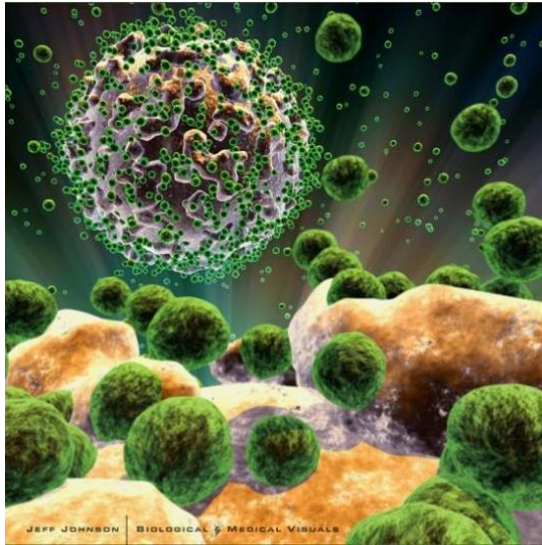


Иммунодефициты



Иммунодефицит -

(Иммунодефицитное состояние) обусловлен выпадением одного или нескольких специфических компонентов иммунного ответа или взаимодействующих с ним неспецифических факторов защиты (фагоцитоз, система комплемента)

классификация

Первичные иммунодефициты

(Врожденные или приобретенные генетические факторы)

Вторичные иммунодефициты

(ПРИБРЕТЕННЫЕ) – структурные или физиологические повреждения

Необратимые

Временные (паразиторные)

Дефициты иммунной системы

Дефициты неспецифической защиты

Комбинированные (множественные) дефициты

ПЕРВИЧНЫЕ (ВРОЖДЕННЫЕ) ИММУНОДЕФИЦИТЫ



Первичные иммунодефициты могут быть обусловлены следующими факторами:

- дефектом кроветворной стволовой клетки – родоначальницы Т- и В-клеток у млекопитающих;
- дефектом Т-системы иммунитета;
- дефектом В-системы иммунитета;
- комбинированным поражением Т- и В-систем и тесно связанными с ними факторами неспецифической защиты.

Одной из основных причин ранней смертности животных с состоянием иммунодефицита является возникновение инфекций.

Дефект в созревании Т- и В-лимфоцитов

При отсутствии ферментов аденозиндезаминазы и пурипнуклеозидфосфорилазы нарушается метаболизм аденозина с накоплением АТФ в тканях до уровня, токсичного для лимфоцитов.

Блокада в пуриновом метаболизме вызывает развитие дефекта в созревании Т- и В-лимфоцитов, обуславливая лимфоидную гипоплазию тимуса, селезенки, лимфатических узлов, агаммаглобулинемию и лимфопению. При этом уровень нейтрофилов, моноцитов и комплемента остается в норме.

Наименование болезни	Виды животных	Дефект клеток	Клиническая иммунология	Дефект
Сцепленный с Х- хромосомой комбинированный иммунодефицит	Собаки (Бассетхаунд)	Т-и В-лимфоциты	дисплазия тимуса, лимфоидная гипоплазия, селективная гипоглобулинемия (IgG, IgA)	нарушение созревания и дифференциации Т- и В-лимфоцитов
Агаммаглобулинемия	Лошади	В-лимфоциты	лимфоидная гипоплазия, агаммаглобулинемия	отсутствие В-лимфоцитов
Дефицит IgA	Собаки (Бигль, Немецкий шефферд, Шар-пеи)	В-лимфоциты	снижение уровня IgA	отсутствие IgA-секретирующих клеток

Наименование болезни	Виды животных	Дефект клеток	Клиническая иммунология	Дефект
Дефицит IgM	Арабские лошади, собаки (Доберман-Пинчер)	В-лимфоциты	снижение уровня IgM	
Дефицит IgG	Красный Датский скот	В-лимфоциты	снижение уровня IgG	
Временная гипогаммаглобулинемия	Овцы, Арабские лошади	В-лимфоциты	снижение уровня IgG	Замедленный синтез IgG
Летальный акродерматит	Собаки (Бультерьер)	Т-лимфоциты	Гипоплазия тимуса, лимфоидная гипоплазия	отсутствие Т-лимфоцитов
Гипоплазия тимуса	Собаки-Веймаранер	Т-лимфоциты	Гипоплазия тимуса	отсутствие Т-лимфоцитов
Циклический гематопоз серебристо-серых Колли	Собаки (Колли)	нейтрофилы	Циклическая нейтропения	Задержка созревания стволовых клеток
Дефицит комплемента	Собаки (Британские спаниели)	комплемент	низкое содержание или отсутствие	дефицит С3

Комбинированный иммунодефицит

Развивается при сочетании поражении Т- и В-систем иммунитета.

Иммунодефициты подобного типа встречаются чаще, чем селективные. Они характеризуются отсутствием плазматических клеток в костном мозге, недоразвитием тимуса и лимфоузлов, которые состоят почти исключительно из эпителиальной и соединительной ткани или клеток ретикулума.

У собак породы Бассет-хаунд характеризуется дефектом Т- и В-клеток.

У собак с этой формой иммунодефицита в возрасте от 3 до 6 месяцев периодически возникают инфекции, появление которых коррелирует со снижением материнского иммунитета.

Низкий уровень или отсутствие **IgG** и **IgA**, отсутствие специфических антител характеризуют дефицит В-клеток. При этом, концентрация **IgM** переменна. На вскрытии у павших собак отмечается дисплазия тимуса и глубокая гипоплазия других лимфоидных органов.

Селективные дефициты иммуноглобулинов

Связаны с дефектами В-клеток, которые продуцируют **IgG**, **IgM**, **IgA**. Селективные дефициты обуславливают предрасположенность пациентов к инфекциям, которые и вызывают их преждевременную гибель.

Недостаточность синтеза **IgA** и **IgG** и сохранение уровня **IgM** развиваются на конечном этапе дифференцировки В-клеток в плазматические.

Дефицит **IgM** и **IgG** сопряжен с высокой чувствительностью животных к гноеродной микрофлоре.

Иммунодефициты могут быть обусловлены дисфункцией плазматических клеток. В этих случаях синтез иммуноглобулинов одних классов (**IgG**) подавлен при значительном возрастании производства других (**IgM**).
Передается по наследству как сцепленный с полом рецессивный признак.

Селективный IgA-дефицит

- ❖ IgA играет важную роль в защите слизистых поверхностей (*респираторного и ЖКТ*)
- ❖ ингибирует адгезию и колонизацию вирусов и бактерий,
- ❖ ограничивая абсорбцию патогенов из желудочно-кишечного тракта.

Дефицит IgA у животных предрасполагает к возникновению бактериальных и вирусных инфекций.

Результаты изучения патогенеза селективного дефицита IgA выдвигают на первый план дефект в превращении В-клеток в IgA-секретирующие плазматические клетки.

Эта блокада на конечной стадии дифференциации поражает все В-клетки, генетически запрограммированные продуцировать IgA, в результате чего антитела этого класса не обнаруживаются в крови и тканях. Дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров является единственным объяснением этого дефекта дифференциации.

Селективный IgA-дефицит в ветеринарии редко диагностируется, поскольку РИД не всегда используется в оценке уровня иммуноглобулинов у хронически инфицированных пациентов. Поэтому, нормальный общий уровень сывороточных иммуноглобулинов маскирует наличие селективного дефицита их отдельных классов.

Селективный IgM-дефицит

установлен у лошадей Арабской породы и ассоциируется с плохим ростом животных и с периодически повторяющимися инфекциями с поражением респираторного тракта.

Клинические признаки развиваются в месячном возрасте.

При этом поражаются как самцы так и самки, гибель наступает в возрасте от **4** до **24** месяцев.

Соотношение Т- и В-клеток в крови у животных с этим дефицитом нормальное, однако отсутствуют **IgM** или их количество составляет **10%** от нормального уровня. (составляют до **10%** общего содер. иммуногл. в сыв. крови)

Подобный синдром, характерный для **IgM**-дефицита, также установлен у собак породы Доберман-пинчер.

Диагноз основывается на отсутствии **IgM** в сыворотке крови при

Селективный IgG- дефицит

Описан в виде дефицита **IgG2** у красного датского скота. Клинически животные с этим иммунодефицитом имеют повышенную чувствительность к пиогенным инфекциям, гангренозным маститам, бронхопневмониям и перитонитам.

Способ наследования **IgG**-дефицита не установлен, нет данных по патогенезу и дефектам клеток при его возникновении.

T- клеточный дефицит

- Летальный признак А-46 у черно-пестрого датского скота,
- летальный акродерматит у собак породы Бультерьер,
- гипоплазия тимуса у собак породы Веймаранер.

В отличие от первичных иммунодефицитов, связанных с дефектом В-клеток, эти три заболевания в ветеринарии связаны с изменениями количества и функциональной активности Т-клеток.

ЗАБОЛЕВАНИЯ

Летальный признак

A-46 - наследуется по аутосомно-рецессивному типу у черно-пестрого датского скота (из фризского происхождения). Клинически этот иммунодефицит проявляется глубокими дерматитами у животных в возрасте от **4** до **8** недель, с характерным образованием корок и аллопеции вокруг рта, глаз, челюстей. Вторично быстро развиваются бактериальные инфекции, и пораженные телята обычно погибают в **4**-месячном возрасте.

Летальный акродерматит собак породы Бультерьер - аутосомно-рецессивный дефект, вызываемый, по всей видимости, нарушением абсорбции и метаболизма цинка. Пораженные щенки имеют более светлую шерсть при рождении, и вскоре у них развивается диарея, перемежающиеся инфекции респираторного тракта и кожные заболевания. Отмечается образование трещин и покрытие коркой лап, дистрофия когтей, дерматиты.

Гипоплазия тимуса - Т-клеточный дефицит у собак породы Веймаранер, который связан с дефицитом гормона роста при нормальном количестве В-клеток и нормальном уровне иммуноглобулинов. Пораженные щенки быстро отстают в росте, у них развивается повышенная чувствительность к инфекциям, животные погибают в течение нескольких недель или месяцев.

Дефекты нейтрофилов

Некоторые первичные иммунодефициты включают количественные и качественные дефекты нейтрофилов.

К этим заболеваниям относятся:

- циклический гематопозс собак породы Колли,
- болезнь Чедиак-Хигаши,
- синдром гранулоцитопатии собак (плотоядных),
- бактерицидный дефект собак породы Доберман-пинчер.

Болезнь Чедиак-Хигаши

Аутосомно-рецессивный дефект, при котором поражаются все клетки, содержащие цитоплазматические гранулы, такие как нейтрофилы, тромбоциты, меланоциты, почечный тубулярный эпителий, слизистые (гипофизарные) клетки, панкреатический эпителий и другие.

У пораженных животных клинически болезнь проявляется частичным глазным и кожным альбинизмом, фотофобией, тенденцией к кровотечениям и повышенной чувствительностью к бактериальным инфекциям.

Эти признаки являются результатом функциональных дефектов меланоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов.

Синдром гранулоцитопатии

Врожденный дефект функции нейтрофилов, поражает собак породы Ирландский сеттер и наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Клинически дефект проявляется возвратной лихорадкой, пиодермой, гингвитами, остеомиелитами и часто ассоциируется с периферической лимфаденопатией. Пациенты имеют выраженную нейтрофилию с гиперсегментацией зрелых нейтрофилов.

Функциональный дефект связан с пониженной бактерицидной активностью, выражающийся в нарушении адгезии, хемотаксиса и агрегации у нейтрофилов. Гуморальный и клеточный иммунный ответ у животных при этом не нарушается.

Нейтропения новорожденных

Поражает новорожденных многих видов животных и характеризуется нарушением хемотаксиса и фагоцитоза нейтрофилов.

Поскольку эти функциональные дефекты непродолжительны по времени, они не оказывают заметного влияния на здоровье новорожденных.

Дефект комплемента

Идентифицирован у лабораторных животных: мышей, крыс, морских свинок, хомяков и кроликов. Установлен этот дефект и у человека. Имеется сообщение о врожденном дефиците **C3** комплемента у собак породы Британский спаниель. Дефицит компонента **C3** системы комплемента, имеющего важнейшее значение в противомикробной защите организма, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется часто повторяющимися бактериальными инфекциями у гомозиготных индивидуумов.

Уровень комплемента в крови животных составляет **10%** от нормального уровня. В результате снижения функции опсонизации, хемотаксиса и иммуноприлипания у пораженных животных увеличивается чувствительность к инфекциям. Гуморальный и клеточный иммунный ответ у пораженных Британских спаниелей остается в норме.

Система комплемента

Комплементом называют полифункциональную ферментную систему, участвующую в ключевых гомеостатических реакциях, таких, как опсонизация, стимуляция фагоцитоза, цитолиз, нейтрализация вирусов, медиация восп., индукция иммунного ответа.

Классический путь: классический путь активации комплемента начинается при взаимодействии **IgM** или **IgG** с антигеном.

Альтернативный путь (пропердиновый путь): отличается от классического пути только механизмом активации и ранними реакциями. Расщепление **C3** в альтернативном пути не требует взаимодействия антигена с антителами или наличия ранних (**C1**, **C4**, **C2**) факторов комплемента. Каскад запускается агрегированными комплексами **IgG**, сложными углеводами и бактериальными эндотоксинами.

дефицит С1 - сыворотка утрачивает бактерицидность. Развиваются повторные инфекции верхних дыхательных путей, отит, поражение суставов и хронический гломерулонефрит, нередко приводящие к смерти. Этот дефицит наследуется по аутосомному признаку.

Дефицит С2

приводит к снижению бактерицидности сыворотки, предрасполагает к вирусным инфекциям, диффузным болезням соединительной ткани, гломерулонефриту и тромбоцитопении. Компонент С3 является ключевым в формировании ферментных и регуляторных свойств комплемента. Синтез С3 определяется двумя аллельными генами как кодоминантный признак; при отсутствии одного из генов количество С3 в крови снижается в 2 раза.

При **дефиците С3** наблюдается высокая смертность.

Дефицит С5 приводит к тяжелым кишечным инфекциям, вызванным грамотрицательными возбудителями. При этом также поражается кожа.

При **дефиците С6** наблюдается заболевание суставов – специфический артрит, нарушается свертываемость крови, а **дефицит С7** предрасполагает к развитию диффузных заболеваний соединительной ткани.

Вторичные (приобретенные)

иммунодефициты –

имеют более широкое распространение в сравнении с врожденными иммунодефицитами.

Приобретенные иммунодефициты могут быть результатом воздействия факторов окружающей среды и эндогенных субстанций.

Факторы, ответственные за индукцию вторичных иммунодефицитов, включают в себя возбудителей инфекционных и инвазионных болезней, фармакологические вещества, эндогенные гормоны.

Они могут быть результатом спленектомии, старения организма, неправильного питания, развития опухолей и радиоактивного облучения.

Основные причины вторичных иммунодефицитов у животных

- **НАРУШЕНИЯ ПАССИВНОЙ ПЕРЕДАЧИ АНТИТЕЛ (мать - плод - новорожденный).**
- **ВИРУСЫ:** вирус чумы собак, парвовирус собак, вирус лейкемии кошек, вирус панлейкопении кошек, герпесвирус лошадей, вирусная диарея КРС.
- **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:** иммуносупрессивной / цитотоксической терапии , амфотерицин В
- **НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА:** дефицит цинка, дефицит железа, дефицит витамина Е.
- **ДИАБЕТЫ, ГИПЕРАДРЕНКОРТИЦИЗМ, УРЕМИЯ, БЕРЕМЕННОСТЬ**
- **БАКТЕРИИ:** *Mycobacterium paratuberculosis* (болезнь Ионе)
- **ПАРАЗИТЫ:** *Eperythrozoon Trypanosoma Demodex canis Ehrlichia spp.*
- **ТОКСИНЫ:** микотоксин папоротникорляк трихлорэтилен-экстракт сои
- **РАДИАЦИЯ**

Факторы, ответственные за индукцию вторичных иммунодефицитов

Инфекционные агенты-

Вирус чумы собак, парвовирус собак, вирус панлейкопении кошек, вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек и другие вирусы индуцируют подавление клеточного звена иммунного ответа.

Фармакологические вещества-

Кортикостероиды и различные антиопухолевые препараты являются наиболее распространенными фармакологическими агентами, индуцирующими иммуносупрессию. Такие препараты, как хлорамфеникол, сульфаметоксипиридазин, клиндамицин, дапсон и др.

Эндогенные гормоны.

Гиперадренокортицизм, дефицит гормона роста, сахарный диабет и гиперэстрогенизм ассоциированы с приобретенными иммунодефицитными болезнями. Гиперадренокортицизм проявляется подавлением иммунных функций вследствие увеличения глюкокортикоидов, тогда как дефицит гормона роста вызывает иммунодефицитное состояние, связанное с торможением созревания Т-лимфоцитов за счет подавления развития

ИММУНОСУПРЕССИЯ, ИНДУЦИРУЕМАЯ ВИРУСАМИ

Вирусы могут препятствовать развитию иммунного ответа несколькими путями:

- ❖ непосредственно лизировать лимфоидные клетки (например, вирус кори и вирус чумы собак);
- ❖ инфицировать лимфоциты и различными путями нарушать их функции (например, вирус лейкоза крс);
- ❖ продуцировать вирусные субстанции, которые могут непосредственно препятствовать антигенному распознаванию или клеточной кооперации (например, вирус лейкемии кошек);
- ❖ вторично индуцировать иммуносупрессию образованием большого количества иммунных комплексов (например, вирус инфекционного перитонита кошек).

ИММУНОДЕФИЦИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ДЕМОДЕКОЗОМ У СОБАК

Демодекоз собак является очень интересным примером иммуносупрессии, ассоциированной с паразитарными инфекциями.

Это расстройство часто встречается у чистокровных собак, которые являются хозяином большого количества чесоточных клещей *Demodex canis*.

Болезнь появляется как результат наследственного дефекта, позволяющего клещам размножаться и персистировать у хозяина.

Особая генетическая чувствительность собак, предопределяющая развитие демодекоза, детерминируется их неспособностью к развитию гиперчувствительности замедленного типа при внутрикожной инъекции клещевого антигена.

Другие данные свидетельствуют против предполагаемой роли иммунодефицита при демодекозе:

- ❖ иммуносупрессия исчезает при уничтожении популяции клещей;
- ❖ иммуностимуляция животных левамизолом приводит к реверсии иммуносупрессии;
- ❖ факторы, супрессирующие бластогенез, обнаруживаются при демодекозе только при наличии вторичной стафилококковой инфекции, и не обнаруживаются в сыворотке собак с чешуйчатой формой болезни, при которой нет ассоциации со вторичными бактериальными инфекциями. Поэтому угнетение функции Т-клеток не связано с пролиферацией

клеток стафилококков. В защиту гипотезы, что демодекоз является результатом иммунодефицита Т-клеток свидетельствуют следующие наблюдения:

- лимфоциты, полученные от животных с демодекозом, проявляют *in vitro* слабую реакцию бласттрансформации под воздействием ФГА;
- внутрикожная проба с ФГА у Доберман-пинчеров сильно пораженных демодекозом, значительно снижена в сравнении со здоровыми животными того же возраста.

Нарушение пассивной передачи материнских антител

- ❖ один из наиболее распространенных примеров приобретенного иммунодефицита в ветеринарии, который является главной причиной неонатальной инфекции и ранней смертности преимущественно у жеребят, телят, козлят, ягнят и поросят.
- ❖ Нарушение в получении молозива вызывает у новорожденных омфалофлебиты, септические артриты, септицемию, пневмонию и диарею.
- ❖ Повышенная чувствительность к инфекции является результатом отсутствия материнских иммуноглобулинов, которые необходимы для прямого бактерицидного действия на

патогены и для их опсонизации.
□ Плацента кобыл, ослиц, коров, овец и свиней препятствует передаче иммуноглобулинов от матери потомству, в то время как эндотелиохориальная плацента у собак и кошек обеспечивает ограниченный их трансплацентарный перенос.

- Кишечная абсорбция иммуноглобулинов имеет место только в первые **24** часа.
- У собак не происходит абсорбции после этого времени.
- Абсорбция наиболее эффективна в первые **6** часов.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ИММУНОСУПРЕССИИ

- Кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- Микроэлементы и витамины;
- Хронические болезни;
- Окружающие контаминанты;
- Терапевтические препараты;