

Лекция

№ 16

Иммунология-7



Клиническая иммунология

- **Клиническая иммунология** – это клиническая и лабораторная дисциплина, занимающаяся изучением вопросов диагностики и лечения больных с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы, а также состояниями, в терапии и профилактике которых иммунопрепараты играют ведущую роль.

- Нарушение функций иммунной системы может носить транзиторный характер (например, после ОРВИ), может приобретать хроническое течение в виде донозологических форм иммунологической недостаточности – синдромов иммунологической недостаточности.
- Болезни иммунной системы – это нозологические формы с конкретным названием и четко очерченными патогенезом и клиникой; они объединены в единое понятие – **иммунодефициты.**

- Иммунная система может быть дефектна при рождении – **первичные иммунодефициты**
- или ее заболевание может развиваться под влиянием микроорганизмов, физических или химических факторов – **вторичные иммунодефициты.**

- При иммунологическом обследовании пациента должна быть оптимизирована схема *«Больной – Клиницист – Иммунолог - Иммунологическая лаборатория»*.

Задачи клинической иммунологии (иммунологической службы):

- Изучение функций иммунной системы в норме
- Изучение функций иммунной системы при различных заболеваниях человека
- Выявление, изучение и классификация иммунодефицитных состояний
- Изучение болезней иммунной системы
- Изучение инфекций иммунной системы
- Разработка методов диагностики и оценки иммунного статуса
- Разработка методов коррекции иммунного статуса
- Поиск и разработка иммуноотропных препаратов

**Аутоиммунопатология –
парадоксальные реакции на свои Аг**

Иммунопатология

**Гиперчувствительность
- иммунный ответ чрезмерной
интенсивности**

**Иммунодефицит –
неэффективный иммунный
ответ**

5 групп заболеваний, связанных непосредственно с патологией иммунной системы:

- а) болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы (первичные, вторичные, транзиторные иммунодефициты);
- б) группа заболеваний, обусловленных избыточным реагированием иммунной системы;
- в) болезни иммунных комплексов;
- г) инфекции иммунной системы;
- д) опухоли иммунной системы.

- **Иммунодефицитные состояния (ИД или ИДС) –** нарушения иммунного статуса и способности к нормальному иммунному ответу на разные антигены.
- Эти нарушения обусловлены дефектами одного или нескольких звеньев иммунной системы.

Классификация иммунодефицитов по происхождению

- **Первичные ИДС** связаны с дефектами генов, контролирующих работу определенных звеньев иммунной системы.
- **Вторичные ИДС** (приобретенные) возникают в результате воздействия факторов внешней среды на клетки иммунной системы – в связи с инфекциями, инвазиями, опухолями, старением, ожогами, травмами, облучением, действием фармакологических средств и др.

По уровню дефекта иммунной системы

- поражение **В-звена**. Преимущественные дефекты В-системы иммунитета выявляются как синдромы гипогаммаглобулинемии или агаммаглобулинемии;
- поражение **Т-звена** (например, синдром аплазии тимуса);
- **комбинированные** ИДС. Наиболее тяжелыми являются комбинированные дефекты Т- и В-систем иммунитета.

По причинам возникновения ИДС

- нарушения гуморального звена иммунитета (гипо- и агаммаглобулинемии и др.;
- нарушения функций тимуса и клеточного иммунитета;
- нарушения в системе фагоцитоза;
- дефекты системы комплемента;
- нарушения главной системы гистосовместимости;
- нарушения продукции интерлейкинов и Т.д.;
- тяжелые комбинированные нарушения.

Общие проявления ИДС

- инфекционный синдром (гнойно-септические процессы связаны с нарушениями преимущественно гуморального иммунитета, оппортунистические вирусные, грибковые и протозойные заболевания - с дефектами клеточного иммунитета);
- желудочно-кишечные расстройства (нарушения всасывания, дефицит IgA, инфекции желудочно-кишечного тракта);
- опухоли иммунной системы;
- аллергический и аутоиммунный синдромы (атопии, аутоиммунные гемолитические анемии);
- частое сочетание с пороками развития (при врожденных иммунодефицитах);
- гематологические изменения (снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов, эозинофилия, анемия, тромбоцитопения).

- **Иммунный статус** – состояние иммунной системы у данного больного в данный момент исследования, которое оценивается с помощью комплекса лабораторных показателей, характеризующих количество и функциональную активность клеток иммунной системы, а также факторов неспецифической резистентности организма

Основные иммунопатологические синдромы

- инфекционный синдром;
- аллергический синдром;
- аутоиммунный синдром;
- первичный иммунодефицит;
- вторичный иммунодефицит;
- иммунопролиферативный синдром.

Два уровня исследования иммунного статуса

Первый уровень

- абсолютное и относительное число лейкоцитов, лимфоцитов;
- абсолютное и относительное число Т- и лимфоцитов (методами определения фенотипа);
- Фагоцитарная активность лейкоцитов;
- уровень содержания IgA, IgM, IgG (по Манчини).

Два уровня исследования иммунного статуса

Второй уровень

1. определение субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов с помощью моноклональных антител (Т-хелперы, Т-супрессоры);
2. тест торможения миграции лейкоцитов с использованием в качестве стимулятора ФГА (фитогемагглютинаина);
3. оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов на митогены лаконоса, антигены, аллогенные клетки;
4. оценка активности киллерных лимфоцитов (К- и ЕК-клетки);
5. выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
6. определение различных компонентов комплемента;
7. оценка различных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов;
8. тесты по определению медиаторов иммунной системы, в том числе продукции и рецепции интерлейкинов;
9. анализ генов, ответственных за экспрессию иммунологически значимых молекул.

- **Иммунограмма** – набор показателей, полученных при иммунологическом обследовании.
- Понятие не конкретное, может содержать различное количество параметров и зависит от цели исследования и возможностей данной лаборатории.

Общие правила оценки иммунограмм:

- комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка одного показателя;
- полноценный анализ возможен лишь в комплексе с клиническими и анамнестическими данными;
- реальную информацию в иммунограмме несут только выраженные сдвиги показателей (изменение показателей от нормы в пределах 20-40% и выше);
- анализ иммунограммы в динамике более информативен;
- анализ иммунограммы дает возможность сделать лишь ориентировочные выводы диагностического и прогностического характера;
- отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичная реакция иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса;
- анализ не только (и не столько) абсолютных данных, а соотношений показателей (особо – индекс Th/Ts);
- учет возможных индивидуальных особенностей (возраст, сопутствующие заболевания) и колебаний показателей (физиологических и патологических – прием пищи, физические нагрузки, время суток, действие стрессоров и т.д.), учет региональных норм;

Диагностическое значение некоторых показателей

Синдром	Показатели иммунограммы
Вариант нормы	Колебание показателей иммунограммы в пределах 10-15%
Снижение естественной резистентности	Снижение количества лейкоцитов, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, титра комплемента, количества ЕК, К-клеток
Изменение показателей гуморального иммунитета	Снижение или увеличение уровня В-Лф и иммуноглобулинов всех классов
Изменение показателей клеточного иммунитета	Снижение или увеличение уровня Т-Лф, Т-хелперов (CD4+-) и Т-супрессоров (CD8+)
Иммунорегуляторные нарушения	Показатели иммунорегуляторного индекса $3,5 > (\text{ИРИ}) < 1,5$
Нарушение функции лимфоцитов	Снижение уровня ответа на митогены или антигены в РБТЛ, нарушение секреции ИЛ, ИФН, ФНО и других цитокинов
Признаки инфекционного синдрома	Снижение естественной резистентности, снижение уровня Т-Лф, $\text{ИРИ} < 1,5$ за счет снижения Т-хелперов, снижение уровня В-Лф, гипоглобулинемия
Признаки аллергического синдрома	Снижение уровня Т-Лф, $\text{ИРИ} > 3,5$ за счет повышения уровня Т-хелперов и снижения уровня Т-супрессоров, повышение уровня В-Лф и уровня IgE, положительные тесты ГНТ или ГЗТ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это генетически

детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций.

В их основе лежит генетически обусловленная неспособность организма реализовать какие-либо звенья иммунного ответа.

Как правило, ПИДС проявляются на ранних этапах постнатального периода (сразу после рождения), наследуются по аутосомно-рецессивному типу



ПИДС делят на 4 основных группы

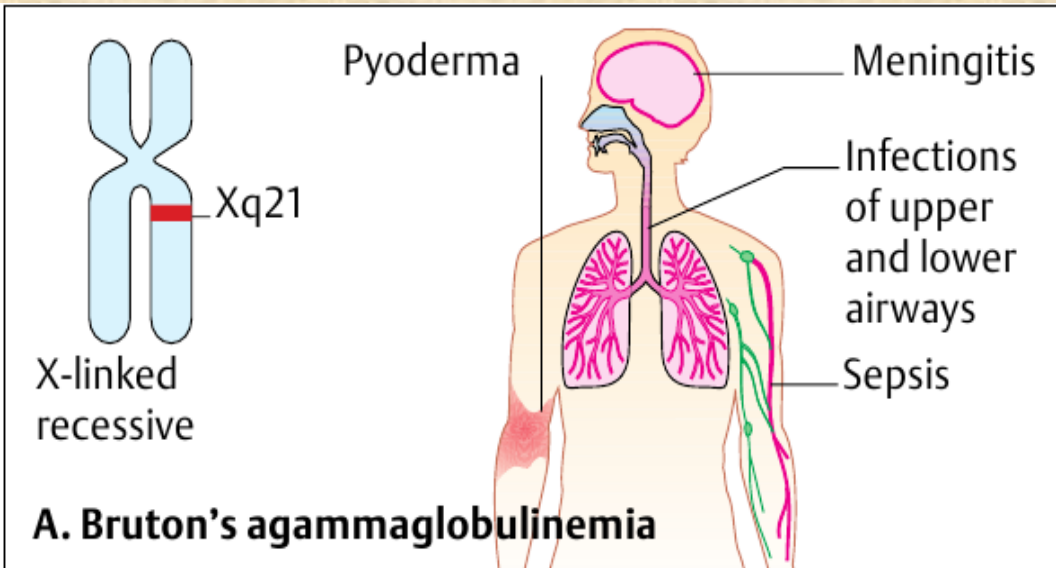
- Преимущественно гуморальные или В-клеточные
- Комбинированные – при всех Т-клеточных иммунодефицитах в результате нарушений регуляции страдает функция В-клеток.
- Дефекты фагоцитоза
- Дефекты комплемента



Поскольку иммунодефициты часто передаются по наследству, важно выявить в семейном анамнезе других детей с подобными заболеваниями, а также установить, не являются ли родители родственниками между собой, так как многие из этих болезней передаются как рецессивный признак.

Конкретная же диагностика иммунодефицита определяется его природой, т. е. тем, какое звено иммунитета нарушено: системы Т-, В-лимфоцитов, макрофагов, других клеток иммунной системы или биосинтез антител.

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток



Различают две формы АГГ: X-сцепленную (болезнь Брутона) и аутосомно-рецессивную.

Критерием диагноза является снижение концентрации IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA и IgM и циркулирующих В-клеток

Клинические проявления: повторные бактериальные инфекции респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, сепсис, менингит

Лечение – пересадка костного мозга

Селективный дефицит Ig A

Критерием диагноза является снижение уровня **Ig A** ниже 0,07 г/л у детей старше 4-х лет. Частота

Люди с нарушением продукции **Ig A** подвержены легочным инфекциям, вызываемым широким набором возбудителей.

Специфического метода **лечения** селективного дефицита **Ig A** не существует.

Лечение инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний не отличается от терапии у больных без этого иммунодефицита. Больным противопоказаны препараты иммуноглобулинов, содержащие даже незначительные количества иммуноглобулина А.

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

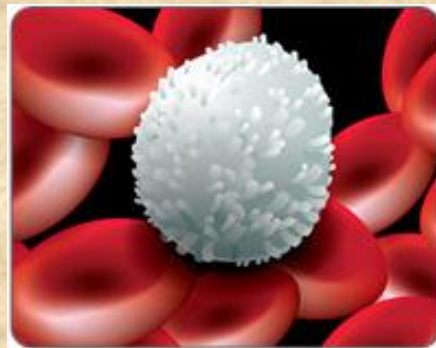
Характеризуется дефектом
синтеза антител.

Критериями диагноза является
снижение двух-трех основных Ig:
А, М, G.



У большинства больных количество циркулирующих В-лимфоцитов нормально. Начало иммунодефицита, как правило, в возрасте старше 2-х лет.

Основными клиническими проявлениями являются повторные, тяжело протекающие инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта. Среди больных ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. У больных также отмечается спленомегалия и диффузная лимфаденопатия. Пациенты с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения.



Гипер-IgM-синдром

Основным критерием диагноза является резкое снижение концентраций иммуноглобулинов G и A при нормальном или высоком содержании IgM.

Количество циркулирующих В-клеток нормально

Лечение всех форм агаммаглобулинемии основывается на заместительной терапии препаратами Ig для внутривенного введения в сочетании с а/б-терапией.

Заместительная терапия препаратами Ig начинается с момента установления диагноза и проводится 1 раз в 3-4 недели пожизненно.

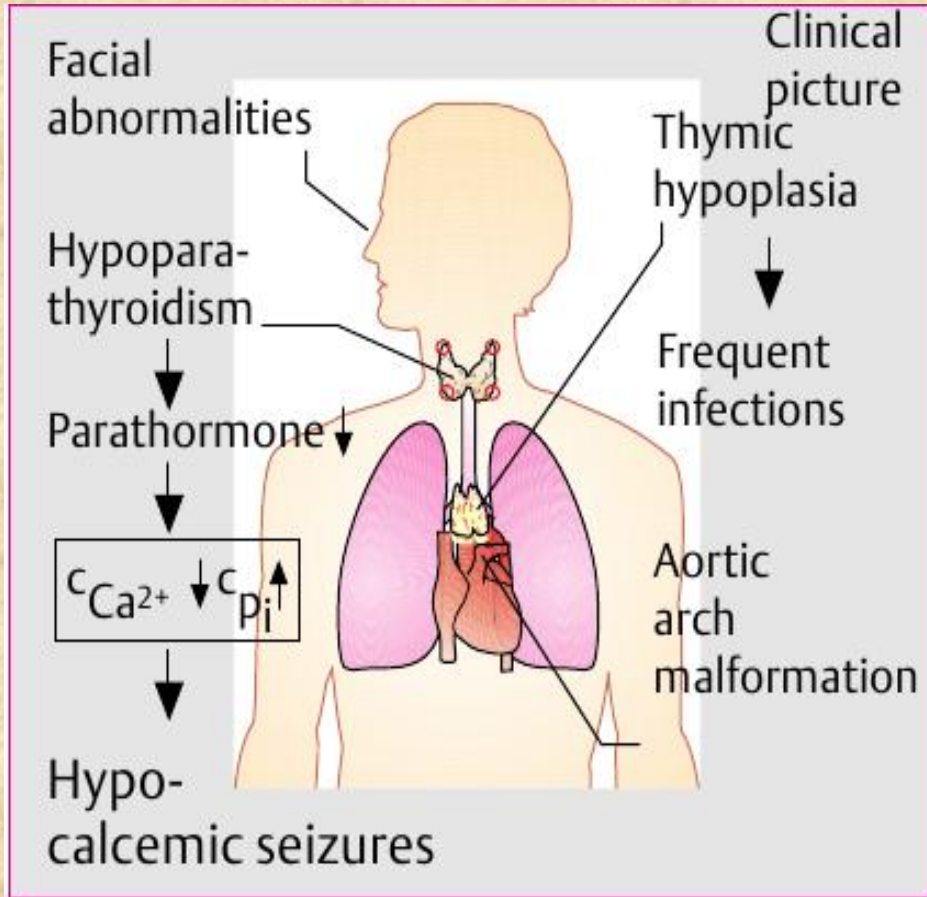
Для профилактики бактериальных инфекций назначается постоянная терапия триметопримом в возрастной дозе или комбинацией этого препарата с ципрофлоксацином, что позволяет значительно уменьшить частоту и тяжесть рецидивов.

Проводится также терапия противовирусными и противогрибковыми препаратами.

Вакцинация больных с нарушениями продукции антител неэффективна. Противопоказана живая поливакцина в связи с высокой чувствительностью больных к энтеровирусам

Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественно клеточными дефектами иммунитета, ассоциированные с другими дефектами.

Комбинированные формы иммунной недостаточности



- **Синдром Ди-Джорджи** – гипоплазия тимуса, которая сочетается с множественными дисэмбриогенетическими проявлениями, в том числе пороками развития ССС, паращитовидной железы, подвывихом хрусталика.
- Проявляется рецидивирующими вирусными и грибковыми поражениями кожи, интерстициальной пневмонией, диарейным синдромом.

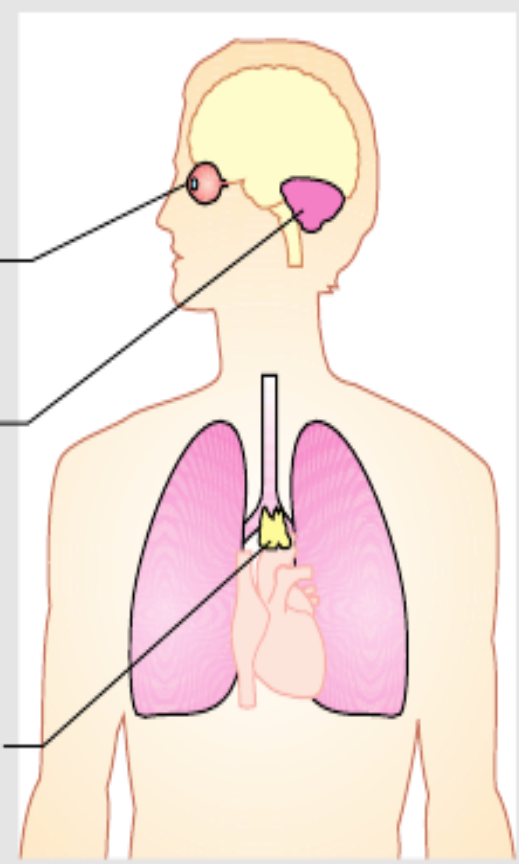
Di George syndrome

Ataxia telangiectasia

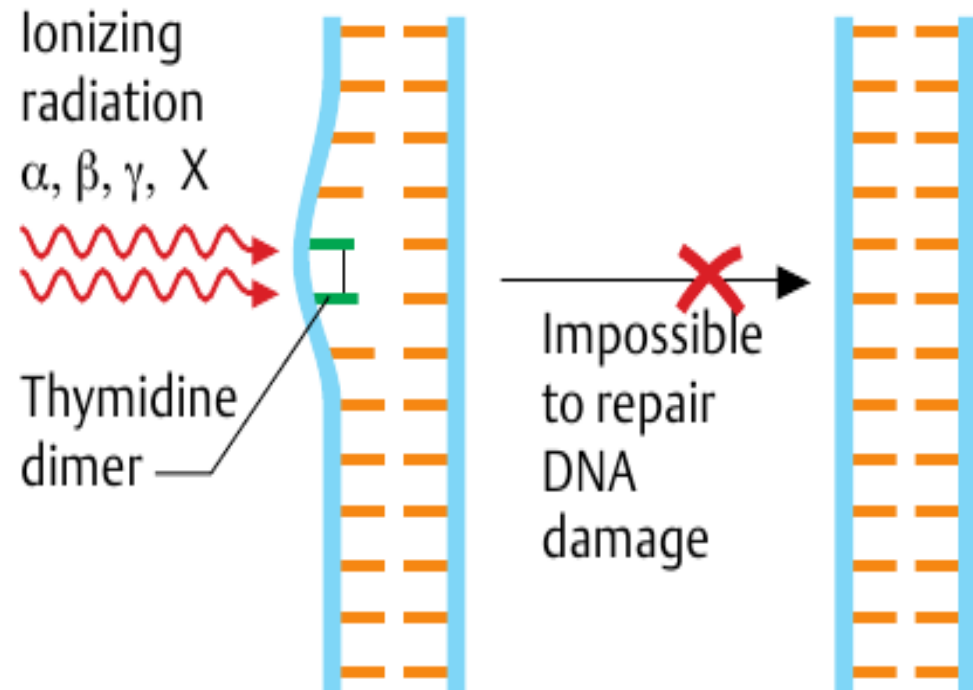
1. Oculo-cutaneous telangiectasia

2. Cerebellar ataxia

3. Dysmorphism



Clinical triad



Caution during radiodiagnostics!

Синдром обнаженных лимфоцитов

- CD4 T-клетки, антигенпрезентирующие клетки не в состоянии представить антигены в иммуногенной форме.
- Как следствие всех этих нарушений, иммунная система не способна сформировать адекватную специфическую защиту ко многим инфекционным агентам.



Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

Наиболее характерные признаки:

- **гипоплазия лимфоидной ткани**
- **лимфопения**
- **снижение CD3 лимфоцитов**
- **снижение концентраций
сывороточных иммуноглобулинов**
- **раннее начало тяжелых инфекций**

Дефекты фагоцитоза

Хроническая гранулематозная болезнь – существует 4 варианта этой болезни.

- **Все генетические дефекты приводят к нарушению продукции лизосомальных ферментов (перекисных радикалов в нейтрофилах) и внутриклеточного киллинга. Фагоцитоз осуществляется, однако киллинг и переваривание микроорганизмов не происходит, отсутствует способность восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест).**
- **У больных выявляют рецидивирующие стафилококковые абсцессы, поражение легких, подкожной клетчатки, отиты и другие гнойно-воспалительные заболевания. Клинические симптомы проявляются в первые 2 года жизни.**

Дефекты системы комплемента

- Возможен генетически обусловленный дефицит любого компонента комплемента.
- Дефект может выражаться в полном отсутствии комплемента или в значительном снижении его количества.
- Иммунодефицит может касаться дефекта ингибиторов, например, ингибитора C1 (наследственный ангионевротический отек) или ингибитора C3b (очень низкий уровень C3).
- В общем дефекты C1, C4, C2 приводят к системной красной волчанке.
- Дефекты C3 – самые серьёзные и обычно приводят к летальному исходу.

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты (ВИД)

- **Нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и не являются результатом какого-то генетического дефекта.**
- **ВИД характеризуются снижением функций эффекторных звеньев иммунной системы, неспецифических факторов защиты и являются фактором риска развития затяжных и хронических воспалительных заболеваний разной этиологии и локализации.**

Среди ВИД выделяют три формы: приобретенную, индуцированную и спонтанную

- **Приобретенная** – наиболее ярким примером является СПИД
- **Индуцированные ВИД** – это такие состояния, возникновение которых связано с какой-то конкретной причиной: рентгеновское облучение, кортикостероиды, цитостатики, травмы и хирургические операции, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания печени и почек, злокачественные процессы). Индуцированные формы ВИД как правило являются транзиторными, и при устранении причины в большинстве случаев происходит полное восстановление иммунитета.

Спонтанная форма ВИД характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности.

Эта форма иммунодефицита проявляется в виде хронических, рецидивирующих, инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата, урогенитального и ЖКТ, глаз, кожи.

Они вызываются как правило оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами. Поэтому хронические, часто рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся лечению традиционными средствами воспалительные процессы любой локализации у взрослых рассматриваются как клинические проявления вторичного иммунного дефицита.

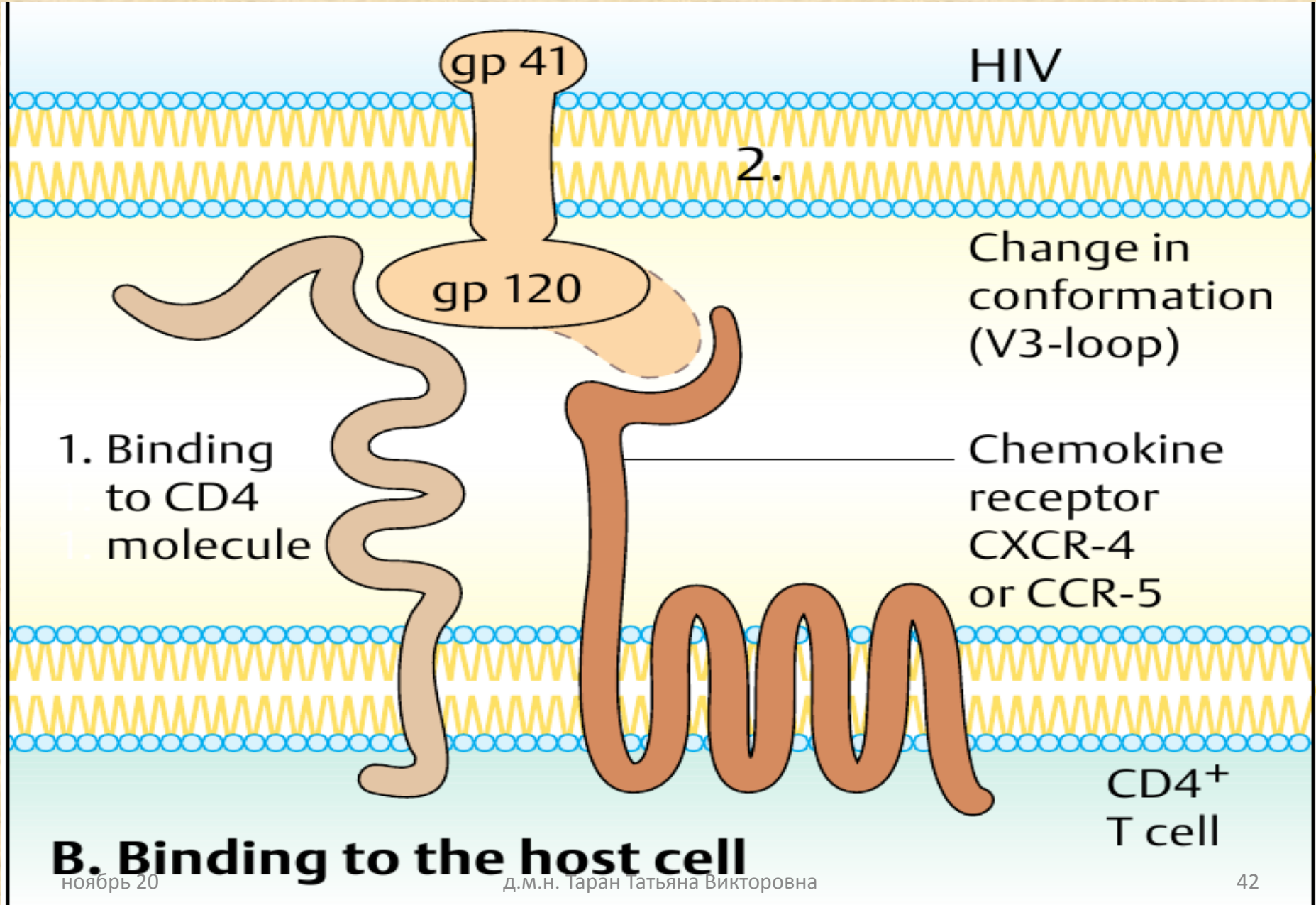
Причины вторичных иммунодефицитов

1. Паразитарные и протозойные болезни (описторхоз, малярия, шисто- и трипаносомозы, трихинеллез и др.).
2. Вирусные инфекции – наиболее крупная группа инфекционных агентов, вызывающих иммунодефициты:
 - внутриутробные инфекции (цитомегаловирусная инфекция, краснуха);
 - острые инфекции (корь, грипп, краснуха, паротит, ветряная оспа, вирусные гепатиты);
 - персистирующие (гепатит В и С, герпес);
 - инфекции иммунной системы (ВИЧ, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр).

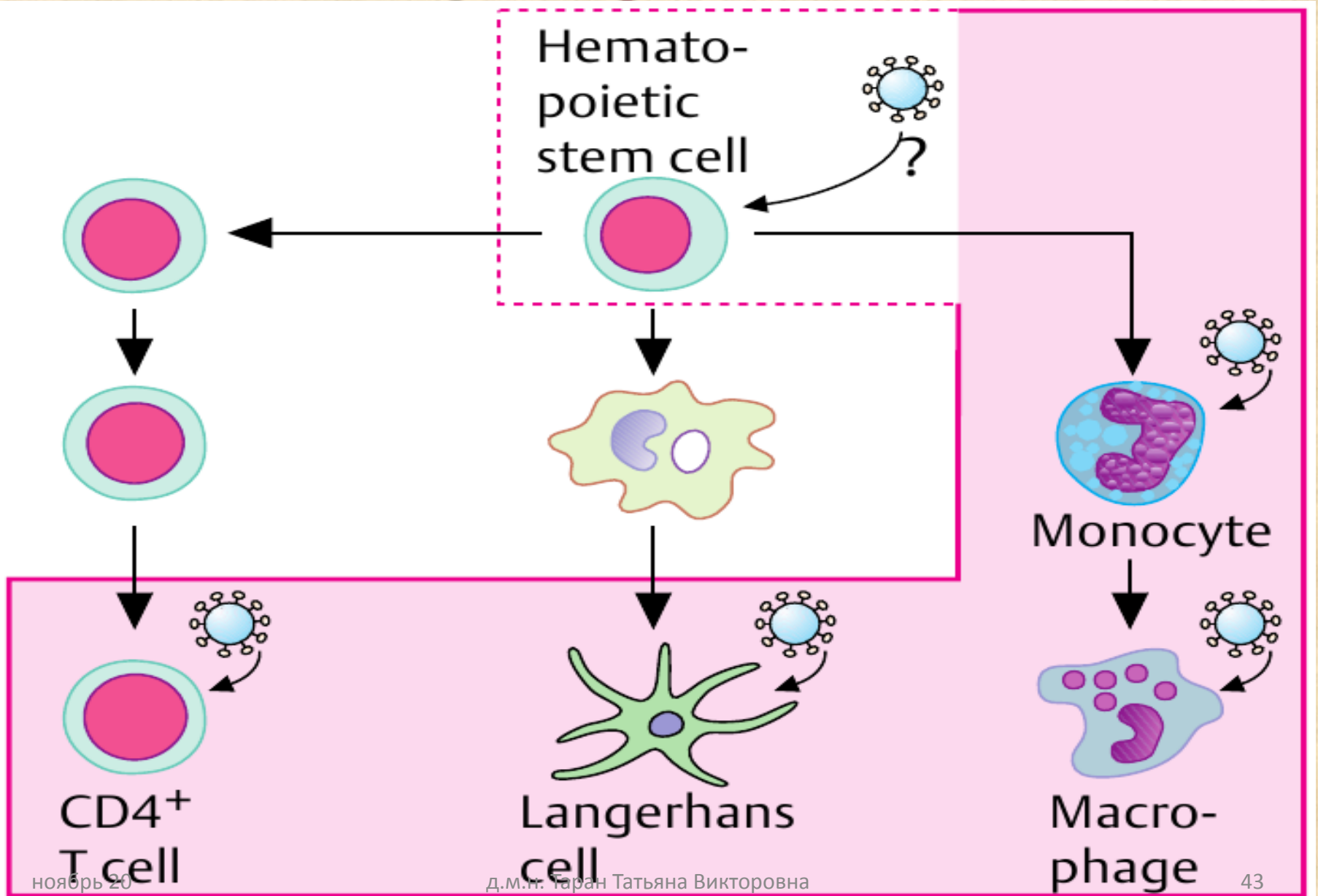
Причины вторичных иммунодефицитов

3. Бактериальные инфекции (туберкулез, сифилис, лепра).
4. Хирургические вмешательства, травмы.
5. Ожоги.
6. Нарушения обмена веществ (сахарный диабет) и истощение (голодание).
7. Заболевания органов выделения (уремия).
8. Опухоли.
9. Хронические соматические заболевания.
10. Действие лекарств, экологических и производственных факторов, радиации.

Связывание ВИЧ с CD4-молекулами



Клетки ИС, поражаемые ВИЧ



Цитомегаловирус

- ЦМВ инфекция приводит к резкому снижению CD4+ Т-лимфоцитов и гиперактивности CD8+ Т-клеток, угнетению клеточного иммунитета.
- ЦМВ относится к семейству герпесвирусов, часто вызывающих персистентные инфекции и развитие вторичных иммунодефицитов

Вирус Эпштейна-Барр

- Вызывает инфекционный мононуклеоз.
- Рецептором для этого вируса является CD21 -рецептор, поэтому поражаются преимущественно В-клетки.
- Эти же рецепторы имеются на дендритных клетках лимфоидных фолликулов, цервикальном эпителии. CD21 рецептор является местом присоединения С3а-компонента комплемента.
- Присоединение к рецептору вируса Эпштейна-Барр вызывает экспрессию на мембране В-лимфоцитов особого антигена, распознаваемого CD8+лимфоцитами как чужеродного. В результате В-клетки становятся мишенью для собственных Т-клеток.
- В крови определяется атипичный Т-лимфоцитоз, бласттрансформация В-клеток, выработка гетерофильных антител. Формируется сложный иммунодефицит с элементами аутоагрессии

Иммунодефициты при ожогах

- Усугубляют опасность инфекционных осложнений.
- В первые дни преобладает снижение иммуноглобулинов основных классов (особенно IgG).
- В дальнейшем действие ожоговых антигенов приводит к В-клеточной стимуляции.
- Отмечено снижение ряда показателей Т-клеточного иммунитета в результате действия ожоговых токсинов - CD3+ и CD4+ клеток, ингибируется фагоцитоз, снижается активность комплемента.
- Прогностически неблагоприятен дисбаланс соотношения CD4/CD8



Лекарственные иммунодефициты

- Связаны преимущественно с их иммунотоксическим действием. Они вызывают:
- дефекты формирования первичного иммунного ответа (скорости образования клона плазматических клеток и антителообразования);
- снижение противовирусной защиты;
- снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов;
- уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов.



Старение

- **Старость – выраженный Т-клеточный вторичный иммунодефицит.**
- Отмечается инволюция тимуса, снижается уровень тимического фактора.
- С возрастом снижается активность клеточного иммунитета, страдают этапы распознавания антигена, пролиферативная активность Т-клеток, изменяется CD4/CD8 индекс в сторону супрессорной активности, страдают надзорные функции противоопухолевой защиты

- В отличие от первичных иммунодефицитов, вторичные иммунодефициты в большинстве случаев не носят необратимого характера и функции иммунной системы могут восстанавливаться, если прекращается действие факторов, обусловивших иммунодефицит.



Оценку иммунного статуса проводят со следующими целями:

1. Детальное исследование состояния здоровья.
2. Профессиональный отбор.
3. Контроль действия "факторов вредности".
4. Контроль цитостатической, иммуносупрессивной и иммуностимулирующей терапии.
5. Выявление генетически опосредованных дефектов иммунной системы.
6. Острые и хронические инфекции различной этиологии, в том числе СПИД.
7. Аутоиммунные, иммунокомплексные, аллергические болезни.
8. Лимфопролиферативные и другие злокачественные новообразования.
9. Различные заболевания, в патогенезе которых возможны иммунные нарушения.
10. Подготовка к крупным оперативным вмешательствам, обширные травмы, ожоги, последствия экстремальных воздействий, психоэмоциональный стресс.
11. Обследование реципиентов до и после трансплантации.
12. Состояние до и после вакцинации в группах риска.

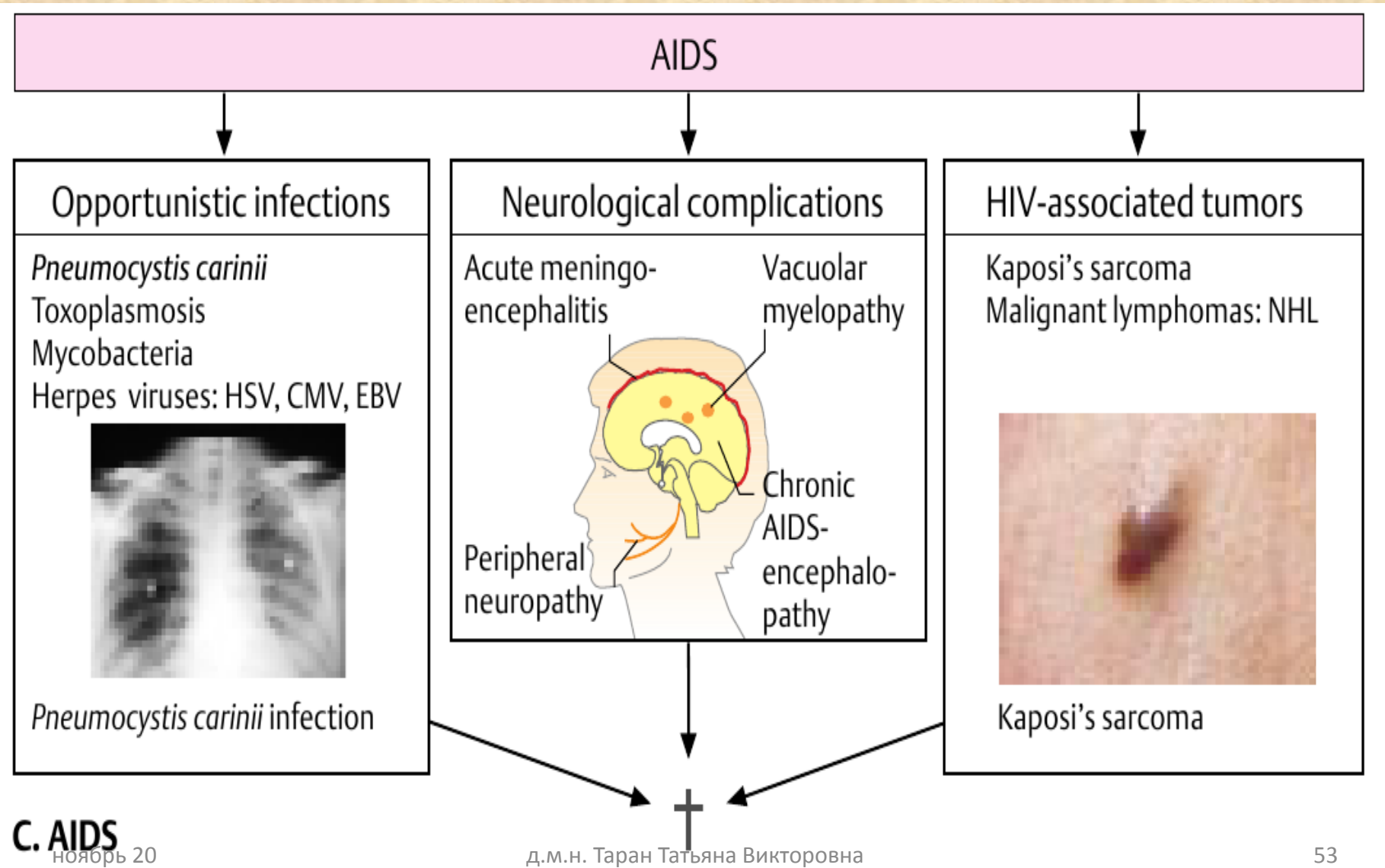
Критерии оценки иммунного статуса

Показатель	Норма (ВОЗ)
Содержание лимфоцитов в 1 мкл (абсолютное количество)	1250-2500
Содержание Т-лимфоцитов в 1 мкл (абсолютное количество)	1000-2000
Содержание Т-лимфоцитов в 1 мкл (%)	55-75
Содержание В-лимфоцитов в 1 мкл (абсолютное количество)	100-300
Содержание В -лимфоцитов в 1 мкл (%)	10-15
Индекс стимуляции митогенами:	
Фитогемагглютинин	20 и более
Конканавалин А	20 и более
Митоген лаконоса	10 и более
Индекс миграции нейтрофилов после стимуляции ФГА;	
– 1 мкг/мл	10-40
– 2 мкг/мл	0-20
Содержание Ig различных классов в сыворотке крови, мкг/мл:	
IgM	0.78-1.77
IgG	9.4-20.5
IgA	1,25-3.1

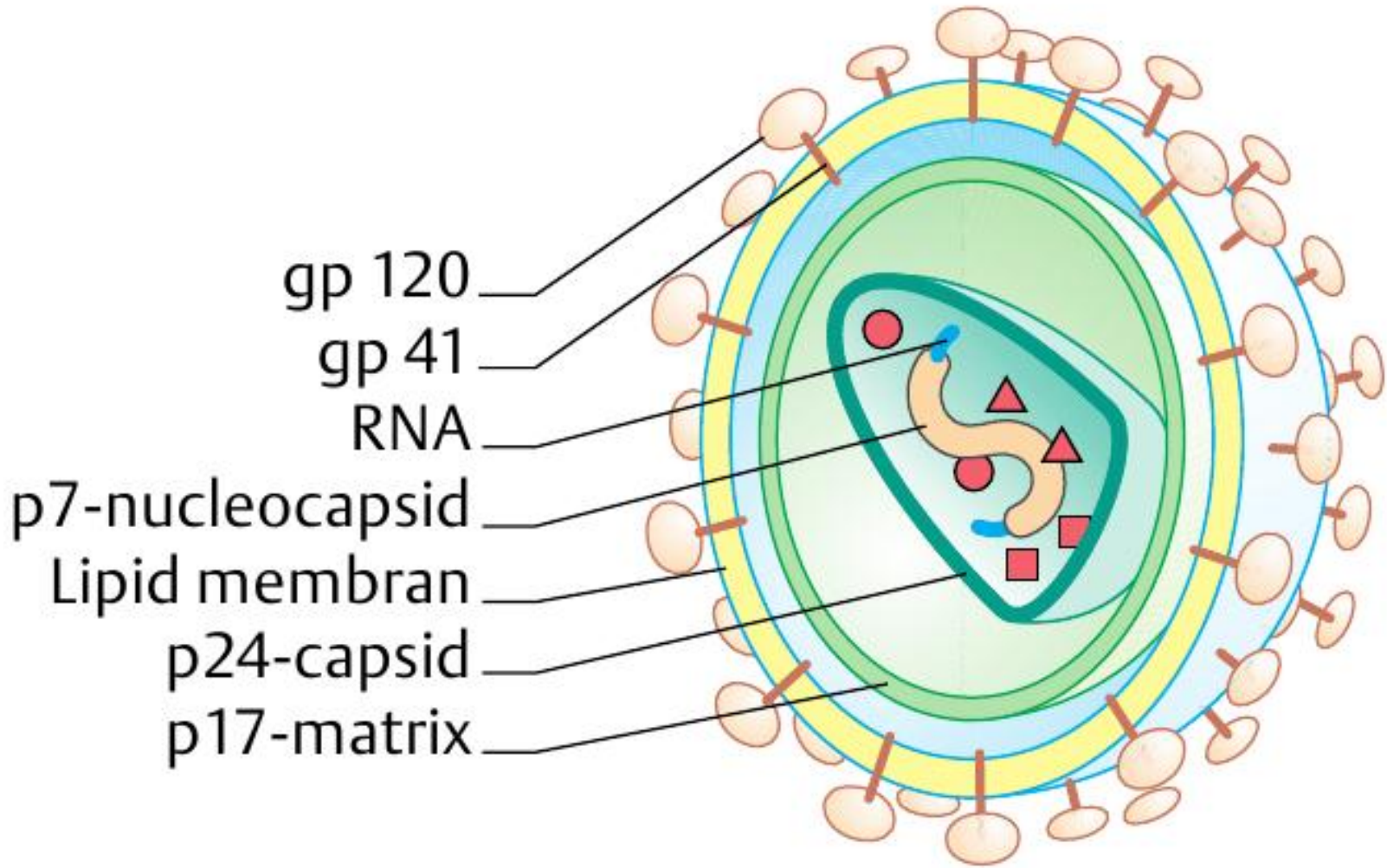
**Благодарю за
внимание.**



Основные причины смерти от ВИЧ-инфекции



Структура вириона ВИЧ



Репликативный цикл ВИЧ

