

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 БГМУ 2011

УДК 616-053.2-097 (075.8)
ББК 57.33 я73
К59

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

Р е ц е н з е н т ы: зав. каф. иммунологии Международного государственного экологического университета им. А. Д. Сахарова, доц., канд. мед. наук М. М. Зафранская; доц. 2-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, канд. мед. наук В. В. Строгий

Козыро, И. А.

К59 Клиническая иммунология в практике врача-педиатра : учеб-метод. пособие / И. А. Козыро, Г. М. Батян, А. В. Сукало. – Минск : БГМУ, 2011. – 32 с.

ISBN 978-985-528-376-9.

Обобщены современные представления о специфическом и неспецифическом звеньях иммунной системы, гуморальном и клеточном иммунитете, изложены этапы становления иммунитета, возрастные особенности 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 6-го курса педиатрического факультета, врачей-интернов.

УДК 616-053.2-097 (075.8)
ББК 57.33 я73

Учебное издание

Козыро Инна Александровна
Батян Галина Михайловна
Сукало Александр Васильевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор А. В. Михалёнок
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 25.02.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,56. Тираж 99 экз. Заказ 303.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, г. Минск.

ISBN 978-985-528-376-9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2011

Список сокращений

АГ — антиген
АПК — антиген-презентирующие клетки
АТ — антитело
аутоАТ — аутоантитело
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
ИФН — интерферон
Ig — иммуноглобулины
ПИД — первичные иммунодефициты
CD — поверхностные дифференцировочные маркёры 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.

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, функциями которых являются:

- 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 ИДБ;
- 4) разработка методов диагностики и оценки иммунного статуса;
- 5) разработка методов коррекции иммунных нарушений.

С практической точки зрения выделяют следующие направления изучения иммунологии:

- противои инфекционный иммунитет;
- противоопухолевый иммунитет;
- трансплантационный иммунитет;
- аутоиммунные болезни;
- аллергия;
- иммунодефициты;
- иммунология репродукции и взаимоотношений «мать–плод»;
- 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, ЕК.

Эффекторные молекулы — Ig (АТ), цитокины, компоненты комплемента, БАВ.

Различают *врожденный* и *приобретенный*, *клеточный* и *гуморальный иммунитет*.

Органы иммунной системы

Иммунная система состоит из центральных и периферических лимфоидных органов. К *центральным* органам относят тимус и красный костный мозг. **Тимус** — лимфоэпителиальный орган, в котором происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов (CD3+) из СКК. Закладка происходит на 4–5-й неделях эмбриогенеза. Нарушение закладки приводит к ПИД, созревает к 5 годам, достигает максимума развития к 30 годам, далее инволюционирует до старости. Тимус является центром иммунологического надзора. Его эпителиальные клетки выделяют БАВ (тимозин, тимулин, тимопэтин и др.), которые обуславливают миграцию в тимус клеток-предшественников из кроветворных органов и дифференцировку тимоцитов. Гормоны тимуса могут влиять также на способность посттимусных Т-лимфоцитов вырабатывать цитокины в ответ на антигенную стимуляцию. В тимусе также происходит негативная селекция аутореактивных клеток (гибель клеток, распознающих собственные АГ).

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

Периферические лимфоидные органы разделяют на инкапсулированные и неинкапсулированные. **Инкапсулированные** включают селезенку и лимфатические узлы.

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.

Лимфатические узлы — биологические фильтры для АГ, обеспечивают элиминацию микробов из лимфы и тканевой жидкости. Они являются местом развития клеточного и гуморального ИО: под действием АГ, доставленного АПК В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и клетки памяти, а Т-лимфоциты — в субпопуляции Т-хелперов 1-го и 2-го типа. Закладка происходит на 5–6-й неделях эмбриогенеза.

Неинкапсулированные лимфоидные органы обеспечивают СМИ. Это миндалины (глоточная, две небные, язычная), скопления лимфоидной ткани в слизистых верхних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте (пейеровы бляшки, аппендикс), мочеполовых путях.

Реакции иммунной системы

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

Защитные реакции:

– противoinфекционный иммунитет — приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным инфекционным агентам, возбудителям заболеваний (микробам, вирусам);

– толерантность — терпимость, «неотвечаемость» системы иммунитета на собственные БАВ.

Патологические реакции:

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

– анергии (иммунная недостаточность) — отсутствие реакции на инфекционные агенты.

Врожденный иммунитет

Он обеспечивается факторами естественной резистентности. Внешняя среда потенциально враждебна для человека, так как содержит разнообразные инфекционные агенты. Некоторые механизмы борьбы с инфекцией являются врожденными, т. е. 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 — это, прежде всего, ее непроницаемость (физический барьер), наличие на поверхности ингибиторов микроорганизмов (молочная кислота и жирные кислоты в поте и секрете сальных желез, низкий рН на ее 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 секретлируемые 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.), некоторые ферменты (гиалуронидаза, α 1-антитрипсин, липопроотеиназа) обладают мощными бактерицидными свойствами.

Особый механизм защиты обеспечивает микробный антагонизм, когда нормальная кишечная микрофлора организма подавляет рост потенциально патогенных бактерий и грибков. 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 вовлекаться разнообразные клетки, такие как 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;
- органо- и тканеспецифические макрофаги.

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

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

Макрофаги делятся на 2 основных класса:

- антигенперерабатывающие (профессиональные фагоциты);
- антиген-представляющие 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. Основная функция профессиональных фагоцитов — 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, обладающие мощным антимикробным и цитотоксическим действием. В физиологических условиях эти вещества нейтрализуются защитной антиоксидантной системой клетки. При недостаточности антиоксидантной системы накапливающиеся токсические метаболиты повреждают клетки, приводя к патологическим процессам.

Роль АПК обычно выполняют моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса кожи, купферовские клетки печени и др. Способностью к переработке АГ обладают и В-лимфоциты, в норме экспрессирующие АГ ГКГ II класса.

Основная функция АПК заключается в захвате, процессинге (переработка АГ до отдельных фрагментов) и представлении 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:

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

Большую часть гранулоцитов составляют нейтрофилы (CD13+, CD14+).

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 *завершённым* и *незавершённым*. 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 лектиновым путем (для активации нужны маннозосодержащие микробные остатки). Он 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 в течение нескольких секунд. 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 минимизирует комплементобусловленное повреждение клеток «хозяина».

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

Выделяют *интерфероны α , β , γ* : α — лейкоцитарный, β — фибробластный (продуцируются макрофагами, нулевыми лимфоцитами (ни Т-, ни В-л), γ — иммунный (Т-л, ЕК).

Интерфероны обладают антипролиферативным, противоопухолевым, противовирусным эффектом. Также они усиливают фагоцитоз и повышают активность ЕК.

НК, ЕК относятся к лимфатическому звену врожденного иммунитета, способны непосредственно разрушать определенные клетки, а также вырабатывать цитокины и хемокины. Они 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).

Свойства НК:

- являются первой линией защиты против злокачественных опухолей;
- способны лизировать инфицированные вирусом клетки;
- способны продуцировать ИФН;
- 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 сегодня идентифицировано более 30 ИЛ с про- и противовоспалительной активностью (табл.1). В основном они синтезируются Т-л и макрофагами. К цитокинам, стимулирующим 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

Основные источники и функции цитокинов

Цитокины	Основные источники	Основные функции
ИЛ-1	Макрофаги	Участвует в иммунных и воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Активирует покоящиеся Т-лимфоциты
ИЛ-2	Т-лимфоциты	Фактор роста Т-лимфоцитов
ИЛ-3	Т-лимфоциты	Полипотентный колониестимулирующий фактор, который стимулирует все ростки кроветворения
ИЛ-4	Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов. Стимулирует синтез IgE, дифференцировку Т-лимфоцитов и созревание тучных клеток
ИЛ -5	Т-лимфоциты	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов. Стимулирует синтез IgA. Фактор роста и дифференцировки эозинофилов

Цитокины	Основные источники	Основные функции
ИЛ-6	Макрофаги и Т-лимфоциты	Фактор дифференцировки В-лимфоцитов. Участвует в воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления
ИЛ-7	Стромальные клетки костного мозга и тимуса	Фактор роста предшественников В- и Т-лимфоцитов
ИЛ-8	Макрофаги, Т-лимфоциты, фибробласты	Фактор хемотаксиса нейтрофилов
ИЛ-9	Т-лимфоциты	В сочетании с ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4 и эритропоэтином стимулирует кроветворение
ИЛ-10	Т-лимфоциты, макрофаги	Угнетает синтез ИФН γ Th2, экспрессию антигенов HLA класса II, синтез медиаторов воспаления
ИЛ-11	Костный мозг и фибробласты легких плода	В сочетании с ИЛ-3 и ИЛ-4 стимулирует пролиферацию полипотентных стволовых клеток. Фактор роста и дифференцировки мегакариоцитов. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления
ИЛ-12	В-лимфоциты, моноциты и макрофаги	Стимулирует пролиферацию Th2 и продукцию ими ИФН γ . Активирует NK-лимфоциты
ИЛ-13	Т-лимфоциты	Стимулирует экспрессию CD23, CD72 и антигенов HLA класса II на В-лимфоцитах. Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE
ФНО α и ФНО β	Моноциты и макрофаги, Т-лимфоциты	Участвует в иммунных и воспалительных реакциях. Стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Обладает противоопухолевой активностью. Активирует свертывающую систему крови
ИФН α	Лейкоциты и макрофаги	Обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Повышает экспрессию антигенов HLA класса II на макрофагах. Стимулирует макрофаги и NK-лимфоциты
ИФН β	Фибробласты и эпителиальные клетки	Обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. Повышает экспрессию антигенов HLA класса II на макрофагах. Стимулирует макрофаги и NK-лимфоциты
ИФН γ	Т-лимфоциты	Антагонист ИЛ-4 подавляет экспрессию CD23 и синтез IgE. Мощный активатор макрофагов
Трансформирующий фактор роста бета	Т- и В-лимфоциты, тромбоциты, остеобласты и другие типы клеток	Регулятор роста и дифференцировки разных типов клеток. Стимулирует синтез IgA. Подавляет пролиферацию лимфоцитов и активность цитотоксических лимфоцитов всех типов
Гранулоцитарно-монокитарный колониестимулирующий фактор	Т-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 ИО (В-лимфоциты, Т-лимфоциты и их субпопуляции (Т-хелперы, ИТЛ), макрофаги, нейтрофилы, НК-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) АГ. Для В-лимфоцитов — это В-клеточный антигенный рецептор (BcR), для Т-лимфоцитов — Т-клеточный АГ-рецептор (TcR).

ГКГ или МНС (major histocompatibility complex для животных и человека), или HLA (human leukocyte antigens для человека) — это группа поверхностных белков различных клеток организма, играющих главную роль в клеточных иммунных реакциях. Гены, кодирующие молекулы ГКГ, у человека расположены на 6-й 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 разрушают злокачественные и вирусинфицированные клетки, 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 однойцевых близнецов.

Гуморальный иммунитет

Гуморальный иммунитет опосредован В-лимфоцитами (CD19+, CD20+), которые созревают в костном мозге и затем мигрируют во все лимфоидные органы. Основная функция В-лимфоцитов — синтез Ig основных классов IgA, IgM, IgG, IgE и IgD и образование специфических антител (рис. 1).

Ig — сложные белки, состоящие из 2 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. Ig также распознают и нейтрализуют вирусы, прикрепляясь к их поверхности и препятствуя проникновению в клетки хозяина.

В-клетки, которые отвечают за продукцию Ig 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.

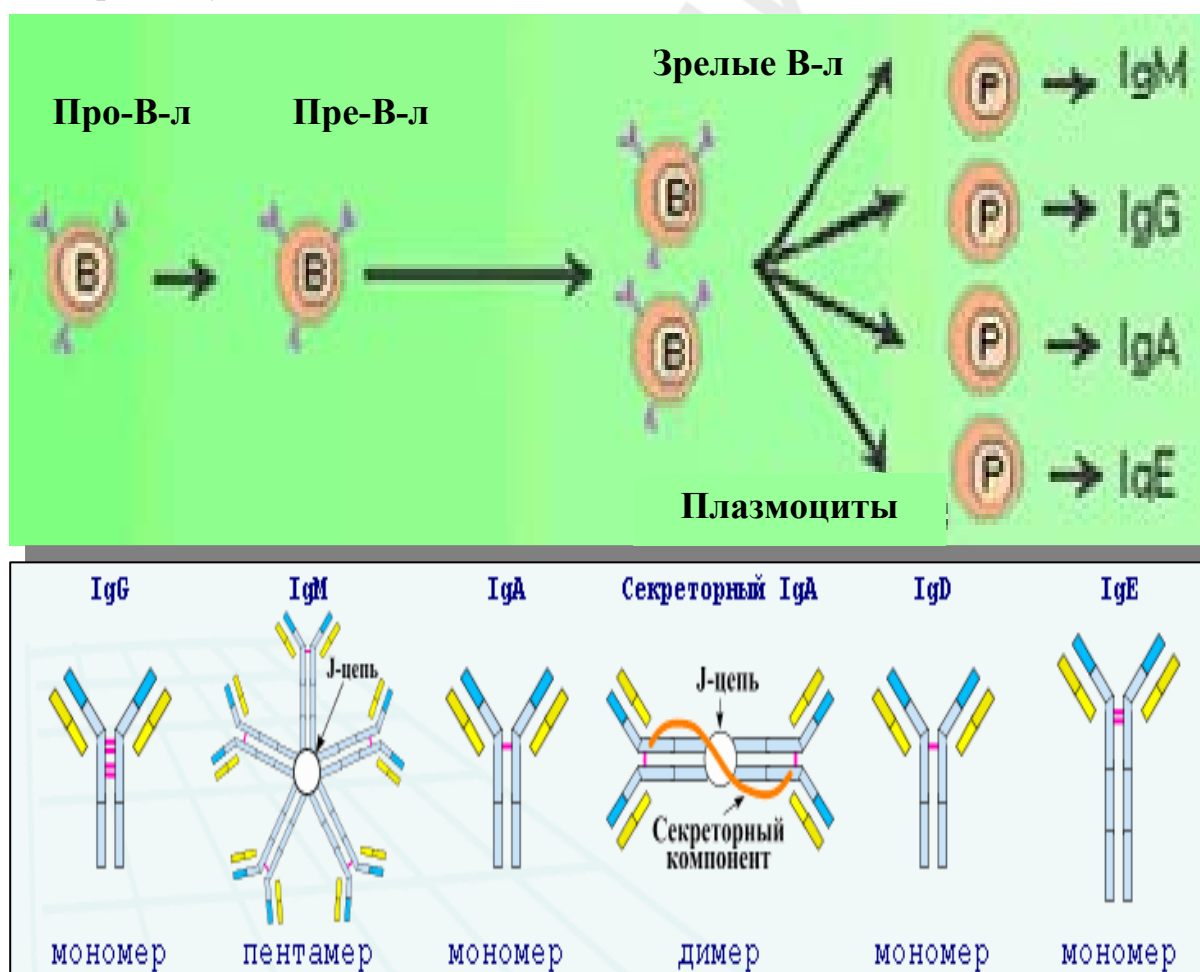


Рис. 1. Дифференциация В-клеток и гуморальный ИО

Ig 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 составляют около 70–75 % от всех Ig. Концентрация в сыворотке крови составляет 7–18 г/л. Период полужизни — 18–23 дня. Выделяют 4 субкласса IgG. Это поздние АТ, которые несут длительную иммунологическую память. Это единственный вид АТ, проходящий через плаценту и обеспечивающий иммунную защиту ребенку в течение как минимум первых 3 месяцев жизни (у ребенка до 3 месяцев только материнские IgG). Однако стоит помнить о том, что через IgG 4 субкласса может передаваться сенсибилизация, и именно этот субкласс участвует в развитии аллергических реакций в первые месяцы жизни ребенка.

Субклассы IgG 1–4 различаются структурой тяжелых цепей и функциями. 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 аутоАТ.

IgG 2 — отвечают за ИО на полисахаридные АГ пневмококков, стрептококков группы А и гемофилюс инфлюэнца.

IgG 3 — АТ с большим сродством к белковым АГ; самые сильные активаторы комплемента, также эффективно связываются с лимфоцитами через Ре-рецепторы, формируют аутоАТ.

IgG 4 — обеспечивают ИО на аллергены даже после гипосенсибилизации, блокируют IgE-зависимые реакции. Вырабатываются в ответ на хроническую АГ стимуляцию.

IgM составляют около 10 % от всех Ig. Концентрация в сыворотке крови составляет 0,4–2,2 г/л. Период полужизни — 5–6,5 дней. Это ранние Ig; вырабатываются у плода; обеспечивают первичный ИО (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 месяцам жизни должен расти их уровень. Если уровень IgA остается низким или он вообще не определяется, то необходимо задуматься о ПИД. Выделяют две формы IgA: секреторный и сывороточный. *Секреторный* на слизистой выполняет функцию первично-блокирующего АТ, по химической структуре димер, в то время как *сывороточный* является мономером.

IgE всего 5%, концентрация — 2–2,5 мг/л. Это реагиновые антитела; с ними связана острая аллергическая реакция; не проходят через плаценту.

IgD составляют до 1% от всех Ig, это 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 инсулиннезависимом сахарном диабете, АТ при многих кожных болезнях.

Клеточный иммунитет

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

Основная функция **Т-хелперов** заключается в стимуляции синтеза цитокинов другими ИК клетками, а также участии в дифференцировке и пролиферации Т-клеток. Т-клетки активируются АГ, которые представляются АПК, в тесной связи со специфическими молекулами ГКГ, следующему участнику ИО Т-л хелперу нулевому (Th0). Th0 активируются выделяемыми макрофагами цитокинами: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН α . Далее активированные Th0 могут дифференцироваться на 2 субпопуляции: Т-хелперы 1 (Th1), регулирующие клеточные реакции иммунитета, и Т-хелперы 2 (Th2), участвующие в гуморальном ИО. Деление Th0 на Th1 или Th2 зависит от цитокинового окружения и вида АГ (рис. 2).

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, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-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 прил. 1 представлены клеточные и гуморальные факторы иммунной системы и их основные функции.

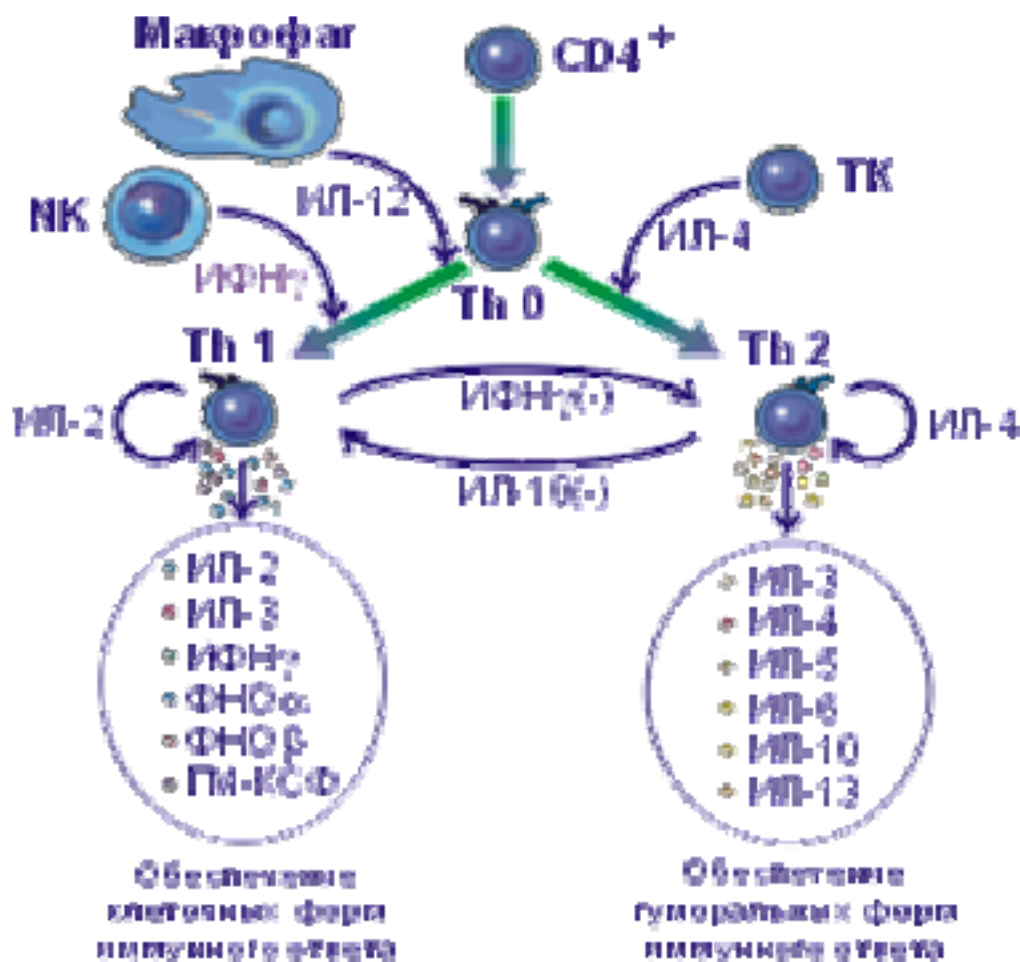


Рис. 2. Обеспечение клеточных и гуморальных форм иммунного ответа.

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 4 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, реактивные реакции (рис. 3). Иммунопатологический 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 (АПК). Макрофаги перерабатывают аллерген и представляют его Т-хелперам. Т-хелперы начинают вырабатывать цитокины, которые стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, индуцируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующей продукцией IgE-антител.

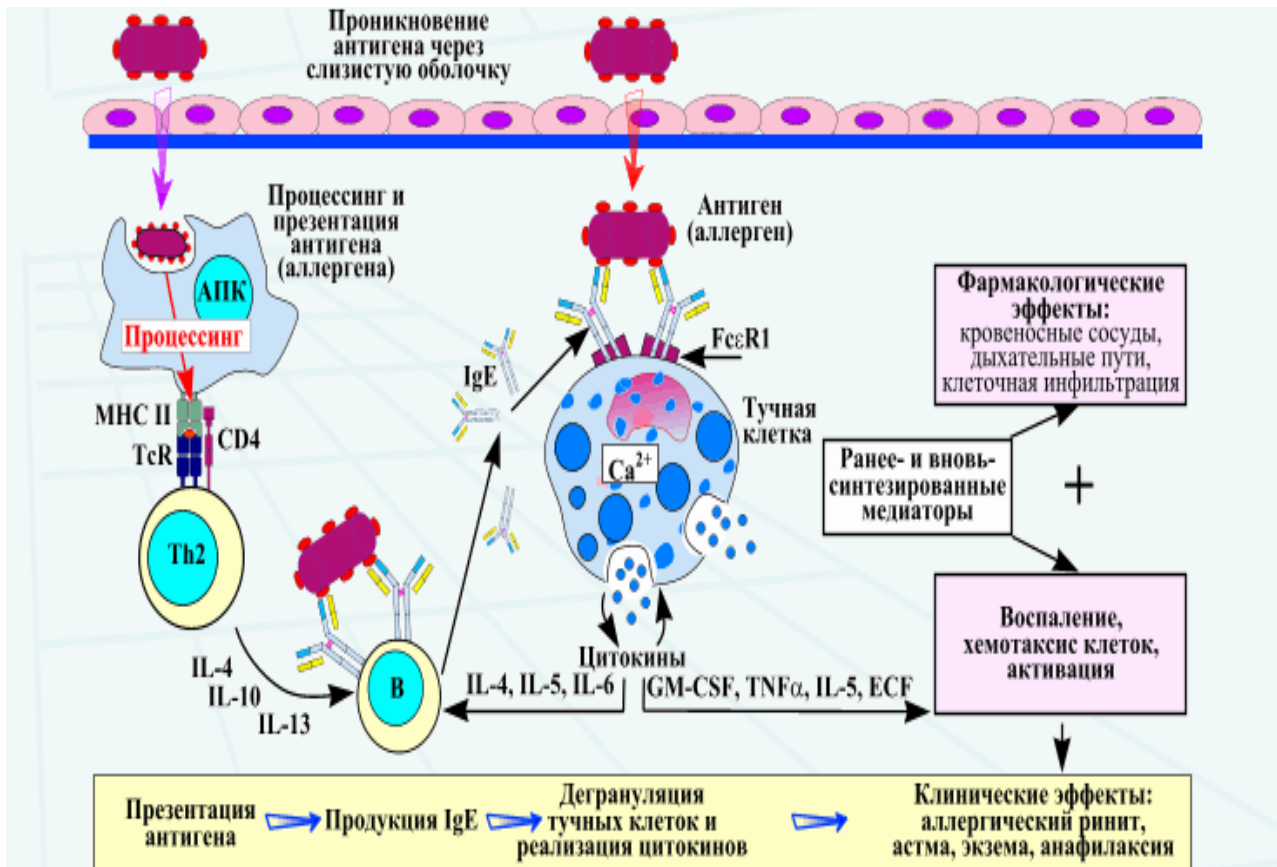


Рис. 3. Схема развития аллергических реакций I типа

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

1) иммунологическая фаза:

- контакт с АГ;
- синтез IgE;
- фиксация IgE на поверхности тучных клеток и базофилов крови;
- повторный контакт с тем же АГ;
- связывание АГ с IgE на поверхности тучных клеток.

2) патохимическая фаза — заключается 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 — заключается в действии этих медиаторов на соответствующие рецепторы органов и тканей и проявляется 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 в рыхлой соединительной ткани, окружающей сосуды. Тучные клетки — гетерогенная популяция, включаю-

щая тучные клетки слизистых оболочек (сосредоточены в основном в слизистой бронхов и ЖКТ) и соединительной ткани (преобладают в коже).

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

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

Освобождение БАВ из тучных клеток подразделяют на иммунное (IgE-зависимое) и неиммунное (IgE-независимое). К IgE-независимым активаторам тучных клеток относят рентгенконтрастные вещества, некоторые фракции комплемента (анафилотоксины C3a, C4a, C5a), нейропептиды, АТФ. Неиммунное 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 2 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 прямое 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 содержит в большом количестве биогенные амины (гистамин, тирамин, октопамин, фенилэтиламин). Клинические проявления, связанные с избытком гистамина, видны тогда, когда скорость освобождения гистамина превышает возможность метаболизма этого амина в организме. Гистамина много в продуктах, подверженных 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.

II — цитотоксический тип иммунопатологических реакций (рис. 4). 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 аутоАТ к собственным клеткам и тканям организма.

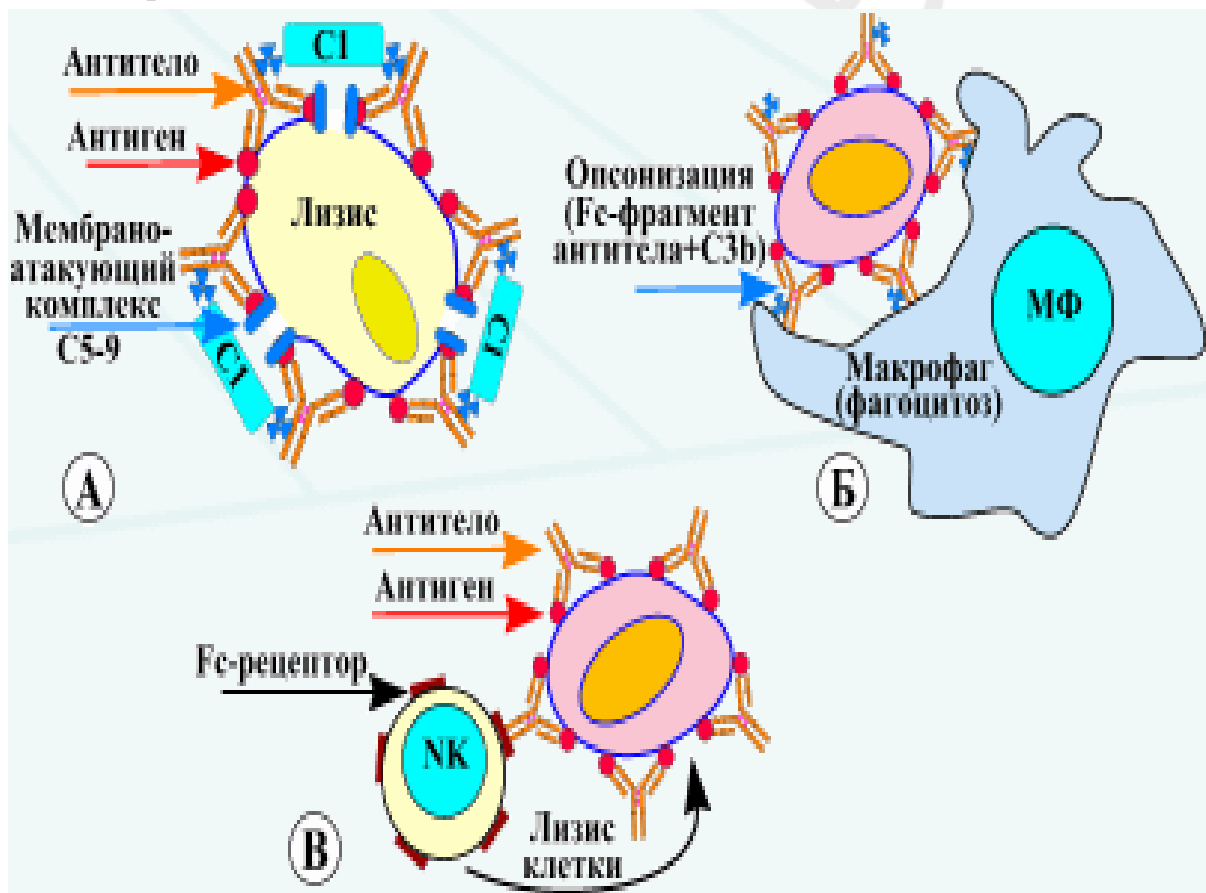


Рис. 4. Схема развития иммунопатологических реакций II типа

Взаимодействие циркулирующего АТ и фиксированного АГ приводит:

– к активации комплемента по классическому пути с последующим лизисом клетки-мишени;

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

– разрушению 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, 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.

III тип — иммунокомплексные реакции (рис. 5). Синонимом этого типа реакции является феномен Артюса. Попадая в кровотока, АГ связываются с АТ и образуют ИК, которые в норме поглощаются фагоцитами. Это обычная защитная реакция организма на почти постоянные попытки проникновения в организм чужеродных АГ, являющаяся необходимой для поддержания гомеостаза и заканчивающаяся повреждением тканей. Однако при определенных условиях комплекс АГ–АТ может вызвать развитие заболевания, которое и будет называться иммунокомплексным.

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

Свойства комплекса определяются соотношением числа молекул АГ и АТ, качественным составом АГ и классом (подклассом) АТ. Крупные и очень мелкие комплексы, образованные в избытке АТ, очень быстро удаляются из кровотока и в целом из организма через ретикулоэндотелиальную 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 АГ, циркулируют длительное время, являются растворимыми и избегают элиминации посредством фагоцитоза. Они обладают способностью проникать через эндотелий сосудов и откладываться на базальной мембране сосудов.

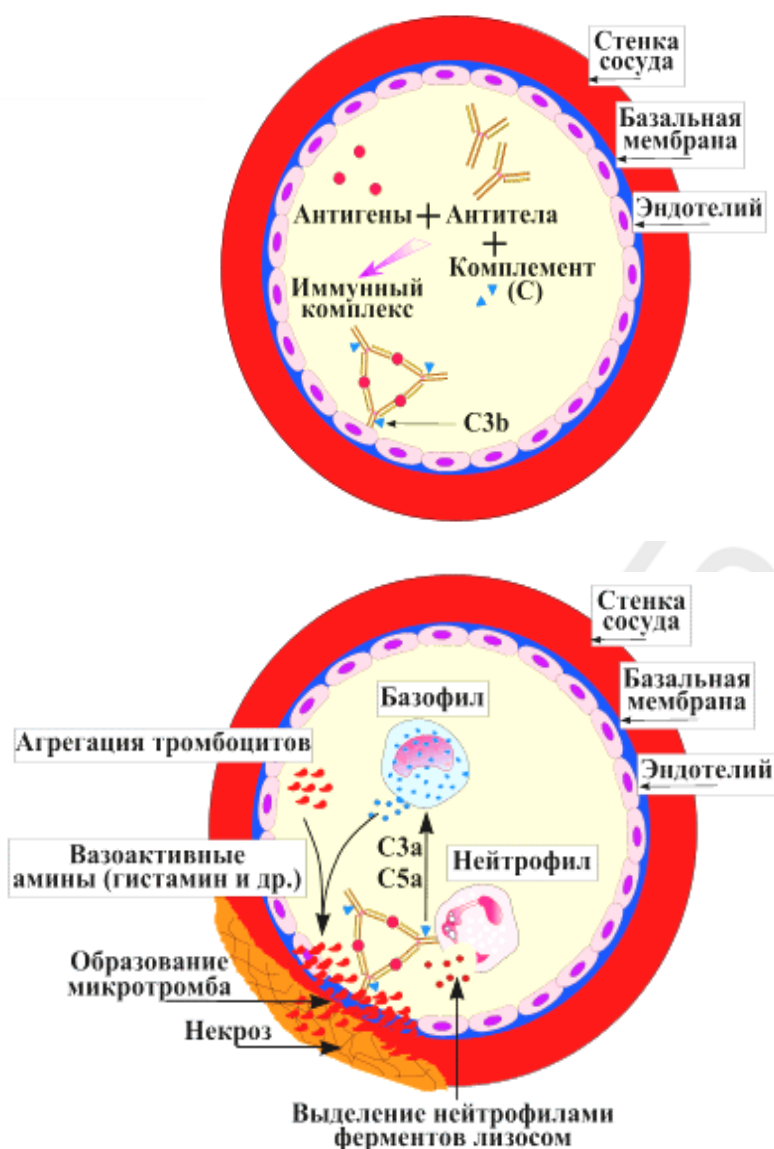


Рис. 5. Схема развития иммунопатологических реакций III типа

Патологические ИК активируют систему комплемента по классическому пути с привлечением в место отложения ИК других клеток (нейтрофилы, тромбоциты, эозинофилы, макрофаги), разрушающих мембрану сосудов. Причинными АГ могут стать бактериальные, грибковые и вирусные АГ, чужеродные белки и аутоантигены.

Таким образом, для формирования патологического ИК требуется ряд условий:

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

Иммунопатологические реакции этого типа лежат в основе сывороточной болезни, профессиональных аллергических альвеолитов, инфекционного эндокардита и некоторых форм гломерулонефрита. Иммунокомплексные реакции осложняют течение стрептококковых инфекций вирусного гепатита В, инфекционного мононуклеоза. Иммунокомплексные реакции — причина большинства аутоиммунных заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты).

IV тип — аллергические реакции замедленного типа, гиперчувствительность замедленного типа (рис. 6). В отличие от других типов иммунопатологических реакций аллергические реакции замедленного типа являются не гуморальными, а клеточными. Они обусловлены взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов с причинными АГ. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) обозначает группу аллергических реакций, развивающихся в сенсibilизированном организме через 24–48 часов после контакта с аллергеном.

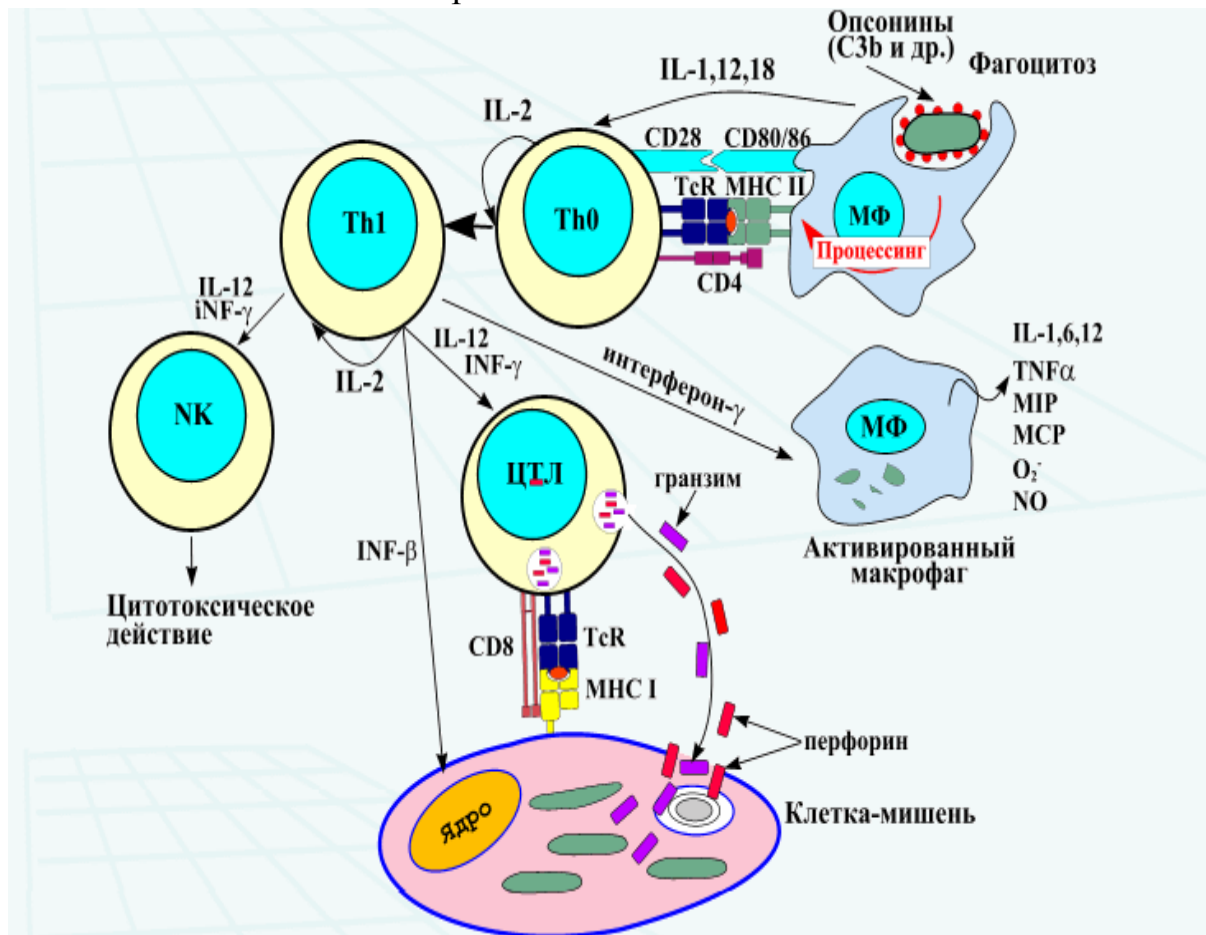


Рис. 6. Схема развития иммунопатологических реакций IV типа

Взаимодействие сенсibilизированных Т-лимфоцитов со специфическим АГ приводит к секреции растворимых эффекторных молекул, называемых лимфокинами, которые опосредуют прямое цитотоксическое действие, мобилизацию и активацию макрофагов. ИО опосредован CD4⁺, Th1-

клетками, ранее сенсibilизированными к комбинации АГ с ГКГ II класса. При повторном воздействии того же АГ в комплексе с молекулами ГКГ II класса Th1-клетки отвечают секрецией цитокинов, привлекающих и активирующих макрофаги (см. рис. 6). Активированные макрофаги поглощают АГ и могут так же повреждать нормальные клетки. ЦТЛ распознают чужеродный АГ 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. ГЗТ играет определенную роль в противоопухолевом иммунитете, в реакциях отторжения трансплантата и аутоиммунных заболеваниях.

Иммунодефициты

Болезни ИС, связанные с анергией, объединены в единое понятие **иммунодефициты (ИД)** — нарушения иммунного статуса и способности к нормальному ИО. Это обширная группа самостоятельных или сопутствующих заболеваний. Выделяют наследственные и приобретенные ИД.

Наследственные (первичные) — генетически обусловленные ИД, развивающиеся на основе врожденных дефектов генов, контролирующих молекулы иммунной системы и проявляющиеся инфекционными, аутоиммунными, онкологическими заболеваниями.

Приобретенные (вторичные) — ИД, развивающиеся под воздействием биологических (вирусы, бактерии и т. д.), физических (радиация) или химических (медикаменты) факторов. Чаще возникают на фоне имеющихся так называемых малых аномалий ИС (хроническое носительство вирусных инфекций: герпес, Эпштейн–Барр, ВИЧ и др.).

Становление иммунной системы у детей

Синтез собственных Ig у плода начинается с 10–12-й 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. Он 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-м и 6-м месяцами, и IgA женского молока. К концу первого года жизни в крови ребенка находится

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 уровня 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

Период новорожденности. ИС новорожденного находится в состоянии физиологической депрессии. Сразу после рождения лимфоидная ткань получает мощный стимул к развитию через поток антигенной стимуляции (ЖКТ, верхние дыхательные пути). Ребенок рождается с формулой крови, соответствующей формуле взрослого человека, на 4–6-й день жизни отмечается 1-й физиологический перекрест, после чего лимфоциты преобладают 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 (отсутствие С1, С2 фракций говорит о том, что классический путь не работает, отмечается физиологический дефицит маннансвязывающего лектина, что не позволяет в полной мере включаться лектиновому пути) приводит к генерализации инфекций у детей в этом возрасте (ребенок не может локализовать инфекцию). Высокая чувствительность к вирусным инфекциям, против которых ребенок не защищен материнскими АТ.

1-е полугодие жизни. Оно характеризуется ослаблением пассивного иммунитета. Содержание Ig в крови падает. На большинство АГ развивается первичный ИО с синтезом IgM, которые не оставляют иммунологической памяти. Такой тип ИО наступает при вакцинации против инфекционных заболеваний. Только ревакцинации формируют вторичный ИО. В этот период манифестируют первичные ИД, нарастает частота пищевой аллергии.

2-й год жизни. Значительно расширяется контакт ребенка с внешним миром, а ИО по-прежнему носит первичный характер. Синтез IgG ограничен. СМИ остается незрелой. Дети склонны к повторным ОРВИ. По иммунобиологическим характеристикам большинство детей готово к детскому саду.

Период 4–6 лет. В этот период должен завершиться 2-й физиологический перекрест. Это период роста атопических, иммунокомплексных и хронических полигенно наследуемых заболеваний. Не завершила своего развития СМИ.

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 ИС на определенном этапе развития организма или на определенной стадии развития заболевания.

Для клинической оценки ИС необходимо исследование 4 главных ее компонентов: 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: ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, 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 из анамнеза или при физикальном осмотре подозревают ИД, то проводят 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 $4 \cdot 10^9/\text{л}$) 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 о дефекте адгезии лейкоцитов. Повышенное количество эозинофилов предполагает 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 сегодня лучшим методом определения клеточных популяций Т-, В-лимфоцитов, НК 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+), т. е. иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ (норма — 2–2,3). Снижение иммунорегуляторного индекса говорит о преобладании супрессорного потенциала (лимфотропные инфекции: герпес, ЦМВ и др.; ИД, 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 АГ (дифтерия, столбняк, грибки рода *Candida*) и митогенами (фитогемагглютинин (ФГА), 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) (прил. 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, иммуноферментный анализ, иммунотурбидиметрии.

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

Функция 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 антиген-презентирующей 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 его превращении в водонерастворимую форму. НСТ-тест может быть также измерен с помощью проточного цитометра. Показатели этого теста значительно повышаются в начальный период 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 разрушается захваченная частица за счет лизоцима, гидролаз, лактоферрина. Также применяют проточный цитометр.

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

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

Об интенсивности формирования ИК при иммунокомплексных и аутоиммунных 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 иммунокомплексных и аутоиммунных 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 прил. 2.

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 / 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. 384 с.
7. *Титов, Л. П.* Иммунология : терминологический словарь / Л. П. Титов. М. : МИА, 2008. 521 с.
8. *Титов, Л. П.* Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма : учеб.-метод. пособие / Л. П. Титов, Е. Ю. Кирильчик, Т. А. Канашкова. Минск, 2007. 26 с.
9. *Хаитов, Р. М.* Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. М. : Медицина, 2000. 429 с.
10. *Щеплягина, Л. А.* Возрастные особенности иммунитета у детей : лекция для врачей. М., 2010. 34 с.

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 – 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 уничтожают инфицированные клетки
НК клетки	Гигантские клетки, которые выделяют цитотоксические вещества, играющие важную роль в уничтожении вирусов и опухолевых клеток
АПК	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 АГ Т-лимфоцитам
Дендритные клетки	Презентируют АГ 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 АТ), далее работает как каскад реакций. Комплемент запускает воспаление и осуществляет элиминацию чужеродных или поврежденных микроорганизмов или клеток, стимулируя функциональную активность нейтрофилов и фагоцитов
Цитокины – ИЛ – цитотоксические факторы – ИФН – хемокины – ростовые факторы	Ключевая роль в гемопоэзе и регуляции иммунного ответа. ИЛ: 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). ИФН продуцируются многими клетками иммунной системы
ГКГ	Его ген расположен на 6-й хромосоме. ГКГ является ключевым критерием подбора донора для трансплантации, а также играет важную роль в патогенезе многих аутоиммунных процессов

**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 (абсолютное число)	$\cdot 10^9/\text{л}$	6,4–11,0	7,4 \pm 0,5	6,9 \pm 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 активированные 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 теофиллин 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 теофиллин 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	
Имуноглобулины: А М G	г/л	0,08–1,6	0,5–2,2	0,6–2,6	1,9–5,3	
		0,01–1,5	0,5–1,8	0,5–2,1	0,6–1,8	
		2,0–10,0	3,4–14,5	4,7–16,2	7,2–16,3	
Циркулирующие иммунные комплексы: концентрация размер	г/л	до 0,07 0,9–1,5	до 0,07 0,9–1,5	до 0,07 0,9–1,5	до 0,07 0,9–1,5	

Показатели	Единицы измерения	Возрастные нормы				Данные обследования
		до года	1–5 лет	6–15 лет	взрослые	
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 _____

Пример исследования иммунного статуса ЦНИЛ БелМАПО

**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 2010 г.

1. Ф.И.О пациента:
2. Число, месяц, год рождения
3. Пол: _____
4. Адрес места жительства
5. Диагноз _____

Показатель	Нормативные показатели		Результат	
	%	· 10 ⁶ /л	%	· 10 ⁶ /л
Лейкоциты	—	4,0–9,0		
Лимфоциты	19–37	1,2–2,50		
CD 3+(Т-лимфоциты)	52–76	625–1900		
CD 3+(Т-хелперы)	56–68	350–1290		
CD 3+ 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			

Продолжение

Показатель	Нормативные показатели		Результат	
	%	· 10 ⁶ /л	%	· 10 ⁶ /л
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.

Оглавление

Список сокращений	3
Строение и функции иммунной системы.....	3
Органы иммунной системы	4
Реакции иммунной системы	5
Врожденный иммунитет	6
Посредники в иммунных реакциях.....	9
Приобретенный иммунитет	11
Гуморальный иммунитет	12
Клеточный иммунитет	14
Типы иммунопатологических реакций	15
Иммунодефициты	22
Становление иммунной системы у детей.....	22
Критические периоды иммунитета.....	23
Оценка иммунограммы	24
Литература.....	27
Приложение 1	28
Приложение 2.....	29