов, имеющих ограниченные дефекты Т-клеточного ответа на конкретный антиген. Например, при хроническом слизисто-кожном кандидозе отсутствует полноценный Т-клеточный ответ только на *Candida*, тогда как в отношении других антигенов иммунитет не нарушен.
- В целом, с учетом перечисленных ограничений, положительная реакция при проведении кожных проб позволяет исключить тяжелую недостаточность клеточного иммунитета, хотя отрицательная реакция диагностического значения не имеет.

При подозрении на *дефекты фагоцитов* в качестве скрининговых тестов рекомендуется общий анализ крови и НСТ-тест. Подсчет общего количества лейкоцитов и дифференцированный счет мазка крови позволяют выявить такие заболевания, как врожденный агранулоцитоз или циклическую нейтропению, которые характеризуются дефицитом количества фагоцитирующих клеток. Персистирующая нейтрофилия характерна для дефицита молекул адгезии на лейкоцитах; аномальные цитоплазматические гранулы в лейкоцитах характерны для пациентов с синдромом Чедиака-Хигаси.

Самое частое нарушение функции фагоцитов — хроническая грануломатозная болезнь может быть идентифицирована в НСТ-тесте.

Генетически детерминированные дефекты комплемента в большинстве случаев могут быть выявлены по оценке общей гемолитической активности комплемента (CH50), поэтому данный тест рекомендуют в качестве скринингового (таблица 5). Показатель CH50 соответствует количеству сыворотки крови, необходимому для лизиса 50 % эритроцитов-мишеней. Этот тест позволяет оценить состоятельность как классического, так и альтернативного путей активации комплемента, так как учет реакции фактически основан на действии лизирующего мембрану комплекса (лизис эритроцитов-мишеней), который является конечным продуктом обоих путей. Поэтому тяжелые дефекты любого из компонентов (C1-C9) проявятся снижением или полным отсутствием общей гемолитической активности комплемента. Для идентификации дефекта конкретного компонента комплемента рекомендуется их иммунохимическое тестирование (раздельное определение содержания C3, C4 и других компонентов). Эти пробы следует проводить, если показатель CH50 не соответствует норме [12]. При выявлении каких-либо нарушений в скрининговых тестах, а также при отсутствии таковых, но сохраняющейся клинике ПИД рекомендуется углубленное обследование, направление которого зависит от подозреваемого дефекта. Следует отметить, что перед проведением углубленного обследования для установления диагноза ПИД должны быть обязательно исключены другие возможные причины иммунодефицита, прежде всего ВИЧ-инфекция, терапия иммунодепрессантами (цитостатики, кортикостероиды) и лимфоидные неоплазии.

Углубленное обследование для выявления и идентификации ПИД

Алгоритм углубленного обследования *при подозрении на дефекты гуморального иммунитета* включает, кроме определения основных классов иммуноглобулинов, оценку подклассов IgG, специфических антител, количества В-клеток и молекулярно-генетические исследования (таблица 6).

Значение определения субклассов IgG в диагностике ПИД дискуссионно. В настоящее время известно 4 субкласса IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Порядковый номер указывает на количественное содержание в сыворотке: в наибольшем количестве у человека представлен IgG1, в наименьшем — IgG4. Подклассы IgG различаются по структуре тяжелых цепей и по функциональным свойствам (таблица 7).

Таблица 6 — Лабораторные тесты углубленной оценки гуморального иммунитета [8, 10, 13]

1. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке (Ig A, M, G)
2. Содержание субклассов IgG (оценивается одновременно со способностью к продукции специфических антител).
3. Определение специфических антител: • к столбнячному анатоксину; • к дифтерийному анатоксину; • к пневмококковому полисахаридному антигену; • изогемагглютинины — IgM к антигенам ABO
4. Антитела к другим вакцинным антигенам: • гепатит В; • корь.
5. Антитела к респираторным агентам: • респираторно-синтициальный вирус; • микоплазма; • вирус гриппа
6. Количество В-клеток в периферической крови (CD19, CD20, CD22)
7. Молекулярно-генетические исследования (аномалии Btk и др.)

Таблица 7 — Субклассы IgG и их свойства

Свойства	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
% от общего кол-ва	60 %	25 %	10 %	5 %
Содержание г/л	2,2–10	0,5–8	0,05–0,9	0,0–0,02
Антитела к белковым антигенам	++	+	++	+
Антитела к полисахаридным антигенам	+	++	+	+

С одной стороны, определение субклассов IgG целесообразно, так как описаны возможные селективные иммунодефициты каждого из субклассов. С другой стороны, лабораторная оценка их количественного содержания в сыворотке сталкивается с рядом нерешенных проблем, основными из которых являются следующие:

- значительная аналитическая вариабельность результатов, полученных в различных лабораториях;
- высокая биологическая вариабельность, особенно у детей и в подростковом возрасте;
- отсутствие референтных норм (с учетом возраста и специфики тестов);
- не дают информацию о функции антител.

В связи с этим вопрос о необходимости количественной оценки уровня субклассов IgG в сыворотке в случае нормального ответа на белковые и полисахаридные антигены остается открытым. Большинство специалистов считают достаточным определение титра специфических антител, так как определение субклассов IgG увеличивает стоимость обследования, но практически ничего не добавляет к диагнозу [7, 13].

Важное значение в диагностике гуморальных ПИД имеет определение специфических антител, тем более, что сниженный уровень иммуноглобулинов (например, IgG) может быть следствием рецидивирующих инфекций.

Наиболее удобно определение так называемых поствакцинальных антител — к столбнячному анатоксину, к дифтерийному анатоксину и т. д. Следует отметить значимость раздельного определения антител к полисахаридным и белковым антигенам, потому что у некоторых пациентов ответ может быть нарушен лишь на один из них. Кроме того, такая оценка помогает выявить дефект определенных субклассов IgG. Ответы на белковые антигены обычно недостаточны при дефиците субкласса IgG₁, тогда как иммунный ответ на полисахаридные антигены связан с субклассом IgG₂. В качестве белковых антигенов удобно использовать столбнячный и дифтерийный анатоксин, а в качестве полисахаридных антигенов зарубежные исследователи предлагают применение пневмококкового полисахаридного антигена. При отсутствии такой возможности рекомендуется определение антител к групповым эритроцитарным антигенам ABO (титры изогемагглютининов), так как они являются полисахаридами (титр анти-A у здоровых лиц превышает 1:16, анти-B — 1:8).

Учитывая, что наиболее частыми жалобами пациентов с гуморальными иммунодефицитами являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта, рекомендуется определять специфические антитела к таким агентам, как вирус гриппы А и В, респираторно-синтициальный вирус, микоплазма, вирусы парагриппа, аденовирус, титр которых часто оказывается сниженным при недостаточности IgG₁ и IgG₃. Следует отметить, что у взрослых лиц именно дефицит этих субклассов встречается наиболее часто, хотя в ряде случаев может протекать бессимптомно.

Проточная цитометрия имеет важное значение для оценки количества В-клеток в периферической крови и экспрессии на их поверхности иммуноглобулинов. Нарушения обычно выявляются у пациентов с тяжелыми клиническими формами ПИД. При снижении количества В-клеток (CD19+) до 2 % и менее больным рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований для выявления Btk мутаций, аномалий пре-В-клеточного рецепторного комплекса и вторичных внутрицито

плазматических сигнальных путей.

Рекомендуемые тесты для углубленного обследования пациентов с подозрением на клеточно-опосредованные иммунодефициты приведены в таблице 8.

Таблица 8 — Углубленное обследование при подозрении на Т-клеточный и комбинированный иммунодефицит [8, 14, 15]

1. Популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов (включая минорные) методом иммунофенотипирования
2. Уровень иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке
3. Состояние поствакцинального иммунитета (дифтерия, столбняк, гепатит В)
4. Кожные пробы ГЗТ на антигены
5. Пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены (ФГА и др.)
6. Продукция цитокинов Т-лимфоцитами и экспрессия цитокиновых рецепторов
7. NK-клетки: количество (иммунофенотипирование) и функциональная активность
8. Обследование на ВИЧ

Примечание: ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; ФГА — фитогемагглютинин.

Первичные Т-клеточные дефекты часто проявляются комбинированными Т- и В-клеточными нарушениями в связи с тем, что В-клетки функционально зависимы от Т-клеточной помощи. Поэтому в комплекс обследования, как следует из таблицы 8, обязательно включаются тесты для характеристики гуморального иммунитета. В целом, первичные иммунодефициты, обусловленные дефектом Т-клеток, включая комбинированные Т- и В-клеточные дефициты, протекают значительно тяжелее, чем заболевания, ассоциированные с дефектом антител, и раньше манифестируют (обычно в возрасте до 6 месяцев). Однако описаны случаи первой манифестации комбинированных иммунодефицитов и у взрослых лиц. Тем не менее наиболее частые клеточные дефекты у взрослых — дефекты Т-системы на фоне общего вариабельного иммунодефицита (приблизительно в 40 % случаев). При этом выявляется снижение количества Т-клеток и их субпопуляций (CD4, CD8), угнетение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены и антигены, снижение продукции цитокинов Т-клетками.

Следует отметить, что пролиферативный ответ на неспецифическую стимуляцию митогенами (ФГА, ConA, форболовый эфир/иономицин) имеет ограниченную информативность, хотя может указывать на тяжелые нарушения Т-клеточных функций. При нормальном митогенном ответе более информативной может быть стимуляция антигенами, но данный тест требует наличия панели стандартизованных антигенов (столбнячный анатоксин, стрептококковый антиген, антиген *Candida* и др.). В конечном итоге может потребоваться более детальное обследование (определение баланса Th1/Th2 цитокинов, оценка функциональной активности естественных киллеров и др.). Углубленное обследование при подозрении на дефект фагоцитирующих клеток обычно включает определение как их количества, так и функции. Наиболее часто рекомендуют следующие параметры:

- подсчет количества нейтрофилов в мазке крови и оценка особенностей их морфологии;
- оценка кислород-продуцирующей способности нейтрофилов (проточная цитометрия с диигдрородамином);
- оценка хемотаксиса нейтрофилов;
- выявление дефектов фагоцитоза;
- экспрессия молекул адгезии (CD11, CD18);
- оценка бактерицидных свойств нейтрофилов (завершенность фагоцитоза).

Дефекты фагоцитов обычно диагностируются в подростковом возрасте, но могут иметь место и у взрослых лиц. Для выявления наиболее частого из этих дефектов — хронического грануломатоза, особенно при обследовании родственников пациентов,

рекомендуется использовать не НСТ-тест, а метод проточной цитометрии с дигидрородамином. Он основан на способности стимулированных нейтрофилов превращать нефлуоресцирующую молекулу дигидрородамина во флуоресцирующую под действием кислородных радикалов. Этот тест является значительно более чувствительным, чем НСТ-тест и позволяет выявить даже очень небольшое количество дефектных нейтрофилов, что часто имеет место у женщин — носителей дефектного гена на фоне отсутствия клинических симптомов [10].

В заключение следует отметить, что диагностика и идентификация первичных иммунодефицитов является сложным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют врачи различных специальностей. Задачей врача общего профиля является своевременное выявление пациентов с клиническими признаками ПИД и проведение, по возможности, скрининговых тестов. Углубленное обследование в большинстве случаев является трудоемким и дорогостоящим и проводится в условиях специализированных отделений.

Список литературы

1. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 604 с.
2. Иммунодефицитные состояния / В. С. Смирнов [и др.]; под общ. ред. В. С. Смирнова. — СПб.: Фолиант, 2000. — 568 с.
3. Ress, S. Immunodeficiency diseases presenting in adults — diagnosis and management / S. Ress // Current Allergy Clinical Immunology. — 2008. — Vol. 21, № 1. — P. 4–7.
4. Howard, M. Lederman The Clinical Presentation of Primary Immunodeficiency Diseases / M. Howard // Clinical Focus on Primary Immune Deficiencies. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 1–6.
5. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes / C. C. Rundles [etal.] // J Allergy Clin Immunol. — 2004. — № 113. — P. 747–755.
6. Primary immunodeficiencies: 2009 update / L. D. Notarangelo [etal.] // J Allergy Clin Immunol. — 2009. — № 124. — P. 1161–1178.
7. Cooper Primary Immunodeficiencies / M. A. Cooper [et al.] // American family Physician. — 2001. — Vol. 68, № 10. — P. 2001–2008.
8. Buckley, R. H. Primary cellular immunodeficiencies / R. H. Buckley // J Allergy Clin Immunol. — 2002. — № 109. — P. 747–757.
9. Sewell, W. A. C. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects / W. A. C. Sewell, S. Khan, P. C. Dore // Clinical and Experimental Immunology. — 2006. — № 145. — P. 201–203.
10. Verbsky, J. W. Cellular and Genetic Basis of Primary Immune Deficiencies / J. W. Verbsky, W. J. Grossman // Pediatr Clin. — 2006. — № 53. — P. 649–684.
11. Vale, A. M. Clinical consequences of defects in B-cell development / A. M. Vale, H. W. Schroeder // J Allergy Clin Immunol. — 2010. — № 125. — P. 778–787.
12. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency / L. Wen [et al.] // J Allergy Clin Immunol. — 2004. — № 113. — P. 585–593.
13. Ballou, M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency / M. Ballou // J Allergy Clin Immunol. — 2002. — Vol. 109, № 4. — P. 581–591.
14. Cook, M. C. Primary immune deficiencies affecting lymphocyte differentiation: lessons from the spectrum of resulting infections / M. C. Cook, S. G. Tangye // International Immunology. — 2004. — Vol. 21, № 9. — P. 1003–1011.
15. Chatila, T. A. Role of regulatory T cells in human diseases / T. A. Chatila // J Allergy Clin Immunol. — 2005. — № 116. — P. 949–959.