

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования**

**"Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова"
(ФГБОУ ВПО "ЧГУ им. И.Н. Ульянова")**

Медицинский факультет

Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии

Презентация на тему: «Отдельные формы иммунодефицитов»

**Выполнила:
студентка 3 курса
группы М-11(2)-16
У.А. Петрова**

Чебоксары, 2018

Содержание

- Классификациясл3
- Характеристика заболеваний.....сл5
- Клиническая картина.....сл9
- Диагностикасл11
- Лечениесл13
- Список литературысл15

Классификация отдельных форм

ДЕФЕКТЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

- X-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона (OMIM 300300, Xq21.3-q22)
- X-сцепленная агаммаглобулинемия с синдромом гипериммуноглобулинемии М (OMIM 308230, 300386 (CD154, Xq26-q27.2))
- **Общий переменный иммунодефицит** [OMIM 240500, ген *TNFRSF13B* (p и R) Рц суперсемейства TNF (17p11)
- **Дефицит иммуноглобулина А** OMIM 137100) развивается при дефекте гена *tnfrsf13b* (R или p)

ДЕФЕКТЫ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Тяжёлые комбинированные иммунодефициты

- • недостаточность аденозиндезаминазы [OMIM 608958, КФ 3.5.4.4, ген *ada* (20q12-q13.11, p);
- • недостаточность пурипнуклеозидфосфорилазы [OMIM 164050, КФ 2.4.2.1, ген *pnp* (14q11.2), p];
- • Т- и Б-негативная, NK-положительная ТКИН [OMIM 601457, гены *RAG1* и *RAG2* рекомбинации V(D)J-сегментов Ig и TCR (11p13), p];
- • синдром Оменна [OMIM 179615 и 179616, гены *RAG1* и/или *RAG2* рекомбинации V(D)J (11p13-p12), p];
- • синдром Оменна с гиперэозинофилией [OMIM 603554, гены *RAG1* и *RAG2* рекомбинации V(D)J (11p13-p12), p];
- • ТКИН с повышенной чувствительностью к ионизирующей радиации [OMIM 605988, ген репарации ДНК *Artemis* (10p), при мутации гена происходит нарушение V(D)J-рекомбинации, p];
- • недостаточность протеинтирозинкиназы ZAP-70 [OMIM 176947, ген *ZAP-70* (2q12, p). При мутации гена страдает фосфорилирование доменов ITAM ζ-цепи TCR и ITAM-содержащих Рц NK-клеток;
- • недостаточность тирозинкиназы Janus3 [OMIM 600802 и 600173, ген *JAK3*(19p13.1), p]. При дефектах гена нарушаются внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающих пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток (в частности, интерлейкины 2, 4, 7, 9, и 15 не индуцируют клеточную активацию);

- ТКИН с дефицитом ИЛ-2 (ОМIM 147680, ген *IL-2*, 4q26-q27);
 - X-сцепленная ТКИН с недостаточностью Rц для ИЛ-2 [ОМIM 300400, ген *IL-2RG* (γ -цепь Rц для ИЛ-2), Xq13.1-q21.1, K];
 - недостаточность протеинтирозинфосфатазы (CD45, ОМIM 151460, ген *PTPRC*, 1q31-q32). При дефекте гена происходит усиление ингибирующей активности киназы Csk на протеинтирозинкиназу Src с нарушением фосфорилирования ITAM-доменов TCR и BCR.
-
- **X-сцепленная тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность**[ОМIM 300400, ген *IL-2RG* (γ -цепь Rц для ИЛ-2, Xq13.1-q21.1, K)
 - **Тяжёлый комбинированный иммунный дефицит при недостаточности аденозиндезаминазы** [ОМIM 608958, КФ 3.5.4.4, ген *ada* (20q12- q13.11), p]
 - **Синдром «голых лимфоцитов»** (тип 1, ОМIM 170261) (тип 2, ОМIM 209920).
 - **Синдром Ди Джорджи** [ОМIM 188400, делеции в 22q 11, в том числе гена *TBX1* (22q11.2),R]
 - **Синдром Луи-Бар** [ОМIM 208900 и 607585, КФ 5.99.1.3, дефект гена ДНК-топоизомеразы *ATM* (11q22), p].
 - **Синдром Вискотта-Олдрича** [ОМIM 301000, дефект гена *WASP* (Xp11.23-p11.22),
 - **ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗА**
 - **Хроническая гранулематозная болезнь** (ген *gp91-phox* (Xp21.1), ;ген *p47-phox* (7q11.23), p; ген *p67-phox* (1q25), p; ген *p22-phox* (16q24), p),
 - **ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА**
 - **Наследственный ангионевротический отёк.**
 - **Болезни иммунных комплексов**

Дефекты иммуноглобулинов

- **X-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона**
- Болеют мальчики, сыновья носительниц дефектного гена *btk*, кодирующего специфичную для B- лимфоцитов протеинтирозинкиназу Btk). В результате развиваются нарушения внутриклеточных сигнальных путей, рекомбинации тяжёлых цепей Ig, дифференцировка пре-B-клеток в B-лимфоциты.

- **X-сцепленная агаммаглобулинемия с синдромом гипериммуноглобулинемии M**
- X-сцепленный гипер-IgM-синдром (OMIM 308230, 300386) развивается при дефекте гена, кодирующего CD40LG (CD154, Xq26-q27.2) из семейства TNF - лиганда для CD40. Недостаточность экспрессии CD40L в T-лимфоцитах приводит к невозможности переключения синтеза Ig в B-лимфоцитах с IgM на другие изотипы и нарушению формирования B-клеток памяти. Болеют мальчики (K).

- **Общий переменный иммунодефицит**
- При общем переменном иммунодефиците [OMIM 240500, ген *TNFRSF13B* (р и R) Рц суперсемейства TNF (17p11)] происходит нарушение способности B-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки, развиваются дефекты антителопродукции, возможна дисфункция T-лимфоцитов, наблюдаются частые рецидивирующие бактериальные инфекции. Синдром может манифестировать в раннем детстве, в подростковом возрасте или у молодых людей.

- **Дефицит иммуноглобулина А**
- Селективный дефицит IgA (OMIM 137100) развивается при дефекте гена *tnfrsf13b* (R или p). Дефицит IgA при наличии Ig других классов встречается в общей популяции с высокой частотой (1 случай на 500-1500 жителей, а у аллергических больных ещё чаще). Различают недостаточность IgA селективную, т.е. заключающуюся в дефиците отдельных подклассов (30% случаев), и полную (70% случаев). Дефицит подкласса IgA2 приводит к более выраженной клинической картине, чем дефицит подкласса IgA1. Возможны и сочетания дефицита IgA с другими нарушениями: дефектным биосинтезом IgG и аномалиями Т-лимфоцитов.

Дефекты Т лимфоцитов

- **Тяжёлые комбинированные иммунодефициты**
- Вариабельная, иногда глубокая лимфопения; лимфоциты не способны пролиферировать в ответ на специфический Ag; часто выраженное снижение уровня Ig в сыворотке крови. На рентгенограмме грудной клетки отсутствует тень тимуса.
- **Х-сцепленная тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность**
- [OMIM 300400, ген *IL-2RG* (γ-цепь Rц для ИЛ-2, Xq13.1-q21.1, K)]. Болеют мальчики.
- Лабораторные данные. Снижено (вплоть до полного отсутствия) количество Т- и НК-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов не ниже нормы, но имеется выраженная гипогаммаглобулинемия.
- Лечение. Трансплантация HLA-совместимого костного мозга.
- **Тяжёлый комбинированный иммунный дефицит при недостаточности аденозиндезаминазы** [OMIM 608958, КФ 3.5.4.4, ген *ada* (20q12- q13.11), p]. При недостаточности аденозиндезаминазы (АДА) в клетках накапливается токсичный полупродукт метаболизма пуринов - дезоксиаденозин. Больше других от этого страдают лимфоциты.

- **Синдром Оменна.** Дефект затрагивает гены RAG1/RAG2. Благодаря невысокой *остаточной* активности этих генов всё же развивается некоторое количество клонов Т-лимфоцитов, аутореактивных к эпителию кожи и ЖКТ, где они и размножаются. Эти клоны продуцируют большие количества ИЛ-4 и ИЛ-5, вызывая гиперэозинофилию и продукцию IgE остаточными В-лимфоцитами.
-
- **Синдром «голых лимфоцитов»**
- Так называют патологию, когда в организме не экспрессируются молекулы МНС-I (тип 1, OMIM 170261) или МНС-II (тип 2, OMIM 209920). Когда нет экспрессии молекул МНС-I, полностью отсутствуют CD8⁺ Tαβ-лимфоциты, МНС-II - нет CD4⁺ Т-лимфоцитов. Охарактеризовано несколько генетических дефектов. **Клиническая картина** синдрома «голых» лимфоцитов аналогична остальным ТКИН. **Лечение** симптоматическое.
- **Синдром Ди Джорджи**
- При синдроме Ди Джорджи, или синдроме третьего и четвёртого глоточных карманов [OMIM 188400, делеции в 22q 11, в том числе гена *TBX1* (22q11.2),R] наблюдается гипоплазия или аплазия тимуса, гипоплазия паращитовидной железы, дефицит Т-лимфоцитов, переменные количества В-лимфоцитов.

- **X-сцепленный лимфопролиферативный синдром**
- Иммунодефицит, инициируемый вирусом Эпштейна-Барр (EBV), или X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (обусловлен дефектами локуса в Xq25, **Клиническая картина.** Болеют мальчики: острая первичная EBV-инфекция прогрессирует с развитием тяжёлого поражения печени. Если мальчик выживает, то в дальнейшем нередко развиваются стойкая гипогаммаглобулинемия, инфильтраты в лимфатических узлах, селезенке, печени, ЦНС. Среди отсроченных последствий - повышенная частота лимфом.
- **Синдром Луи-Бар**, или атаксия-телеангиэктазия [OMIM 208900 и 607585, КФ 5.99.1.3, дефект гена ДНК-топоизомеразы *ATM* (11q22), р]. Этот синдром (частота 1:300 тыс. новорождённых) с весьма гетерогенным фенотипом описан бельгийским врачом Луи-Бар. Характерны: гипоплазия тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, миндалин, количественная и функциональная недостаточность Т-лимфоцитов, снижен уровень IgA, IgE, IgG2; необычайно высока (в 200 раз превосходит среднюю частоту в общей популяции) частота новообразований (преимущественно лимфомы и карциномы), нередко становящихся непосредственной причиной летального исхода к 10-12-летнему возрасту.
- **Синдром Вискотта-Олдрича** [OMIM 301000, дефект гена *WASP* (Xp11.23-p11.22), К; также OMIM 277970 (р) и OMIM *600903 (R)]. Ген *WASP* (от Wiskott-Aldrich syndrome) экспрессируется в лимфо-цитах, ткани селезёнки и в тимоцитах. Мутации этого гена ассоциированы с аномальной экспрессией в нейтрофилах и Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) молекулы CD43 (лиганд для ICAM-1, выполняет антиадгезивную функцию). **Клинически** заболевание проявляется триадой признаков: тромбоцитопенией, экземой и рекуррентными инфекциями.

Клиническая картина

Ведущим в клинической картине является так называемый **инфекционный синдром** - повышенная восприимчивость к инфекциям вообще, необычно тяжёлое клиническое течение инфекционных болезней, рекуррентное течение, атипичные возбудители (часто оппортунистические). *Инфекционный синдром характерен, но не патогномоничен для истинных иммунодефицитов, т.е. он всегда имеется при иммунодефицитах, но возможен и без иммунодефицита.*

Таблица. Данные физикального обследования, позволяющие сделать предварительный диагноз

Данные обследования	Предварительный диагноз
Врожденные пороки сердца, гипопаратиреоидизм, типичное лицо	Синдром Ди Джорджи
Холодные абсцессы, типичное лицо, воздушная киста легкого	Гипер-IgE-синдром
Медленное заживление пупочной раны	Дефект адгезии лейкоцитов (LAD-синдром)
Экзема+тромбоцитопения	Синдром Вискотт-Олдрича
Атаксия+телеангиоэктазия	Синдром Луи-Бара
Частичный альбинизм глаз и кожи, гигантские гранулы в фагоцитах	Синдром Чедиак-Хигач
Отсутствие тени тимуса при рентгеноскопии, аномальности в развитии ребер	Дефект аденозиндезаминазы
Поражения кожи и слизистых кандидами, аутоиммунные кандидоз эндокринопатии	Хронический кожно-слизистый

Синдром Ди Джорджи

- Частичная моносомия 22q11.2.
- Популяционная частота - 1:20 000.
- Больные имеют следующие клинические признаки: дефекты развития третьего и четвертого глоточных карманов, что приводит к гипоплазии или аплазии тимуса с дефицитом Т-клеток и иммунодефицитом; дефекты сердца и характерные дисморфичные изменения лица (гипертелоризм, короткая ось век, эпикант, широкий короткий нос с вывернутой носовой пластиной, слабо обозначенный рот, микроретрогнатия, низко расположенные дисморфичные уши), волчья пасть.
- Дети с синдромом Ди Джорджи часто физически и умственно отстают.



(из www.netterimages.com)



(из immuneweb.xxmu.edu.cn)

Диагностика

- изучение иммунного статуса при иммунодефицитах должно включать изучение количества и функциональной активности основных компонентов иммунной системы, играющих главную роль в противоинфекционной защите организма. К ним относятся фагоцитарная система, система комплемента, Т- и В-системы иммунитета. Методы, применяемые для оценки функционирования этих систем, условно разделены Петровым Р. В. с соавт. (1984) на тесты 1-го и 2-го уровней. По данным этих авторов, тесты 1-го уровня являются ориентировочными и направлены на выявление грубых дефектов в иммунной системе; тесты 2-го уровня являются функциональными и направлены на идентификацию конкретной “поломки” в иммунной системе.

К тестам 1-го уровня для оценки фагоцитоза относится определение:

- абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов;
- интенсивности поглощения микробов нейтрофилами и моноцитами;
- способности фагоцитов убивать микробы.

К тестам 2-го уровня оценки фагоцитоза можно отнести определение:

- интенсивности хемотаксиса фагоцитов;
- экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18) на поверхностной мембране нейтрофилов.

К тестам 1-го уровня оценки В-системы иммунитета можно отнести определение:

- иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови;
- иммуноглобулина E в сыворотке крови;
- определение процента и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19, CD20) в периферической крови.

К тестам 2-го уровня оценки В-системы иммунитета можно отнести определение:

- субклассов иммуноглобулинов, особенно IgG;
- секреторного IgA;
- соотношения каппа- и лямбда-цепей;
- специфических антител к белковым и полисахаридным антигенам;
- способности лимфоцитов давать пролиферативный ответ на В-(стафилококк, липополисахарид энтеробактерий) и Т-В-(митоген лаконоса) митогены.

К тестам 1-го уровня оценки Т-системы иммунитета можно отнести определение:

- общего числа лимфоцитов;
- процента и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3) и двух основных их субпопуляций: хелперов/индукторов (CD4) и киллеров/супрессоров (CD8);
- пролиферативного ответа на основные Т-митогены: фитогемагглютинин и конканавалин А.

К тестам 2-го уровня для оценки Т-системы иммунитета мы относим определение:

- продукции цитокинов (интерлейкина-2, (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, гамма-интерферона, фактора некроза опухоли (ФНО) и др.);
- активационных молекул на поверхностной мембране Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR);
- молекул адгезии (CD11a, CD18);
- пролиферативного ответа на специфические антигены, чаще всего на дифтерийный и столбнячный анатоксины;
- аллергической реакции с помощью кожных тестов с рядом микробных антигенов.

Лечение

Тактика ведения

- Лечение определяется типом иммунодефицита
- При тяжёлой патологии Т - клеток показана трансплантация костного мозга
- При недостаточности IgG — проведение внутривенных инъекций иммуноглобулина
- Не следует вводить живые вакцины больным с иммунодефицитом и членам их семей. При клеточном иммунодефиците противопоказано переливание свежей крови и препаратов крови. Перед переливанием кровь и препараты крови необходимо облучать (1 500–3 000 рад). Иммуноглобулины и плазму не следует вводить пациентам с избирательной недостаточностью IgA. При тромбоцитопении следует избегать внутримышечных инъекций (например, иммуноглобулинов). Перед хирургическими или стоматологическими вмешательствами обязательно назначение антибиотиков.

Препараты выбора

- Практически при всех формах
 - Антибиотики для профилактики и немедленного лечения инфекций
 - Иммуностимуляторы (например, левамизол, аскорбиновая кислота) для улучшения функции нейтрофилов.
- При гуморальных и комбинированных иммунодефицитах — заместительная терапия иммуноглобулином
 - Иммуноглобулин для внутривенного введения (обычно 200 мг/кг, затем ежемесячно по 100 мг/кг) повышает содержание IgG в сыворотке до 200 мг%
 - При необходимости вводят по 400–800 мг/кг/мес, поддерживая концентрацию IgG в сыворотке выше 500 мг%
 - При одновременной недостаточности IgA и IgG применение ограничено ввиду риска анафилактической реакции на экзогенный IgA.
- При недостаточности аденозиндезаминазы — заместительная терапия ферментом, конъюгированным с полиэтиленгликолем (Адаген), или генная терапия (корригированные Т - лимфоциты пациента).

Список литературы

- Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35:727—38
- Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15:88-97.
- Доценко Э.А. Рождественский Д.А. Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие, *Аллергология и иммунология*, 2014, 120 с.
- Троицкая Е.В , Цветкова Т.Ю, Софронова Л.В., Генетические синдромы, ассоциированные с иммунодефектами, *Педиатрия*, 2011,171с
- Fischer A., Hacein-Bey Abina S., Touzot F., Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet* 2015;88:507-15.