



# ПАТОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА

Лекция для студентов 3-го курса  
Специальность «педиатрия»  
Кафедра патофизиологии КрасГМА

**Цель: Систематизировать представление о механизмах реактивности и резистентности организма, основные причины и закономерности возникновения и развития иммунопатологических состояний.**

**Содержание лекции:**

- ***Виды реактивности;***
- ***Имунокомпетентные клетки;***
- ***Имуноглобулины;***
- ***Эффекторные механизмы иммунитета;***
- ***Патологические формы иммуногенной реактивности;***
- ***Имунодефициты;***
- ***Последствия иммунодефицитов;***
- ***ВИЧ-инфекция;***
- ***Алгоритм оценки иммунограммы.***

- **Реактивность** (от латинского reactia — противодействие) — свойство организма как целого отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие окружающей среды, такое же важное свойство всего живого, как обмен веществ, рост, размножение.
- **Виды реактивности:** индивидуальная, видовая, физиологическая, патологическая, специфическая и неспецифическая.
- **Иммунологическая реактивность** является важнейшим выражением реактивности вообще и специфической индивидуальной (физиологической или патологической) реактивности в частности.
- Под **иммунитетом** понимают способ защиты организма от живых тел или веществ, несущих на себе генетически чужеродную информацию.
- **Иммунобиологические механизмы обеспечивают:**
  - 1) невосприимчивость человека к инфекционным болезням;
  - 2) генетическое постоянство клеток.

# Иммуннокомпетентные клетки

- Т- и В –лимфоциты;
- НК-клетки;
- Антигенпредставляющие клетки (макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, отростчатые клетки лимфоузлов).
- Клеточные элементы иммунной системы организованы в тканевые и органые структуры: это селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки кишечника, миндалины, тимус и костный мозг (в определенной степени кровь и лимфа, за счет части лимфоцитов и макрофагов, там циркулирующих).

# Иммуннокомпетентные клетки

- Лимфоциты - исключительно неоднородная популяция клеток.
- Индивидуальные лимфоциты способны отвечать лишь на ограниченную группу структурно сходных антигенов.
- «Специализированность» существует еще до первого контакта с данным антигеном и определяется наличием у лимфоцита мембранных рецепторов, специфических для детерминант этого антигена.
- Одна группа (клон) лимфоцитов отличается от другой группы структурой антигенсвязывающего центра своих рецепторов, и следовательно, тем набором антигенов, которые могут стимулировать ответ этих клеток. Способность организма отвечать на любой антиген обеспечена очень большим количеством клонов лимфоцитов.
- Лимфоциты на своей поверхности экспрессируют большое количество молекул, по которым при помощи моноклональных антител идентифицируют их принадлежность к определенной клеточной популяции.  
**Чаще с этой целью выявляют дифференцировочные антигены CD.**

# Классы лимфоцитов

- Лимфоциты различаются не только по специфичности рецепторов, но и по функциональным свойствам.
- **В-лимфоциты (30 %)**, служат предшественниками антителообразующих клеток;
- **Т- или тимусзависимые лимфоциты (60 %)**.

# Клоны Т-лимфоцитов (CD3)

- **Т-хелперы (CD4)** — распознают детерминанты антигенной молекулы и стимулируют В-клетки к пролиферации и дифференцировке в антителообразующие клетки. Хелперная функция осуществляется путем образования растворимых неспецифических факторов — лимфокинов.
- **Т-киллеры** (цитотоксические лимфоциты) — распознают клетки с чужеродными антигенами и лизируют их (с помощью цитолитического белка перфорина). Могут участвовать в нескольких циклах лизиса, не разрушаясь при этом сами. Играют особо важную роль в разрушении вирусосодержащих клеток и при некоторых формах противоопухолевого иммунитета.
- **Т-супрессоры (CD8)**. Функция состоит в способности угнетать иммунный ответ. Супрессия осуществляется путем регуляции численности хелперных Т-клеток, вовлекаемых в иммунный ответ. Прямое действие Т-супрессоров на В-клетки и Т-киллеры изучено пока плохо.

- **НК-клетки** составляют до 15 % всех лимфоцитов крови. Не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т и В-лимфоцитов, не имеют рецепторов Т-лимфоцитов.
- В типичных НК-клетках экспрессируются дифференцировочные CD 2,7, 56, 16. НК-клетки распознают и уничтожают опухолевые и вирус-инфицированные клетки. Механизм распознавания неясен.
- НК-клетки располагают рецептором IgG (CD16), способны взаимодействовать с клетками, окруженными IgG, и уничтожать их (феномен АТ-зависимой цитотоксичности).
- При активации НК-клетки приобретают способность к пролиферации.
- **Дефект их считается одной из причин хронических инфекций.**



# В-лимфоциты (CD20)

- Это предшественники антителообразующих клеток. Развиваются так же, как и Т-лимфоциты из гемопоэтических стволовых клеток.
- Находятся в костном мозге и в меньшем количестве в селезенке
- При формировании В-лимфоцитов вначале образуется предшественник — пре-В-клетка. Зрелая В-клетка отличается от пре-В-клетки появлением на ее мембране рецептора для антигена.
- При связывании антигена с этими рецепторами клетка активируется. Активация включает 2 фазы: *пролиферации и дифференцировки.*

## **Пролиферация имеет два последствия:**

- 1) увеличение числа клеток, способных немедленно дифференцироваться в антителообразующие клетки;
- 2) накопление В-клеток, похожих на клетки-предшественники.
- При повторной иммунизации иммунологический ответ будет большей силы, чем в первичном случае.
- **Увеличение числа предшественников ведет к появлению иммунологической памяти.**
- **Пролиферативная фаза В-клеточного ответа находится под управлением продукта Т-хелперов (фактора роста В-клеток).**
- **Часть клеток, пролиферирующих под действием антигена, дифференцируется (II фаза) в антителообразующие клетки.**

Их несколько типов, в том числе — *плазматические клетки.*

# Иммуноглобулины

Антителопродуцирующие клетки синтезируют молекулы иммуноглобулинов (Ig) — группу белков с некоторыми общими особенностями структуры.

- **IgM** — могут активировать систему комплемента. Аутоантитела. Естественные антитела групп крови.
- **IgA** — секретируются в различные жидкости организма и обеспечивают секреторный иммунитет (выделяются на слизистых, со слюной, слезами, секретами дыхательных путей).
- **IgE** — прикрепляются к специфическим рецепторам на поверхности тучных клеток и базофилов, и, если они связываются с антигеном, из клеток начинают высвобождаться заключенные в них БАВ, вызывая аллергические явления.
- **IgD** — функционируют почти исключительно в качестве мембранных рецепторов для антигена (Rh-антитела).
- **IgG** — проявляют разнообразные виды активности, в том числе способность проникать через плацентарный барьер.

Отдельная В-клетка способна «переключать» класс синтезируемого иммуноглобулина.

# Фазы образования антител

**Образование антител начинается после первого попадания в организм антигена:**

- **фаза индукции**, 7–10 дней. Происходит взаимодействие с антигеном макрофагов, Т-лимфоцитов-хелперов, их кооперация с В-лимфоцитами, пролиферация последних с трансформацией в антителообразующие клетки;
- **фаза продукции**, 7–10 дней (наработка антител).

# Макрофаги

- Тип клеток, непосредственно участвующих в формировании гуморального и клеточного иммунных ответов.
- Фагоциты — это макрофаги альвеолярные, перитонеальные, печени.
- Моноциты — предшественники макрофагов, а гранулоциты — это микрофаги.
- Молекулы антигена, попадающие в лимфоидную ткань, быстро поглощаются фагоцитами, выстилающими синусы или разбросанными в лимфоидных органах. Ассоциированный с макрофагами антиген играет ключевую роль в инициации иммунного ответа, осуществляемого лимфоидными клетками.
- В отличие от Т-клеток и В-клеток, макрофаги не имеют клональных заданных свойств и не обладают антигенной специфичностью, а действуют как неспецифические вспомогательные клетки.

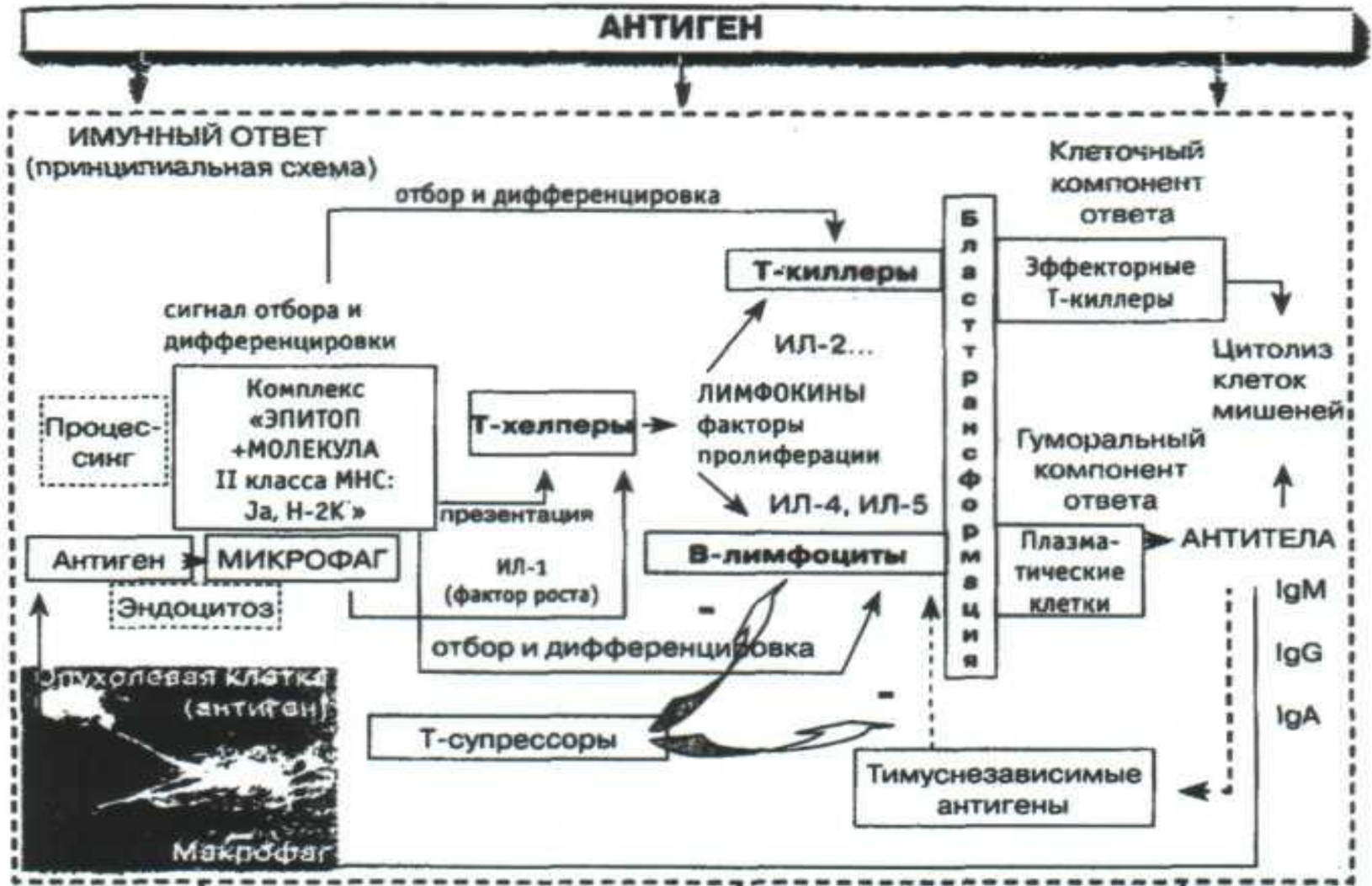
# Эффекторные механизмы иммунитета

Реакции, которые непосредственно вызывают разрушение чужеродных факторов (бактерии, вирусы, опухолевые клетки и др.), **составляют в совокупности эффекторные механизмы** иммунной системы.

*В их число входят:*

- **цитотоксические Т-клетки** (киллеры), специфически и неспецифически разрушающие клеточные мишени (при помощи перфорина);
- механизмы, состоящие в том, что с помощью продуктов иммунной системы в процесс **вовлекаются мощные воспалительные процессы**: активация и привлечение макрофагов, нейтрофилов, базофилов, эозинофилов;
- механизм, осуществляющийся в результате взаимодействия антиген — антитело, которое приводит к **активации системы комплемента** — системы белков (протеолитических ферментов), которые вызывают образование медиаторов воспаления и способны обеспечить прямой лизис клеток-мишеней.

# Формы иммуногенной реактивности организма





**Патологические формы иммуногенной реактивности**



# Иммунодефициты

- Под иммунодефицитами (ИД) понимают поражения иммунной системы и возникающие при этом нарушения иммунной реактивности.
- При нарушениях иммунной системы может возникнуть много заболеваний. **Поэтому выделена самостоятельная нозологическая единица — иммунодефицитные состояния (ИДС).**
- Различают *первичные иммунодефициты (ИД) и вторичные иммунодефицитные состояния (ИДС)*. Первичные ИД → первичная, генетически обусловленная иммунная недостаточность, врожденные ИД.
- Могут наблюдаться отдельные нарушения систем Т- и В-лимфоцитов, а также их сочетания.

## Иммунодефициты

Физиологические	Патологические	
	Первичные (врожденные)	Вторичные (приобретенные)
1. Новорожденных	1. Антительные (гуморальные формы)	1. Инфекция
2. Беременных	2. Клеточные формы	2. Потеря белка
3. Старческого возраста	3. Комбинированные	3. Интоксикация
	4. Фагоцитарные дефекты	4. Опухолевый рост
		5. Лимфотропные вирусы
		6. Иммунологическая недостаточность ятрогенной природы

# ИД, связанные с изменениями в системе Т-лимфоцитов

- Составляют 5–10 % первичных ИД. Генетическая блокада размножения и дифференцировки возможна на любом из этапов генеза Т-лимфоцитов.
- В генезе Т-лимфоцитов выделяют три периода: 1) дотимический; 2) тимический; 3) посттимический.
- В дотимическом периоде на первом этапе стволовая клетка превращается в полустволовую лимфоидную клетку, общую для Т- и В-лимфоцитов. Если блок на этом уровне, это ведет к полному нарушению выработки Т- и В-клеток при сохраненном генезе других клеток — гранулоцитов, эритроцитов. Следствие → гибель больного в раннем детском возрасте.
- На втором этапе образуется полустволовая клетка — предшественник Т-лимфоцитов. Блок здесь ведет к отсутствию Т-лимфоцитов при наличии В-лимфоцитов.

# Заболевания при нарушениях образования Т-лимфоцитов

- ***Первичная недостаточность Т-клеток.*** Возникает при блокаде ранних этапов образования Т-лимфоцитов или при нарушении образования Т-хелперов (наследственное заболевание).
- ***Гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи).*** В результате нарушения формирования 3 и 4-го окологлоточных жаберных карманов в эмбриональном периоде. В результате отсутствует вилочковая железа, Т-лимфоциты и выявляются дефекты лица, щитовидной и паращитовидной желез. Как следствие — нет иммунологических реакций клеточного типа, задерживается отторжение трансплантатов.

# Иммунодефициты системы В-лимфоцитов (60% от первичных ИДС)

- **Физиологическая гипогаммаглобулинемия.** Встречается в 4–12 недель (за счет снижения иммуноглобулинов, полученных от матери).
- **Гипогаммаглобулинемия Брутона.** В крови и лимфоузлах отсутствуют В-клетки и плазматические клетки. Т-лимфоциты сохранены. Количество IgG снижено в 10 раз, IgA — в 100 раз. Заболевание сцеплено с полом и проявляется у мальчиков.
- **Поздняя гипогаммаглобулинемия.** Развивается в 25–30 лет, иногда позже. Выражается в умеренном снижении иммуноглобулинов.
- **Иммунодефицит IgA.** Блок на конечном этапе дифференцировки В-лимфоцитов в клетки, синтезирующие IgA.
- **Иммунодефицит IgG.**
- **Иммунодефициты, связанные с дисфункцией иммуноцитов.** Снижается продукция одних иммуноглобулинов, возрастает синтез других. Например, дефицит IgG и увеличение IgM. Эта патология передается по наследству.

# Комбинированные иммунодефициты

(25% от первичных ИДС)

- **Синдром Луи–Бар** (иммунодефицит с телеангиоэктазией и атаксией). Тимус в зачаточном состоянии. Количество Т-лимфоцитов снижено, отсутствуют IgA. IgM — норма. Нарушены конечные этапы дифференцировки В-лимфоцитов. Выявляется характерная веснушкоподобная сыпь и нарушенная походка.
- **Синдром Вискотта–Олдрича** (иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой). Заболевание сцеплено с полом. Встречается у мальчиков после 10 лет. Опустошаются Т-зоны в лимфоузлах. Прогрессивно снижается IgM.
- **Швейцарский тип иммунодефицита**. Проявляется в виде лимфоцитопении и гипогаммаглобулинемии (дефицит Т- и В-клеток). Тимус в зачаточном состоянии, в лимфоидных органах снижено количество лимфоцитов и плазматических клеток. Реакции замедленной гиперчувствительности отсутствуют. Больные рано гибнут.

# Последствия первичных ИДС

- Отмечается значительный рост опухолевых заболеваний (в 1000 раз), аутоиммунных заболеваний.
- Дефицит Т-лимфоцитов приводит к значительному снижению устойчивости к вирусным и грибковым заболеваниям, в меньшей степени — к гноеродной и пневмококковой инфекциям.
- При иммунодефицитах системы В-лимфоцитов угнетаются гуморальные иммунные реакции. Значительно снижается устойчивость к стрептококковой, пневмококковой, кишечным инфекциям, но сохраняется устойчивость к вирусной и грибковой инфекциям.

# ВИЧ-инфекция (стадии, проявления, ВОЗ-1991)

## 1 стадия

(бессимптомная)

1. Отсутствие симптомов

2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия.

---

## 2 стадия (ранняя)

1. Потеря массы тела < 10%

2. Рецидивирующая инфекция ВДП

3. Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет

4. Нетяжелые поражения кожи и слизистых оболочек



# ВИЧ-инфекция (стадии, проявления)

## 3 стадия (промежуточная)

В крови количество  
CD<sub>4</sub>-лимфоцитов  
200-500 в 1 мм<sup>3</sup>

1. Потеря массы тела >10%
2. Необъяснимая диарея >1 мес.
3. Необъяснимая лихорадка > 1 мес
4. Кандидоз полости рта
5. Лейкоплакия ротовой полости
6. Легочный туберкулез в течение 1 года
7. Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония и др.).

# ВИЧ-инфекция (стадии, проявления)

**4 стадия,  
собственно СПИД  
(поздняя)**

**В крови количество  
CD4-лимфоцитов**

**50-200 в 1 мм<sup>3</sup>**

## **СПИД-ассоциированные заболевания:**

**1. Микозы**

**2. Заболевания, обусловленные  
группой герпесвирусов (простой гер-  
пес, опоясывающий герпес, ЦМВ инфек-  
ция)**

**3. Бактериальная инфекция (бактериоз,  
сальмонеллез, атипичные микобакте-  
риозы)**

**4. Паразитозы (токсоплазмоз)**

# Фагоцитарная недостаточность

- **Лейкопеническая.** Вследствие подавления процессов пролиферации и созревания моноцитов, в частности при воздействии на организм ионизирующей радиации, токсинов, аутоантител, цитостатиков, либо в результате наследственной блокады деления и дифференцировки.
- **Дисфункциональная.** Характеризуется парциальными или комбинированными расстройствами различных этапов процесса фагоцитоза и презентации антигена: подвижности фагоцитов, их адгезивных свойств, поглощения объекта фагоцитоза и т.д. В основе → наследственные или приобретенные дефекты структуры актина фагоцитов, ферментопатии.
- **Дисрегуляторная.** Вследствие нарушения регуляции различных этапов фагоцитарной реакции (избыток или дефицит нейромедиаторов, гормонов, высокоактивных БАВ).

### *Иммунограмма здорового человека*

ЛЕЙКОЦИТЫ	4-9*10 <sup>9</sup> /л
ЛИМФОЦИТЫ	27-40%
ЛИМФОЦИТЫ (абсолютное число x 10 <sup>9</sup> /л)	1620-3200

#### **1. Фагоцитарная система**

фагоцитарный индекс 50–64%

НСТ тест спонтанный 0,3–0,5 (без добавления к клеткам антигена)

НСТ тест стимулированный 0,6–0,8 (термостатирование фагоцитов с антигеном)

#### **2. Т-система иммунитета**

2.1.

CD 3 (Т-лимфоциты, %) 56 – 67

CD 3 (Т-лимфоциты, абс. сод.) 1200 – 1900

2.2.

CD 4 (Т-хелперы, %) 28 – 35

CD 4 (Т-хелперы, абс. сод.) 550 – 1000

2.3.

CD 8 (Т-супрессоры, %) 21 – 29

CD 8 (Т-супрессоры, абс. сод.) 400 – 750

2.4. Иммуно-регуляторный индекс (ИРИ): CD 4 / CD 8 - 1,06 – 1,51

#### **3. В-система иммунитета**

3.1.

CD 20 (В-лимфоциты, %) 21 – 30

CD 20 (В-лимфоциты, абс. сод.) 400 – 700

3.2.

Иммуноглобулины А, г/л 1,5 – 4,2

3.3.

Иммуноглобулины М, г/л 0,9 – 1,5

3.4.

Иммуноглобулины G, г/л 9,8 – 15,8

3.5.

Циркулирующие иммунные комплексы 0 – 35

## Алгоритм оценки иммунограммы

Терминология заключений при анализе иммунограмм	Значения показателей
<p>1. <u>Оценка звена неспецифической защиты:</u></p> <p>а) Активация фагоцитоза            б) Дисфункция фагоцитов</p> <p>2. <u>Оценка T<sub>х</sub> звена иммунитета.</u></p> <p>T-клеточная недостаточность            Абсолютная            Относительная</p> <p>Дисбаланс в системе ИРИ            С активацией t<sub>х</sub>            С недостатком t<sub>с</sub>            С активацией t<sub>с</sub></p>	<p>Фагоцитарный индекс (ФИ) &gt; 59,0%            ФИ &lt; 59,9, ФР &lt; 0,3 у. е.</p> <p>CD 3 &lt; 1,08 млн кл/мл            CD 3 &lt; 52%</p> <p>ИРИ &lt; 0,9 или &gt; 1,5            CD 4 &gt; 34,5%, ИРИ &gt; 1,5 но &lt; 2,5            CD 8 &lt; 21,7%, ИРИ &gt; 1,5            CD 8 &gt; 30,9%, ИРИ &lt; 0,9 но &gt; 0,5</p>
<p>3. <u>Оценка В-звена иммунитета</u></p> <p>Гиперпродукция иммуноглобулинов</p> <p>Недостаток эффекторной функции В-клеток            Гиперпродукция ЦИК</p>	<p>Иг А &gt; 3,2 или Иг М &gt; 1,45            или Иг G &gt; 14,0 г/л</p> <p>Иг А &lt; 2,5 или Иг М &lt; 0,9            или Иг G &lt; 12,0 г/л            ЦИК &gt; 100 ед. опт. пл.</p>

# МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

