**Реферат**

**Иммунодефициты**

**Введение**

В иммунной системе, как и в любой другой системе организма, возможны различные поломки, в результате которых она начинает функционировать неправильно, в результате чего иммунитет снижается, и развивается иммунная недостаточность (иммунодефицит).

Иммунодефицит - это нарушение структуры и функции какого-либо звена целостной иммунной системы, потеря организмом способности сопротивляться любым инфекциям и восстанавливать нарушения своих органов. Кроме того, при иммунодефиците замедляется или вообще останавливается процесс обновления организма.

При иммунодефиците человек становится беззащитным не только перед обычными инфекциями, как грипп или дизентерия, но также перед бактериями и вирусами, которые ранее не могли вызвать заболевания, так как иммунная система не позволяла им размножаться в большом количестве. Один из примеров - пневмоциста карини-бактерия, живущая в легких практически каждого человека. При здоровой иммунной системе она не причиняет человеку никакого вреда, но при иммунодефиците может вызвать серьезное поражение легких - пневмоцистную пневмонию.

Кроме того, иммунодефицит приводит к обострению тех хронических заболеваний, которые были у человека, но не имели ярко выраженных симптомов и, может быть, никогда бы не привели к серьезным проблемам со здоровьем.

Иммунодефицит - врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, проявляющийся резким снижением количества отдельных популяций иммунокомпетентных клеток или нарушением синтеза иммуноглобулинов.

Повреждение или недостаточность функции одного или нескольких звеньев в иммунной системе приводит к нарушению иммунного ответа, к той форме иммунопатологии, которая получила название иммунодефициты.

Все иммунодефициты делятся на две большие группы:

первичные (врожденный, генетически обусловленные) и

вторичные (приобретенные, возникают при воздействии на СИ неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов).

**1. Первичные иммунодефициты**

иммунодефицит фагоцит вирусный гранулоцит

Наследственные или приобретённые во внутриутробном периоде иммунодефицитные состояния. Часто связаны с отсутствием или снижением активности генов, контролирующих созревание иммунокомпетентных клеток, их рецепторов, цитокинов, ферментов. Они могут быть клеточными, когда не созревают клетки СИ, субклеточными - молекулярными, и субмолекулярными в случае замены или отсутствия отдельных аминокислот в пептидах. Обычно они проявляются или сразу после рождения, или в течение первых двух лет жизни (врождённые иммунодефициты). Однако менее выраженные генетические дефекты иммунного ответа могут проявляться позже, например, на втором-третьем десятилетии жизни (например, общая вариабельная иммунная недостаточность). Наследственные формы первичных иммунодефицитов, как правило, характеризуются аутосомно-рецессивным или рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой типом наследования.

По локализации различают:

недостаточность В-клеточного звена иммунитета;

недостаточность Т-клеточного звена иммунитета;

недостаточность функций фагоцитов;

недостаточность системы комплемента;

комбинированные ИД, включающие недостаточность нескольких звеньев СИ и стволовых клеток.

**Комбинированные иммунодефициты**

Первичные комбинированные иммунодефицитные состояния подразделяют на три группы: (1) тяжёлые комбинированные иммунодефициты, (2) комбинированные иммунодефициты с умеренновыраженным дефектом иммунного ответа и (3) минорные иммунодефицитные состояния.

. Тяжелый комбинированный ИД (ТКИД). При этом состоянии страдает дифференцировка различных клеток, включая стволовые. Ребёнок погибает в первые месяцы или в первые годы жизни (такие дети редко живут более 1-2 лет). Единственная возможность терапии этих заболеваний - трансплантация костного мозга. Существует несколько вариантов ТКИД.

· Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией.

Механизм: нарушена дифференцировка и пролиферация гемопоэтической стволовой клетки в лимфоидную и миелоидную стволовую клетку. Наблюдается агранулоцитоз, отсутствие лимфоцитов. Дети погибают от септического процесса.

· Тяжелый иммунодефицит с пониженным или нормальным количеством В-клеток.

Механизм: дефект гена, ответственного за общую гамма-цепь цитокиновых рецепторов (ИЛ 2, 4, 7) или гена протеинкиназы Jak 3.

К этой группе относится синдром Вискотта-Олдрича.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой. Тип наследования - рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой. Инфекционные процессы при этом заболевании развиваются, как правило, в конце первого года жизни. В ранние сроки болезни органы иммунной системы не изменены, однако по мере её прогрессирования из тимуса и лимфоузлов корней лёгких начинают исчезать лимфоциты. Наиболее выраженные изменения происходят в Т-системе иммунитета. Гуморальный ответ страдает меньше - снижается продукция IgM. Высокое содержание IgA и IgE.

. Комбинированные иммунодефициты с умеренновыраженным дефектом иммунного ответа

К комбинированным иммунодефицитам с умеренновыраженным дефектом иммунитета (при этих заболеваниях больные живут несколько десятилетий) относятся следующие синдромы:

ь Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар)

ь Наследственная недостаточность цинка

ь Синдром Мак-Кьюсика (метафизарная хондродисплазия, «гипоплазия хрящей и волос»).

**Атаксия-телеангиэктазия Луи-Бар** - наследственное заболевание, при котором, как правило, тяжёлого иммунодефицита не возникает, поэтому больные в среднем живут до 30-40 лет. Наиболее постоянный признак - низкий уровень или отсутствие IgA - встречается примерно у 70% больных. Механизм: мутации, инверсии и транслокации в 7 и 14 хромосомах, перестройка гена Т-рецептора и другие изменения.

При **наследственном цинк-зависимом иммунодефиците** не происходит всасывания в тонкой кишке ионов цинка из-за дефекта специфического транспортного белка. Помимо комбинированного иммунодефицита развивается энтеропатический акродерматит с тяжёлым поражением кожи, алопецией, желудочно-кишечными расстройствами и неврологическими нарушениями, гипоплазией тимуса и плазматизацией ткани лимфоузлов. При дефиците цинка из органов иммунной системы страдает прежде всего тимус.

Для **метафизарной хондродисплазии Мак-Кьюсика** («гипоплазии хрящей и волос») характерны короткие конечности вследствие нарушения роста и созревания хрящевой ткани, тонкие скудные, лишённые пигмента волосы и умеренно выраженный (редко тяжёлый) комбинированный иммунодефицит. Особо тяжело протекает у этих больных ветряная оспа, хотя к другим вирусным инфекциям они относительно устойчивы. У части больных развивается гипопластическая анемия.

. Минорные иммунодефицитные состояния.

Основным заболеванием в этой группе является общая вариабельная иммунная недостаточность.

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) - иммунодефицит, при котором снижена продукция плазматическими клетками иммуноглобулинов различных классов, а также активность Т-звена иммунитета. Заболевание имеет наследственный характер, но проявляется через некоторое время после рождения, иногда на втором-третьем десятилетии жизни. Клинически ОВИН сопровождается хроническими и частыми острыми воспалительными процессами в ЛОР-органах и дыхательных путях.

**Т-клеточные иммунодефициты**

При этих состояниях происходит преимущественное поражение Т-звена СИ.

**Гипоплазия тимуса - синдром Ди-Джорджи.**

Считается, что это заболевание не является наследственным, оно возникает в результате приобретённого нарушения органогенеза в области III-V жаберных дуг (глоточных карманов) на 6-8 неделе беременности. Поэтому, кроме порока тимуса, отмечаются дефекты околощитовидных желёз, сердца и крупных сосудов.

Нарушения, затрагивающие Т-лимфоциты, могут быть как очень глубокими, так и едва заметными. В любом случае функция Т-клеток с возрастом восстанавливается и к 5 годам, если ребёнок остаётся жив, не удаётся обнаружить их недостаточности. Антиген-независимый этап созревания Т-клеток при этом происходит вне тимуса - в многослойных плоских эпителиях, прежде всего в эпидермисе. Одним из эффективных способов лечения синдрома Ди-Джорджи является трансплантация эмбриональной ткани тимуса.

**Синдром Незелофа**

Характеризуется гипоплазией тимуса, нарушением нормального созревания Т-лимфоцитов, их дефицитом в Т-зависимых зонах СИ. Резко угнетены функции Т-клеток, общее количество лимфоцитов уменьшено, синтез иммуноглобулинов нормален или снижен, антителообразование угнетено.

**Недостаточность аденозиндезаминазы (АДА)**

Механизм: генетический дефект в локусе 20-ой хромосомы 20.q12 - 13.11, наследуется по рецессивному типу; имеется «молчащий» аллель локуса АДА; дефицит ее в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению деоксиаденозина, токсично действующего на Т-лимфоциты. Уже в первые недели жизни отмечается лимфоцитопения; недостаточность Т-лимфоцитов, проявляется сразу после рождения ребенка, сочетается с аномалиями скелета (деформация, окостенение), выявляются признаки инволюции вилочковой железы.

**В-клеточные иммунодефициты**

При этих дефицитах происходит преимущественное поражение В-звена СИ.

**Агаммаглобулинемия с дефектом гормона роста, сцепленная с Х-хромосомой (болезнь Брутона)**

недостаточность иммуноглобулинов всех классов. Заболевание было первым изученным иммунодефицитом наследственной природы. Тип наследования - рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой. В первые годы жизни развиваются инфекционные осложнения, преимущественно бактериальные. В то же время вирусные инфекции протекают у больных, как правило, легко. Первые признаки иммунодефицита становятся заметны на втором году жизни, хотя рецидивирующие инфекции могут появиться и у 8-месячного грудного младенца, и у 3-летнего ребёнка. Примерно у трети больных развивается вялотекущий артрит, похожий на ревматоидный, со стерильным выпотом в полость одного из крупных суставов. Отсутствуют или резко (менее 200 мг/л) снижен уровень IgM, IgG, IgA; отсутствуют плазматические клетки в лимфоидной ткани и слизистых оболочках.

Дисиммуноглобулинемия

Это избирательная недостаточность одного или нескольких классов иммуноглобулинов. Наиболее частым из них является селективный дефицит иммуноглобулина А (1:70-1:100). Этот дефект может быть бессимптомным, однако с ним нередко связаны рецидивы заболеваний органов дыхания и пищеварения, потому, что он защищает слизистые оболочки от микробов.

Селективные дефициты IgM или IgG встречаются редко. Больные с дефицитом IgM обычно погибают от сепсиса. Дефицит IgG может проявляться различными симптомами в зависимости от отсутствующих субклассов IgG (чаще IgG2). Дефицит иммуноглобулинов класса Е клинически не проявляется, однако существует синдром IgE-гипергаммаглобулинемии, который характеризуется различными аллергическими проявлениями, а также хроническими бактериальными инфекциями.

**Дефекты системы мононуклеарных фагоцитов и гранулоцитов**

По механизму такие ИД можно разделить на четыре группы.

В первую группу входят ИД, связанные с недостаточной активностью ферментов, результатом чего является нарушение переваривания поглощенного объекта.

Ко второй группе относятся ИД, обусловленные нарушением хемотаксиса фагоцитов. Третья группа ИД связана с недостаточностью опсонирующих факторов сыворотки крови (антител и комплемента).

Четвертая группа характеризуется недостаточной экспрессией рецепторов на поверхности макрофагов (для C3-компонента комплемента, для Fc-фрагментов Ig и др.).

**Хроническая гранулематозная болезнь -** наследственная недостаточность бактерицидной функции фагоцитов. Миграционная активность клеток и способность к фагоцитозу, как правило, не нарушены. Поглощённые клетками микроорганизмы не разрушаются в фаголизосомах, остаются жизнеспособными и активно размножаются. Дефект бактерицидной функции макрофагов и нейтрофилов обусловлен недостаточностью ферментов синтеза активных метаболитов кислорода, без участия которых фагоцит не способен разрушить микробную клетку. По той же причине (отсутствие или низкая концентрация кислородных метаболитов) формирующийся в повреждённой ткани гнойный экссудат не обладает литическими свойствами, поэтому для хронической гранулематозной болезни не характерно разлитое гнойное воспаление (флегмона), а возникают абсцессы, чаще множественные микроабсцессы.

**Синдром Чедиака-Хигаси** клинически характеризуется повышенной чувствительностью к гнойной и вирусной инфекции и ослаблением окраски волос, кожи и радужки глаз. В цитоплазме нейтрофилов и макрофагов появляются гигантские гранулы, образующиеся вследствие слияния цитоплазматических гранул, которые выявляются при окраске на пероксидазу. Одновременно наблюдаются патологическая агрегация меланосом и, как следствие, альбинизм. Повышенная предрасположенность к инфекции объясняется нарушением процесса поступления миелопероксидазы в вакуоли и слабым ответом их на хемотаксические стимулы.

**Недостаточность системы комплемента**

В системе комплемента может наблюдаться дефицит любого компонента, причем отсутствие какого-либо фактора блокирует активацию последующих. Это сопровождается развитием различных патологических состояний. Дефицит С1, С2, С4 и С5 проявляется синдромом схожим с системной красной волчанкой. Дефицит С3 характеризуется возвратными гнойными инфекциями. Кроме недостаточности основных компонентов встречаются дефициты ингибиторов системы комплемента: С1-ингибитора и С3-инактиватора. Клинически недостаточность С1-ингибитора проявляется наследственным ангионевротическим отеком. Отеки гортани, конечностей и другие возникают из-за увеличения концентрации фрагмента С2-компонента, обладающего вазоактивным действием. Обычно такие больные гетерозиготны и у них синтезируется небольшое количество ингибитора. Уровень его можно повысить, вводя анаболические стероиды, либо проводя заместительную терапию самим ингибитором.

**Направления лечения первичных иммунодефицитов**

- Пересадка костного мозга, неонатального тимуса, эмбриональной печени - с целью замещения недостающих клеток и создания условий для их полноценной дифференцировки. Трансплантация используется при тяжелых комбинированных ИД.

Заместительная терапия иммуноглобулинами, ферментами, гормонами тимуса, медиаторами, витаминами и другими факторами.

Антибактериальная терапия при сопутствующей инфекции.

Генная терапия: введение в клетки СИ (лимфоциты) больных нормальных генов. Первым был введен ген аденозиндезаминазы в лимфоциты больных с недостаточностью этого фермента.

**2. Вторичные иммунодефициты**

Вторичные (приобретенные) ИД формируются под действием окружающей среды, встречаются гораздо чаще, чем первичныеи проявляются хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями кожи, верхних дыхательных путей, легких, мочеполовой системы, ЖКТ и др. органов.

**Признаки вторичных ИД:**

· отсутствие наследственной обусловленности

· возникновение на фоне нормальной реактивности организма

· связь с причинным фактором, обусловившим ИД

**Причины вторичных ИД:**

1. Экологические неблагоприятные воздействия на организм и систему иммунитета (физические, химические, биологические).

. Заболевания, поражающие систему иммунитета:

вирусные (чаще)

бактериальные инфекции, паразитарные инвазии

аллергические и аутоаллергические, онкологические

нарушения обмена веществ, пролиферации клеток, потеря белка

прочие тяжелые заболевания

. Иммунодепрессивные методы лечения:

лекарственная иммуносупрессия

лучевая и другие виды энергии в больших дозах

хирургические вмешательства и наркоз

реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллотрансплантации костного мозга

. Физический и эмоциональный стресс

. Недостаточное питание и истощение (белковая, жироуглеводная, витаминная, микроэлементная недостаточность).

. Профессиональные вредные факторы (химические, физические, психоэмоциональные).

. Возрастные: недоношенность детей и патология старения («синдром пожилых»)

По тяжести клинического течения различают легкие, средней тяжести, субкомпенсированные и тяжелые декомпенсированные вторичные иммунодефицитные болезни (ВИБ).

**Вирусные иммунодефициты**

Вирусы часто персистируют в организме человека без проявлений патологии, т.е. отмечается широко распространенное вирусоносительство. Это касается вирусов герпеса, цитомегаловируса, аденовирусов, вируса Эпштейн-Барр и многих других. При снижении уровня и дефицитах в системе интерферонов они способны индуцировать иммунодефицит и, следовательно, ВИБ несколькими путями:

трансформируя геном клеток СИ;

непосредственно разрушая иммунокомпетентные клетки,

индуцируя апоптоз;

связываясь с рецепторами и изменяя их активность, хемотаксис, активируя супрессоры;

связывая или выделяя цитокины, т.е. модифицируя иммунореактивность.

Многие вирусы вызывают резкое угнетение Т - звена иммунитета (вирусы кори, краснухи, гриппа, паротита). При кори и гриппе это нарушение сочетается с дефектами фагоцитоза, что еще более угнетает противомикробную защиту и способствует присоединению бактериальных осложнений. Однако наиболее существенные нарушения иммунной системы вызывают вирусы, непосредственно поражающие иммунную систему.

. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает заболевание, которое называют «синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)». Этот вирус относится к ретровирусам и имеет тропизм к клеткам иммунной системы и некоторым другим клеткам, несущим CD4+ рецептор. CD4 является фактически рецептором для ВИЧ, благодаря которому РНК вируса попадает (инфицирует) клетки, формирует ДНК - копию, которая встраивается в ДНК (геном) клетки хозяина и получает возможность реплицироваться. Вирус оказывает на клетки цитопатический эффект, вызывая поражение Т - хелперов и других СД4+ клеток, снижение индекса CD4/CD8, глобальный дефект гуморального и клеточного иммунитета в сочетании с поликлональной активацией В-лимфоцитов, резкое ослабление противоинфекционной и противоопухолевой защиты. Парадокс - прогрессирование болезни (иммунодефицита) на фоне активного антительного ответа и ГЗТ на ВИЧ. На этом фоне присоединяются оппортунистические (СПИД - ассоциированные) вторичные инфекции и инвазии (ЦМВ, гепрес, пневмоцистоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и др.).

. Цитомегаловирус. ЦМВ инфекция приводит к резкому снижению CD4+ Т - лимфоцитов и гиперактивности CD8+ Т - клеток, угнетению клеточного иммунитета. ЦМВ относится к семейству герпес - вирусов, часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов.

. Вирус Эпштейн - Барр вызывает инфекционный мононуклеоз. Рецептором для этого вируса является CD21 - рецептор, поэтому поражаются преимущественно В-клетки. Эти же рецепторы имеются на дендритных клетках лимфоидных фолликулов, цервикальном эпителии. СД21 рецептор является местом присоединения С3d - компонента комплемента. Присоединение к рецептору вируса Эпштейн - Барр вызывает экспрессию на мембране В-лимфоцитов особого антигена, распознаваемого СД8+ лимфоцитами как чужеродного. В результате В-клетки становятся мишенью для собственных Т - клеток. В крови определяется атипичный Т - лимфоцитоз, бласттрансформация В-клеток, выработка гетерофильных антител. Формируется сложный иммунодефицит с элементами аутоагрессии.

**Вторичные иммунодефициты при заболеваниях**

Все тяжелые заболевания приводят к развитию иммунологической недостаточности.

Одной из причин вторичного иммунодефицита служат нарушения обмена веществ. При сахарном диабете, например, угнетаются хемотаксис и фагоцитирующая активность нейтрофилов. в результате чего возникают кожные пиодермии, абсцессы.

При ожогах ИД возникают в связи с большой потерей иммуноглобулинов и белков комплемента с плазмой крови. Если площадь поражения кожи превышает 30%. развиваются нарушения клеточного иммунитета.

Опухоли выделяют иммуномодулирующие факторы и цитокины, подавляющие иммунитет. Наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов, увеличение активности клеток-супрессоров, угнетение фагоцитоза. Особенно выраженные изменения возникают при распространенных опухолевых процессах с метастазированием.

**Вторичные иммунодефициты при различных патофизиологических состояниях и стрессе**

При хроническом голодании иммунодефициты возникают из-за недостатка белков, витаминов и микроэлементов. В этих случаях прежде всего страдает клеточная система иммунитета: снижается ответ лимфоцитов на митогены, наблюдается атрофия лимфоидной ткани, нарушается функция нейтрофилов.

Тяжелые физические нагрузки и сопутствующий стресс у спортсменов-профессионалов в зависимости от длительности нагрузки вызывают временные или стойкие иммуномодуляции. Отмечается снижение уровня иммуноглобулинов, субпопуляций Т-лимфоцитов, активности фагоцитоза. В этот «иммунодефицитный период» спортсмены высокочувствительны к различным инфекциям. Показатели СИ обычно нормализуются в период отдыха, однако не всегда.

Вторичные ИД при хирургических операциях связаны с мощной стрессовой реакцией и с действием препаратов для наркоза. Развивается временное иммунодефицитное состояние, при котором падает количество Т- и B-лимфоцитов, снижается их функциональная активность. Нарушенные показатели восстанавливаются только через месяц, если отсутствуют факторы, угнетающие иммунитет.

При старении организма ИД являются результатом иммуномодуляций, возникающих от воздействия неблагоприятных факторов и от болезней, особенно вирусных. У здоровых пожилых людей (90-100 лет) показатели СИ близки их величинам у людей среднего возраста, хотя и имеют свои особенности.

Новорожденные и дети раннего возраста имеют показатели СИ иные, чем взрослые; у них циркулирует материнский IgG, полученный через плаценту, уровень которого снижается в 3-6 месяцев, что не является ИД. Недоношенные дети рождаются с различными дефектами СИ, связанными как с ее незрелостью, так и нередко с внутриутробными инфекциями. Искусственное вскармливание детей вызывает дефицит секреторного IgA и других защитных факторов (лизоцим и др.) материнского молока.

**Заключение**

Сущность любого иммунного ответа заключается в распознавании и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы, как экзогенно проникающих (микроорганизмы), так и эндогенно образующихся (вирусинфицированные клетки, клетки, модифицированные ксенобиотиками, старением, опухолевые клетки и др.). Защита организма от чужеродных веществ осуществляется гуморальными и клеточными факторами врожденного и приобретенного иммунитета, которые составляют единый функциональный комплекс, дополняя друг друга и находясь в постоянном контакте и взаимодействии.

В функционировании иммунной системы, как и в любой другой системе организма, могут возникнуть нарушения, которые ведут к развитию заболеваний, характерных, прежде всего, для этой системы. К таким нарушениям относятся:

неправильное распознавание чужих и своих антигенов, что ведет к развитию аутоиммунных процессов;

гиперергический или извращенный иммунный ответ, что ведет к развитию аллергических заболеваний;

неспособность развивать нормальный иммунный ответ, что ведет к развитию иммунодефицитов.

**Список литературы**

1. Медицинская иммунология/ Д.К. Новиков - Витебск, 2002, - 148 с.

. Основы иммунологии: Учебное пособие./ Под ред. Генералова И.И. - Витебск, - ВГМУ, 2007, - 84 с.

. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии, Феникс, Ростов-на-Дону, 2007, с. 119-158

. Аллергология и иммунология/ Под ред. К.В. Никитин - Ф48 М.: Медицина, 1985, - 635 с.

. http://ru.wikipedia.org/wiki

. http://humbio.ru/humbio/spid/0002f0d5.htm

. http://www.promedall.ru/infections/vt\_immunodificit.php