МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

"СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

Реферат

по дисциплине иммунология

Тема: "Первичные иммунодефициты"

Выполнила: студентка 2 курса

лечебного факультета 2 группы

ФИО: Шкиль О.А.

Руководитель: Лисишникова Л.П.

Архангельск 2013

**Содержание**

Введение

Дефициты специфического звена: дефициты антител и их компонентов

Дефициты специфического звена: Т-иммунодефициты

Дефициты неспецифического звена: дефициты компонентов системы комплемента

Дефициты неспецифического звена: дефициты фагоцитоза

Заключение

Список используемой литературы

**Введение**

Иммунитет - это естественная защита организма от чужеродных агентов. Это один из аспектов поддержания гомеостаза в организме. Однако есть довольно обширная группа заболеваний, при которых нарушается функция иммунной системы. Эти заболевания получили название иммунодефицитов.

Иммунодефицитные состояния возникают при недостаточности функции или полной потери одного или нескольких компонентов иммунной системы. [1, с. 393].

Иммунодефициты разделяют на две большие группы: первичные (или врожденные) и вторичные (иначе, приобретенные). В данной работе подробно рассматриваются именно первичные иммунодефициты (ПИД).

Впервые о ПИД заговорили в прошлом веке, а именно в 1952 году. Английский педиатр О. Брутон описал случай отсутствия у ребенка (мальчика 14 лет) гамма-глобулиновой фракции белков в крови. У этого мальчика развились тяжелые воспалительные заболевания, главным образом пневмония. Несколько позже американский педиатр Р.Гуд доказал зависимость ПИД от дефектов тимуса и костного мозга. Также под руководством Гуда в 1968 году была проведена первая успешная трансплантация костного мозга. [2, с. 248].

Частота ПИД от 1 на 105 -106 до 1 на 104. Самое частое иммунодефицитное состояние - селективный дефицит IgA: его частота 1 на 500-1000 [3, с. 646]. Как видно, проблема иммунодефицитов в наше время довольно распространена, поэтому привлекает к себе внимание не только научных сообществ, но и простых обывателей.

По современной классификации ПИД (МКБ-10) выделяют следующие виды:

· ИД с преобладанием дефектов антител (D80);

· Комбинированные иммунодефицитные состояния (D81);

· ИД в сочетании с другими значительными дефектами (D82);

· Дефекты в системе комплемента (D84.1).

Различают следующие уровни ПИД:

) Дефициты специфического звена:

· Дефициты антител и их компонентов

· Т-иммунодефициты

) Дефициты неспецифического звена:

· Дефициты системы комплемента

· Дефициты фагоцитоза

Далее я рассмотрю этиологию, патологию и клинические проявления этих уровней ПИД.

**Дефициты специфического звена: дефициты антител и их компонентов**

При дефицитах антител и их компонентов у человека нарушается функция гуморального звена иммунной системы, что может быть связано с нарушением синтеза или созревания В-клеток или с нарушением выработки ими иммуноглобулинов. Рассмотрим для примера два заболевания: Х-сцепленную агаммаглобулинемию и селективный IgA-дефицит.

· **Х-сцепленная агаммаглобулинемия.**

Ген этого вида наследственной патологии рецессивен и локализован в Х-хромосоме. Следовательно, болезнь проявляется только у мальчиков, а у гетерозиготных девочек рецессивный ген компенсируется нормальным геном из гомологичной хромосомы.

Этот ген кодирует белок тирозинкиназу, который экспрессируется в В-клетках и полиморфноядерных нейтрофилах. Отсутствие нормального гена тирозинкиназы приводит к приостановке развития В-клеток на стадии пре-В-клеток, в результате нарушается процесс формирования антигенраспознающего рецепторного комплекса В-лимфоцитов.

При этой болезни у детей с нормально развитым тимусом обнаруживается отсутствие В-лимфоцитов и плазмоцитов, в лимфоидной ткани нет центров размножения. В это же время в крови нет иммуноглобулинов классов М, D, А, Е, а уровень IgG крайне низок (около 10% от нормы). Функции и количество Т-клеток в норме. [4, с. 371-372].

Болезнь проявляется после прекращения грудного вскармливания, когда ребенок перестает получать антитела из материнского молока. При этом инфекции часто развиваются на поверхности или вблизи поверхности слизистых оболочек, например, в среднем ухе, придаточных пазухах и легких, однако в некоторых случаях инфекция может поражать циркулирующую кровь или внутренние органы. [5, с. 4]. Наблюдаются рецидивирующие инфекции, вызванные внеклеточными бактериями и вирусами, появление хронических очагов таких инфекций, как пневмония, отит, синусит и т.д. При этом ребенок редко болеет грибковыми заболеваниями и болезнями, вызванными вирусами (исключая энтеровирусы). [2, с. 258].

Пациенты с данной патологией иммунной системы не должны подвергаться вакцинации на основе живых вирусов, например, живой противополиомиелитной вакциной, а также вакциной от кори, свинки и краснухи (КСК). Существует небольшая вероятность того, что живые вакцины (особенно пероральная противополиомиелитная вакцина) могут у больных агаммагобулинемией стать источником тех заболеваний, для профилактики которых они разработаны. [5, с. 7].

При проведении адекватной терапии (внутривенное введение гамма-глобулинов) человек с таким синдромом может дожить и до зрелого возраста.

· **Селективный IgA-дефицит.**

Это заболевание является самым частым среди ПИД у людей европеоидной расы: он встречается у 1 человека из 500-1000. Он обусловлен сниженной концентрацией сывороточного и секреторного IgA. Недостаточность IgA может быть частичной (30% случаев) или полной (70% случаев). Клинически проявляется только в 50% случаев - в виде рекуррентных (возвратных) инфекций, в особенности - хронических легочных инфекциях [4, с. 373]. Иногда сочетается с дефицитом IgG2; в этом случае заболевание протекает значительно тяжелее. Генетический механизм заболевания малоизучен, однако известно, что в развитие заболевания вовлечен функциональный дефицит TGFβ1 (трансформирующий фактор роста β1), участвующий в переключении генов иммуноглобулинов на IgA и IgG2 [3, с. 672].

В бессимптомных случаях никакого специального лечения не требуется; в симптоматических случаях - противоинфекционная химиотерапия и симптоматическое лечение сопутствующих заболеваний. При селективном и полном дефиците IgA противопоказана заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами, так как выработка иммуноглобулинов других изотипов у пациента сохранена, в связи с чем повышается риск образования у реципиента антиизотипических анти-IgA-антител и обусловленные этим трансфузионные осложнения [6, с. 275].

**Дефициты специфического звена: Т-иммунодефициты**

При заболеваниях, связанных с дефицитом Т-клеточного звена иммунного ответа, наблюдается возникновение оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Помимо этого Т-клеточная недостаточность обычно сопровождается также и гуморальным иммунодефицитом, так как в основном В-клеточный ответ является Т-зависимым, то есть возникает комбинированная иммунная недостаточность (и клеточного, и гуморального иммунного ответа) [1, с. 397]. Рассмотрим подробнее такое заболевание, как тяжелый комбинированный иммунодефицит.

· **Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД).**

Болезнь обусловлена дефектом гена, кодирующего гамма-цепь рецептора к ИЛ-2 (она также входит в рецепторы и для некоторых других ИЛ, например, ИЛ-7). Этот ген находится в Х-хромосоме, поэтому этим видом ТКИД в 3 случаях из 4 страдают мальчики.

При дефекте гена в Х-хромосоме Т-лимфоциты при созревании не могут получить необходимые сигналы, обычно воспринимаемые рецептором к ИЛ-7, таким образом стволовые клетки не могут продолжить рост и дифференцировку.

При другом варианте дефект детерминирован в рецессивных генах иных хромосом. При этом нарушается синтез ферментов пуринрасщепляющих ферментов (аденозиндезаминазы - АДА, пуриннуклеозидфосфорилазы - ПНФ). Их дефицит ведет к накоплению метаболитов, которые токсичны для стволовых лимфоидных клеток и ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая участвует в синтезе ДНК [1, с. 398].

В любом случае нарушаются процессы дифференцировки и созревания лимфоцитов. В крови обнаруживается дефект Т-лимфоцитов фракций CD4 и CD8, возможен недостаток иммуноглобулинов. Кроме этого лимфоидная ткань также бедна лимфоцитами или же они в ней отсутствуют как таковые. Тимус недоразвит, так как стволовые лимфоидные клетки его не заселяют, и он состоит только из клеток стромы.

Клинические симптомы проявляются в первые недели жизни ребенка в виде диареи (возбудители - ротавирусы и кишечные бактерии); бактериальных и грибковых поражений кожи и слизистых, вызванных, в основном, Candida albicans; пневмоцистной пневмонии. Часто наблюдается развитие вирусного гепатита [2, с. 263]. Нередко после иммунизации вакцинами происходит развитие заболевания. Продолжительность жизни таких больных при отсутствии терапии резко снижена: дети умирают в течение 2 лет после рождения. Однако при пересадке костного мозга в первые 3-5 месяцев жизни возможно обеспечить нормальную жизнедеятельность человека.

**Дефициты неспецифического звена: дефициты компонентов системы комплемента**

Дефициты компонентов системы комплемента характеризуются тем, что разные компоненты кодируются генами, локализованными в разных хромосомах, поэтому существует большое количество их видов. Однако, проявляются они нечасто, поскольку передаются аутосомно-рецессивно, то есть манифестация происходит только в гомозиготном состоянии по аллельным генам. Единственное исключение - ангионевротический отек, причиной которого является доминантная мутация в гене ингибитора С1-эстеразы.

Далее рассмотрим клинические проявления нарушений компонентов системы комплемента.

· При дефицитах белков С1-С4 нарушается классический путь активации комплемента, образование иммунных комплексов и клиренс апоптотических клеток. Результатом этого является развитие аутоиммунных заболеваний, например, системная красная волчанка (СКВ), тиреоидит Хашимото, аутоиммунный гепатит, гломерулонефрит. При дефекте белка С3 нарушается чувствительность к пиогенным инфекциям (например, пневмококковому сепсису).

· При дефиците маннозосвязывающего лектина (MBL) наблюдаются патологии лектинового пути активации комплемента и также развиваются рецидивирующие пиогенные инфекции.

· Рассматривая альтернативный путь активации комплемента, надо говорить о дефиците фактора D и пропердина, что приводит к развитию нейссериальных инфекций, вызванных в основном Neisseria gonorrhoeae и N.meningitidis.

· При дефектах белков фракций С5-С8 также наблюдаются нейссериальные инфекции и СКВ [2, с. 339].

· Особое место занимает дефицит ингибитора С1q-компонента комплемента (наследственный ангионевротический отек - НАО). Это наследственное заболевание, обусловленное мутациями аутосомного гена ***C1INH***. C1INH контролирует активацию комплемента, подавляя эстеразную активность факторов C1s (классический путь комплемента) или MASP1/2 (лектиновый путь). Кроме того, C1INH служит ингибитором коагуляционного фактора XII, калликреина, тканевого активатора плазминогена и плазмина. Наконец, C1INH ингибирует переход кининогена в брадикинин, являющийся главным медиатором повышенной сосудистой проницаемости. Все это имеет отношение к сдерживанию развития отека [3, с. 659]. Клиническая картина складывается из кожных отеков, болей в животе и обструкции дыхательных путей. Лечение НАО заключается в применении концентрата C1INH и свежезамороженной плазмы.

**Дефициты неспецифического звена: дефициты фагоцитоза**

Дефицит системы фагоцитоза приводит к нарушению неспецифического иммунного ответа. Все дефекты наследуются аутосомно-рецессивно. Рассмотрим некоторые болезни ИД фагоцитоза.

· **Хронический гранулематоз.**

При этом заболевании происходит нарушение переваривающей активности нейтрофилов в виду снижения активности НАДФ-оксидазы (фермент, катализирующий восстановление молекулярного кислорода) и нарушения кислородзависимого метаболизма. В результате этого фагоцит не может продуцировать супероксидный кислородный радикал, в связи с чем теряет способность быстро лизировать поглощенные им клетки. Это, в свою очередь, позволяет микроорганизмам оставаться жизнеспособными внутри фагоцитов [1, с. 402].

Клинически синдром проявляется на первом году жизни тяжелыми рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекционными заболеваниями. В первую очередь поражаются органы, контактирующие с внешней средой - легкие, органы пищеварения, кожа, а также дренирующие их лимфоузлы. Затем чужеродные агенты распространяются с током крови в другие жизненно важные органы: печень, мозг, кости, почки [3, с. 655]. В подавляющем большинстве случаев синдром сопровождается такими хроническими состояниями, как лимфаденопатия, гипергаммаглобулинемия, гепатоспленомегалия, анемия, дефицит массы тела и отставание в росте.

· **Синдром Чедиака-Хигаси.**

Болезнь развивается из-за мутации в гене, который кодирует белок, обеспечивающий транспорт секреторных везикул. Мутации, приводящие к образованию гигантских гранул, вызывают формирование стоп-кодона и синтез укороченной формы белка. Основной эффект мутации состоит в нарушении внутриклеточного транспорта и экзоцитоза гранул. Характерный диагностический признак - наличие гигантских гранул в нейтрофилах, CD8+ Т- и NK-клетках, меланоцитах и тромбоцитах. Гигантские гранулы являются видоизмененными лизосомами, меланосомами и плотными тельцами тромбоцитов. Отсутствие выделения меланина из гигантских гранул является причиной альбинизма [3, с. 658].

Патогенез связан с нарушением хемотаксиса и уничтожения бактерий внутри фагоцитов, дисфункцией трубочек из-за отсутствия дегрануляции, нарушением активности клеток-киллеров и снижением антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Клинически болезнь проявляется в следующих симптомах: рекуррентные инфекции пиогенными бактериями, частичный альбинизм глаз и кожи, склонность к кровоточивости, патологические проявления со стороны нервной системы (в нейронах также могут сливаться везикулы) [6, с. 282].

· **Болезни с дефицитом молекул адгезии лейкоцитов.**

Известно 3 их разновидности [3, с. 657]:

*1) LAD-I-синдром* вызван генетически обусловленным дефектом экспрессии CD18 - β2-цепи интегринов. Так как эти интегрины обеспечивают адгезию любого лейкоцита и лимфоцита к клеткам эндотелия сосудов, агрегацию нейтрофилов, хемотаксис лейкоцитов, фагоцитоз, адгезию Т-лимфоцитов к антигенпредставляющим клеткам, В-лимфоцитам и клеткам-мишеням, то при данной патологии все эти процессы нарушаются. Клинически это проявляется в плохом заживлении любых ран и рекуррентных бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекциях [6, с. 281-282].

*2) LAD-II-синдром* - результат нарушения экспрессии CD15s (рецептора L-селектина - сиалированной молекулы Льюис - sLe). При этом происходит нарушение взаимодействия гранулоцитов и эндотелиальных клеток, нарушение перекатывания лейкоцитов по стенкам сосудов и проникновения в очаг воспаления, а также адгезивные молекулы содержат фукозу, а не маннозу.

*3) LAD-III-синдром* - нарушение аттракции лейкоцитов и активации их интегринов, вследствие дефекта G-белка, связанного с хемокиновыми рецепторами. Известно, что при этом заболевании нарушен второй этап трансмиграции, проявляющийся ≪активацией≫ интегринов лейкоцитов под влиянием хемокинов, выделяемых эндотелиальными клетками [3, с. 658].

Во всех трех случаях основной результат генетических нарушений - дефект миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Сильнее всего проявляется нарушение миграции нейтрофилов, участие которых в остром локальном воспалении критично для его успешного развития. Дефекты адгезии проявляются развитием хронических бактериальных и грибковых инфекционных заболеваний, не сопровождающихся образованием гноя.

**Заключение**

Подводя итог, можно сказать, что иммунодефициты играют важную роль в современной медицине, в основном за счет того, что при их развитии у человека возникают также различные сопутствующие инфекционные заболевания, которые без иммунного ответа со стороны организма человека протекают очень тяжело. Каждый врач должен учитывать, что иммунная система - необходимый компонент системы поддержания гомеостаза в организме, и при ее нарушениях без соответствующей терапии продолжительность жизни человека может быть заметно снижена.

Первичные иммунодефициты - опасные наследственные заболевания, поэтому при сборе анамнеза какого-либо пациента необходимо учитывать наличие в его семье людей, страдающих ИД, для того, чтобы иметь это в виду при постановке диагноза и назначении лечения.

дефицит антитело иммунный фагоцитоз

**Список используемой литературы**

1) Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592с., ил.

) Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640с.: ил.

) Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

) Галактионов В.Г. Иммунология: учебник. - М.: Изд-во МГУ, 1998 - 480 с.

5) Свободный интернет-ресурс http://primaryimmune.org/wp-content/ uploads/ 2011/04/6-XLA.pdf <http://primaryimmune.org/wp-content/%20uploads/%202011/04/6-XLA.pdf>, буклет "Х-сцепленная агаммаглобулинемия", 8 с.

) Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. - М.: Медицина, 2000. - 432 с: ил.