

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

И.А Козыро, Г.М. Батян, А.В. Сукало.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Минск 2017

УДК 616 – 053.2 – 097(075.8)

ББК 57.33 я 73

К 59

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия от 23.02.2011 г., протокол №6

Рецензенты:

Зав. кафедрой иммунологии МГЭУ им. А.Д. Сахарова доцент, к.м.н.

Зафранская М.М.;

Доцент 2-й кафедры детских болезней БГМУ, к.м.н. Строгий В.В.

Козыро, И.А.

К 59 Клиническая иммунология в практике врача педиатра / И.А. Козыро, Г.М. Батян, А.В. Сукало. – Минск: БГМУ, 2011. – 41 с.

В издании обобщены современные представления о специфическом и неспецифическом звеньях иммунной системы, гуморальном и клеточном иммунитете, изложены этапы становления иммунитета, возрастные особенности развития иммунной системы у детей. Описаны критические периоды развития иммунной системы, факторы риска нарушения иммунитета в детском возрасте. Представлены примеры иммунограмм, дана подробная их интерпретация.

Предназначено для студентов высших медицинских учебных заведений, врачей-стажеров, педиатров, детских иммунологов, врачей общей практики.

Содержание

1. Список сокращений	4
2. Строение и функции иммунной системы	5
3. Органы иммунной системы	6
4. Реакции иммунной системы	8
5. Врожденный иммунитет	8
6. Посредники в иммунных реакциях	13
7. Приобретенный иммунитет	15
8. Главный комплекс гистосовместимости	16
9. Гуморальный иммунитет	17
10. Дифференциация В-клеток и гуморальный иммунный ответ	17
11. Клеточный иммунитет	19
12. Типы иммунопатологических реакций	21
13. I тип иммунопатологических реакций (медиаторный или IgE-опосредованный тип)	21
14. Псевдоаллергические реакции	23
15. II тип иммунопатологических реакций (цитотоксические)	24
16. III тип иммунопатологических реакций (иммунокомплексные)	26
17. IV тип иммунопатологических реакций (гиперчувствительность замедленного типа)	28
18. Иммунодефициты	29
19. Становление иммунной системы у детей	30
20. Критические периоды иммунитета	30
21. Оценка иммунограммы	32
22. Приложение 1	36
23. Приложение 2	37
24. Литература	40

Список сокращений:

АГ – антиген

АПК – антиген-презентирующие клетки

АТ – антитело

аутоАТ – аутоантитело

БАВ – биологически активные вещества

ЕК (НК) – естественные (натуральные) киллеры

ГКГ – главный комплекс гистосовместимости

ИДБ (ИД) – иммунодефицитные болезни, иммунодефициты

ИК – иммунные комплексы

ИЛ – интерлейкины

ИО – иммунный ответ

ИС – иммунная система

ИФ – иммунофлюоресценция

ИФН - интерферон

Ig – иммуноглобулины

ПИД – первичные иммунодефициты

CD- поверхностные дифференцировочные маркеры клеток

СКК – стволовая кроветворная клетка

СМИ – система местного иммунитета

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Строение и функции иммунной системы

Иммунология – наука о системе, обеспечивающей защиту организма от внедрения генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить гомеостаз.

Иммунная система (ИС) представляет собой совокупность лимфоидных органов общей массой 1-2,5 кг, не имеющую анатомической связи, но работающую весьма согласованно за счет подвижных клеток, медиаторов и других факторов. ИС включает **органы и ткани, клетки и молекулы, функцией которых является:**

-защита организма от внедрения чужеродных и от возникших в организме модифицированных клеток (например, злокачественных);

-уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток, а также клеточных элементов, не характерных для данной фазы развития организма;

-нейтрализация с последующей элиминацией всех генетически чужеродных для данного организма высокомолекулярных веществ биологического происхождения (белков, полисахаридов, липополисахаридов и т.д.).

Клиническая иммунология – раздел иммунологии, изучающий функции ИС в норме и патологии.

Задачами клинической иммунологии являются:

- 1) изучение функций ИС в норме;
- 2) изучение нарушений иммунного статуса при различных заболеваниях;
- 3) изучение иммунодефицитных болезней (ИДБ);
- 4) разработка методов диагностики и оценки иммунного статуса;
- 5) разработка методов коррекции иммунных нарушений;

С практической точки зрения выделяют следующие направления изучения иммунологии:

- 1.Противоинфекционный иммунитет
2. Противоопухолевый иммунитет

3. Трансплантационный иммунитет
4. Аутоиммунные болезни
5. Аллергия
6. Иммунодефициты
7. Иммунология репродукции и взаимоотношений «мать-плод»
8. Любые заболевания – иммунодиагностика и иммунотерапия

Иммунитет – свойство организма, при котором обеспечивается сохранение антигенного постоянства внутренней среды, путем распознавания своего и чужого и удаления чужеродных агентов с помощью эффекторных клеток и молекул иммунной системы.

К эффекторным или иммунокомпетентным клеткам относят Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции, гранулоциты, макрофаги, естественные киллеры.

Эффекторные молекулы – иммуноглобулины (антитела), цитокины, компоненты комплемента, биологически активные вещества.

Различают врожденный и приобретенный, клеточный и гуморальный иммунитет.

Органы иммунной системы

Иммунная система состоит из центральных и периферических лимфоидных органов.

К центральному органам относят тимус и красный костный мозг.

1) Тимус: лимфоэпителиальный орган, в котором происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов (CD3+) из стволовой кроветворной клетки (СКК). Закладка происходит на 4-й-5-й неделях эмбриогенеза. Нарушение закладки приводит к первичным иммунодефицитам (ПИД). Созревает к 5 годам, достигает максимума развития к 30 годам, далее инволюционирует до старости. Является центром иммунологического надзора. Эпителиальные клетки тимуса выделяют биологически активные вещества (тимозин, тимулин, тимопоэтин и др.), которые обуславливают миграцию в тимус клеток предшественников из

кровообразительных органов и дифференцировку тимоцитов. Гормоны тимуса могут влиять также на способность посттимульных Т-лимфоцитов вырабатывать цитокины в ответ на антигенную (АГ) стимуляцию. В тимусе также происходит негативная селекция аутореактивных клеток (гибель клеток, распознающих собственные антигены).

2) В красном костном мозге происходит продукция иммунокомпетентных клеток из СКК, дифференцировка и селекция В-лимфоцитов. Негативная селекция предполагает элиминацию клеток, реагирующих на антигены собственных тканей, а позитивная селекция – функционирование В-клеток с наиболее аффинными В-клеточными антигенными рецепторами. Закладка костного мозга также происходит на 4-й-5-й неделях эмбриогенеза и ее нарушение ведет к ПИД.

Периферические лимфоидные органы разделяют на инкапсулированные и неинкапсулированные.

Инкапсулированные включают селезенку и лимфатические узлы.

1) селезенка обеспечивает утилизацию старых и поврежденных клеток крови, элиминацию АГ из крови. В фолликулах белой пульпы селезенки происходит АГ-зависимая стадия пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.

2) лимфатические узлы представляют собой биологические фильтры для АГ, обеспечивая элиминацию микробов из лимфы и тканевой жидкости. Являются местом развития клеточного и гуморального ИО: под действием АГ, доставленного антиген-презентирующей клеткой (АПК) В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и клетки памяти, а Т-лимфоциты в субпопуляции Т-хелперов 1 и 2 типа. Закладка происходит на 5-6-й неделях эмбриогенеза.

Неинкапсулированные лимфоидные органы обеспечивают систему местного иммунитета (СМИ). Это миндалины (глоточная, две небные, язычная), скопления лимфоидной ткани в слизистых верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта (пейеровы бляшки, аппендикс), мочеполовых путей.

Реакции иммунной системы.

Реакции иммунной системы направлены на сохранение гомеостаза организма и результатом их могут быть как полезные (защитные), так и обуславливающие патологию феномены.

Защитные реакции:

1. Противоинфекционный иммунитет – приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным инфекционным агентам возбудителям заболеваний (микробам, вирусам).

2. Толерантность – терпимость, «неотвечаемость» системы иммунитета на собственные биологически активные вещества.

Патологические реакции:

1. Гиперчувствительности – повышенная иммунная реакция на антигены/аллергены, ведущая к аллергическим и аутоиммунным заболеваниям.

2. Анергии (иммунной недостаточности) – отсутствие реакции на инфекционные агенты.

Врожденный иммунитет.

Врожденный иммунитет – обеспечивается факторами естественной резистентности. Внешняя среда потенциально враждебна для человека, поскольку содержит разнообразные инфекционные агенты. *Некоторые механизмы борьбы с инфекцией являются врожденными, то есть присутствуют в организме до встречи с любым инфекционным агентом и их активность не зависит от предыдущей встречи с инфекцией.*

Основным внешним защитным барьером, предотвращающим проникновение микроорганизмов в организм человека, являются кожа и слизистые оболочки.

Защитные свойства *кожи* — прежде всего ее непроницаемость (физический барьер), наличие на поверхности ингибиторов микроорганизмов (молочная кислота и жирные кислоты в поте и секрете сальных желез, низкий pH на поверхности).

Слизистые оболочки также обладают многокомпонентным механизмом защиты. Слизь, выделяемая клетками слизистых, препятствует прикреплению к ней микроорганизмов, движение ресничек способствует «выметанию» чужеродных веществ из дыхательного тракта. Активно вымывают чужеродные вещества со слизистых оболочек слезы, слюна и моча. Многие секретируемые организмом жидкости обладают специфическими бактерицидными свойствами. Например, соляная кислота желудка, лактопероксидаза в грудном молоке и лизоцим во многих внешних секретах (носовой, слезы, желчь, дуоденальное содержимое, грудное молоко и др.) обладают мощными бактерицидными свойствами. Бактерицидным действием обладают также некоторые ферменты, например, гиалуронидаза, α 1-антитрипсин, липопротеиназа.

Особый механизм защиты обеспечивает микробный антагонизм, когда нормальная кишечная микрофлора организма подавляет рост многих потенциально патогенных бактерий и грибов. В основе антагонизма лежит конкуренция за питательную среду или продукция агентов, обладающих бактерицидными свойствами.

Как только патогенный микроорганизм преодолевает физические барьеры, нейтрофил, ключевая клетка врожденного иммунитета, мигрирует к данному участку и запускает воспалительный ответ. В очаг воспаления могут привлекаться разнообразные клетки, такие как естественные киллеры (ЕК), тучные и дендритные клетки, а также цитокины, комплемент и острофазовые агенты. Эти клетки и молекулы совместно убивают патогенный микроорганизм, восстанавливая целостность и функцию пораженной ткани.

Система мононуклеарных фагоцитов включает:

- костномозговые предшественники;
- моноциты, циркулирующие в крови;
- органно- и тканеспецифические макрофаги.

В периферической крови моноциты составляют 1-6% всех лейкоцитов. Внесосудистый пул значительно превышает их содержание в крови.

На поверхностной мембране макрофагов (CD17+) имеется большое количество рецепторов для цитокинов, комплемента, иммуноглобулинов, АГ, молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) классов I и II и др.

Макрофаги разделены на 2 основных класса:

1. Антигенперерабатывающие макрофаги (профессиональные фагоциты)
2. Антигенпредставляющие дендритные клетки (АПК)

Класс профессиональных фагоцитов включает в себя свободные макрофаги соединительной ткани, подкожно-жирового слоя, альвеолярные макрофаги легких, фиксированные макрофаги (купферовские клетки) печени, макрофаги ЦНС, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, остеокласты костной ткани, эпителиальные клетки. Основной функцией профессиональных фагоцитов является поглощение и уничтожение микроорганизмов, поврежденных, вирусинфицированных и опухолевых клеток, ЦИК и других АГ.

Антимикробная функция макрофагов реализуется через «метаболический взрыв» при котором образуются активные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, которые обладают мощным антимикробным и цитотоксическим действием. В физиологических условиях эти вещества нейтрализуются защитной антиоксидантной системой клетки. В случае недостаточности антиоксидантной системы, накапливающиеся токсические метаболиты повреждают клетки, приводя к патологическим процессам.

Роль антиген-представляющих/презентирующих клеток (АПК) обычно выполняют моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса кожи, купферовские клетки печени и другие. Способностью к переработке АГ обладают и В-лимфоциты, в норме экспрессирующие АГ ГКГ II класса.

Основная функция АПК: захват, процессинг (переработка АГ до отдельных фрагментов) и представление АГ лимфоцитам. Переработанный АГ представляется Т-хелперам вместе с АГ ГКГ II класса. При этом макрофаги выделяют большое количество цитокинов – ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИФН α .

Основным фактором неспецифической защиты является фагоцитоз – поглощение частиц подвижными и фиксированными клетками крови и тканей. В фагоцитарном процессе принимают участие 2 вида клеток:

- 1- гранулоциты (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы);
- 2- моноциты и макрофаги

Большую часть гранулоцитов составляют нейтрофилы (CD13+, CD 14+).

Выделяют несколько стадий фагоцитоза:

1 – *хемотаксис* – активная миграция нейтрофилов к очагу поражения под влиянием хемотаксических веществ;

2 – *адгезия и распознавание АГ* при помощи специфической рецепции;

3 – *фагоцитоз АГ*;

4 – *перестройка* метаболических процессов и *секреция БАВ* (киллерных молекул);

5 – *киллинг* (переваривание) объекта.

АГ может фагоцитироваться как самостоятельно, так и в комплексе с АТ.

Фагоцитоз бывает *завершенным и незавершенным*. В последнем случае микроорганизмы (хламидии, вирусы, токсоплазмы и др.) живут в симбиозе с макрофагами длительное время, способствуя хроническому течению болезни.

Комплемент – каскад белковых молекул, активируемый либо АТ (классический путь), либо без участия АТ (альтернативный путь), а также посредством лектинового пути (для активации нужны маннозо-содержащие микробные остатки). Помогает уничтожать микроорганизмы непосредственно или привлекая фагоциты. Также компоненты комплемента, связываясь с некоторыми микроорганизмами, облегчают их поглощение и переваривание гранулоцитами и макрофагами (опсонизация).

В норме плазменные протеины комплемента неактивны, они приобретают свою иммунобиологическую активность при патологических состояниях, когда происходит последовательное расщепление протеинов и генерация молекул с

энзиматической активностью. Протеолитический каскад «усиливается» благодаря тому, что каждая активированная энзимная молекула на предыдущем шаге может генерировать множество активированных энзимных молекул на последующем. В жидкой фазе протеины комплемента неактивны или транзиторно активны (секунды). Стабильно активированными они становятся после прикрепления к поверхности микроорганизма или антитела. Полная активация и реализация биологических функций комплемента ограничивается поверхностями микробных клеток или АТ и, следовательно, не может случиться спонтанно в крови. Активация комплемента ингибируется регуляторными протеинами, которые имеются на нормальных клетках организма-«хозяина» и отсутствуют на микробных, что позволяет минимизировать комплемент-обусловленное повреждение клеток «хозяина».

Гипокомплементемия (особенно снижение С3 – основного протеина всех путей и С4-компонента, являющегося маркером активации классического пути) – обязательный признак болезней аутоиммунного (АИ) и иммунокомплексного (ИК) генеза. Однако до сих пор не установлено, считать ли это результатом поглощения комплемента при активном иммунном воспалительном процессе, сопровождающим АИ болезни или это маркер предрасположенности к хронизации процесса.

Интерфероны (α , β , γ)

α – лейкоцитарный, β –фибробластный (продуцируются макрофагами, 0-л (ни Т-ни В-л), γ -Иммунный (Т-л, ЕК).

Основные эффекты интерферонов: повышение активности ЕК, антипролиферативный, противоопухолевый, противовирусный, усиление фагоцитоза.

Натуральные (естественные) киллеры (НК, ЕК)

Относятся к лимфатическому звену врожденного иммунитета, способны непосредственно разрушать определенные клетки, а также вырабатывать

цитокины и хемокины. Контролируют поверхность всех соматических клеток организма. Проверяют наличие АГ ГКГ на клетках и, обнаружив клетку с измененной экспрессией молекул ГКГ, убивают ее самостоятельно или с привлечением помощников (Th1), схема 1.

Свойства НК:

- являются первой линией защиты против злокачественных опухолей;
- способны лизировать инфицированные вирусом клетки;
- способны продуцировать интерферон;
- участвуют в трансплантационном иммунитете.

Посредники в иммунных реакциях.

Важными посредниками в иммунологических реакциях являются цитокины.

Цитокины - белки-гормоны ИС, регуляторы межклеточных взаимодействий, способны изменять функциональную активность клеток и тканей.

На сегодняшний день идентифицировано более 30 интерлейкинов с про- и противовоспалительной активностью (см. табл.1). В основном они синтезируются Т-л и макрофагами. К цитокинам, обладающим свойствами стимулировать воспалительные реакции, относят ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-6 и ФНО. К цитокинам, способным подавлять воспаление, относят: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

Таблица 1

Цитокины: основные источники и функции.

Цитокины	Основные источники	Основные функции
Интерлейкин-1	Макрофаги	Участвует в иммунных и воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Активирует покоящиеся Т-лимфоциты
Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Фактор роста Т-лимфоцитов
Интерлейкин-3	Т-лимфоциты	Полипотентный колониестимулирующий фактор - стимулирует все ростки кроветворения

Интерлейкин-4	Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов. Стимулирует синтез IgE, дифференцировку Т-лимфоцитов и созревание тучных клеток
Интерлейкин-5	Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов. Стимулирует синтез IgA. Фактор роста и дифференцировки эозинофилов
Интерлейкин-6	Макрофаги и Т-лимфоциты	Фактор дифференцировки В-лимфоцитов. Участвует в воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления
Интерлейкин-7	Стромальные клетки костного мозга и тимуса	Фактор роста предшественников В- и Т-лимфоцитов
Интерлейкин-8	Макрофаги, Т-лимфоциты, фибробласты	Фактор хемотаксиса нейтрофилов
Интерлейкин-9	Т-лимфоциты	В сочетании с интерлейкином-2, -3, -4 и эритропоэтином стимулирует кроветворение
Интерлейкин-10	Т-лимфоциты, макрофаги	Угнетает синтез интерферона гамма Th2, экспрессию антигенов HLA класса II, синтез медиаторов воспаления
Интерлейкин-11	Костный мозг и фибробласты легких плода	В сочетании с интерлейкином-3 и интерлейкином-4 стимулирует пролиферацию полипотентных стволовых клеток. Фактор роста и дифференцировки мегакариоцитов. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления
Интерлейкин-12	В-лимфоциты, моноциты и макрофаги	Стимулирует пролиферацию Th2 и продукцию ими интерферона гамма. Активирует NK-лимфоциты
Интерлейкин-13	Т-лимфоциты	Стимулирует экспрессию CD23, CD72 и антигенов HLA класса II на В-лимфоцитах. Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE
Фактор некроза опухолей: ФНО альфа ФНО бета	Моноциты и макрофаги, Т-лимфоциты	Участвует в иммунных и воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Обладает противоопухолевой активностью. Активирует свертывающую систему крови.
Интерферон	Лейкоциты и	Обладает противовирусной и противоопухолевой

альфа	макрофаги	активностью. Повышает экспрессию антигенов HLA класса II на макрофагах. Стимулирует макрофаги и NK-лимфоциты
Интерферон бета	Фибробласты и эпителиальные клетки	То же
Интерферон гамма	T-лимфоциты	Антагонист интерлейкина-4 — подавляет экспрессию CD23 и синтез IgE. Мощный активатор макрофагов
Трансформирующий фактор роста бета	T- и B-лимфоциты, тромбоциты, остециты и другие типы клеток	Регулятор роста и дифференцировки разных типов клеток. Стимулирует синтез IgA. Подавляет пролиферацию лимфоцитов и активность цитотоксических лимфоцитов всех типов
Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор	T-лимфоциты, макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки	Фактор роста колоний гранулоцитов и моноцитов. Активирует фагоцитоз. Стимулирует цитотоксическую функцию эозинофилов. Индуцирует высвобождение гистамина базофилами и нейротоксина эозинофилов

Приобретенный иммунитет

Система приобретенного иммунитета реагирует медленнее и является второй линией защиты. Она состоит из двух взаимодополняющих компонентов: **клеточного и гуморального иммунитета.**

Клетки, участвующие в иммунном ответе (B-лимфоциты, T-лимфоциты и их субпопуляции (T-хелперы, цитотоксические лимфоциты), макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки) представляют собой неоднородную популяцию, различающуюся по генетическим и функциональным особенностям. Для их систематизации предложена классификация CD-кластерной дифференцировки – по которой клетки отличаются друг от друга поверхностными дифференцировочными маркерами. CD-маркеры отличают не только зрелые клетки, но и все стадии развития этих клеток, начиная от СКК.

На поверхности Т- и В-лимфоцитов, помимо CD-маркеров, имеются рецепторы, связывающие (распознающие) антиген. Для В-лимфоцитов – это В-клеточный антигенный рецептор (BcR), для Т-лимфоцитов – Т-клеточный АГ-рецептор (TcR).

ГКГ (главный комплекс гистосовместимости) или МНС (major histocompatibility complex), (HLA (human leukocyte antigens) - для человека или МНС для животных и человека) – это группа поверхностных белков различных клеток организма, играющих ключевую роль в клеточных иммунных реакциях. Гены, кодирующие молекулы ГКГ у человека расположены на 6 хромосоме. Выделяют 4 класса генов ГКГ:

I класс - А, В и С (молекулы находятся на поверхности всех ядерных клеток организма);

II класс – DR, DQ, DP (представлены только на АПК: моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты и др.);

III класс – гены, кодирующие синтез молекул комплемента;

IV класс – недифференцированные гены.

Молекулы ГКГ I и II класса определяют способность ИС распознавать чужеродные АГ.

Суть этого явления состоит в том, что нативные (неизмененные) АГ Т-лимфоцитами не распознаются. Вначале они подвергаются процессингу (переработке) в эндосомах АПК. Образовавшиеся пептиды связываются с молекулами ГКГ и транспортируются на поверхность мембраны клетки. При этом комплекс АГ с молекулами ГКГ I класса распознается ЦТЛ (CD8+), которые осуществляют разрушение злокачественных и вирус-инфицированных клеток, а комплекс АГ с молекулами ГКГ II класса распознается Т-х (CD4+), которые как посредники передают сигнал В-лимфоцитам.

Каждому индивидууму свойственен свой набор АГ ГКГ, абсолютно одинаковый набор АГ наблюдается только у однояйцевых близнецов.

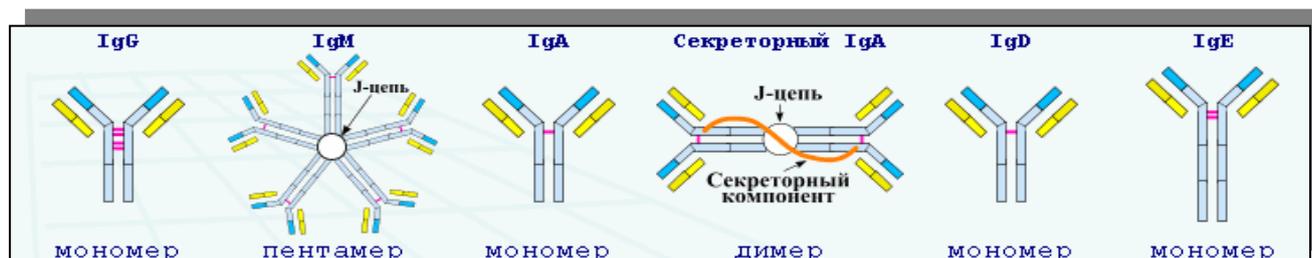
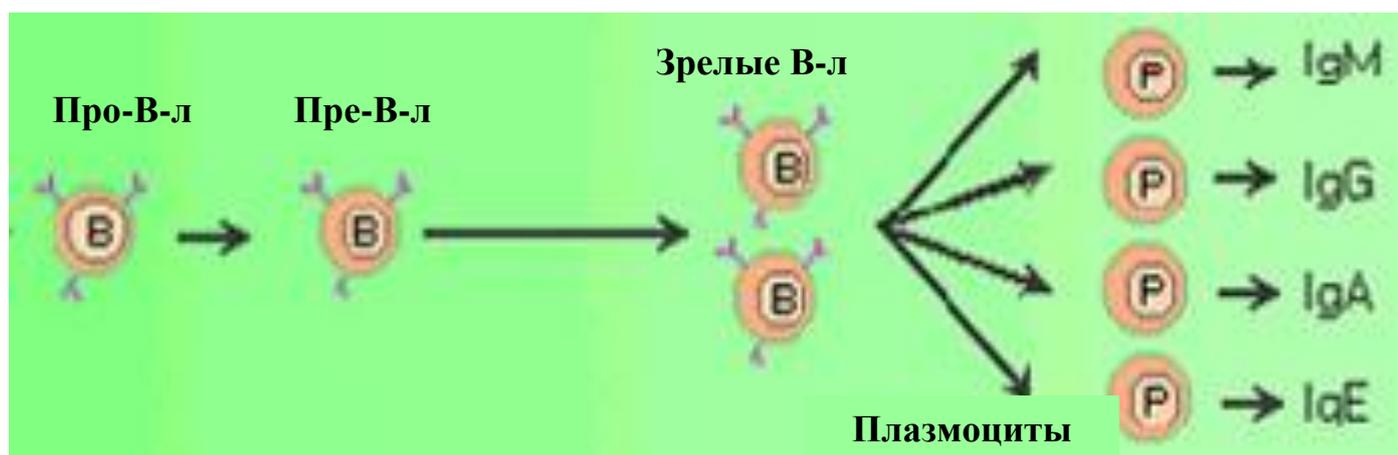
Гуморальный иммунитет

Опосредован В-лимфоцитами (CD19+, CD20+), которые созревают в костном мозге и затем мигрируют во все лимфоидные органы. Основная функция В-лимфоцитов – синтез иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, IgG, IgE и IgD и образование специфических антител.

Иммуноглобулины – сложные белки, состоящие из двух цепей: легкой и тяжелой. Легкая цепь обладает Fab-фрагментом, который связывается с бактериями, тяжелая цепь прикрепляется к поверхности фагоцита Fc-участком, таким образом, помечая опсонизированные бактерии для фагоцитоза. Иммуноглобулины также распознают и нейтрализуют вирусы, прикрепляясь к их поверхности и препятствуя проникновению в клетки хозяина.

В-клетки, которые отвечают за продукцию иммуноглобулинов или специфических АТ, распознающих данный АГ, становятся клетками памяти и при воздействии того же самого АГ (бактерии или вируса), делятся и продуцируют АТ в большом количестве. Этот процесс обеспечивает приобретенный иммунитет, который может реализоваться через перенесенную инфекцию или прививку.

Дифференциация В-клеток и гуморальный иммунный ответ



Иммуноглобулины относятся к специфическим гуморальным факторам иммунитета и выполняют следующие функции: 1) специфически распознают самые разнообразные АГ и гаптены; 2) взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками, имеющими к ним соответствующие рецепторы; 3) активируют систему комплемента.

IgG: около 70-75% от всех иммуноглобулинов. Концентрация в сыворотке крови составляет 7-18 г/л. Период полужизни – 18-23 дня. Выделяют 4 субкласса IgG. Это поздние АТ, несут длительную иммунологическую память. Это единственный вид АТ, который проходит через плаценту и обеспечивает иммунную защиту ребенку в течение как минимум первых трех месяцев жизни (у ребенка до трех месяцев только материнские IgG, своих нет). Однако стоит помнить о том, что через IgG 4 субкласса может передаваться сенсibilизация и именно этот субкласс участвует в развитии аллергических реакций в первые месяцы жизни ребенка.

Субклассы IgG 1-4 различаются по структуре тяжелых цепей и по функции. Нарушение распределения подклассов IgG имеет значение в патогенезе рецидивирующих инфекций, иммунодефицитов и аутоиммунных заболеваний.

IgG 1 – основные реактанты при формировании АТ против полисахаридов оболочки вирусов и капсулы бактерий, активируют комплемент, эффективно связываются с лимфоцитами через Ре-рецепторы, формируют аутоантитела.

IgG 2 - отвечают за иммунный ответ на полисахаридные АГ пневмококков, стрептококков группы А и гемофильнос инфлюэнца.

IgG 3 – АТ с высоким сродством к белковым АГ, самые сильные активаторы комплемента, также эффективно связываются с лимфоцитами через Ре-рецепторы, формируют аутоантитела.

IgG 4 – обеспечивают иммунный ответ на аллергены даже после гипосенсibilизации, блокируют IgE-зависимые реакции. Вырабатываются в ответ на хроническую АГ стимуляцию.

IgM: около 10% от всех иммуноглобулинов. Концентрация в сыворотке крови составляет 0,4-2,2 г/л. Период полужизни – 5-6,5 дней. Ранние иммуноглобулины. Вырабатываются у плода. Обеспечивают первичный иммунный ответ (по химической структуре являются пентамерами).

IgA: около 15% от всех. Концентрация в сыворотке крови - 0,8-3,7 г/л. IgA много в молозиве и к 3-м месяцам жизни должен расти их уровень. Если уровень IgA остается низким или IgA вообще не определяется, то необходимо задуматься о первичном иммунодефиците. Выделяют две формы - секреторный и сывороточный IgA. Секреторный IgA на слизистой выполняет функцию первично-блокирующего АТ, по химической структуре димер, в то время как сывороточный IgA является мономером.

IgE: их 5%, концентрация 2-2,5 мг/л. Реагиновые антитела. С ними связана острая аллергическая реакция. Не проходят через плаценту.

IgD: -до 1% от всех Ig, самый малоизученный класс. Концентрация в сыворотке крови 3-170 мг/л. Потенцируют дифференцировку лимфоцитов. К АТ этого класса относят антинуклеарный фактор, АТ к инсулину при ИЗНСД, АТ при многих кожных болезнях.

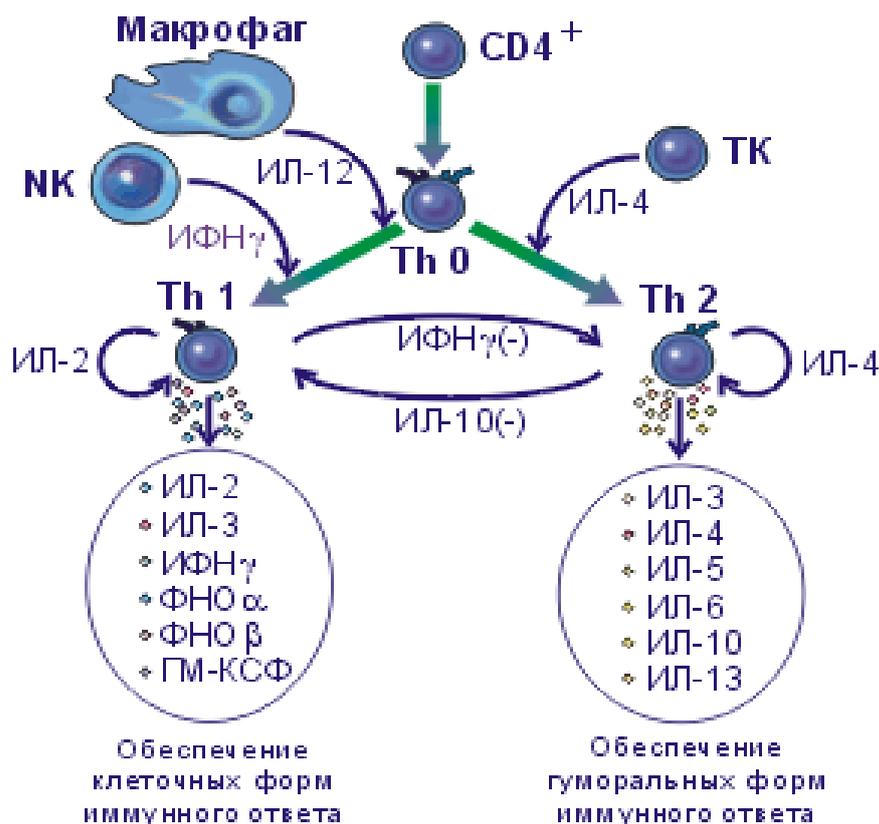
Клеточный иммунитет.

Клеточный иммунитет опосредован Т-лимфоцитами (общая популяция CD3+), которые претерпевают процесс селекции, а затем созревают в тимусе. Т-клетки могут быть разделены на 2 субпопуляции: Т-хелперы (CD4+) и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), CD8+. Ранее субпопуляцию цитотоксических клеток относили к Т-лимфоцитам супрессорам.

Основная функция ***Т-хелперов*** заключается в стимуляции синтеза цитокинов другими ИК клетками, а также участие в дифференцировке и пролиферации Т-клеток. Т-клетки активируются АГ, которые представляются антигенпрезентирующими клетками, в тесной связи со специфическими молекулами ГКГ следующему участнику ИО Т-л хелперу нулевому (Тх0). Тх0 активируются выделяемыми макрофагами цитокинами: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН α . Далее активированные Тх0 могут дифференцироваться на 2 субпопуляции: Т-

хелперы 1 (Th1) – регулирующие клеточные реакции иммунитета и Т-хелперы 2 (Th2) – участвующие в гуморальном ИО. Дифференцировка Тх0 в Th1 или Th2 зависит от цитокинового окружения и вида АГ (схема 1).

Схема 1. Обеспечение клеточных и гуморальных форм иммунного ответа.



Th1 индуцируют ИО, который наиболее эффективен для подавления инфекций, вызванных внутриклеточными АГ (вирусы, листерии, хламидии, микобактерии и др.). При этом Th1 выделяют ИЛ-2, ИФН γ , ФНО и активируют пролиферацию ЦТЛ с последующим прямым киллингом АГ.

Th2 индуцируют гуморальный ИО, более эффективный в элиминации внеклеточных АГ (стафилококки, клостридии, гельминты и др.). В ответ на представление внеклеточного АГ Th2 продуцируют ИЛ-3,4,5,6,10,13, воздействующие на В-лимфоциты, которые, трансформируясь в плазматические

клетки, выделяют Ig или АТ. АТ в присутствии комплемента взаимодействуют с АГ, образуя ИК, которые, подвергаясь фагоцитозу, удаляются из организма.

В приложении 1 представлены клеточные и гуморальные факторы иммунной системы и их основные функции.

Выше были приведены реакции нормального ИО, которые при определенных условиях могут приобрести патогенный характер и вызвать повреждение собственных тканей организма.

Типы иммунопатологических реакций.

По классификации Джелла и Кумбса выделяют четыре типа иммунопатологических реакций, однако некоторые авторы в настоящее время используют модифицированную классификацию с 5 и даже 6 типами.

I тип - медиаторный или IgE-опосредованный тип гиперчувствительности немедленного типа, реагиновые реакции (рисунок 1).

Имунопатологический механизм обусловлен повышением продукции специфических АТ класса IgE в ответ на контакт с определенным аллергеном. Аллерген попадает на кожу и/или слизистые и поглощается макрофагами (антигенпрезентирующими клетками). Макрофаги перерабатывают аллерген и представляют его Т-хелперам. Они начинают вырабатывать цитокины, которые стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующей продукцией IgE-антител.

Аллергические реакции немедленного типа – это опосредованные IgE иммунные реакции, протекающие с повреждением собственных клеток и тканей, классически протекающие в 3 фазы:

1 – иммунологическая фаза:

- а) контакт с антигеном;
- б) синтез IgE;
- в) фиксация IgE на поверхности тучных клеток и базофилов крови;

г) повторный контакт с тем же антигеном;

д) связывание антигена с IgE на поверхности тучных клеток.

2 – патохимическая фаза, заключающаяся в высвобождении уже ранее синтезированных медиаторов из тучных клеток и активный синтез и выброс из клетки медиаторов, синтезируемых после активации тучных клеток образованным комплексом АГ-АТ.

3 – патофизиологическая фаза, заключающаяся в действии этих медиаторов на соответствующие рецепторы органов и тканей и проявляющаяся отеком, гиперемией, экссудацией, зудом, бронхоспазмом и др.

Синтезированные в организме IgE-антитела связываются преимущественно с тучными клетками или базофилами крови. Тучные клетки присутствуют во всех органах и тканях, особенно много их в рыхлой соединительной ткани, окружающей сосуды. Тучные клетки – гетерогенная популяция, включающая тучные клетки слизистых оболочек (сосредоточены в основном в слизистой бронхов и ЖКТ) и тучные клетки соединительной ткани (преобладают в коже).

IgE связываются с высокоаффинными рецепторами, экспрессированными на поверхности тучных клеток. На поверхности тучной клетки одновременно присутствуют IgE, направленные против разных антигенов. На одной тучной клетке может находиться от 500 до 5 миллионов молекул IgE. Тучные клетки больных аллергией несут на 30% больше молекул IgE, чем тучные клетки здоровых. Способность тучных клеток высвобождать гистамин под действием антигенов у разных людей выражена не одинаково, причины этого различия не известны.

В аллергических реакциях первого типа участвуют и цитокины (см. табл.1). Медиаторы тучных клеток обладают хемотаксической и ферментативной активностью.

Освобождение биологически активных веществ (БАВ) из тучных клеток подразделяют на иммунное (IgE-зависимое) и не иммунное (IgE-независимое). К IgE-независимым активаторам тучных клеток относят рентгенконтрастные вещества, некоторые фракции комплемента (анафилотоксины C3a, C4a, C5a),

нейропептиды, АТФ. Не иммунное освобождение БАВ из тучных клеток происходит под действием физических факторов: холода, солнечного света, тепла, физической нагрузки, механического раздражения.

Псевдоаллергические (ложные) реакции в отличие от истинных имеют только две стадии развития – патохимическую и патофизиологическую. Дифференциация этих двух типов аллергических реакций имеет большое значение для лечения больного.

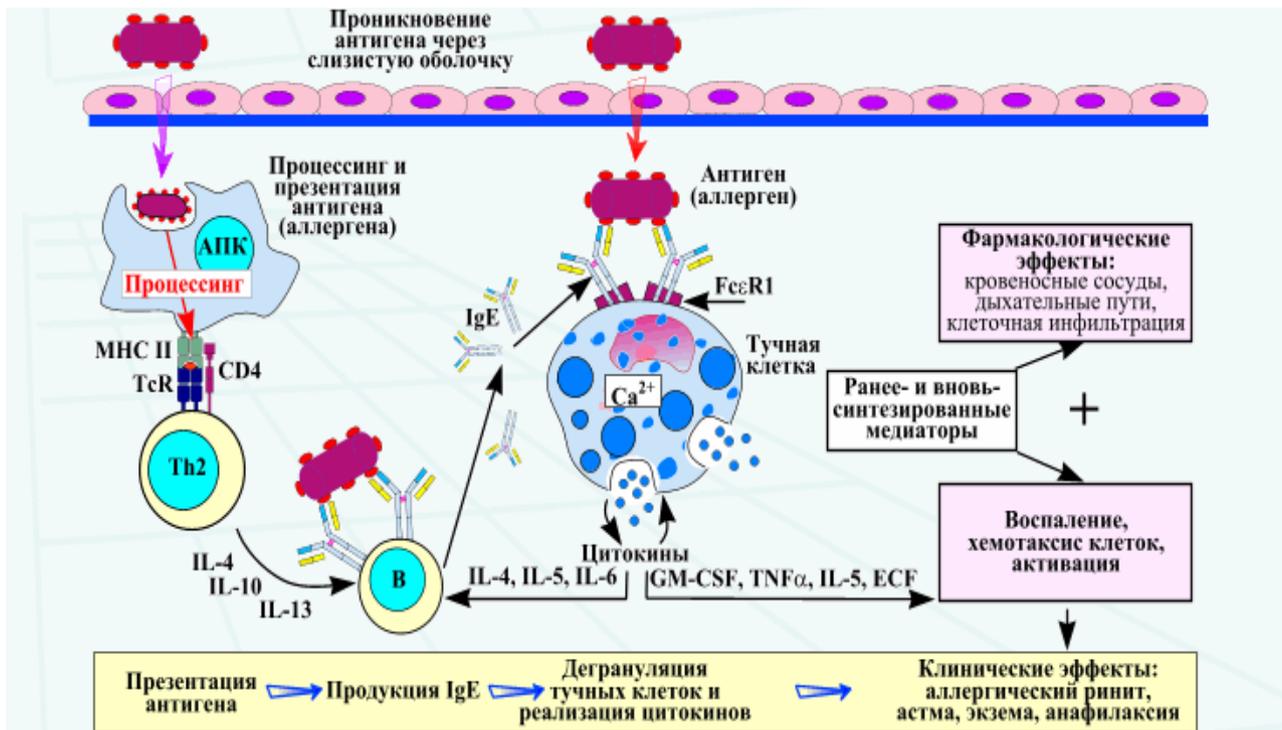
В развитии псевдоаллергических реакций особую роль играют такие медиаторы, как гистамин, продукты активации комплемента, калликреин-кининовой системы. Они образуются в результате непосредственного действия, часто повреждающего, многих факторов, включая и те, которые могут быть и аллергенами.

Многие факторы могут оказывать непосредственное действие на тучные клетки и базофилы, вызывая освобождение гистамина и других медиаторов. Среди них – физические факторы: высокая температура, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация. Часть пищевых продуктов содержат в большом количестве биогенные амины (гистамин, тирамин, октопамин, фенилэтиламин). Клинические проявления, связанные с избытком гистамина проявляются тогда, когда скорость освобождения гистамина превышает возможность метаболизма этого амина в организме. Гистамина много в продуктах, подвергнутых микробной ферментации (сыр, соленые огурцы, квашеная капуста, томаты, баклажаны, шпинат), что следует иметь в виду, назначая гипоаллергенную диету пациенту.

Псевдоаллергические реакции, в отличие от истинных аллергических реакций, являются дозозависимыми.

Рисунок 1.

Схема развития аллергических реакций I типа.



II-ой - цитотоксический тип иммунопатологических реакций (рисунок 2).

Цитотоксические реакции обусловлены взаимодействием IgG или IgM с антигенами, фиксированными на мембранах собственных клеток. Это могут быть измененные участки собственной мембраны клетки или комплекс мембраны с полным или чаще неполным антигеном (гаптеном). Для того, чтобы включился этот механизм, клетки тканей должны приобрести аутоиммунные свойства. Многие причины приводят к изменению свойств мембраны клетки. Химические вещества (в основном являющиеся лекарствами) попадая в организм, меняют антигенные свойства за счет, как конформационных изменений, так и за счет прямого повреждения участка мембраны. Бактериальные энзимы и вирусы могут повреждать клеточную мембрану, поэтому многие паразитарные, бактериальные и вирусные заболевания сопровождаются образованием аутоантител к собственным клеткам и тканям организма.

Взаимодействие циркулирующего антитела и фиксированного антигена приводит к следующим событиям:

- активация комплемента по классическому пути с последующим лизисом клетки-мишени;

- фагоцитоз клеток-мишеней связанных или не связанных с активацией системы комплемента. Элиминация происходит за счет клеток ретикуло-эндотелиальной системы, преимущественно в селезенке;

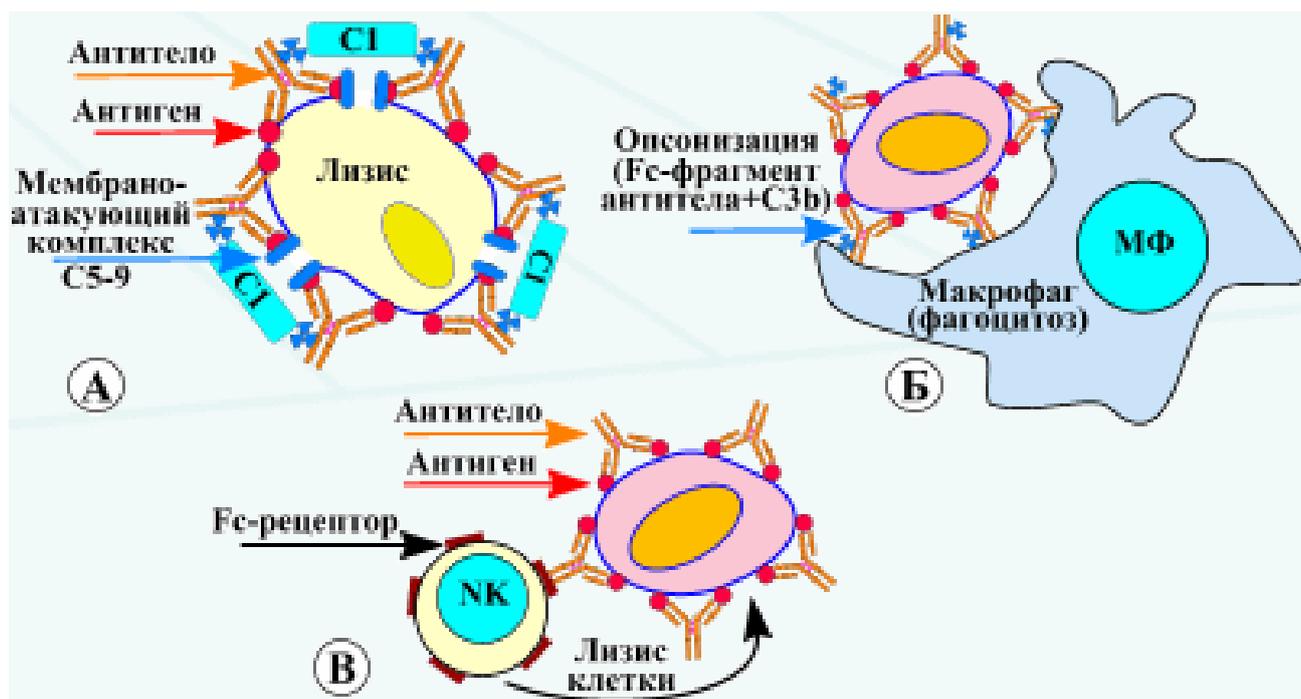
- разрушение клеток за счет эффекторных клеток и антителозависимой цитотоксичности.

Медиаторы этого типа аллергических реакций отличаются от реакций типа анафилаксии. Основными медиаторами цитотоксических реакций являются *комплемент, супероксидный анион радикал и лизосомальные ферменты фагоцитов.*

Таков патогенез иммунных гемолитических анемий и тромбоцитопений, гемолитической болезни новорожденных. Многие проявления лекарственной аллергии протекают по этому типу реакций. Например, реакции на пенициллин, сульфаниламиды, хинидин, антигистаминные препараты. Классическим примером служат аутоиммунные болезни.

Рисунок 2.

Схема развития иммунопатологических реакций II типа.



III-й тип – иммунокомплексные реакции (рисунк 3).

Синонимом этого типа реакции является феномен Артюса. Попадая в кровотоки, антигены связываются с антителами с образованием иммунных комплексов (ИК), которые в норме поглощаются фагоцитами. Это обычная защитная реакция организма на почти постоянные попытки проникновения в организм чужеродных антигенов, являющаяся необходимой для поддержания гомеостаза и не заканчивающаяся повреждением тканей. Однако при определенных условиях комплекс антиген-антитело (АГ-АТ) может вызвать повреждение и развитие заболевания, которое и будет называться иммунокомплексным (ИК).

Основные причины отложения иммунных комплексов - это увеличение их концентрации в крови и повышение проницаемости сосудов. Фиксированные в тканях ИК могут активировать комплемент и вызывать образование анафилоксинов С3а, С5а, стимулируют хемотаксис нейтрофилов и фагоцитоз.

Свойства комплекса определяются соотношением числа молекул АГ и АТ, качественным составом антигена и классом (подклассом) антитела. Крупные и очень мелкие комплексы, образованные в избытке антитела, очень быстро удаляются из кровотока и в целом из организма через ретикуло-эндотелиальную систему. Преципитированные, нерастворимые комплексы, образованные при эквивалентном соотношении АГ и АТ, удаляются при помощи фагоцитоза и не вызывают повреждения за небольшим исключением (например при большом количестве при прохождении через фильтрующие мембраны в гломерулах). Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена циркулируют длительное время, являются растворимыми и избегают элиминации посредством фагоцитоза. Они обладают способностью проникать через эндотелий сосудов и откладываться на базальной мембране сосудов.

Патологические иммунные комплексы активируют систему комплемента по классическому пути с привлечением в место отложения ИК других клеток (нейтрофилы, тромбоциты, эозинофилы, макрофаги), разрушающих мембрану

сосудов. Причинными антигенами могут стать бактериальные, грибковые и вирусные антигены, чужеродные белки и аутоантигены.

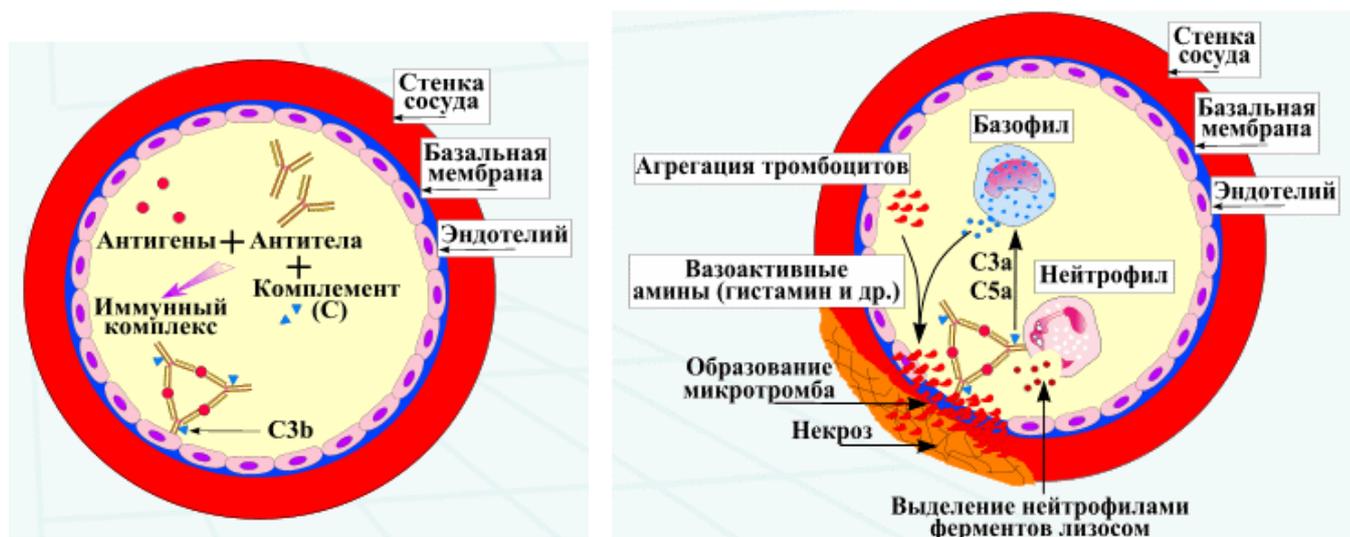
Таким образом, для формирования *патологического иммунного комплекса* требуется ряд условий:

- 1) образование комплекса в некотором избытке антигена над антителом;
- 2) комплекс должен состоять из антигена и антитела класса G или M;
- 3) комплекс должен быть растворимым, что позволяет избежать элиминации с помощью фагоцитоза;
- 4) обязательная активация иммунным комплексом системы комплемента;
- 5) длительная циркуляция иммунного комплекса на фоне повышенной сосудистой проницаемости.

Имунопатологические реакции этого типа лежат в основе сывороточной болезни, профессиональных аллергических альвеолитов, инфекционного эндокардита и некоторых форм гломерулонефрита. Имунокомплексные реакции осложняют течение стрептококковых инфекций вирусного гепатита В, инфекционного мононуклеоза. Имунокомплексные реакции лежат в основе и большинства аутоиммунных заболеваний (системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов).

Рисунок 3.

Схема развития иммунопатологических реакций III типа.



IV-й – Аллергические реакции замедленного типа, гиперчувствительность замедленного типа (рисунок 4).

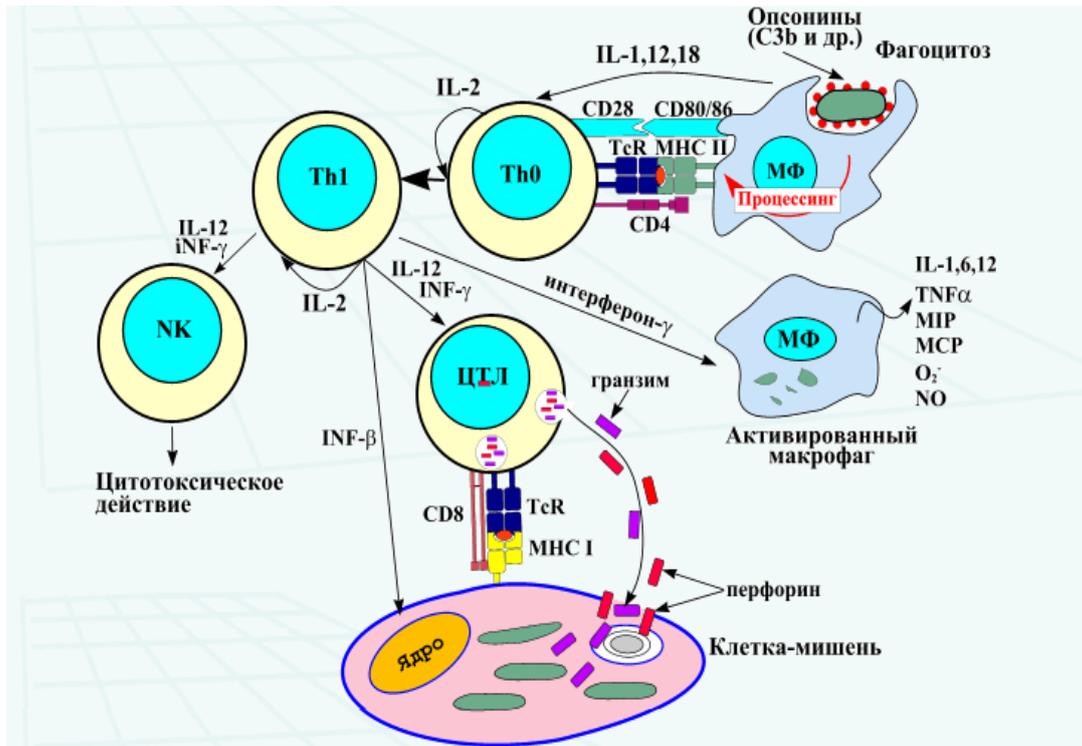
В отличие от других типов иммунопатологических реакций, аллергические реакции замедленного типа являются не гуморальными, а клеточными реакциями. Они обусловлены взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов с причинными антигенами. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) обозначает группу аллергических реакций, развивающихся в сенсibilизированном организме через 24-48 часов после контакта с аллергеном.

Взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов со специфическим антигеном приводит к секреции растворимых эффекторных молекул, называемых лимфокинами, которые опосредуют прямое цитотоксическое действие и мобилизацию и активацию макрофагов. Иммунный ответ опосредован CD4+-Th1-клетками, ранее сенсibilизированными к комбинации антигена с ГКГ класса II. При повторном воздействии того же антигена в комплексе с молекулами ГКГ класса II Th1-клетки отвечают секрецией цитокинов, привлекающих и активирующих макрофаги (см. рис.4). Активированные макрофаги поглощают антигены и могут так же повреждать нормальные клетки. ЦТЛ распознают чужеродный антиген в сочетании с ГКГ I класса. Th1 способствуют пролиферации и активации других Т клеток за счет продукции ИЛ- 2.

Классические примеры аллергических реакций замедленного типа — это туберкулиновые пробы и аллергический контактный дерматит. Гиперчувствительность замедленного типа играет определенную роль в противоопухолевом иммунитете, в реакциях отторжения трансплантата и аутоиммунных заболеваниях.

Рисунок 4.

Схема развития иммунопатологических реакций IV типа.



Иммунодефициты.

Болезни ИС, связанные с реакциями анергии, объединены в единое понятие – **иммунодефициты (ИД)**. ИД - нарушения иммунного статуса и способности к нормальному иммунному ответу. Это обширная группа самостоятельных или сопутствующих заболеваний.

Наследственные (первичные) – генетически обусловленные, развивающиеся на основе врожденных дефектов генов, контролирующих молекулы иммунной системы и проявляющиеся

- Инфекционными
- Аутоиммунными
- Онкологическими заболеваниями.

Приобретенные (вторичные) – развивающиеся под влиянием биологических (вирусы, бактерии и т.д.), физических (радиация) или химических (медикаменты) факторов. Чаще развиваются на фоне имеющих так называемых малых аномалий иммунной системы (хроническое носительство вирусных инфекций – герпес, Эпштейн-Барр, ВИЧ и др.).

Становление иммунной системы у детей.

Синтез собственных Ig у плода начинается с 10-12 недели внутриутробного развития. Плод синтезирует незначительное количество IgG. Его концентрация у новорожденных соответствует таковой у матери в связи с активным транспортом материнского IgG через плаценту.

При внутриутробном контакте с инфекцией ИС плода отвечает нарастанием синтеза IgM. Повышенная концентрация IgM пуповинной крови (свыше 0,3 г/л) свидетельствует о внутриутробном инфицировании. Материнские IgM через плаценту не проходят, что объясняет незащищенность новорожденных детей.

Синтез IgA начинается только после рождения. IgA через плаценту не поступает, а попадает в организм ребенка с молоком матери.

Детей первых месяцев жизни защищает материнский IgG, концентрация которого значительно снижается между 3 и 6 месяцами и IgA женского молока. К концу первого года жизни в крови ребенка имеется 50-60% IgG и 30% IgA от средних значений у взрослых, к концу второго года – IgM и IgG составляет 80%, IgA – 40% от уровня взрослых. Содержание IgM достигает его уровня у взрослых только к 3-5 годам. Секреторный IgA у новорожденных отсутствует до 3 месяцев жизни, что объясняет высокую восприимчивость к кишечным и респираторным инфекциям.

Критические периоды иммунитета

1-й – период новорожденности.

ИС новорожденного находится в состоянии физиологической депрессии. Сразу после рождения лимфоидная ткань получает мощный стимул к развитию через поток антигенной стимуляции (желудочно-кишечный тракт, верхние дыхательные пути). Ребенок рождается с формулой крови, соответствующей формуле взрослого человека, на 4-6 день жизни отмечается 1-й физиологический перекрест, после чего лимфоциты будут преобладать над сегментоядерными нейтрофилами до 4-6 летнего возраста (лимфоидная реакция в виде увеличения

лимфатических узлов, лимфоцитоз). После 2-го физиологического перекреста формула крови приобретает «взрослую характеристику».

Низкая активность ИФН, СМИ, лизоцима, низкий фагоцитоз, незрелость многих белков комплемента (нет С1, С2 фракций - не работает классический путь, отмечается физиологический дефицит маннан-связывающего лектина, что не позволяет в полной степени включаться лектиновому пути) способствует генерализации инфекций у детей в этом возрасте (ребенок не может локализовать инфекцию). Высока чувствительность к вирусным инфекциям, против которых ребенок не защищен материнскими АТ.

2-й – период (1-е полугодие жизни).

Характеризуется ослаблением пассивного иммунитета. Содержание Ig в крови падает. На большинство АГ развивается первичный ИО с синтезом IgM, не оставляющих иммунологической памяти. Такой тип ИО наступает при вакцинации против инфекционных заболеваний. Только ревакцинации формируют вторичный ИО. В этот период дебютируют первичные ИД, нарастает частота пищевой аллергии.

3-й – период (2-й год жизни).

Значительно расширяется контакт ребенка с внешним миром, а ИО по-прежнему носит первичный характер. Синтез IgG ограничен. Система местного иммунитета остается незрелой. Дети склонны к повторным ОРВИ. По иммунобиологическим характеристикам большинство детей готовы к условиям пребывания в детском саду.

4-й – период (4-6 лет).

В этот период должен завершиться 2-й физиологический перекрест. Период роста атопических, иммунокомплексных и хронических полигенно наследуемых заболеваний. Не завершила своего развития СМИ.

5-й – период (подростковый возраст).

Скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Окончательно формируется сильный или слабый тип ИС. Половые гормоны тормозят Т-клеточное звено и активируют В-клеточное. Проявляются

иммунопролиферативные заболевания. Наиболее неблагоприятно протекают аутоиммунные болезни.

Оценка иммунограммы.

Иммунный статус организма – это количественная и функциональная характеристики отдельных звеньев иммунной системы на определенном этапе развития организма или на определенной стадии развития заболевания.

Для клинической оценки ИС необходимо исследование 4 главных компонентов иммунной системы: клеточного и гуморального иммунитета, системы фагоцитоза и комплемента. Трактовка иммунологических исследований должна проводиться с учетом клинической картины болезни.

Признаки иммунологических нарушений группируются в 4 основных синдрома:

- 1. Инфекционный синдром** (рецидивирующие хронические инфекции).
- 2. Аллергический синдром** (экзема, атопический дерматит, поллиноз, бронхиальная астма, аллергические реакции на пищевые продукты и др.).
- 3. Аутоиммунный синдром** (аутоиммунные заболевания: ЮРА, СКВ, склеродермия и др.; болезни иммунных комплексов: иммунокомплексный, аутоиммунный гломерулонефрит и др.).
- 4. Иммунопролиферативный синдром** (опухоли иммунной системы: лимфомы, болезнь Ходжкина, саркома Капоши, острый и хронический лимфолейкоз и др.).

Если анамнез или физикальный осмотр заставляют заподозрить ИД, то следующий шаг – лабораторные исследования. Простейшим и одновременно самым важным является общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. При оценке полученных данных необходимо учитывать возрастные особенности гемограммы, количество клеток должно быть представлено не в процентном соотношении, а в абсолютных цифрах.

Лимфопения у новорожденного (количество лимфоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) свидетельствует о тяжелом комбинированном ИД (ТКИД) и является показанием для определения субпопуляций лимфоцитов и консультации иммунолога.

Низкий уровень нейтрофилов может указывать на циклическую, врожденную или аутоиммунную нейтропению. В этом случае необходимо исключить апластические или злокачественные процессы. Постоянно высокий уровень лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов) может говорить в пользу дефекта адгезии лейкоцитов. Повышенное количество эозинофилов позволяет предположить синдром Джоба (высокий сывороточный IgE в сочетании с рецидивирующими инфекциями), а также может наблюдаться при некоторых нарушениях Т-клеточного звена иммунитета.

Оценка *клеточного звена иммунитета* проводится с учетом общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, определения относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов. На сегодняшний день лучшим методом определения клеточных популяций Т-, В- лимфоцитов, натуральных киллеров является метод проточной цитометрии с идентификацией определенных клеток путем использования моноклональных АТ, меченых флуорохромами, которые «высвечивают» клетки и отображают их на скаттерограмме. Определение субпопуляций Т-л с помощью моноклональных АТ, к сожалению, доступно не всем клиническим лабораториям. Некоторые используют с этой целью теофиллиновый тест.

Значительное снижение количества Т-лимфоцитов может свидетельствовать об иммунологической недостаточности. Далее оценивают соотношение Т-лимфоцитов хелперов (CD4+) и цитотоксических клеток (CD8+) – иммунорегуляторный индекс - CD4+/CD8+, в норме равен 2-2,3. Снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ говорит о преобладании супрессорного потенциала (лимфотропные инфекции: герпес, ЦМВ и др.; ИДС, опухоли); увеличение - об аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

Одновременное снижение CD4+ и CD8+, наблюдается при иммуносупрессивной терапии, заболеваниях, протекающих с выраженной интоксикацией.

Пролиферацию лимфоцитов можно изучить при помощи стимуляции некоторыми антигенами (дифтерии, столбняка, грибов рода *Candida*) и митогенами (фитогемаалютинин (ФГА, РНА), конканавалин (ConA), митоген лаконоса (PWM)). Некоторые лаборатории оценивают функциональную активность Т-лимфоцитов с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), более современные - на проточном цитометре с помощью CFSE теста (реакция спонтанной пролиферации) (см. приложение 2).

Гуморальное звено иммунитета оценивают с учетом содержания (относительного и абсолютного) В-лимфоцитов (CD19+, CD20+), IgA, IgG, IgM в сыворотке крови и в секретах, при необходимости и IgE. Традиционно для определения концентрации Ig используют методы Манчини, ИФА, иммунотурбидиметрии.

Причиной изменений уровня иммуноглобулинов может быть количественная и (или) функциональная неполноценность В-лимфоцитов, нарушение механизмов переключения синтеза иммуноглобулинов, дисбаланс в синтезе иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, нарушение функциональной активности антигенпрезентирующих клеток. Уровень IgE повышается при аллергических заболеваниях, глистных инвазиях, синдроме гипер-IgE.

Для оценки **функции макрофагов** проводится оценка общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс, тест с НСТ, лизосомально-катионный тест, оценка хемотаксиса фагоцитов и др.). Дефицит количества фагоцитов или снижение их функциональной активности могут приводить к нарушению их антигенпрезентирующей функции или нарушению кооперации иммунокомпетентных клеток, что проявляется различными формами иммунологической недостаточности.

НСТ-тест (тест восстановления нитросинего тетразолия) – метод оценки состояния окислительно-метаболических антимикробных механизмов фагоцитов. Основан на восстановлении нитросинего тетразолия и превращении его в водонерастворимую форму. НСТ-тест может быть также измерен с помощью

проточного цитометра. Показатели этого теста значительно повышаются в начальном периоде заболевания при многих острых и бактериальных инфекциях, при подостром и хроническом течении они чаще бывают снижены.

ЛКТ (лизосомально-катионный тест) – тест характеризует степень активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита, которые активируются при образовании фаголизосомы, при этом и происходит разрушение захваченной частицы за счет лизоцима, гидролаз, лактоферрина. Также может быть измерен с помощью проточного цитометра.

Фагоцитарный показатель (ФП) – количество нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз.

Фагоцитарное число (ФЧ) – количество бактерий, которое способен захватить один нейтрофил.

Об интенсивности формирования ИК при ИК и АИ заболеваниях косвенно судят по содержанию сывороточного **комплемента** (общая гемолитическая активность по классическому пути СН50, общая гемолитическая активность по альтернативному пути АР50) или его компонентов, прежде всего С3 и С4. Определение концентрации белков С3а, С4а, С5а (анафилотоксинов), С3b, а также С5-С9 является необходимым для диагностики и оценки эффективности лечения АИ и ИК заболеваний.

Концентрация С3 и С4 компонентов комплемента может определяться методом иммунотурбидиметрии с использованием автоматического биохимического анализатора (предлагаемые нормальные значения для С3 – 0,9-1,8 г/л, для С4 – 0,1-0,4 г/л).

Пример нормальных показателей иммунного статуса детей в зависимости от возраста представлен в приложении 2.

Приложение 1.

Таблица 1.

Клеточные и гуморальные структуры иммунитета и их известные функции.

Иммунный медиатор	Функция
Гранулоциты Нейтрофилы Базофилы (тучные клетки) Эозинофилы	Врожденный иммунитет Фагоцитоз микроорганизмов Защита организма от гельминтов
Лимфоциты <ul style="list-style-type: none">• В клетки• Т клетки	Приобретенный иммунитет Синтез иммуноглобулинов Приобретенный иммунитет, клетки Т-хелперы (Т-х) и Т-супрессоры (Т-с); Т-х стимулируют рост и дифференцировку В-клеток; Т-с осуществляют уничтожение инфицированных клеток
НК клетки	Гигантские клетки, которые выделяют цитотоксические вещества, играющие важную роль в уничтожении вирусов и опухолевых клеток
Антиген-презентирующие клетки	Приобретенный иммунитет Находятся в коже и солидных лимфатических органах фагоциты и моноциты/макрофаги
Моноциты Макрофаги	Моноциты находятся в циркулирующей крови, макрофаги – это тканевые моноциты; моноциты и макрофаги – специализированные гранулоциты; осуществляют фагоцитоз и презентацию антигена Т-лимфоцитам
Дендритные клетки	Презентируют антиген Т-клеткам и индуцируют пролиферацию и дифференцировку Т-клеток
Комплемент	Белки, продуцируемые гепатоцитами или моноцитами. Система комплемента может быть активирована как альтернативным или лектиновым путем (непосредственно микроорганизмами), так и классическим (посредством антител), и далее работает как каскад реакций. Комплемент запускает воспаление и осуществляет элиминацию чужеродных или поврежденных микроорганизмов или клеток, стимулируя функциональную активность нейтрофилов и фагоцитов.
Цитокины <ul style="list-style-type: none">• Интерлейкины• Цитотоксические факторы• Интерфероны• Хемокины• Ростовые факторы	Ключевая роль в гемопоэзе и регуляции иммунного ответа Интерлейкины: монокины и лимфокины, синтезируются моноцитами/макрофагами и лимфоцитами соответственно; факторы роста важны для дифференцировки клеток и ее переключения на различные субпопуляции клеток (процесс, необходимый для синтеза иммуноглобулинов) Интерфероны: продуцируются многими клетками иммунной системы
Главный комплекс гистосовместимости	Его ген расположен на 6 хромосоме. Главный комплекс гистосовместимости является ключевым критерием подбора донора для трансплантации, а также играет значительную роль в патогенезе многих аутоиммунных процессов

Приложение 2.

Таблица 2.

Пример нормальных показателей иммунного статуса детей в зависимости от возраста.

Лаборатория клинической иммунологии

УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»

Ф.И.О. _____ отделение _____
 Диагноз _____ возраст _____
 Дата исследования « ____ » _____ 20 ____ года

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Показатели	Единицы измерения	Возрастные нормы				Данные обследования
		До года	1-5 лет	6-15 лет	взрослые	
Лейкоциты абс.	*10 ⁹ /л	6,4-11,0	7,4±0,5	6,9±0,25	4,0-8,0	
Лимфоциты	%	39-59	49-55	30-48	19-37	
	абс.	2,7-5,4	2,6-3,6	2,5-2,7	1,2-3,0	
Т-лимфоциты Е-РОК	%	41-50	63-69	60-74	58-67	
	абс.	2,2-2,7	1,9-2,5	1,5-2,3	1,0-1,2	
Т-лимфоциты акт. ЕА-РОК	%	24-30	24-30	24-30	24-30	
	абс.	0,4-0,5	0,4-0,5	0,4-0,5	0,4-0,5	
Т-лимфоциты Е-РОК геофиллин резистентные	%	21-45	21-49	18-55	20-60	
	абс.	1,1-2,4	0,2-0,7	0,1-0,7	0,4-1,2	
Т-лимфоциты Е-РОК геофиллин чувствительные	%	8-11	8-23	8-23	10-15	
	абс.	0,4-0,6	0,07-0,4	0,07-0,4	0,1-0,4	
В-лимфоциты ЕАС-РОК	%	4,16-20,0	4,2-20,0	5,5-19,5	10-30	
	абс.	0,2-1,1	0,2-0,5	0,1-0,5	0,1-0,6	
Фагоцитарная активность нейтрофилов	%	40-90	40-90	40-90	40-90	
Фагоцитарное число		1,0-2,5	1,0-2,5	1,0-2,5	1,0-2,5	
Лизосомально-катионный тест	усл. ед.	1,08- 1,38	1,08-1,38	1,08-1,38	1,08-1,38	
НСТ-позитивных нейтрофилов	%	2-12	2-12	2-12	2-12	
Индекс активации нейтрофилов		0,03-0,15	0,03-0,15	0,03-0,15	0,03-0,15	
Титр комплемента по факт.гемолизу эритроцитов	Литич. ед.	35-65	35-65	35-65	35-65	
Иммуноглобулины А М G	г/л	0,08-1,6	0,5-2,2	0,6-2,6	1,9-5,3	
	г/л	0,01-1,5	0,5-1,8	0,5-2,1	0,6-1,8	
	г/л	2,0-10,0	3,4-14,5	4,7-16,2	7,2-16,3	
Циркулирующие иммунные комплексы						

ЦИК	конц.	г/л	до 0,07	до 0,07	до 0,07	до 0,07	
ЦИК	размер		0,9-1,5	0,9-1,5	0,9-1,5	0,9-1,5	
НСТ стимулированный		%	40-60	40-60	40-60	40-60	
РТМЛ с СоНА		%	40-75	40-75	40-75	40-75	

Дата выдачи анализа « _____ » _____ 20 _____ года

Врач-лаборант _____

Таблица 3.

**БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

**ЦЕНТРАЛЬНАЯ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ
ЛАБОРАТОРИЯ**

223040 п. Лесной-2, д.31 (Боровляны)

тел. 265-33-56

Лицензия МЗ РБ №02040/0197974 от 20.05.05

Приложение
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
28.09.2007г. №787
Форма № /у-07

ИММУНОГРАММА № _____

«27» СЕНТЯБРЯ 2010г.

1. Фамилия, имя, отчества пациента:
2. Число, месяц, год рождения _____ 3. Пол: _____
4. Адрес места жительства _____
5. Диагноз _____

Показатель	Нормативные показатели		Результат	
	%	$\times 10^6/\text{л}$	%	$\times 10^6/\text{л}$
Лейкоциты		$4,0-9,0 \times 10^3$		
Лимфоциты	19-37	$1,2-2,50 \times 10^3$		
CD 3 ⁺ (Т-лимфоциты)	52-76	625-1900		
CD 4 ⁺ (Т-хелперы)	56-68	350-1290		
CD 8 ⁺ (Т-киллеры/ цитотоксические)	19-34	190-1120		
CD 22 ⁺ (В-лимфоциты)	8-20	100-600		
CD 3 ⁺ /CD 4 ⁺ / CD 8 ⁺	до 1,0			
CD 56 ⁺ НК-клетки	9-19	108-475		
CD 3 ⁺ 56 ⁺	0,1-3,0	1,2-75		
ИРИ CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	1,2-2,0			
CFSE спонт. пролиф. %	до 5			
ИС ФГА 2,5 мкг	2,5-4			
ИС ФГА 15 мкг	5-15			
IgA, г/л	0,65-3,1			

IgG, г/л	6-15	
IgM, г/л	0,71-2,3	
ФП 30 мин., %	65-85	
ФП 90 мин., %	50-80	
ФЧ 30 мин., у.е.	2,5-5	
ФЧ 90 мин., у.е.	2-3	
Коэффициент завершенности фагоцитоза	1,1-1,25	
ЦИК в 3,75 ПЭГ	45-95	

Врач клинической лабораторной диагностики _____

Дата выдачи результатов исследования « _____ » _____ 2010 г

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: МИА, 2003. – 604 с.
2. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология: рук. для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – СПб.: Питер, 2001. – 574 с
3. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие для системы послевуз. подготовки врачей / А.В. Караулов, А.М. Земсков, В.М. Земсков. – М.: МИА, 2002. – 651 с
4. Новиков, Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация: руководство / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
5. Ройт, А. Иммунология: пер с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с
6. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста: рук. для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384с
7. Титов, Л.П. Иммунология: терминологический словарь / Л.П. Титов. – Москва. МИА., 2008. 521 С.
8. Титов, Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. Минск 2007. Учебно-методическое пособие, 26 с.
9. Хайтов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 429с
10. Щеплягина Л.А. Возрастные особенности иммунитета у детей. Лекция для врачей. Москва 2010, 34 с.

Учебное издание

Козыро Инна Александровна
Батян Галина Михайловна
Сукало Александр Васильевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И.А. Козыро