

**Министерство здравоохранения Украины  
Высшее государственное учебное заведение  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры  
экспериментальной и клинической  
фармакологии с клинической  
иммунологией и аллергологией

**Заведующий кафедры**

Профессор \_\_\_\_\_ Девяткина Т.А.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. Пр. № \_\_\_\_

**Методические указания  
для самостоятельной работы студентов  
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	<b>Клиническая иммунология и аллергология</b>
Модуль №1	Клиническая иммунология и аллергология
Смысловой модуль №1	Иммунологический статус. Иммунодефицитные заболевания и иммунозависимая патология
Тема занятия №4	<b>Врожденные иммунодефицитные заболевания. Возрастная иммунология</b>
Курс	5
Факультет	подготовки иностранных студентов (медицинский)

**Полтава 2017**

### 1. Актуальность темы:

Иммунодефицитные состояния (ИДС), иммунодефициты (ИДА), иммунная недостаточность (ИН) – это изменения в системе иммунитета в результате нарушения состояний созревания, дифференцирования, функциональной активности и количества клеток, которые принимают участие в иммунном ответе. ИДС могут иметь наследственную основу (первичные ИДС), а также формироваться в разные периоды жизни под воздействием иммунотоксичных, вирусов и других факторов (вторичные ИДС). Вероятность существует в каждом случае хронических или рецидивирующих микробно-воспалительных, гнойных, паразитарных или грибковых процессах, поэтому изучение ИДС является актуальным и необходимым.

### 2. Конкретные цели занятия:

1. Усвоить принципы диагностики и дифференциальной диагностики первичных ИДС, принципы лечения и профилактики ИДС.
2. Усвоить основные принципы иммунодиагностики, тактику врача и подходы к лечению комбинированных Т- и В-зависимых иммунодефицитов.
3. Определить основные признаки ИДС, обусловленных нарушением фагоцитарного звена иммунитета и дефицитом белков комплемента.
4. Усвоить этиологию и патогенез иммунных нарушений при СПИДе.
5. Усвоить принципы профилактики СПИДа.
6. Развивать творческие способности в процессе клинического, теоретического, лабораторного исследования больных с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

### 3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Дисциплина	Полученные навыки
Анатомия	Знать строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга. Провести физикальное обследование больных.
Нормальная физиология	Знать функционирование центральных и периферических органов иммунной системы. Завладеть основами клинико-лабораторных методов исследования.
Биохимия	Усвоить основы биохимических лабораторных методов исследования. Действие цитокинов и действие разных групп биологически активных веществ.
Микробиология и вирусология	Знать иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции. Завладеть основами специальных микробиологических методов исследования.
Терапия	Знать патогенез и клинические проявления аллергических заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Уметь проводить сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.
Фтизиатрия	Усвоить механизмы развития клеточнозависимой иммунной реакции, ход и клинические проявления туберкулеза.
Инфекционные болезни	Усвоить патогенез, клинические проявления бактериальных и вирусных инфекций. Уметь диагностировать бактериальные и вирусные инфекции.

### 4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

#### 4. 1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Иммунодефицитные состояния	группа заболеваний, основой которых является иммунопатология
Инфекционный синдром	обобщенное понятие, которое включает у себя инфекционно-затяжные заболевания разной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой, микоплазменной, паразитарной и др.) и разнообразной локализации, которая выделяется рядом особенностей
Аллергический синдром	иммунопатологическое состояние, как патогенетическая основа клинических проявлений аллергических заболеваний.
Лимфопролиферативный (онкологический синдром)	иммунопатологическое состояние, которое характеризуется снижением противоопухолевой резистентности организма и развитием онкологического заболевания.
Аутоиммунный синдром	иммунопатологическое состояние, связанное с нарушением механизмов аутоиммунной толерантности к антигенам данного организма. Клинически обнаруживает себя аутоиммунными заболеваниями или аутоиммунным компонентом в ходе воспалительного процесса.

#### **4. 2. Теоретические вопросы к занятию:**

1. Основные принципы классификации иммунодефицитов.
2. Прирожденные комбинированные иммунодефициты и иммунодефициты В-, Т-клеточной звеньев: механизмы развития, особенности клинического хода, иммунодиагностики и лечения.
3. Прирожденные иммунодефициты фагоцитарного звена иммунной системы и системы комплемента: механизмы развития, особенности клинического хода, иммунодиагностики и лечения.
4. Понятие приобретенного иммунодефицита. Причины возникновения, клинические признаки, иммунодиагностика и иммунотерапия.
5. Клинико-лабораторные критерии диагностики, принципы лечения Вич-инфекции/СПИДА.

#### **4. 3. Практические работы, которые выполняются на занятии:**

1. Обнаруживать признаки раздражения иммунной системы по данным лейкограмм.
2. Знать основные принципы назначения иммунотропной терапии в комплексном лечении иммунозависимых болезней.
3. Назначить иммунотропную терапию в комплексном лечении инфекционных заболеваний.
4. Уметь определять прогноз, проводить первичную и вторичную иммунопрофилактику при иммунозависимых заболеваниях.
5. Оценивать эффективность назначенной иммунотерапии в динамике.
6. Проводить заместительную терапию иммуноглобулиновыми препаратами.
7. Умение самостоятельно провести курацию больного с написанием клинической истории болезни.

#### **История болезни включает следующие разделы и особенности:**

- титульную страницу с предыдущим и клиническим диагнозом;
- жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, где студент должен обратить особое внимание на предыдущие возможные признаки иммуносупрессии и ее причины;
- при проведении объективного осмотра нужно обратить особое внимание на исследование лимфотропной системы, признаки метаболических расстройств;
- при формулировке предыдущего диагноза необходимо выделить основной клинико-иммунологический синдром, исходя из которого складывается план обследования (с учетом современных достижений лабораторной иммунологии), определяются две нозологические формы для дифференциального диагноза;
- в разделе: «Этиология. Патогенез» особое внимание нужно обратить на иммунологические аспекты этих проблем;
- при раскрытии вопроса лечения, профилактики, прогноза заболевания нужно учитывать современные достижения клинической иммунологии;
- в истории болезни нужно привести два дневника хода заболевания с отображением динамики лабораторных обследований, особенностей лечения.

#### **Содержание темы занятия**

#### **ВРАЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

Иммунодефицитные состояния (ИДС) – это группа заболеваний, основой которых является иммунопатология.

Иммунопатологические состояния проявляют себя основными клиническими синдромами:

- инфекционный синдром;
- иммунопролиферативный/онкологический;
- аллергический;
- аутоиммунный.

**Инфекционный синдром** – обобщенное понятие, которое включает в себя инфекционно-воспалительные заболевания разной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой, микоплазменной, паразитарной и др.) и разнообразной локализации, которая выделяется рядом особенностей:

- рецидивирование острых инфекций;
- затяжной ход заболеваний;
- выражена склонность к генерализации инфекционного процесса;
- высокий риск хронизации заболеваний с частыми обострениями и прогрессирующим характером хода патологического процесса;
- быстрое присоединение условно патогенной микрофлоры;
- главная роль микст-инфекции в формировании воспалительного процесса;
- необычные возбудители;
- атипичные формы заболеваний;
- тяжелый ход заболевания;
- оппортунистические инфекции;

- резистентность к стандартной терапии (сочетание антибактериальных средств, необходимость во внутривенном введении антибиотиков, их долговременное использование и частое изменение, отсутствие этиологического выздоровления после повторных курсов лечения).

**Аллергический синдром** – это иммунопатологическое состояние, как патогенетическая основа клинических проявлений аллергических заболеваний. Нарушение иммунитета в виде изменений процессов дифференцирования иммунорегулирующих Т-лимфоцитов, гиперпродукции Е, снижения выделения IgA, определяют иммунный профиль пациентов с атопией и чаще всего предопределенные генетическими факторами. Клиническими проявлениями аллергического синдрома являются аллергические заболевания.

**Лимфопролиферативный/онкологический синдром** – это иммунопатологическое состояние, которое характеризуется снижением противоопухолевой резистентности организма и развитием онкологического заболевания.

**Аутоиммунный синдром** – это иммунопатологическое состояние, связанное с нарушением механизмов аутоотолерантности к антигенам данного организма. Клинически обнаруживает себя аутоиммунными заболеваниями или аутоиммунным компонентом в ходе воспалительного процесса.

ИДС могут обнаруживать себя, как изолированными синдромами, так и их комбинациями. Различают две большие группы иммунодефицитов – первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные).

**Первичные ИДС** – это врожденные нарушения иммунной системы, которые характеризуются ранней клинической реализацией иммунопатологии. Большинство первичных ИДС являются наследственными состояниями. Преобладающий тип наследственности аутосомно-рецессивный, при этом многие классические формы первичных ИДС наследуются прививно с Х-хромосомой, поэтому в структуре первичных ИДС до 80 % составляют мальчики. Клиническая манифестация первичных ИДС начинается с расширения антигенной нагрузки в раннем детстве. При этом клиническая картина первичного иммунодефицита определяется уровнем впечатления иммунной системы, то есть конкретным синдромом и составными факторами: условиями жизни, состоянием местного иммунитета, наследственностью, сопутствующими патологическими состояниями со стороны других органов и систем, адаптивными возможностями организма, своевременной диагностикой иммунодефицитного состояния и лечебными мероприятиями.

В классификации первичных ИДС используют понятие синдром. В названии синдрома за основу принимают конкретный лабораторный показатель – определяющий дефект, например, гипер-Ig М синдром. Яркий клинический признак, например атаксия телеангиэктазия. Этиологический фактор, например: синдром золотистого стафилококка; фамилии авторов, которые впервые описали данный синдром, или фамилию больного, на примере которого впервые описали синдром, например: синдром Вискотта-Олдрича, синдром Джоба.

**Классификация первичных ИДС** (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., в 1996 г.)

**I. Недостаточность гуморального звена иммунитета (системы В-лимфоцитов).**

1. Агаммаглобулинемия, болезнь Брутона.
2. Дисгаммаглобулинемия:
  - а) общая, вариабельная гипогаммаглобулинемия;
  - б) селективный дефицит IgA;
  - в) дефицит иммуноглобулинов IGG, IGA, с увеличением синтеза IgM - гипер IgM синдром.
  - г) дефицит подклассов IGG (отсутствие IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 с увеличением уровня IgM, или без

него.

**II. Недостаточность клеточных иммунных реакций (системы Т-лимфоцитов).**

1. Лимфоцитарная дисгенезия (синдром Незелофа, французский тип ИДС).
2. Гипоплазия вилочковой железы и параситовидных желез (синдром Ди Джорджа).

**III. Комбинированные ИДС (тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность - ВКИН).**

1. Ретикулярная дисгенезия.
2. Наследственный алимфоцитоз, лимфоцитоз (Швейцарский тип ИДС).
3. Синдром "голых" лимфоцитов.
4. ИДС с тимомой.
5. Синдром Вискотта-Олдрича.

**IV. Нарушение в системе интерлейкинов и кооперации клеток в иммунном ответе.**

**V. ИДС при наследственных аномалиях обмена.**

1. Недостаточность аденозиндеаминазы.
2. Недостаточность пуриноклеотидфосфорилазы.

**VI. Недостаточность системы комплимента. Недостаточность фагоцитоза.**

1. Нарушение хемотаксиса, миграции и дегрануляции.
  - а) синдром Чедиака-Хигаси;
  - б) гипер IgE – синдром.
2. Нарушение процессов переваривания (киллинга) микробов:
  - а) септический гранулематоз;

б) липохром гистиоциноз;  
в) ферментопатии нейтрофильных гранулоцитов: дефицит миелопероксидазы, Надн-оксидазы, глютатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

3. Дефекты опсонизации и поглощение:

- а) дефекты опсонизации;
- б) дефицит тафтсина;
- в) отсутствие мембранных гликопротеинов LAF-1, Gp 150, 95, Mac-1 и др.

#### **VIII. Патология местного иммунитета.**

**IX. Малые (минорные) или компенсированные аномалии иммунной системы. Транзиторные (переходные) формы ИДС.**

Синдром при первичных ИДС отличается от классического понятия синдрома, как определенного симптомокомплекса. Мы не всегда можем предусмотреть клинические проявления конкретного синдрома. Так, например, селективный дефицит IgA клинически может протекать в форме инфекционного синдрома (локализация – кожа и слизистые оболочки), аллергического, или даже аутоиммунного. В то же время, при адекватной компенсации этого дефекта за счет других факторов местного иммунитета селективный дефицит IgA может клинически себя не обнаружить. Поэтому при выявлении первичного ИДС мы не можем заранее дать прогноз для здоровья и жизни пациента. Ранняя диагностика первичных ИДС дает возможность прогнозировать снижение резистентности к определенному спектру микроорганизмов и с помощью профилактических и лечебных мероприятий предупреждать формирование хронических очагов инфекции, тяжелых генерализованных инфекций и др.

#### **Первичные ИДС – 10 предупреждающих признаков:**

- 1. Частые заболевания отитом (не меньше 6-8 раз в течение одного года).
- 2. Несколько подтвержденных тяжелых синуситов (не менее 4-6 раз в течение года).
- 3. Больше двух подтвержденных пневмоний.
- 4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
- 5. Необходимость в долговременной терапии антибиотиками для уничтожения инфекции (до двух месяцев, или дольше).
- 6. Необходимость во внутривенных антибиотиках для уничтожения инфекции.
- 7. Не меньше двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, сепсис.
- 8. Отставание младенцев в росте и весе.
- 9. Персистирующая молочница или грибковое впечатление кожи в возрасте не больше 1 года.
- 10. Наличие у родственников первичных ИДС, ранних смертей от тяжелых инфекций или одного из вышеуказанных симптомов.

Если у ребенка отмечается больше одного из указанных признаков, то достоверность иммунодефицита высока.

Частота ИДС в популяциях, по данным разных исследователей, неоднозначная, что связано с отсутствием общепринятых программ и ограничениями методических возможностей лабораторий. Эти данные основываются, как правило, не на иммунологических, а на патоморфологических признаках, которые обнаружены у умерших детей. Среди разных форм ИДС чаще (50-75 %) всего отмечаются дефициты антител в 20 % случаев – комбинированная иммунопатологическая недостаточность, в 10 % — клеточного иммунитета, в 18 % — недостаточность фагоцитоза, в 2 % — дефекты системы комплемента. В некоторых первичных ИДС выделяют несколько вариантов.

**Недостаточность гуморального звена** (системы В-лимфоцитов) — это ИДС с подавляющим дефицитом В-звена иммунитета - гуморальных иммунных реакций.

**Агамаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона)** характеризуется значительным снижением содержания Ig в сыворотке крови, отсутствием образования в организме клеток плазматического ряда при полном сохранении реакций клеточного иммунитета. Это наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которым болеют мальчики. Предполагают, что патогенез болезни связан с отсутствием предшественников В-лимфоцитов. Дело в том, что бурсектомия у цыплят является точной моделью этого заболевания. Значительно снижается содержание IGG, IGA и IGM в сыворотке крови, АТ после иммунизации не образуются. Бактериальные инфекции возникают на первом году жизни. В лимфатических узлах обнаруживают типичные изменения, которые характеризуются наличием только Т-зависимой паракортикальной зоны. Клетки плазматического ряда нигде не наблюдаются. У детей первых годов жизни в тимусе происходит несвоевременное явление жирового метаморфоза с накоплением жира в клетках корковой зоны. Обычно дети болеют тяжелыми бактериальными поражениями дыхательного и пищеварительного тракта, гнойными менингитами, сепсисом. Невзирая на интенсивную антибактериальную терапию, прогноз неблагоприятен. Смерть наступает в первые месяцы или первые годы жизни. Часто агамаглобулинемия совмещается с лимфогранулематозом, злокачественной лимфомой, аутоиммунными заболеваниями.

**Дисагамаглобулинемия.** Рядом с гипоагамаглобулинемией, которой свойственен дефицит всех основных классов Ig, случаются формы с селективным дефицитом одного из классов Ig. Они могут быть совмещены с комбинированным дефицитом. Чаще всего это селективный дефицит IgA, на втором месте — дефицит IgM, потом селективный дефицит, секреторного IgA и очень редко – IGG. Гетерогенную группу

составляют нарушения способности В-лимфоцитов трансформироваться в плазмочиты. Ведущими клиническими проявлениями являются хронические бактериальные инфекции дыхательного, пищеварительного путей, поражения кожи. Содержание В-лимфоцитов в периферической крови не изменено, но они могут быть функционально неполноценными. Вместе с этим снижается хелперная активность Т-лимфоцитов.

**Недостаточность клеточных иммунных реакций.** Много наследственных заболеваний (синдромов) проявляются, прежде всего нарушениями Т-звена иммунной системы. Лица с такими нарушениями поражаются вирусными и грибковыми заболеваниями, у них возникают осложнения после прививки БЦЖ., тяжелым является ход герпеса, ветряной оспы. У больных снижено содержание лимфоцитов в периферической крови и тимус-зависимых зонах органов иммунной системы.

**Синдром Незелофа (французский тип ИДС, алимфоцитоз)** — наследственное заболевание, при котором отсутствуют клеточные реакции иммунной защиты. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Проявления болезни отмечаются на первых днях жизни. Синдром проявляется задержкой развития ребенка, затяжными септическими процессами с ячейками в легких, коже. В периферической крови - снижено содержание лимфоцитов, соотношения СВ4+/С08+ не изменяется, значительно подавленная РБТЛ, уровень всех классов поддерживается в пределах нормы, способность к образованию АО не изменяется. При гистологическом исследовании обнаруживают гипотрофию тимуса, в нем очень мало лимфоцитов, в лимфатических узлах почти Т-зависимых зон. Лечение — пересадка костного мозга.

**Гипоплазия вилочковой железы и парашитовидных желез (синдром Ди Джорджа, агенезия тимуса, синдром глоточного кармана)** - врожденный выборочный дефект клеточного иммунитета. Для него характерна агенезия или значительная гипоплазия тимуса и парашитовидных желез, дуги аорты, нарушения формирования структуры лица. Этиология этой патологии не определена. Не исключают, что патогенез связан с действием агента окружающей среды в критический период формирования из III-IV жаберных карманов парашитовидных желез, тимуса, дуги аорты (6-8 недели эмбриогенеза). Клинически отмечают гипокальцемию с нападением тетании. Смерть наступает внезапно, в первые дни или первые два года жизни. Для этого синдрома характерны изъяны структуры лица: гипертиреоз, антимонголоидный разрез глаз, маленький рот, микрогнатия, низко расположены ушные раковины. Наблюдаются также атрезия пищевода, гипотиреоз. В лимфоидной ткани — выразительное опустошение Т-зависимых зон. На месте частиц тимуса - волокнистая соединительная ткань или клетчатка. Инфекционные заболевания чаще вызываются вирусной и бактериальной и грамотрицательной флорой. Дети погибают или от тяжелых инфекционных заболеваний, или от врожденных изъянов.

**Комбинированные ИДС.** Тяжелый комбинированный ИДС (швейцарский тип иммунного дефицита, лимфопеничная агаммаглобулинемия, тимическая алимфоплазия, врожденная гипоплазия тимуса) характеризуется нарушением клеточного и гуморального иммунитета. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Считается, что причиной является дефект лимфоидной стволовой клетки. Клинически проявляется непостоянной лейко- и лимфопенией. Быстро развиваются инфекционные заболевания, которые приводят к смерти на 6-8-ом месяце жизни. В первые дни жизни на коже появляются коревидные сыпи, молочница на слизистой оболочке рта, признаки кандидоза кожи. Дети очень чувствительны к вирусным инфекциям. В крови значительная лимфопения (меньше  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), снижено содержание Т-лимфоцитов, повышение В-лимфоцитов.

У некоторых больных количество Т-лимфоцитов в пределах нормы, но функционально они незрелы. Снижено содержание Ig всех классов. При патологоанатомическом исследовании лимфоидная ткань везде в состоянии выразительной гипоплазии. Тимус состоит из ретикулоэпителия, который препятствует образованию тимических телец, лимфоцитов мало, деления на корковую и мозговую зону нет.

**Иммунодефицитный синдром с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар)** - это дефицит клеточного и частично гуморального иммунитета, который совмещается с прогрессирующей мозжечковой атаксией и околобульбарными телеангиэктазиями. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Он обусловлен дефектом конечного дифференцирования Т-лимфоцитов, связанным с нарушением эпителия тимуса, в частности, с дефектом репарации ДНК. Предполагают, что прогрессивное поражение ЦНС и эндокринной системы зависит от аутоиммунных процессов из-за дефектов тимуса. При иммунологическом исследовании у больных нет ГСТ и проявляется дефект лимфоцитов в РБТ из ФГА и специфическими АГ. В периферической крови - лимфопения и эозинофилия. Атаксия развивается после 4 годов жизни и прогрессирует, телеангиэктазы проявляются на первом году жизни. Наблюдаются поражения кожи, отсталость в физическом развитии, не развиваются вторичные половые признаки. Часто отмечается развитие злокачественных опухолей. При патологоанатомическом исследовании — значительная гипоплазия преимущественно Т-зависимых зон. В тимусе - жировой метаморфоз, что не соответствует возрасту. В мозжечке - атрофия коры, расширения IV желудочка.

**Недостаточность системы комплемента.** Считается, что эта группа патологии - наиболее частые наследственные аномалии белков человека. Система комплемента содержит свыше 20 белков. Случаются наследственные дефекты одного или нескольких компонентов классического (C1-C9) и альтернативного путей (пропердин и др.). В результате мутаций генов не происходит синтез белка, или продуцируется белок, который не имеет активности. Большинство дефектов наследуется кодоминантно (табл.).

Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищев (1996) считают, что недостаточность системы комплемента следует предусматривать в таких клинических ситуациях:

1. Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, анафилактическая пурпура, дерматомиозит, хронический гломерулонефрит), если нет типичных клинических и лабораторных признаков.

2. Рецидивирующие пиогенные инфекции, которые могут возникать при дефиците разных факторов классического и альтернативного путей активации комплемента. Клинические проявления похожи с ИДС, но не имеют соответствующего лабораторного подтверждения.

Рецидивирующие менингококку и гонококковые инфекции (менингиты, артриты), связаны с дефектами конечных компонентов системы комплемента.

#### Наследственные дефекты системы комплемента

(J. R. Firehand, R. P. Johnston, 1998)

Недостаточность компонентов	Типы наследование	Заболевание	Инфекции
Clq	Не определено	Системная красная волчанка, васкулит, мембранопролиферативный гломерулонефрит	Рецидивирующие бактериальные, грибковые; дерматит, менингит
Clq -ингибитор	Доминантный (Д)	Ангионевротический отек	
Clс		Системная красная волчанка	
C2	Автосомно-кодминантный (АКД)	Системная красная волчанка, хронический гломерулонефрит, болезнь Шлейна-Геноха, дерматомиозит, тромбоцитопеническая пурпура	Септицемия (чаще пневмококк), менингит, пневмония
C3		Мембранопролиферативный гломерулонефрит, системная красная волчанка, васкулит	Тяжелые генерализованные бактериальные
C4		Системная красная волчанка, болезнь Шенлейна-Геноха, синдром Сьергена	Бактериемия, менингит
C5		Системная красная волчанка	Диссеминированные гонококки, пневмо-кокковые; пиодермия, менингит
C6		Системная красная волчанка, мембранопролиферативный гломерулонефрит, синдром Сьергена	
C7		Системная красная волчанка, склеродермия, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит	Диссеминированные гонококки, пневмо-кокковые; пиодермия, менингит
C8	Системная красная волчанка	Системная красная волчанка	
C9			Склонность к менингококковому менингиту. Рецидивирующий синусит, бронхит, бронхоэктазии. Склонность к менингококковому менингиту
Фактор D			
Пропердин			
C3L-рецептор	АКД	Системная красная волчанка	

Для первичных ИДС наиболее характерным является инфекционный синдром. При этом наиболее типичной локализацией патологических очагов является бронхо-легочная система, лорорганы, ЖКТ, кожа, которые связаны с повышенной антигенной нагрузкой на них. Кроме того, возможно соединение инфекционного синдрома с аллергическим, аутоиммунным; инфекционного синдрома с лимфопролиферативным /онкологическим. Так, например возрастспецифический уровень смертности от опухолей в группах первичных ИДА превышает в 10-200 раз ожидаемый показатель для общей популяции. Наибольшее количество опухолей наблюдается у пациентов из атаксителеангиэктазией и синдромом Вискотта-Олдрича. При этом типе опухолей у пациентов с первичными ИДА отличается от опухолей,

которые наблюдаются в популяции. Это, как правило, лимфопролиiferативные злокачественные опухоли. Некоторые из них имеют достоверные признаки клональной пролиферации, которые ассоциируются с инфекцией вирусом Эпштейн-барр. При тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) регистрируется 50-кратное увеличение частоты злокачественных опухолей ЖКТ и увеличение приблизительно в 300 раз частоты лимфом у женщин. На сегодня описано значительное число аутоиммунных заболеваний ассоциируемых с ИДА. Среди них пернициозная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеничная пурпура, СЧВ, тиреоидит, синдром Шегрена, хронический активный гепатит, миастения гравис.

Прогноз при первичном ИДА определяется совокупностью данных, при этом одним из важных моментов есть ранняя диагностика. Диагноз первичного ИДС можно установить только при специальном обследовании, с использованием иммунологических, генетических и молекулярных методов анализа. Для этого необходимы консультации и обследования у клинического иммунолога.

**Материалы для самоконтроля:**

**А. Задания для самоконтроля:**

**1. Физиологические перекресты формулы крови у детей происходят:**

1. в конце первого месяца от роду
2. на первой неделе от роду
3. от 8 до 10 лет
4. от 3 до 4 лет

**2. К центральным органам иммунной системы человека относятся:**

1. Селезенка
2. Лимфатические узлы
3. Костный мозг
4. Миндалины
5. Ничего из перечисленного

**3. Какие утверждения относительно тимуса являются неправильными:**

1. Наибольшая активность наблюдается в детском возрасте
2. Является центральным органом для Т-лимфоцитов
3. Является основным местом синтеза антител
4. В тимусе происходит антигензависимое развитие лимфоцитов

**4. Для В-лимфоцитов НЕ свойственно:**

1. Способность к распознаванию антиген
2. Способность к фагоцитозу
3. Клеточная цитотоксичность
4. Автономное функционирование

**5. Какие утверждения относительно костного мозга являются неправильными:**

1. Является местом антигензависимой активации лимфоцитов
2. Является центральным органом для В-лимфоцитов
3. Наибольшая активность наблюдается в детском возрасте
4. Сочетает в себе признаки центрального и периферического органа иммунной системы

**6. Агаммоглобулинемия швейцарского типа обусловлена:**

- а) дефицитом системы комплемента;
- б) Т-клеточным дефицитом;
- в) В-клеточным дефицитом;
- г) дефицитом стволовых клеток.

**7. Основные этиологические проявления гуморального иммунодефицита:**

- а) Внутриклеточный патоген
- б) Простейшие
- с) Внеклеточные бактерии
- д) Грибковая генерализованная флора

**8.** Девочка в 1 г. 3 мес. находится в стационаре для выяснения причины периодических приступов клонико-тонических судорог и частых ОРВИ. Родилась в надлежащий срок. Проведенное лечение витамином D. В роддоме была проведена вакцинация, БЦЖ - кожного знака нет. Вакцинация кори сопровождалась энцефалитической реакцией. **Какой наиболее достоверный диагноз?**

- А** Спазмофилия



- В** Гипопаратиреоз
- С** Менингоэнцефалит
- Д** Аплазия вилочковой железы (синдром Ди-Джордже)
- Е** Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (болезнь Брутона)

**9.** Ребенок родился на 8-ом месяце беременности. У нее установлено: микроцефалию, катаракту, изъяз сердца. Иметь ребенка на 2-ом месяце беременности болела: был непродолжительный подъем температуры до 37,5С, увеличение лимфатических узлов мелкопятневая сыпь на лице, туловище и конечностях, который прошел без остаточных явлений. Какой наиболее вероятный предыдущий диагноз у ребенка и матери?

- А** Краснуха
- В** Цитомегаловирусная инфекция
- С** Герпетическая инфекция
- Д** Хламидийная инфекция
- Е** Токсоплазмоз

**10.** Ребенок 1,5 годы родился массой тела 3100, длиной 51 см. Кормилась грудью. После введения прикорма (овсяная каша) перестала добавлять в массу, появились опорожнения с неприятным запахом в большом количестве. Объективно: явления гипотрофии II ст., бледность кожи, большой живот. Какой наиболее достоверный диагноз?

- А** Кишечная инфекция
- В** Простая диспепсия
- С** Муковисцидоз
- Д** Целиакия
- Е** Глистная инвазия

**11.** Однолетний мальчик был госпитализирован по поводу пневмококковой пневмонии. В анамнезе у ребенка многочисленные случаи бактериальных инфекций. Четыре месяца тому назад переболел корью. При обследовании лимфоидная ткань недоразвитая. Основные классы иммуноглобулинов (IgM и IgA) - отсутствуют, обнаружено незначительное количество IgG, однако фагоцитарная способность лейкоцитов не нарушена. Какой правильный диагноз можно поставить?

- А** Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия
- В** синдром Вискота-Олдрича
- С** селективный дефицит иммуноглобулина
- Д** синдром Незелофа
- Е** Гипогаммаглобулинемия Брутона

**12.** У шестимесячного мальчика в анамнезе частые разнообразные инфекции. Сначала перенес кандидоз, потом заболел менингитом, вызванным гемофильной палочкой, а впоследствии развилась пневмоцистная пневмония. Беря все это к сведению, о каком иммунодефиците можно думать?

- А.** Несостоятельность В-клеток дифференцироваться в плазмоциты
- В.** Неспособность СВ8 клеток дифференцироваться в тимусе
- С.** Неспособность стволовых клеток дифференцироваться в предшественники В- и Т-клеток
- Д.** Неспособность нейтрофилов синтезировать ферменты кислородного взрыва.

**Задача** Больной М., 4 годов. Часто болеет острыми респираторными заболеваниями, которые заканчиваются, как правило, гнойным бронхитом, отитом. Дважды болел пневмонией (в 2 года 6 месяцев и в 3 года 8 месяцев). Из анамнеза: до 6 месяцев не болел. Впервые имел ОРВИ в 6 месячном возрасте. В 1 год пошел в детсадик, после чего каждые 2 месяца имеет ОРВИ, а в сроки - бронхит (с бронхоспазмами).

Иммунограмма: Л 6,4x10<sup>9</sup>/л; Б 1%; Э 8%; П/я 10%; С/я 50%; Лим 26%; Мон 5%; Тл 60%; Вл 11%; Тх 42%; Тс 18%; Тх/Тс 2,3. Общий анализ мокроты : серая, гнойная, лейкоциты на все поле зрения.

**Вопрос:** С чем связанная болезнь ребенка? Какие дополнительные иммунологические обследования необходимо провести?

**Ответ:** у мальчика признака иммунодефицита, преимущественно по гуморальному типу. С целью уточнения диагноза необходимо продолжить иммунологическое обследование с обязательным определением уровня иммуноглобулинов, показателей фагоцитоза и CD маркеров.

Ответы на тесты. 1 -2; 2 - 3; 3 -3; 4 -2; 5 -1; 6 - ; 7 -С; 8 -Д; 9 -А; 10 -Д; 11 -Е; 12 -Е. 13 - С.

## **Б. Контроль конечного уровня знаний**

1. Синдром Ди Джордже характеризуется:

- а) гипоплазией В-зависимых зон лимфоузлов;
- б) пороками развития второго и четвертого жаберных карманов;
- в) гипоплазией, аплазией тимусу;
- г) отсутствием изогемагглютининов.

2. К патологическим симптомам болезни Луи-Бара относятся
  - а) дефицит В-лимфоцитов и очень низкие уровни иммуноглобулинов;
  - б) экзема и тромбоцитопения;
  - в) атаксия и телеангиэктазия.
3. Типичным проявлением синдрома Вискота-Олдрича является:
  - а) экзема и тромбоцитопения;
  - б) атаксия и телеангиэктазия.
- В. крупозные пневмонии
4. Нарушение хемотаксиса нейтрофилов типично для:
  - а) синдрому Незелофа;
  - б) синдрому Ди Джордже;
  - в) болезни Джобса;
  - г) синдрому Вискота-Олдрича.
5. Для которого из следующих состояний первичной иммунологической недостаточности характерна чрезвычайно высокая частота синдрома системной красной волчанки?
  - а) чаще связана с дефицитом компонентов комплемента C1, C4 или C2;
  - б) наследственная недостаточность ингибитора C1;
  - в) синдром Незелофа;
  - г) болезнь Чаика-Хигаси.
6. Какая фрагмент иммунной системы в первую очередь страдает менингококковых инфекций?
  - а) недостаточностью расположенных на поверхности эритроцитов регуляторных молекул, которые противодействуют литическому эффекту комплемента;
  - б) сниженным содержанием пропердина;
  - в) наследственной недостаточности C2-C5 фрагментов комплемента;
  - г) недостаточностью C3-конвертазы.
7. Какой из перечисленных вариантов патологических изменений наиболее характерен для детской X-связанной агамаглобулинии?
  - а) дефицит Т-лимфоцитов;
  - б) исчезновение лимфоцитов из биламеллярной зоны лимфатических узлов;
  - в) очень низкие уровни иммуноглобулинов при нормальной функции Т-лимфоцитов.
8. Какое звено иммунитета в первую очередь страдает при бактериальных (внеклеточных) инфекциях, интоксикациях?
  1. Натуральные киллеры
  2. Макрофаги, моноциты
  3. Компоненты комплемента
  4. В-лимфоциты
9. Ребенок 8 мес. поступила в стационар с генерализуемой грибковой инфекцией. На сквознике 2мес. - рецидивирующими гнойными инфекциями. Результаты осмотра: селезенка и лимфоузлы не пальпируются; вилочковая железа по данным рентгенограммы не найдена; гемограмма: нейтроф. 95%;
  - а) хронический гранулематоз;
  - б) X-связанная агамаглобулинемия;
  - в) множественная миелома
  - г) тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние.
10. При гистологическом исследовании лимфатического узла ребенка, который длительно страдал рецидивирующими бактериальными инфекциями, обнаружено отсутствие первичных и вторичных фолликулярных структур. Подобная находка может свидетельствовать о:
  - а) болезни Ходжкина;
  - б) врожденную гипогаммаглобулинемию;
  - в) синдром Ди Джордже;
  - г) синдром Незелофа.
11. При аутопсии ребенка (погиб во время эпидемии кори) обнаружено недоразвитие паращитовидных желез, щитовидной железы, отсутствие вилочковой железы. При патологическом исследовании лимфатического узла обнаружено отсутствие лимфоцитов в паракортикальной зоне.
  - а) болезнь Брутона;
  - б) синдром Ди Джордже;
  - в) болезнь Ходжкина;
  - г) болезнь Чедиака-Хигаси.
12. Беременная Р., 26 лет, поступила к роддому в мощном периоде. Данная беременность вторая, первая закончилась преждевременным родами мертвого плода. Через 30 минут от начала потуг родилась

живая девочка массой 3600 г, крик появился сразу, кожа бледная, немного желтушная, определяется увеличение печенки и селезенки. Помет отслоился и выделился через 15 минут, масса плаценты - 800 г. У матери - резус-отрицательный тип крови 0(1) группы, у ребенка - 0(1) группа, резус-положительный. В крови ребенка билирубин складывает 64 мкмоль/л, гемоглобин 160 г/л. Какой из диагнозов наиболее вероятный?

- A** Родильная опухоль
- B** Внутрочерепная родильная травма новорожденного
- C** Асфиксия новорожденной тяжелой степени
- D** Гемолитическая болезнь новорожденного, желтушно-анемическая форма
- E** Внутритробное инфицирование

13. Мальчик родился в асфиксии на 40 неделе 6-й патологической беременности (имела место угроза срыва, гестоз I типа II-половины), от 3-х родов. Матери 40 лет. Состояние ребенка тяжелое, вес 2 кг, имеют место признаки незрелости, симптом гидроцефалии. Кожа бледная, желтая, акроцианоз. Тона сердца глухие, грубый систолический шум во всех точках аускультации. Живот увеличен, печенка +3 см. Моча насыщена, кал светлый. Окулистом обнаружен хориоретинит. Ваш предыдущий диагноз?

- A** Врожденный порок сердца
- B** Гемолитическая болезнь новорожденных
- C** Сепсис
- D** Урожден токсоплазмоз
- E** Урожденный гепатит

14. Ребенку 1 год. После введения прикорма на протяжении последних месяцев отмечается потеря аппетита, пронос с выделением большого количества кала, иногда рвота, температура тела нормальная. Масса тела 7 кг, очень бледная, отеки на ногах, живот очень увеличен в объеме. В копрограмме много жирных кислот и мыла, назначена аглютеновая диета. Что исключается из питания этой диеты?

- A** Белок животный
- B** Молоко и молочные продукты
- C** Фрукты
- D** Злаку - пшеница, овес
- E** Легкоусвояемые углеводы.

**Ответы на тесты** 1 -в; 2 -в; 3 -1; 4 -1; 5 -я; 6 -в; 7 -С; 8 -4; 9 -г; 10 -б; 11 -б; 12 -Д; 13 -Д; 14 - Д.

#### **Б. Задачи для самоконтроля:**

**Задача.** Больной М., 8 месяцев. Находится в пульмонологическом отделении с диагнозом: двусторонняя пневмония. В 7-м месячном возрасте заболел на отит, который очень плохо поддавался лечению, и без достижения ремиссии процесса началась пневмония. Анамнез: ребенок от 2-й беременности, родился с весом 3,8 кг, к 6-м месячному возрасту рос и развивался хорошо, перенес острую вирусную инфекцию в 4-х месячном возрасте. Семейный анамнез: старшая сестра, 4 года здоровая. По материнской линии есть случай смерти мальчика в раннем детском возрасте (у двоюродной сестры матери) от сепсиса. Данные дополнительных обследований: Заг. анализ крови: Эр 4,5х10<sup>12</sup>/л; Нв 135; КР 0,97; Л 6,8х10<sup>9</sup>/л; Б 1%; Е 3%; Ю 1%; П/я 13%; С/я 13%; Лим 28%; Мон 11%; Тл 63%; Вл 8%; Тх 40%; Тс 13%; СОЭ 24; Ig G 1 г/л; Ig A, М не определяются.

**Вопрос:** Диагноз? Тактика лечения?

**Ответ.** Синдром Брутона. Основа лечения - дозированное введение препаратов иммуноглобулинов

#### **Рекомендованная литература:**

##### **Основная:**

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. - Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.

2. Бажора Ю.И. Клиническая иммунология. - Одесса: Одесский государственный медицинский университет, 2000. - 384 с.

##### **Дополнительная:**

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. - 325 с.

2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология в клинической практике. - М.: ЦПИ «ИЭМК», 1996. - 354 с.

3. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 416 с.

<http://www.fda.gov>.  
<http://www.medicaldaily.com/immune-system>  
<http://www.who.int/mediacentre>  
<http://www.medicalnewstoday.com>  
<http://www.sciencedaily.com>

**Методическую разработку составила**

**к. мед.н., ас. Н.В. Ляховская**