



Подходы к диагностике иммунодефицитных состояний

Пушкинские горы, 2010

Калинина Наталья Михайловна,
д.м.н., профессор

Что заставляет нас заподозрить наличие иммунодефицита?

- Рецидивирующие инфекции
- Длительный субфебрилитет
- Состояние постоянной усталости, снижение работоспособности.
- Персистирующая лимфаденопатия
- Отсутствие ответа на проводимую антибактериальную терапию



ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННОГО РЕБЕНКА

- Недоношенность и морфофункциональная незрелость
- Задержка внутриутробного развития
- Эмбрио- фетопатии
- Внутриутробная инфекция
- Гипоксия во время беременности и в родах
- Токсические воздействия во время беременности (алкоголь, наркотики, лекарственные препараты, ксенобиотики)
- Атопические, аутоиммунные заболевания у матери

1 критический период- период новорожденности (первые 4 недели)

Лимфоцитоз с 5 суток

Количество клеток не сопровождается адекватной функцией

3. **Гуморальная защита за счет материнских антител**
4. **Низкая чувствительность к действию цитокинов- снижена экспрессия рецепторов к цитокинам**
5. **Слабая противовирусная защита**
6. **Снижена экспрессия костимуляторных молекул (CD40-CD40L , CD28-CD28L)**
7. **Недостаточные реакции активации комплемента**
8. **Неадекватный фагоцитоз- снижена бактерицидность фагоцитов и продукция свободных форм кислорода**



2-й критический период – 3-6 месяцев жизни

1. **Начинается катаболизм материнских антител**
2. **Собственная продукция антител осуществляется за счет IgM. Плохо формируются клетки памяти**
3. **Доминирует T_H2 ответ**
4. **sIgA появляется в назальных секретах, в слюне с 3 месяцев, но его концентрация ниже чем у взрослых в 4-5 раз**

3-й критический период – 2

ГОД ЖИЗНИ

1. Расширяются контакты с внешним миром
2. К концу 1 года жизни-IgG =0,5-0,6 ;IgA-0,3 от средних значений взрослых
к концу 2 года жизни- IgM, IgG=0,8;IgA-0,4 от средних значений взрослых.
Доминирует IgM ответ.
3. **Иногда поздний иммунологический старт-транзиторная гипогаммаглобулинемия**
4. Противовирусная защита по-прежнему страдает- частые ОРВИ(резко снижена продукция интерферона альфа после любой вирусной инфекции)

4-й переходный период-6-7 год жизни



1. Вновь «перекрест» и лимфоцитоз
2. Повышается частота патологии иммунитета
3. Частые паразитарные инфекции, повышается чувствительность к туберкулезу



5-й переходный период- подростковый возраст

1. Пубертатный скачок роста
2. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного ответа и доминированию гуморального, менее эффективного
3. Нарастает воздействие экзогенных факторов
4. Остается чувствительность к микобактериям туберкулеза
5. Новая волна нарастания транзиторных вторичных иммунодефицитных состояний

Вклад нарушений питания в формирование вторичных иммунодефицитных состояний (белково-энергетическая недостаточность)

- способствует анергии иммунной системы
- На 1-2 году жизни способствует гипогаммаглобулинемии, снижению продукции интерферонов, недостаточности фагоцитоза и как следствие- инфекционному синдрому



Вклад нарушений питания в формирование вторичных иммунодефицитных состояний (Углеводы)

- Гипергликемия ведет к нарушению фагоцитоза
- Гипогликемия- к учащению инфекционно-воспалительных заболеваний

Вклад нарушений питания в формирование вторичных иммунодефицитных состояний

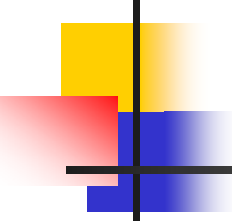
(Жиры)

- Некоторые полиненасыщенные жирные кислоты подавляют пролиферацию лимфоцитов в ответ на антиген(линолевая)
- Дефицит полиненасыщенных жирных кислот приводит к медленному заживлению ран, поддержанию дерматитов (линоленовая. Арахидоновая)
- Дефицит фосфолипидов приводит к иммунодефицитным состояниям.

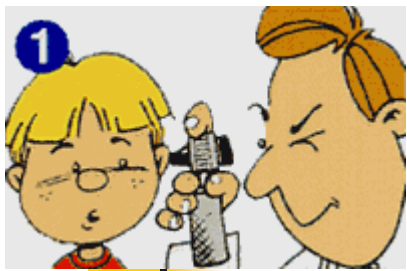
Вклад нарушений питания в формирование вторичных иммунодефицитных состояний (Витамины)

- При недостаточности потребления пиридоксин, пантотеновой кислоты, рибофлавина, тиамин, витамина А, Никотиновой кислоты снижается синтез антител
- Недостаточность потребления тиамин (В1) – снижается хемотаксис нейтрофилов
- Дефицит рибофлавина (В12) и пиридоксина (В6) вызывает лимфопению, снижение продукции антител
- Гипо- и гипервитаминоз D- приводит к снижению иммунологической реактивности.
- Дефицит фолиевой кислоты- к нарушению фагоцитоза, бактерицидности фагоцитов
- Недостаток потребления витамина Е и аскорбиновой кислоты, витамина А, каротинов- нарушается функция фагоцитов, ухудшается дифференцировка и пролиферация Т-клеток

Вклад нарушений питания в формирование вторичных иммунодефицитных состояний (микроэлементы)



- **Дефицит цинка- недостаточная продукция тимических гормонов, снижение функциональной способности Т-клеток**
- **Дефицит меди- нарушение гуморального ответа**
- **Дефицит железа- инфекционные вирусные (ОРВИ) и бактериальные инфекции (фурункулез рецидивирующий и другие гнойные заболевания кожи)**
- **Дефицит селена- снижение защиты от окислительного стресса ,снижение активации Т-лимфоцитов и нарушение фагоцитоза**



1

8 или > новых случаев
воспаления среднего уха в
течение 1 года



2

2 или > случая тяжелой
инфекции пазух в течение 1
года



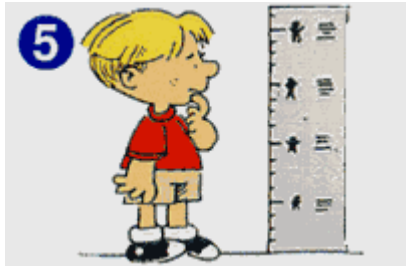
3

Применение антибиотиков в
течение 2 или > месяцев не дает
значимого эффекта



4

2 или > случаев пневмонии в
течение 1 года



5

Недостаточная прибавка веса
или задержка роста

Когда следует
предположить
первичный
иммунодефицит?



Когда следует предположить первичный иммунодефицит?

Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов

6



Наличие кандидомикоза рта или кожи в течение 1 мес. у ребенка возрастом > 1 г.

7



Внутривенное введение антибиотиков для лечения инфекции

8



2 или > случая глубоких инфекций в анамнезе

9



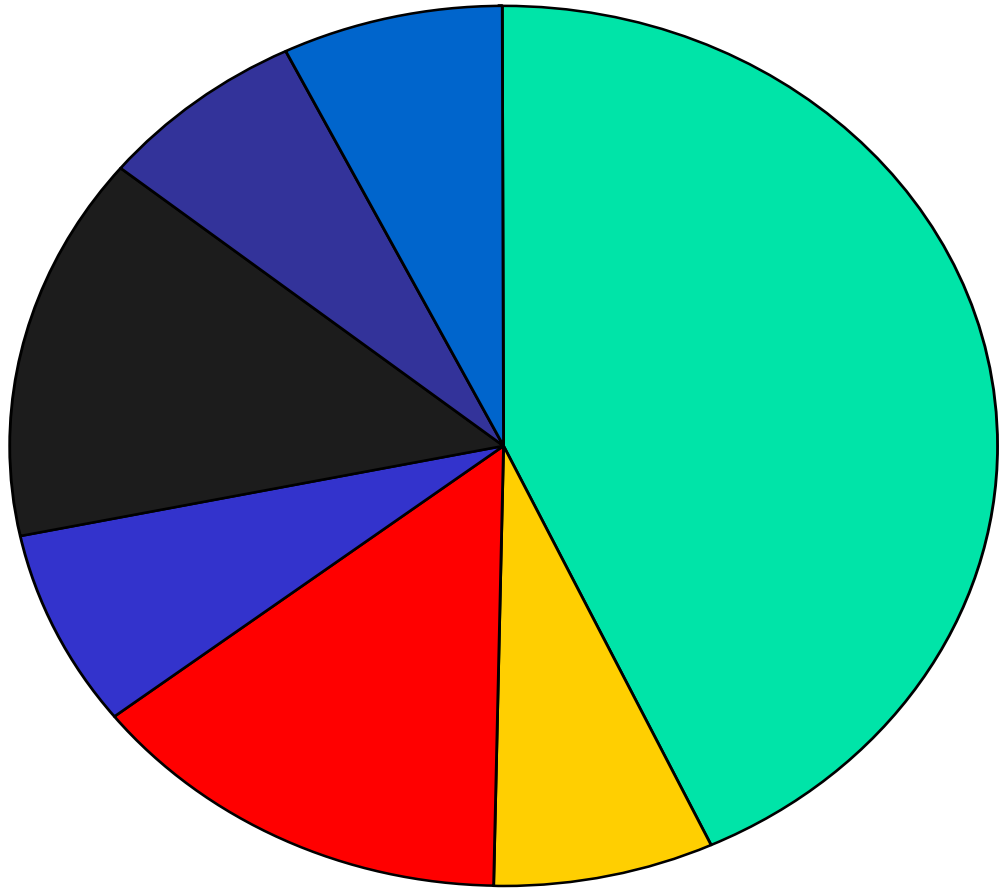
Семейная предрасположенность к первичному иммунодефициту

10



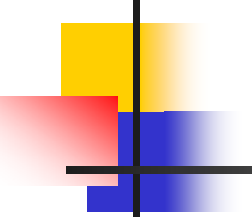
<http://www.jmfworld.com/>

Соотношение пациентов с ПИД, находящихся под наблюдением специалистов отдела клинической иммунологии ВЦЭРМ



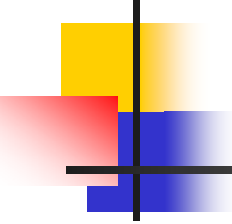
43

- гипо-агаммаглобулинемия
- Гранулематозная болезнь
- дефицит IgA
- атаксия
- ОВИ
- Гуда
- НК дефицит



Наиболее распространенные ПИД с преимущественными нарушениями в В-клеточном звене

- Х-сцепленная агаммаглобулинемия (1 на 10000)
- Общий переменный иммунодефицит (1 на 25000-66000)
- Селективный IgA иммунодефицит (1 на 500)
- Дефицит с нарушениями в субклассах иммуноглобулинов
- Специфический дефицит антител с нормальными иммуноглобулинами – неспособность отвечать на полисахаридные антигены (Т-независимые) и вероятно на некоторые белковые антигены (Hbs-антиген)



Более редкие синдромы дефицита продукции антител (oxford handbook of clinical immunology and allergy, 2006)

- Х-сцепленный гипер-IgM синдром (HIGM-1)
- Аутосомный гипер-IgM синдром (HIGM 2-4)
- Х-сцепленная гипогаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста
- Секлективный IgM синдром
- Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром
- Гипер-IgE синдром
- Селективный IgE дефицит
- Синдром Гуда
- CD19 иммунодефицит и другие



Оценка функции В-клеток

- Определение иммуноглобулинов в сыворотке крови (не менее 3 раз)
- Субклассы иммуноглобулинов
- Определение IgE
- Наличие антител к вирусам и бактериям в сыворотке крови
- Ответ на вакцинацию
- Число В-лимфоцитов
- Оценка В-клеток памяти (CD27+/IgD-/IgM-)
- Продукция антител *in vitro* в ответ на PWM и антиген

Нормы содержания основных классов Ig в сыворотке здоровых лиц в зависимости от возраста (г/л).

Возраст	A	G	M
Месяц			
1	0,05-0,18	4,3-11,3	0,2-0,8
2	0,07-0,43	3,0-8,0	0,26-1,05
3	0,10-0,57	2,5-6,7	0,23-1,3
4	0,12-0,64	2,4-6,5	0,33-1,35
5	0,13-0,71	2,6-6,9	0,35-1,45
6	0,13-0,75	2,8-7,5	0,37-1,53
7	0,14-0,8	3,0-8,0	0,4-1,57
8	0,15-0,87	3,2-8,5	0,41-1,63
9	0,16-0,92	3,5-9,3	0,43-1,68
10	0,17-1,0	3,8-10,0	0,44-1,72
11	0,18-1,05	4,0-10,7	0,45-1,78

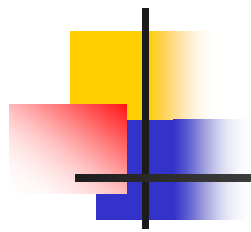
Нормы содержания основных классов Ig в сыворотке здоровых лиц в зависимости от возраста (г/л)

Возраст	A	G	M
Годы			
1	0,19-1,1	4,5-11,5	0,46-1,8
2	0,28-1,44	5,3-13,5	0,58-2,2
3	0,32-1,85	5,8-14,5	0,62-2,3
4	0,40-2,24	6,0-15,5	0,63-2,4
5	0,44-2,6	6,5-16,2	0,63-2,4
6	0,48-2,85	6,7-17,0	0,63-2,4
7	0,52-3,1	6,9-17,2	0,63-2,4
8	0,56-3,3	7,0-17,5	0,63-2,42
9	0,6-3,5	7,2-18,0	0,63-2,42
10	0,65-3,7		0,63-2,42
11	0,7-4,0		0,63-2,42
12-15	0,8-4,7	5,4-16,1	0,7-2,6
>15	0,9-4,5	8,0-18,0	M 0,6-2,5 Ж 0,7-2,8

Субклассы

иммуноглобулина G (g/l)

- IgG1 2,2-10,8
- IgG2 0,5-8,0
- IgG3 0,05-0,9
- IgG4 0,0-2,4



Спасибо за внимание !