

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова»
Медицинский факультет
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии вирусологии

Первичные иммунодефициты

Выполнила: студентка
Группы М-15(1)-16
Т. А. Квасова

Содержание

Определение, классификация.....	3
Фенотип больного.....	12
Клиническое течение.....	19
Диагностика.....	27
Лечение.....	34
Список используемой литературы.....	40

Первичные (наследственные) иммунодефициты относятся к генетически детерминированным заболеваниям, поражающим гуморальную и/или клеточную систему приобретенного иммунитета (опосредованную В- и Т-лимфоцитами соответственно) или защитные механизмы врожденного иммунитета (NK-клетки, фагоциты или систему комплемента).

Классификация:

1. Недостаточность лимфоидной системы:
 - а) В-клеточного звена иммунитета и антител;
 - б) Т-клеточного звена иммунитета;
 - в) комбинированная недостаточность обоих звеньев;
2. Дефициты фагоцитов;
3. Дефицит факторов комплемента;
4. Комбинированные иммунодефициты, включающие недостаточность нескольких звеньев СИ и стволовых клеток.

Основной причиной этих ИД служат мутации соответствующих генов. Патогенез ИД становится ясным после выделения гена или группы генов, ответственных за его развитие. Многие первичные ИД являются полигенными синдромами, обусловленными дефектами генов, находящимися в разных хромосомах.

1. Недостаточность лимфоидной системы

1) Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста — болезнь Брутона. Мутации гена *btk* в коротком плече X-хромосомы в локусе DXS17 в позиции Xq21.3-Xq22 нет тирозинкиназы, необходимой для созревания В-клеток, не функционируют структурные гены синтеза иммуноглобулинов. Болеют мальчики.

2) Селективный дефицит иммуноглобулина класса А (IgA).

Делеции короткого плеча 18 хромосомы, точная локализация не описана. Дефицит IgA ассоциирован с гаплотипами: HLADR-DQ (DR3-DQA1(*)0501-DQB1(*)0201, DR7-DQA(*)0201-DQB1(*)0501Д и DR1-DQA1(*)0101-DQB1(*)0501. Дефект CD40 на В-клетках с поражением секреции IgA. В результате В-лимфоциты не дифференцируются в IgA-секретирующие клетки из-за: функциональной неполноценности Т-хелперов, повышенной активности Т-супрессоров, выработки анти-IgA-антител; г) недостаточности цитокинов (ИЛ-10).

3) Иммунодефицит с повышенным уровнем иммуноглобулина М (IgM) – синдром гипер-IgM. Мутация в гене CD40L, локализованного на X-хромосоме в позиции Xq26.3-27.1 с транверсией в кодоне 257, что приводит к замене глицина на аспарагин и поэтому отсутствует дифференцировка CD40+ В-лимфоцитов, они продуцируют только IgM, что связано с нарушением их изотипного переключения при взаимодействии с CD154 молекулой Т-лимфоцитов.

4) Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) с ретикулярной дисгенезией. Мутация гена АК2 (1p34). Возникающий в результате дефицит аденилаткиназы 2 приводит к росту апоптоза миелоидных и лимфоидных предшественников.

5) Недостаточность аденозиндезаминазы. Мутация гена АДА, локализованного в хромосоме 20q12-q13-ter наследуется по рецессивному типу; имеется

“молчащий” аллель локуса аденозиндезаминазы; дефицит ее в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению деоксиаденозина, токсично действующего на Т-лимфоциты.

6) Недостаточность пурипнуклеозидфосфорилазы. Мутация гена ПНФ, локализованного в хромосоме 14q13.1 ведет к недостаточности пурипнуклеозидфосфорилазы, блокируется рибонуклеотидредуктаза и синтез ДНК; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

7) Синдром Вискотта-Олдрича, сцепленный с X-хромосомой. Мутация генов в регионе Xp11.22-Xp11.23, поэтому дефектен транскрипционный фактор WASP и нарушена экспрессия гликолизированных кислых гликопротеинов (CD43, CD6, CD23, CD37, CD76), участвующих в активации Т-клеток; иногда имеется недостаточность гликозилтрансферазы. По другим данным мутации вызывают изменения: белка WIP, взаимодействующего с WASP. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Болеют мальчики.

8) Синдром Ди-Джорджи. Генетический дефект 22-й хромосомы, где располагается ген TBX1, продуктом его экспрессии является белок под названием T-box (80%). Это приводит к нарушению формирования особых эмбриональных образований -фарингеальных мешков (главным образом, 3-го и 4-го), которые являются предшественниками ряда тканей и органов (неба, тимуса, паращитовидной железы). Также имеются повреждения 10-й, 17-й и 18-й хромосом.

9) Синдром гипергаммаглобулинемии E (IgE). Генетический дефект в гене STAT3, что влечет за собой уменьшение продукции цитокинов, которые отвечают за синтез тех или иных факторов - аутосомно-доминантный. При повреждении гена DOCK8 – аутосомно-рецессивный тип наследования.

10) Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар). Мутация гена atm в регионе q22-23, локализованного в длинном плече 11-й хромосомы. Ген atm кодирует фосфатидилинозитолкиназу, участвующую в клеточном делении и передаче сигналов активации. Его дефектность приводит к нарушению созревания и функций Т- и В-клеток.

2. Дефициты фагоцитов

- 1) Хроническая гранулематозная болезнь. Мутация обусловлена недостатком цитохрома b558, локализованный в хромосомах 1q25, 7q11.23, 16q24, Xp21.1 и дефект НАДФ Н-оксидазы, катализирующий превращение O₂ в супероксиданион O₂⁻, необходимый для проявления бактерицидной активности нейтрофилов. В 70% случаев встречается дефицит gp91-фокс (X-сцепленный), в 20% дефекты p47 и в 5% — p22 (аутосомно-рецессивные).
- 2) Синдром Чедиака-Хигаси – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена LYST (регулятор миграции хромосом; SHS1) в 1-й хромосоме, что приводит к нарушению “текучести” мембран лейкоцитов и появлению гигантских гранул.

3) Дефицит адгезии лейкоцитов.

1 тип. Дефект гена В-цепи интегринов – CD11a, CD11b, CD11c/CD18 при LAD-1 в хромосоме 21q 22.3. При LAD-1 из-за отсутствия CD18, LFA-1, MAC-1 нарушается взаимодействие лейкоцитов

с другими клетками, нейтрофилы не связываются с клетками эндотелия и не мигрируют в ткани в ответ на хемотаксические стимулы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

2 тип. Дефект гена, кодирующего фермент для метаболизма фукозы и маннозы, локализованного в sqp50-CD62L, что приводит к прекращению роллинга и миграции лейкоцитов в очаг инфекции и в результате образуются рецидивирующие инфекции кожи, подкожной клетчатки.

3. Дефицит факторов комплемента

Дефицит ингибитора C1-эстеразы.

Дефицит C1-ингибитора, локализованного в 11-ой хромосоме.

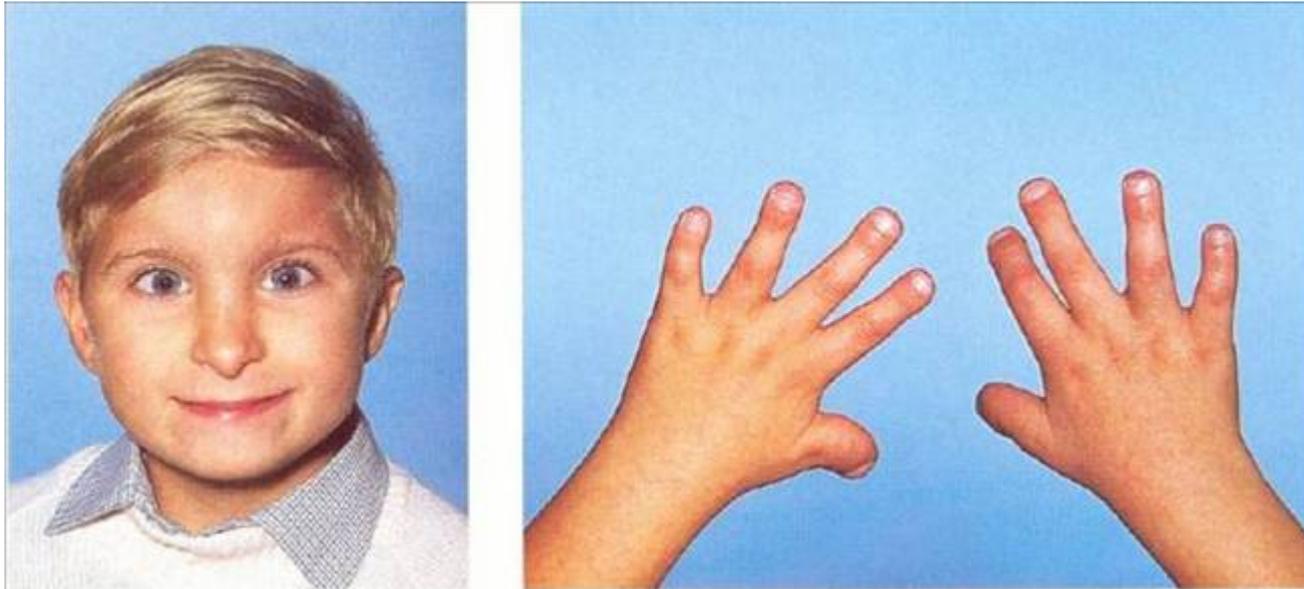
1 тип (85%) - Дефицит C1-ингибитора обусловлен нефункционирующим геном. Мутация заключается в разнообразных включениях или делециях одного или нескольких нуклеотидов в области гена, кодирующего C1-ингибитор. Мутация наследуется как аутосомно-доминантный.

2 тип (15%) - мутация в позиции Аргинин 444 локуса, при этом не функционирующий C1-ингибитор не расходуется, что приводит к более высокой, чем в норме, концентрации в сыворотке крови.

3 тип – механизм неизвестен.

Фенотип больного

Болезнь Брутона



<https://nebolet.com/medimg/content/nasledstvennye-zabolevanija-3.jpg>

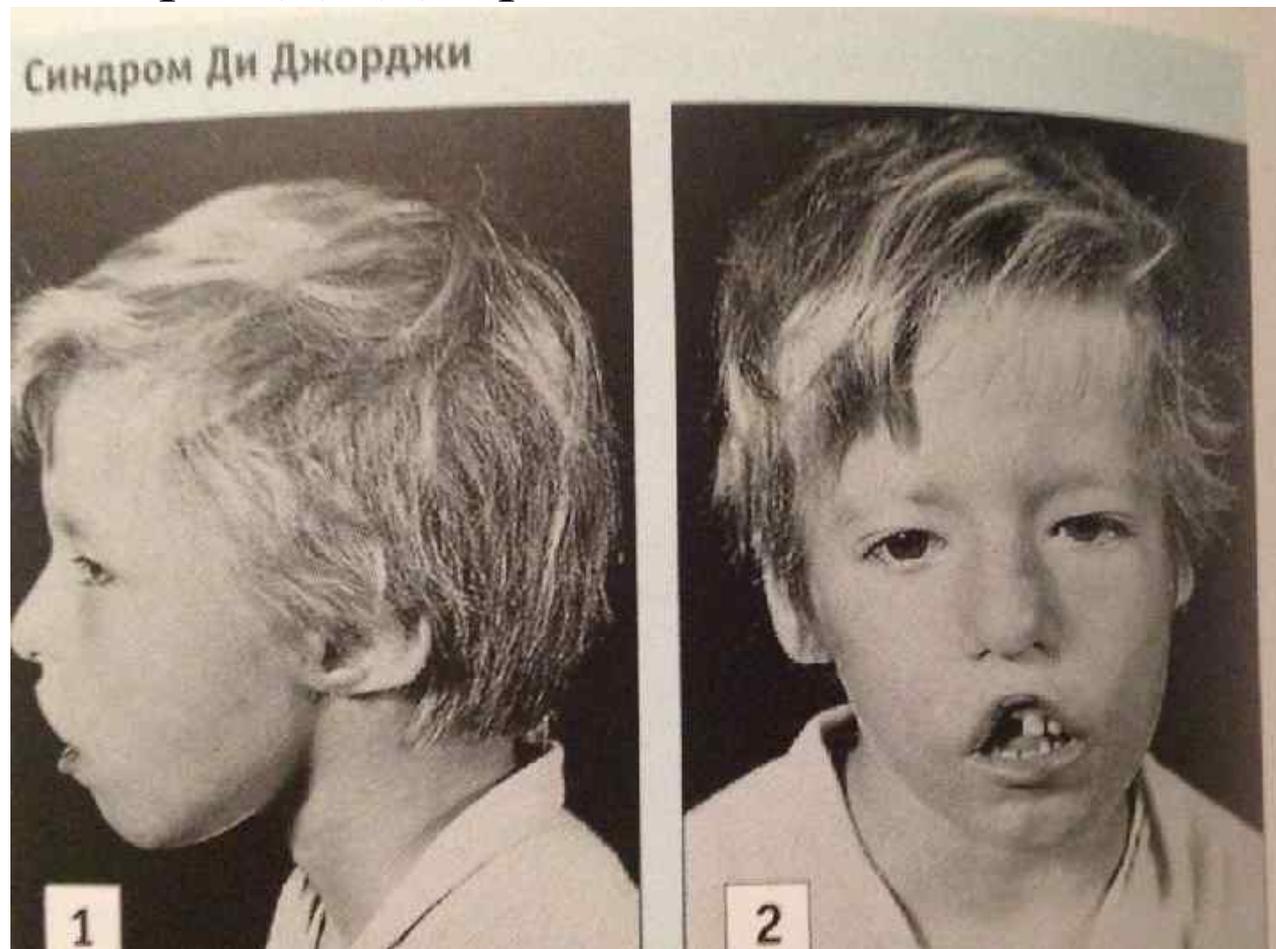
Синдром Вискотта-Олдрича.



<http://www.likar.info/uploads/disease/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC%20%D0%92%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%BE%D1%82%D1%82%D0%B0-%D0%9E%D0%BB%D0%B4%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B0.jpg>

http://3.bp.blogspot.com/_oKzzqYvQ1Bg/S8OPjDPbjI/AAAAAAAAERw/Oo8hthifQkw/s1600/dvd.jpg

Синдром Ди-Джорджи



http://present5.com/presentation/219409121_455152301/image-29.jpg

Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар)



<http://www.binipatia.com/wp-content/uploads/2013/01/W-TLGTX.gif>

Атаксия-телеангиэктазия



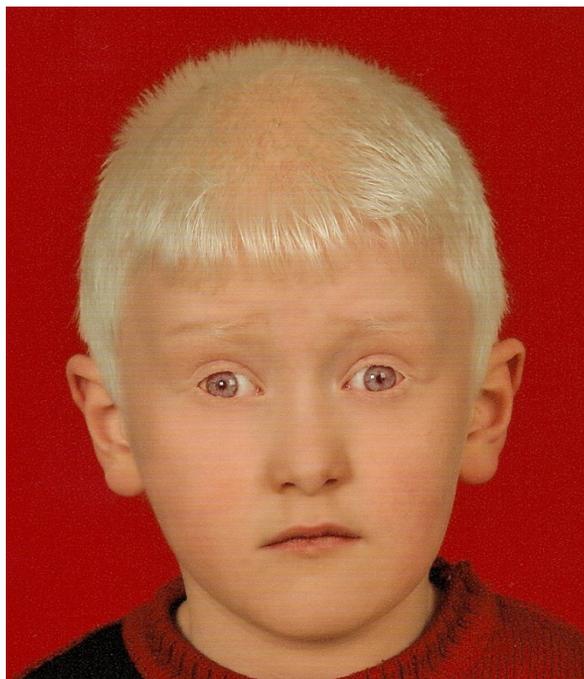
<https://cf.ppt-online.org/files/slide/a/AQYbf2gj7cvkwZrX6MDunRxH9USToKiWE1s8VC/slide-0.jpg>

Хроническая гранулематозная болезнь



<http://бмэ.орг/images/d/d3/Candidosis104.jpg>

Синдром Чедиака-Хигаси



http://wikifamily.ru/wp-content/uploads/2015/05/oculocutaneous-albinism-10649_1.jpg

<https://dezinfo.net/images1/image/guest/08.2008/albinos/1001.jpg>

Дефицит ингибитора C1-эстеразы

**Ангioneвротический отек, вызванный
дефицитом C1q ингибитора системы
комплемента**



http://present5.com/presentation/3/18141434_135061333.pdf-img/18141434_135061333.pdf-49.jpg

Клиническое течение

1. Болезнь Брутона. В грудном возрасте (3-4 месяца) появляются кожные высыпания, инфекции верхних или нижних дыхательных путей. В 4 года: нет реакций лимфоузлов (гипоплазия) и селезенки в периоды обострения процесса, не бывает аденоидов, гипоплазия миндалин; нередко сочетания с атопической экземой, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой. Наблюдается синусит, отит, гайморит, менингит, конъюнктивит.

2. Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией. После рождения наблюдается кореподобная сыпь с гиперлимфатизацией как проявление реакции материнских лимфоцитов, проникших через плаценту. Дети погибают в первые месяцы жизни от септического процесса; ухудшение состояния больного и смерть наступает в течение одного дня; характерны постоянная молочница, кандидозы кожи и слизистых оболочек, диарея, интерстициальные пневмонии, тяжелые вирусные инфекции (герпес, аденовирусы, цитомегаловирус). Если не лечиться приводит к сепсису.

3. Недостаточность аденозин-дезаминазы. Заболевание начинается в первые недели жизни ребенка, при этом отмечаются поражения кожи, дыхательной, пищеварительной и нервной систем. Часто развиваются септические состояния. У большинства больных отмечены поносы с водянистыми каловыми массами, с трудом поддающиеся лечению. Все детские инфекции и профилактические вакцинации при этой болезни протекают очень тяжело.

4. Синдром Вискотта-Олдрича. Проявляется на первых месяцах жизни: наружные кровотечения при травматическом повреждении, кровоточивость десен, носовые кровотечения; внутренние кровотечения – подкожное; признаки анемии – слабость, упадок сил, тошнота; кровавая рвота; боль в суставах; экзема, петехии; удыщие шелушащиеся высыпания на коже. При кровопотерях возникает гипоксия, которая ведет к сердечной недостаточности. Дети, дожившие до 10 лет, обычно страдают хотя бы одним, а чаще несколькими, аутоиммунными заболеваниями – васкулитом, гемолитической анемией, полиартритом. Постоянные васкулиты приводят к гибели пациентов от острой коронарной или мозговой недостаточности.

5. Синдром Ди-Джорджи. Дефекты развития 3-его и 4-ого глоточных карманов, что приводит к гипоплазии или аплазии тимуса; после рождения формируется тетания мышц(судороги). У малышей быстро развивается одышка, цианоз кожи и слизистых, тахикардией; дефекты сердца и изменения лица(гипертелоризм, короткая ось век, эпикант, широкий короткий нос с вывернутой носовой пластиной), волчья пасть. Сопровождается умственной отсталостью, возникающий вследствие атрофии коры головного мозга, нарушение координации.

6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар).

Атаксия. Начинает проявляться в возрасте от 5 месяцев до 3 лет с появления мозжечковой атаксии, нарушения равновесия и походки, дрожание во время двигательного акта (интенционный тремор), качание туловища и головы. Наблюдается и такое, что больной не может ходить. Отмечается мышечная гипотония, снижение или полное исчезновение сухожильных рефлексов, нистагм, глазодвигательные нарушения и косоглазие.

Телеангиэктазия. Происходит в возрасте от 3 до 6 лет. Представляет собой сосудистые звездочки, обусловленные расширением мелких сосудов кожи что приводит к пигментной ксеродерме, хронического лучевого дерматита, мастоцитоза. Телеангиэктазии также появляются на коже век, носа, лица и шеи, локтевых и коленных сгибов, предплечий, тыльной поверхности стоп и кистей. Они могут также наблюдаться на слизистой оболочке мягкого и твердого неба.

Поражение иммунной системы приводит к хроническим ринитам, бронхитам, пневмониям, отитам.

7. Хроническая гранулематозная болезнь. на 1-4 году жизни у детей возникают экзематозный дерматит, гнойные поражения кожи, абсцессы в различных органах, гепатоспленомегалия, лимфадениты, бронхопневмонии, дерматиты, диарея; присоединяется грибковая инфекция; развивается периодонтит. В случае не лечения приводит к сепсису.

8. Синдром Чедиака-Хигаси. Кожа у больных светлая, волосы имеют серебристый оттенок. Нередко отмечаются солнечные ожоги и светобоязнь. Характерны частые инфекции и невропатия. Инфекции поражают слизистые оболочки, кожу и дыхательные пути. Невропатия бывает сенсорной и моторной, приводя к атаксии.

9. Дефицит адгезии лейкоцитов. В период новорождённости: не заживление пупочной раны, омфалит, периректальные целлюлиты, язвенные стоматиты, сепсис с фатальным течением; частые повторные бактериальные инфекции, в основном кожно-слизистые, периодонтиты, синуситы, поражения ЖКТ. Отставание в умственном и психомоторном развитии.

10. Дефицит ингибитора С1-эстеразы. Развивается в первые годы жизни. Характеризуется отеками различных частей тела. Отеки наступают стремительно, достигают максимума в течение 1-2 дней и самопроизвольно разрешаются через 3-4 дня. Отеки стенки кишечника могут проявляться сильными болями в животе, что требует оперативное вмешательство. Отеки гортани нередко ведут к летальному исходу, особенно среди детей младшего возраста.

Диагностика

1. Болезнь Брутона.

1) Диагностируется на основании сбора анамнеза, осмотра пациента, инструментальных методов и лабораторных анализов. Другие признаки агаммаглобулинемии, которые можно обнаружить с помощью рентгенографии: недоразвитие (отсутствие) миндалин и лимфоузлов, а также изменения в структуре селезенки.

2) Информативный метод – исследование крови.

3) Проводится молекулярно-генетическое исследование, во время которого обнаруживается дефект гена, кодирующего не рецепторную тирозинкиназу.

2. Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией.

Основывается на проведении анализа крови :нейтропения, лимфопения, моноцитопения.

3. Недостаточность аденозиндезаминазы.

- 1) Используют определение содержания ADA в различных клетках (лимфоцитах, эритроцитах, EBV-трансформированных В-клетках и фибробластах). При обнаружении ненормальных значений ADA в эритроцитах необходимо обязательное исследование этого фермента в лимфоцитах и/или фибробластах.
- 2) Используют генетическое обследование на наличие мутаций в гене ADA. В моче обнаруживают дАТФ и дезоксиаденозин.
- 3) пренатальная диагностика путем исследования ворсин хориона, амниотических клеток и крови плода на наличие соответствующих мутаций и на активность ADA - позволяет прервать беременность или заранее подобрать терапию для новорожденного.

4. Синдром Вискотта-Олдрича.

- 1) Собирают анализ и выслушивают жалобы больных. Анализ семейного анамнеза.
- 2) Данные гемограммы — тромбоцитопения, анемия.
- 3) Иммунограмма — снижение иммуноглобулинов М, повышение иммуноглобулинов А и Е, нормальный уровень иммуноглобулинов G.
- 4) Генетическое исследование - выявляют мутации в гене, кодирующем синтез белка, ответственного за иммунную защиту организма.

5. Синдром Ди-Джорджи.

1) Метод физикального общего осмотра, кардиологические исследования (ЭхоКГ, электрокардиограмма – выявляют пороки сердца), УЗИ щитовидной железы и тимуса(выявляют уменьшение массы или отсутствие органа), иммунологические пробы.

2) Общий и биохимический анализ крови

6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар).

1) Неврологическая симптоматика (мозжечковая атаксия, мышечная слабость, тремор и косоглазие) в совокупности с телеангиэктазиями являются показанием для диагностики этой патологии.

2) Проводят иммунологические анализы

3) Выполняется рентгенография грудной клетки (уменьшение размеров тимуса), МРТ головного мозга (дегенеративные процессы).

7. Хроническая гранулематозная болезнь.

- 1) Общий анализ крови
- 2) Проточная цитометрия с использованием дигидрородамина (анализ крови, в котором определяется наличие в фагоцитах (клетках иммунной системы, которые защищают организм путем поглощения (фагоцитоза) вредных чужеродных частиц, бактерий).
- 3) Рентгенография органов грудной клетки.
- 4) Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости - проводится для определения состояния внутренних органов — их размеров, структуры, наличия в них патологических изменений .
- 5) Компьютерная томография (КТ) - Проводится для исключения опухолевых процессов, обнаружения гранулем, абсцессов.
- 6) Молекулярно-генетический анализ крови для поиска мутаций в гене СВВ (в нем находится дефект) – проводят для подтверждения диагноза X-сцепленной локализации дефектного гена.

8. Синдром Чедиака-Хигаси

- 1) Биохимический и общий анализ крови, который позволяет выявить понижение объема лейкоцитов и эритроцитов.
- 2) Иммунологическое исследование крови дает возможность определить иммунодефицитное состояние, а именно выявить соотношение В и Т-лимфоцитов.
- 3) Ультразвуковое исследование – позволяет достоверно определить преобладание в пораженном организме раковых клеток и патогенных новообразований.
- 4) Рентген области грудины позволяет оценить внешние габариты паренхимы легочных структур и миокарда.
- 5) ЭКГ позволяет диагностировать преобладающие пороки сердца.

9. Дефицит адгезии лейкоцитов.

1) Проводят на основании иммунофенотипирования нейтрофилов методом проточной цитометрии для выявления дефицита экспрессии CD 18 и CD 11b на их поверхности.

10. Дефицит ингибитора C1-эстеразы.

1) определения в крови количества ингибитора C1, а также компонентов комплемента C1, C2, C4.

2) Молекулярно-генетические исследования - осуществляется путем автоматического секвенирования гена C1NH с целью выявления мутаций.

Лечение

1. Болезнь Брутона.

Заключается в поддержании работы иммунной системы в течение всей жизни и антибиотикотерапия при развитии инфекционных патологий. Для компенсации иммунодефицита проводится заместительная терапия препаратами гамма-глобулина. В острый период инфекционных заболеваний при агаммаглобулинемии Брутона используются антибиотики: цефалоспорины, сульфаниламиды, пенициллины.

2. Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией.

Единственным средством лечения этого заболевания является аллогенная трансплантация стволовых клеток крови.

3. Недостаточность аденозиндезаминазы.

1) Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток - основной метод лечения.

2) Ферментозамещающая терапия.

3) Применяют препарат Пегадемаза – вводят в/м, проводят под контролем содержания в плазме дАТФ, дезоксиаденозина и SАН-гидролазы.

4) Определяют наличие анти-ADA-антител - позволяет восстановить рост, развитие и улучшение показателей Т-клеточного иммунитета в 80% случаев.

4. Синдром Вискотта-Олдрича.

- 1) Проводят иммуномодулирующую и иммуносупрессивную терапию: вводят иммуноглобулины и назначают курсовой прием цитостатиков.
- 2) Для лечения экземы применяют местные и системные кортикостероиды.
- 3) Переливание крови, эритроцитарной массы и тромбоконцентрата (при выраженных признаках геморрагического синдрома).
- 4) Препараты железа назначают больным с анемией — «Сорбифер Дурулес», «Феррум лек», «Гемофер»; антибиотики противомикробные – пенициллин, макролиды; противовирусные препараты; противогрибковые препараты.

5. Синдром Ди-Джорджи.

- 1) Помощь хирургов при синдроме Ди Джорджи также может потребоваться для устранения пороков развития лица и неба.
- 2) Для улучшения иммунного статуса может производиться заместительное вливание иммуноглобулинов, полученных из донорской плазмы.
- 3) Осуществлялась пересадка вилочковой железы, которая стимулировала образование собственных Т-лимфоцитов – это способствовало улучшению качества жизни больных.

6. Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией (синдром Луи-Бар).

Симптоматическая терапия и постоянное наблюдение за больным. Лечение направлено на улучшение работы иммунной системы - используют гамма-глобулин и препарат «Т-активин», чтобы избежать инфекций; антибактериальные и противовирусные средства.

7. Хроническая гранулематозная болезнь.

- 1) Пересадка гемопоэтических стволовых клеток (костного мозга) является единственным радикальным методом терапии.
- 2) Антибиотикотерапия в комбинации с противогрибковыми препаратами.
- 3) Системные кортикостероиды для лечения гранулем, возникающих в результате скопления фагоцитов.

8. Синдром Чедиака-Хигаси.

- 1) Заключается в профилактике развития вторичных инфекций.
- 2) Проведение интенсивной терапии преобладающих в организме бактериальных и грибковых инфекций.
- 3) Лекарственные препараты (иммуностимуляторы и витаминные комплексы).

9. Дефицит адгезии лейкоцитов.

- 1) Антибактериальные препараты.
- 2) Проведение аллогенной трансплантации костного мозга при наличии совместимого донора (возможно излечение).

10. Дефицит ингибитора C1-эстеразы.

- 1) В случае острого отека Квинке необходимо использовать нативный или рекомбинантный ингибитор C1, антагонисты брадикинина и калликреина, при их отсутствии показано переливание свежезамороженной плазмы.

Список используемой литературы

1. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. Иммунодиагностика: неиспользуемые возможности и достоверность получаемой информации. Иммунопатология, аллергол., инфектология. – 1999.- №1.- С. 8-14.
2. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 1: главы 1-10. — М.: Логосфера, 2014. — 624 с.; ил.; 21,6 см. — Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed. - ISBN 978-5-98657-052-5.
3. Резник И.Б. Иммунодефицитные состояния генетической природы: новый взгляд на проблему. Рус. мед. Журнал.- 1998.- т.6; №9.- С. 564-568.
4. Румянцев А.Г., Зиновьева Н.В., Продеус А.П. и др. IgA дефицит: вопросы клиники и патогенеза. Педиатрия.-2001.- №4.- С. 51-55.
5. Uronen H., Callard R.E. Absence of CD40-CD40 ligand interactions in X-linked hyper-IgM syndrome does not affect differentiation of T helper cell subsets. Clin. And Exp. Immunol. 2000.- №2.- С. 346-352.