

Імунітет та імунопатологічні стани

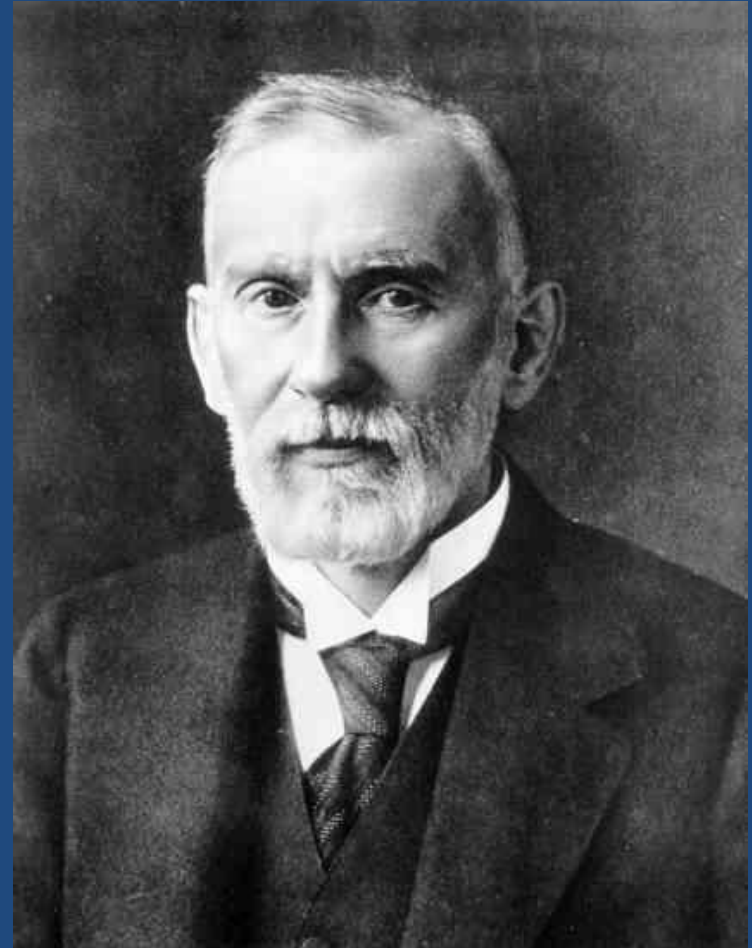
2015-2016 н.р.

Клиническая иммунология — это клиническая и лабораторная дисциплина, которая занимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушения иммунных механизмов, а также теми случаями, когда иммунологические манипуляции являются важной частью терапии и/или профилактики (коммунике экспертов ВОЗ, МСИО, МААКИ, 1993).

- У истоков познания вопросов клеточного иммунитета стоял русский биолог-эволюционист Илья Мечников. В 1883 году он сделал первое сообщение по фагоцитарной (клеточной) теории иммунитета.

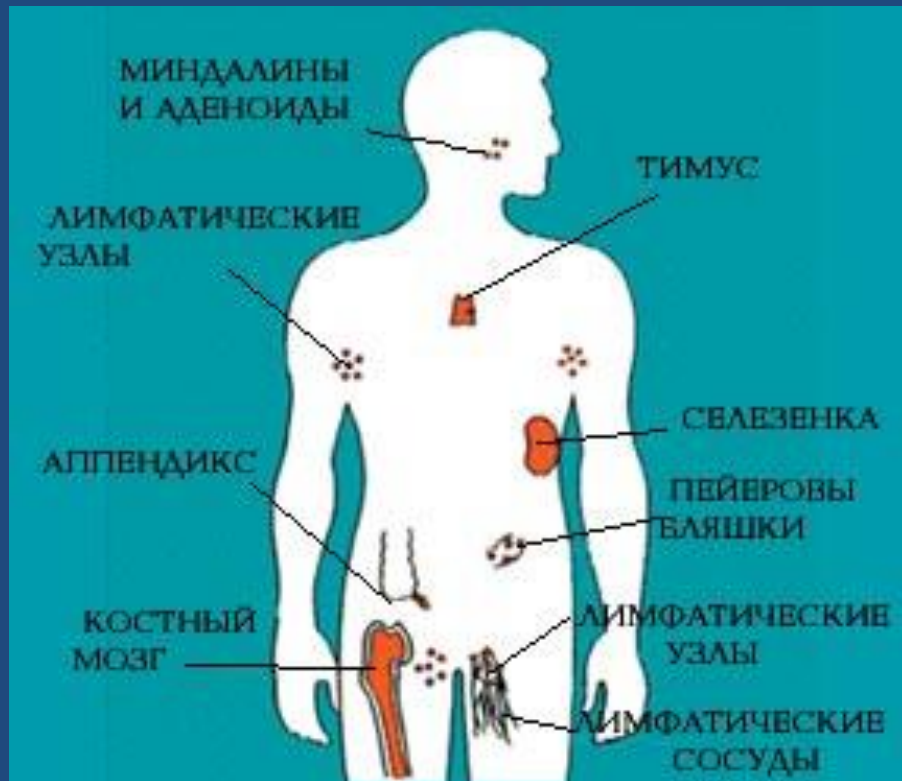


- Параллельно с Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог **Пауль Эрлих**. В сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества "антитела", способные убивать патогенные микроорганизмы.
- Характерное свойство антител - это их ярко выраженная специфичность.



- **Две теории - клеточная (фагоцитарная) и гуморальная - в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях.**
- **В 1908г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия.**

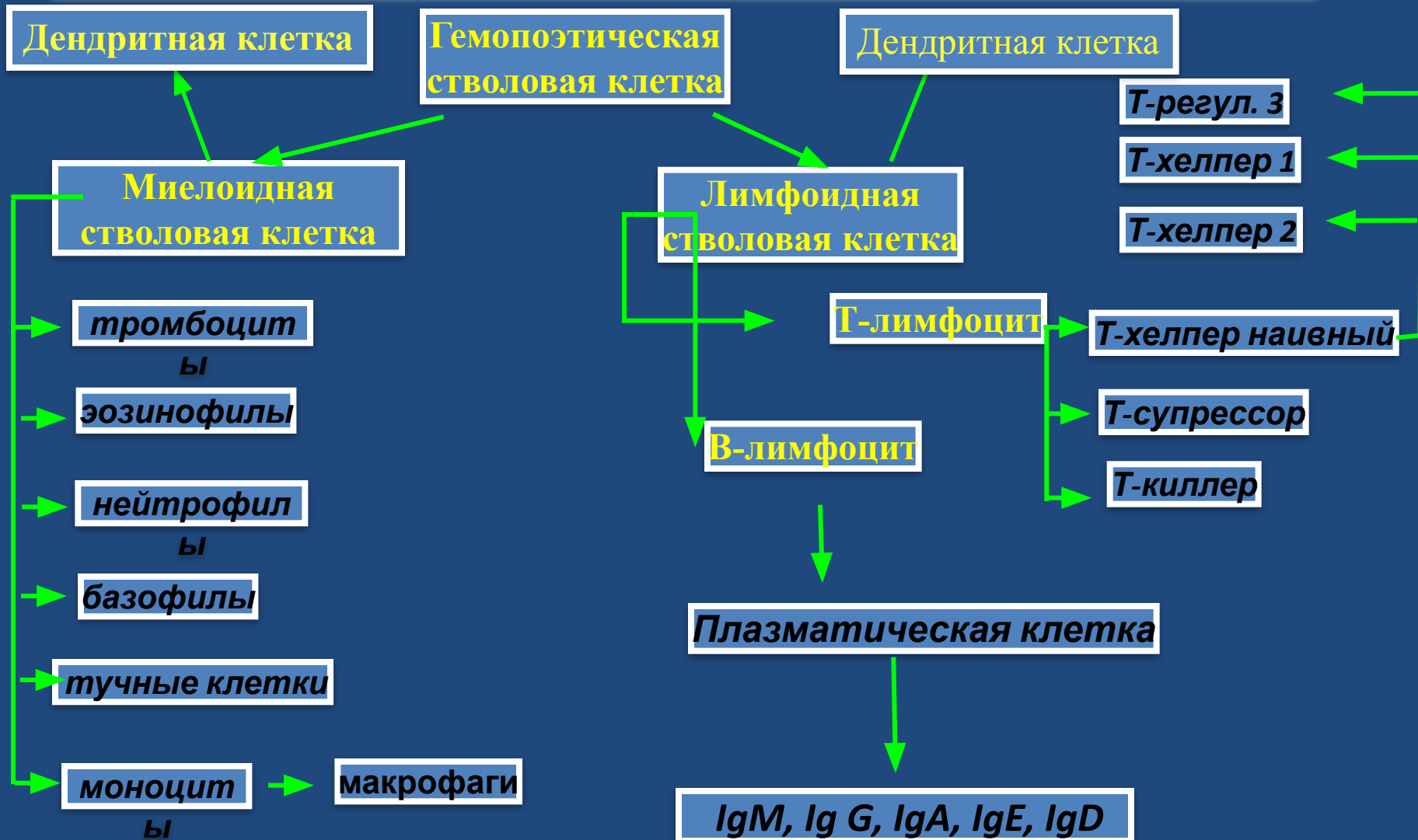
- **Иммунитет** (лат. immunitas - свободный от чего-либо) — способ обеспечения и поддержания антигенного гомеостаза.



- **Центральные (первичные)**
КОСТНЫЙ МОЗГ
ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА

- **Периферические**
селезенка
лимф. узлы
лимфоидная ткань
слизистых
клетки

Генерация клеток иммунной системы



Иммунитет



Врожденный
естественный
неспецифический
иммунитет



Специфический
приобретенный
адаптивный
иммунитет

гуморальный

клеточный

гуморальный

клеточный

- В основе лежат разные принципы:
- врожденный иммунитет функционирует опираясь на воспаление и фагоцитоз
- приобретенный использует антитела и иммунные лимфоциты.

**Врожденный
/ естественный /
неспецифический/
иммунитет**

Врожденный / естественный / неспецифический/ иммунитет

- Компоненты естественной защиты реагируют на все чужеродные вещества сходным образом, и поэтому распознавание антигенов происходит у разных людей одинаково.

Неспецифические факторы защиты

- **Механические и физические факторы защиты:**

- кожа, слизистые, секреты (слизь, слезы, моча, слюна и т.д.),

- **Химические и биохимические реакции:** молочная и жирные кислоты, обеспечивающие рН, **лизоцим** (естественный антибиотик)

- **Белки острой фазы:** СРБ, кинины

- Интерфероны

- Цитокины

- Неспецифическая активация комплемента

- **Неспецифический фагоцитоз** (мононуклеарные фагоциты, гранулоциты, киллерные клетки (естественные киллерные клетки, киллерные, ЛАКклетки))

Неспецифические факторы резистентности

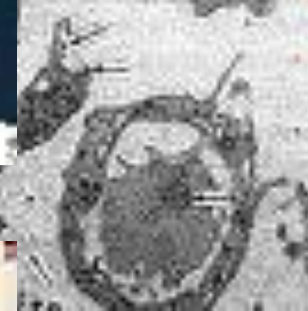
- Физиологические функции – чихание, рвота, понос, которые способствуют элиминации патогенных агентов из организма.
- Физиологические факторы – температура тела, концентрация кислорода, гормональный баланс.
- гормональный баланс имеет большое значение для иммунного ответа. Например, **увеличение продукции кортикостероидов подавляет воспалительные процессы и снижает резистентность организма к инфекции**

Клетки, участвующие в неспецифическом иммунитете

- Моноциты (тканевые макрофаги), гранулоциты
- Лимфоциты - киллерные клетки – естественные (ЕК-клетки), просто киллерные (К) и лимфокин-активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки).
- Дендритные клетки

Фагоцитирующие клетки

- **Микрофаги** – это полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), эффективны против условнопатогенных микроорганизмов
- Нейтрофилы способны элиминировать Гр(–) и Гр(+) бактерии, грибы и даже некоторые оболочечные вирусы.
- **Макрофаги** – моноклеарные фагоциты (1-6 %)
- Макрофаги поглощают и разрушают в основном Гр(–)

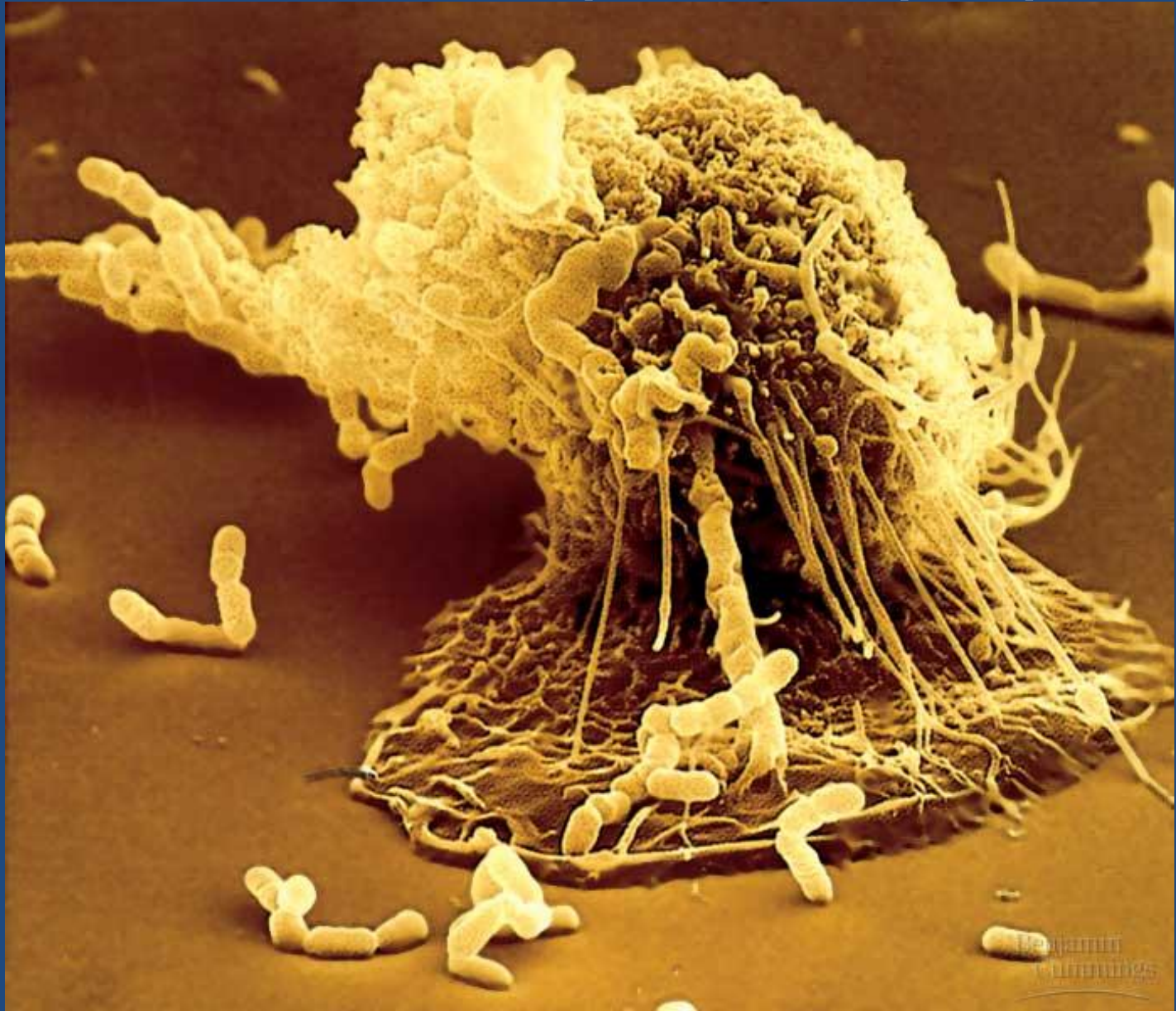


Стадии фагоцитоза

1. Активация фагоцитирующей клетки
2. Хемотаксис (приближение к объекту)
3. Стадия опсонизации (опсоны - растворимые белки, способные одной своей стороной связать микроб, а второй стороной – специальный рецептор (к себе) на клетке - фагоците)
4. Прикрепление опсонизирующей частицы на поверхности фагоцита
5. Стадия захвата
6. Образование фагоцитосомы (собственно заглатывание)
7. Стадия умерщвления и переваривания
8. Стадия исхода - переваривание



Фагоцитоз бактерий макрофагом



- При отсутствии последнего этапа фагоцитоз нарушается и носит название **незавершенного**.
- Фагоцитированные **микроорганизмы** **выживают** и могут длительно оставаться во **вторичных лизосомах**.

Макрофаги

Клетки системы моноклеарных фагоцитов (моноцитарно-макрофагальной системы) выполняют в организме двоякую функцию.

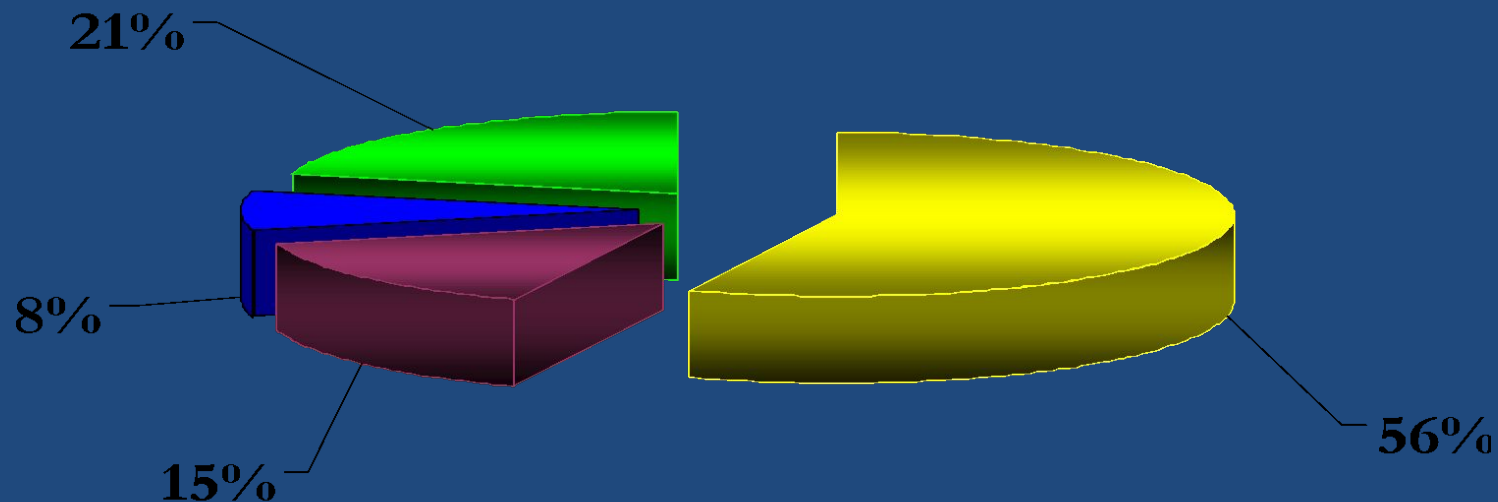
- **Фагоцитоз** в рамках врожденного неспецифического иммунитета
- **Способность взаимодействовать с лимфоидными**, "включая" и регулируя механизмы специфического адаптивного иммунитета. Эти функции моноцитарно-макрофагальные клетки выполняют за счет способности **презентировать** (представлять) чужеродный антигенный материал для распознавания Т-лимфоцитам и **продуцировать цитокины**.

Длительность жизни тканевых макрофагов от 40 до 60 суток

Суточная порция моноцитов, покидающих
кровеное русло, в тканях распределяется
следующим образом:

56% – печень; 15% – легкие;

8 % – брюшная полость; 21% -другие ткани.



Тканевые макрофаги – производные МОНОЦИТОВ

1. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени.
2. Плевральные и перитонеальные макрофаги.
3. Альвеолярные макрофаги.
4. Интердигитирующие клетки лимфатических узлов.
5. Макрофаги вилочковой железы (тимические).
6. Костномозговые макрофаги.
7. Остеокласты.
8. Синовиальные клетки (тип А).
9. Глиальные макрофаги (микроглиоциты) мозга.
10. Мезангиальные клетки почек.
11. Поддерживающие клетки (клетки Sertoli) яичка.
12. Дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки.
13. Клетки Лангерганса кожи и слизистых.

- На макрофагах находятся рецепторы к
- Fc-фрагменту иммуноглобулинов классов А, М, Е и разным субклассам иммуноглобулина G,
- различным лимфокинам,
- гормонам и регуляторным пептидам,
- ко многим компонентам комплемента — C3, C1q, C4b, C5b, C5a.

Метаболические изменения, которые развиваются в клетке, вовлеченной в процесс фагоцитоза, получили название **респираторного взрыва**

Характеризуется следующими моментами:

- увеличением потребления кислорода,
- увеличением продукции **перекиси водорода, супероксидного аниона и синглетного кислорода.**
- Супероксидный анион является чрезвычайно токсичным для бактерий и тканей, однако он очень нестабилен и под влиянием супероксиддисмутазы быстро превращается в перекись водорода, которая все еще продолжает быть токсичной по отношению к бактериям.
- Перекись водорода разрушается под действием фермента каталазы. Вещества, реализующие кислородзависимый механизм разрушения микроорганизмов, могут действовать как сами по себе, так и синергически, образуя в конечном итоге **гипохлорит**, который является одним из наиболее сильных антимикробных агентов.

- Особенность **тканевых макрофагов** является наличие гранул – **лизосом** диаметром 0,25-0,5 мкм с ферментами: **кислые гидролазы, кислая фосфатаза, альфа-нафтилэстераза, кислая и другие эстеразы, липаза, катепсины, эластаза, лизоцим, миелопероксидаза, коллагеназа, катионные белки и лактоферин.**

- **Саморегуляторный механизм** воспаления заключается в том, что одновременно с хемотаксическим привлечением макрофагов в очаг воспаления и их иммобилизацией начинается накопление **ингибиторов хемотаксиса и миграции макрофагов.**

Лейкоциты

- **Лейкоциты** секретируют большое количество цитокинов — биологически активных веществ, обладающих регуляторными и защитными свойствами.
- *гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.*
- *опухольнекротизирующий, или фактор некроза опухолей (ФНО).*
- *интерлейкин-1*
- *компоненты комплемента.*
- *альфа-интерферон,*

Базофильные гранулоциты (базофилы) периферической крови и тканевые базофилы (тучные клетки).

Базофилы циркулируют в крови, где они составляют 0,1—1% лейкоцитов. Тканевые базофилы расположены преимущественно в слизистых оболочках и соединительной ткани, особенно вблизи сосудов.

Базофилы обоих типов являются основным депо **гистамина**, который содержится в них в специальных гранулах в комплексе с **гепарином**. Кроме гистамина и гепарина, в базофильных гранулоцитах и тканевых базофилах содержатся **серотонин**, **медленно реагирующее вещество анафилаксии** и **факторы хемотаксиса нейтрофилов**.

Оба типа клеток обладают способностью к хемотаксису и фагоцитозу. Основной характерной особенностью этих клеток является наличие на их поверхности **рецепторов для Fc-фрагмента IgE**. Вырабатываемые в организме IgE связываются с этими рецепторами и, при последующем попадании в организм специфического антигена, вступают с ним во взаимодействие

Эта реакция антиген — антитело, происходящая на мембране базофилов обоих типов, приводит к их активации и **высвобождению активных компонентов гранул во внеклеточную среду (реакция дегрануляции).**

Так запускается один из мощнейших защитных механизмов — **реакция гиперчувствительности немедленного типа** (*IgE – зависимая*)

В результате дегрануляции тканевых базофилов нарушается сосудисто-тканевая проницаемость с выходом из сосудистого русла через образовавшиеся в микрососудах "поры" форменных (клеточных) элементов и жидкой части крови, что приводит к появлению отека, гиперемии кожи, а также к возникновению зуда и боли.

Киллерные клетки

- Морфологически естественные киллерные клетки большого размера, с зернистостью и низкой плотностью, на основании чего их относят к большим гранулярным лимфоцитам.
- Естественные киллерные (ЕК-клетки),
- Киллерные (К-клетки)
- Лимфокин-активированные киллерные (ЛАК-клетки)
- Наибольшую активность ЕК-клетки проявляют по отношению к опухолевым и пораженным вирусом клеткам.

Лимфокинактивированные киллерные — ЛАК-клетки.

- К ним относятся обычные лимфоциты, которые были активированы под влиянием ИЛ-2 и приобрели способность осуществлять киллинговый эффект.

Опсонизация

- Вещества, которые усиливают фагоцитоз, **опсонины**: активированный 3-й компонент комплемента — СЗв. Если бактерии или какие-то чужеродные частицы имеют на своей поверхности комплемент, в частности активированный СЗв, то это будет способствовать более тесному взаимодействию фагоцитов с такими микроорганизмами

- **Процессинг** - процесс переработки антигена макрофагами и другими антигенпредставляющими клетками

Презентация антигена

- захватывая антиген, макрофаг
 - расщепляет и перерабатывает (процессирует) его,
 - затем презентрует (представляет) иммуногенный фрагмент антигена в виде пептида на своей поверхности вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости.
- Только при таких условиях антиген будет распознан Т-лимфоцитами.

Терминология

MHC – Major Histocompatibility Complex – Главный Комплекс Гистосовместимости – для всех млекопитающих

HLA – Human Leukocyte Antigens – Лейкоцитарные Антигены Человека

Роль этих белков — служить маркёрами идентичности на поверхности различных клеток, с которыми Т-лимфоциты взаимодействуют через собственные рецепторы в иммунной реакции.

Молекулы ГКГ класса I

- Экспрессируются на всех ядерных клетках организма
- В «бороздке» молекул ГКГ класса I присутствуют эндогенные пептиды (собственного организма или «сделанные» из внутриклеточных возбудителей, например, вирус,хламидия)
- Эндогенные пептиды в молекуле ГКГ класса I распознаются наивными **CD8+ Т-лимфоцитами киллерами**

Молекулы ГКГ класса II

- Экспрессируются на антиген-презентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты)
- В «бороздке» молекулы ГКГ присутствуют экзогенные пептиды
- Экзогенные пептиды в молекуле ГКГ класса II распознаются наивными CD4+ Т-лимфоцитами хелперами

Врожденный / естественный / неспецифический/ иммунитет

Гуморальный компонент

- Тканевые макрофаги способны секретировать большое количество биологически активных веществ - **ЦИТОКИНОВ**

Врожденный / естественный / неспецифический/ иммунитет Гуморальный компонент

- **Цитокины** — это белковые молекулы (протеины, или пептиды, в т.ч. гликозилированные), с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.
- К настоящему времени открыты около 200 разнообразных цитокинов.
 - Интерфероны (IFN, ИФН)
 - Интерлейкины (IL, ИЛ)
 - Хемокины
 - Колониестимулирующие факторы (CSF, КСФ)
 - Факторы некроза опухоли (TNF, ФНО)
 - Трансформирующие факторы роста (TGF, ТФР)

Эффекты цитокинов

- ФНО способствует остановке и выходу фагоцитирующих клеток из капилляров в очаг воспаления, а также сам активирует макрофаг;
- IL-1, действуя на гипоталамус, вызывает повышение температуры и озноб.

Интерфероны

- Белки, продуцируются вирусинфицированными клетками
- Индуктируют у клеток-соседей продукцию **антивирусных белков**, которые воздействуют на транскрипцию вирусной матричной РНК, подавляя репликацию вируса.
- Интерфероны усиливают активность макрофагов, цитотоксическую активность естественных киллерных клеток, Т-клеток.

Интерфероны

- Различают три типа интерферонов:
 - **альфа**-интерферон, который секретируется **лейкоцитами** и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами;
 - **бета**-интерферон, секретируемый **фибробластами** и продуцируемый под влиянием вирусов или синтетических полинуклеотидов;
 - **гамма**-интерферон, или иммунный, который секретируется **Т-лимфоцитами хелперами 1 типа** после стимуляции специфическим антигеном.

Лизоцим

В слюне и материнском (грудном) молоке имеется также **лактопероксидаза**, являющейся микробицидным агентом.

Лизоцим, который имеется не только в клетках, но и в **жидких средах организма** — слезах, слюне, назальном секрете и др., и, как известно, обладает большой активностью по отношению к различным бактериям (природный антибиотик)

Комплемент

- **Комплемент** – это целая система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран

Функции системы комплемента

- Лизис клеток
- Растворение ИК
- Участие в фагоцитозе
- Участие в воспалительной реакции
- Образование хемотаксинов
- Нейтрализация веществ

- В настоящее время известно, что систему комплемента составляют **9 основных белков и 3 ингибитора**.
- Эта система белков активируется по типу ферментативно-каскадной реакции с образованием растворимых и нерастворимых ферментов и комплексов, способных вызывать различные биологические феномены.
- Компоненты, входящие в состав системы комплемента обозначаются прописной (большой) буквой **C** с порядковыми номерами от 1 до 9.

Белки острой фазы:

- С-реактивный протеин (СРБ)
- фибриноген

Главное анатомическое место синтеза белков острой фазы – печень.

Лактоферрин

- Фактор, определяющий антимикробную гуморальную активность
- Белок, обладающий способностью связывать железо, необходимое для метаболизма бактериальной клетки.
- Подобным образом «работает» и трансферрин – сывороточный бета-глобулин, который содержится в фагоцитах.

Врожденный (естественный) иммунитет

Основная функция – защита от инфекций

- существует с момента рождения
- не обладает специфичностью по отношению к микробным антигенам
- не усиливается при повторном контакте с антигеном
- не обладает памятью
- имеет клеточные и гуморальные компоненты
- слабо эффективен при отсутствии приобретенного иммунного ответа

Особенности врождённого иммунитета, предрасполагающие к развитию инфекций у новорождённого

Анатомические барьеры родов, трахеи).	Вероятность <u>травматизации кожи и слизистых оболочек</u> во время реанимации (<u>катетеризация пупочных и центральных вен, интубация</u>).
Фагоцитоз	Ограниченный объём резервного пула полиморфноядерных лейкоцитов. Сниженная способность к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов. Сниженные показатели микроцидности и внутриклеточного киллинга бактерий гранулоцитами новорождённых при осложнённом течении неонатального периода. Подавление фагоцитоза как следствие перинатальной гипоксии и стресса.
Система комплемента	Сниженные уровни различных компонентов комплемента, Сниженная экспрессия рецепторов к компонентам комплемента
Цитокины интерферона-у.	Низкий уровень продукции фактора некроза опухоли, ИЛ-12 и цитокинам на поверхности Т- и В-лимфоцитов (рецепторов к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и интерферону-у)
Естественные киллерные клетки активность	Большое количество естественных киллерных клеток по сравнению с таковыми у взрослых доноров, Сниженная цитотоксическая активность естественных киллеров в периоде новорождённости

Показники вродженого імунітету

Вид обстеження	Результат, %	Норма, %
Фагоцитарна активність нейтрофілів:		
Фагоцитарний індекс (Поглинаюча здібність нейтрофілів зі стафілококком)	58	60-80
Фагоцитарне число	5	5-10
Індекс закінченості фагоцитозу	0,9	Більше 1
Бактерицидна активність нейтрофілів:		
НСТ-тест спонтанний (ступень восстановления нитросинего тетразолия)	17	12-26
Індекс НСТ-теста (спонтанного)	0,5	0,2-1,1
Індекс НСТ-тест стимульований	-	40-50
Індекс НСТ-теста (стимульованого)	-	0,5-1,5

● **Фагоцитарный показатель:** норма — 65—95 %.
Фагоцитарный показатель — количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

● **Количество активных фагоцитов:** норма — $1,6—5,0 \cdot 10^9$ в 1 л крови

● Абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови.

Индекс завершенности фагоцитоза:
норма $> 1,0$.

● Индекс завершенности фагоцитоза - переваривающая способность фагоцитов.

- **Каким образом система врождённого иммунитета подаёт знак системе приобретённого иммунитета на выработку специфических антител?**

Дендритные клетки

- В 1973 году Ральф Штайнман открыл новый вид клеток, которые назвал **дендритными**, поскольку внешне они напоминали дендриты нейронов.
- Клетки обнаружались во всех тканях организма, которые соприкасались с внешней средой: **в коже, лёгких, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.**

Дендритные клетки в мукозальном иммунитете

Дендритные клетки проникают своими отростками через эпителиальные клетки и захватывают антиген из просвета кишечника

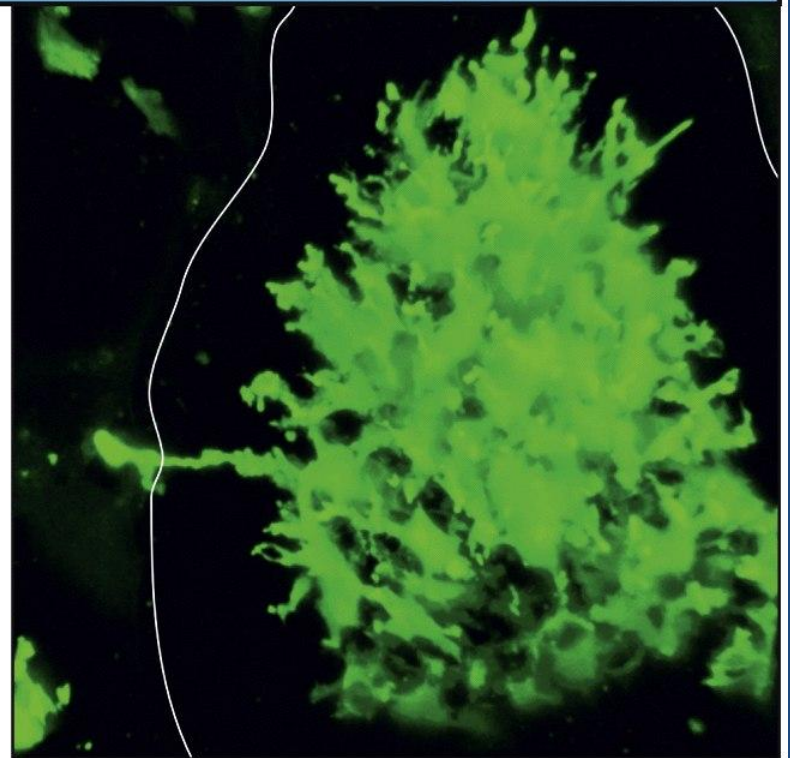
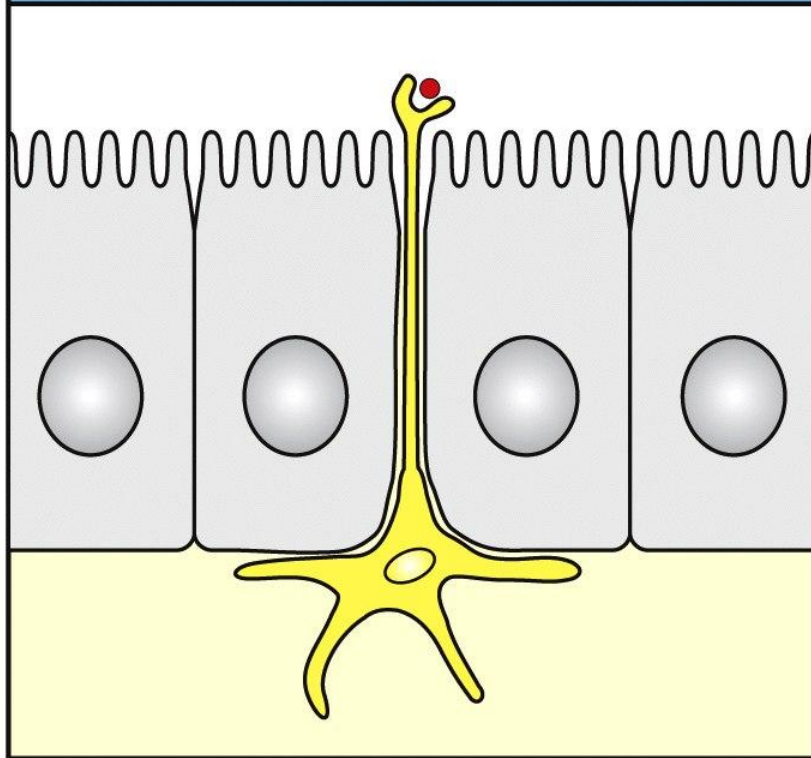


Figure 11-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Система врождённого иммунитета реагирует на молекулярные структуры, присущие всем патогенным микроорганизмам. Эти структуры получили название **«патоген-ассоциированные молекулярные образы»** (pathogen-associated molecular patterns — PAMP).
- Такими PAMP служат молекулы, входящие в состав клеточной мембраны бактерий

РАМР

- Несмотря на химические различия, все эти структуры обладают следующими свойствами:
- **они синтезируются только микроорганизмами** (в клетках животных их нет, поэтому распознавание РАМР расценивается иммунной системой как сигнал к началу борьбы с чужаком);
- они характерны для целого **ряда патогенов**, а не только для одного;
- эти структуры являются важными для жизнедеятельности бактерии, поэтому в **процессе эволюции они меняются очень медленно** (иначе иммунная система просто не успевала бы настраивать распознавание)

Толл-подобные рецепторы

- TLR представляют собой семейство мембранных гликопротеинов присутствующих прежде всего на дендритных клетках, макрофагах и полиморфноядерных гранулоцитах.

Толл-подобные рецепторы

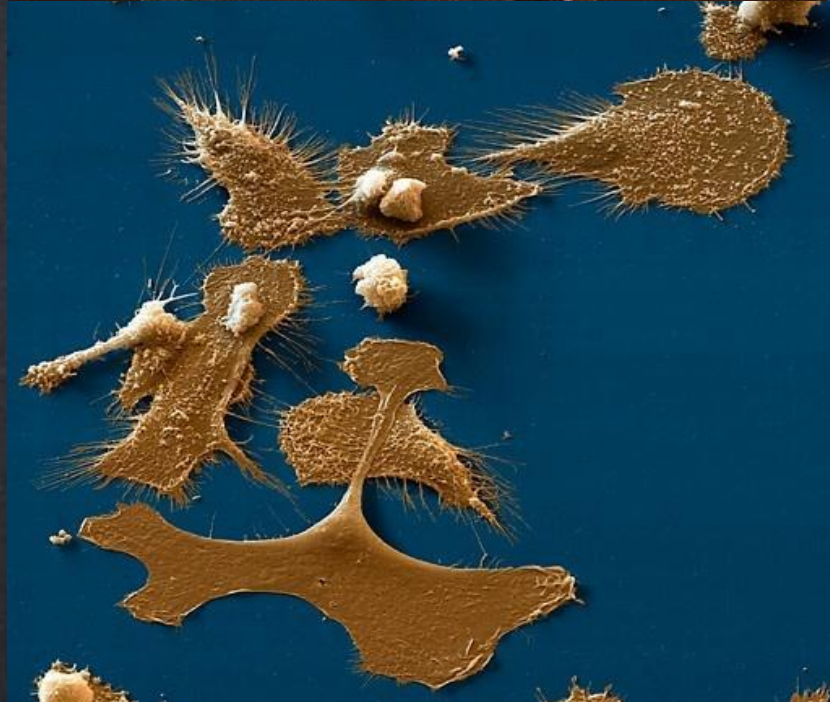
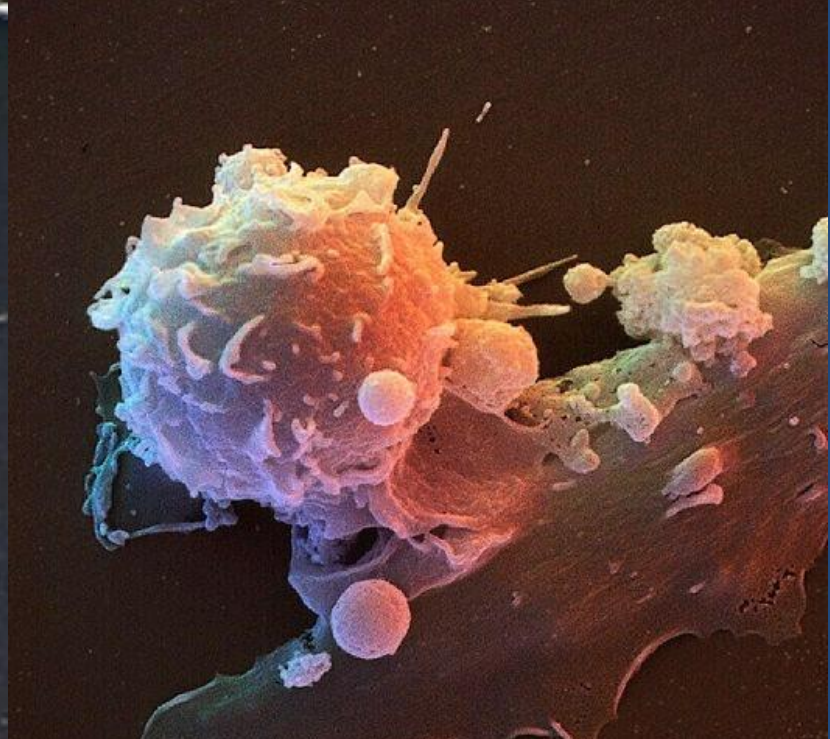
(Toll-like receptor)

- класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые **распознают консервативные структуры микроорганизмов** и активируют клеточный иммунный ответ.
- **Играют ключевую роль во врождённом иммунитете.**
- У человека существует 10 толл-подобных рецепторов (от TLR1 до TLR10)

Дендритная клетка
обменивается с Т-клеткой
об антигене

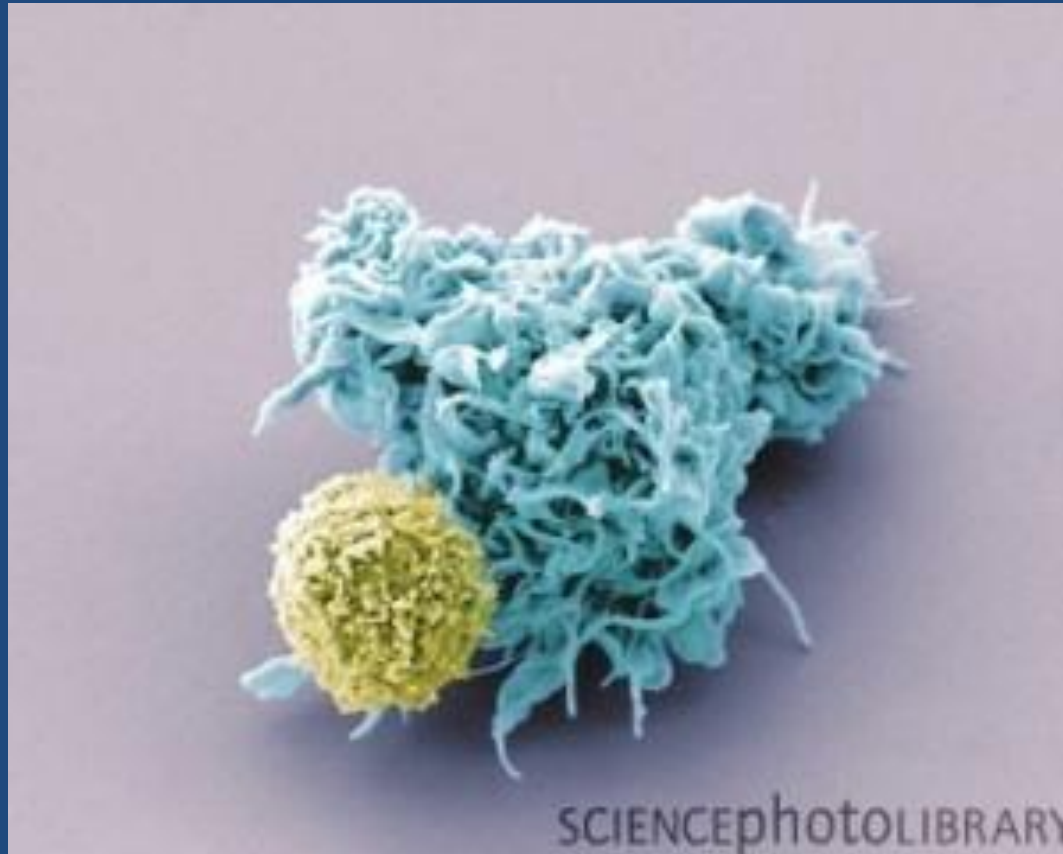


Дендритная клетка
оказывает глубокое
влияние на
свойства
развивающейся Т-
клетки



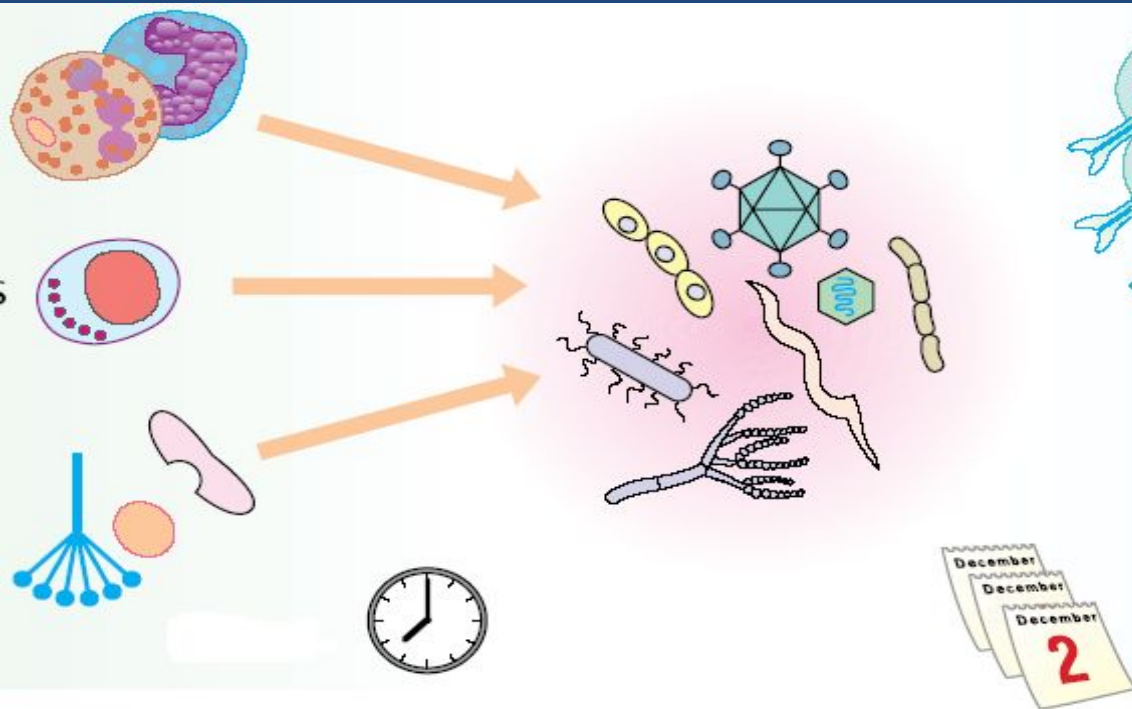
- При взаимодействии РАРР с Toll-подобным рецептором на поверхности дендритной клетки появляются белки-антигены, которые и запускают адаптивный иммунный ответ Т-клеток.
- дендритные клетки служат посредниками между врождённым и приобретённым иммунитетом.

Дендритная клетка взаимодействует с Т-лимфоцитом



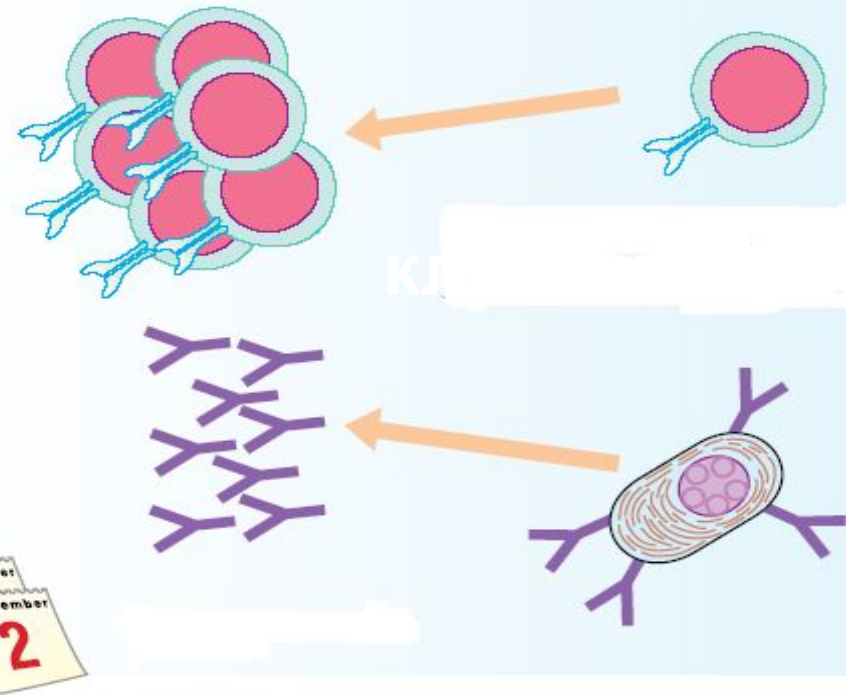
- В 2011г. году Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена Брюсу Бойтлеру и Жюлю Хоффманну за открытие механизмов активации врождённого иммунитета, и Ральфу Штайнману за открытие дендритных клеток и их роли в активации адаптивного иммунитета.

Неспецифический иммунитет



часы

Специфический иммунитет



дни,
недели

Приобретенный иммунитет

- **Приобретенный** иммунитет человек приобретает в течение жизни.
- При рождении человека иммунная система еще **не контактировала** с внешним миром и не имеет памяти о разнообразных антигенах. Она **учится реагировать на каждый новый антиген**, с которым сталкивается конкретный человек, и запоминать его, поэтому **приобретенный иммунитет очень специфичен**.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет.

- Иммуитет, развивающийся по отношению к конкретной инфекции (специфический)
 - развивает патоген-специфический иммунный ответ;
 - обладает памятью;
 - быстрее реагирует при повторном контакте с патогеном;
 - состоит из клеточного и гуморального компонентов;
 - мало эффективен при нарушении врожденного иммунитета.
- Специфические антитела, развивающиеся против патогена, можно использовать для диагностики инфекции.

- Иммунная система **сохраняет память** о каждом антигене, независимо от того, попадал ли он в организм через легкие (при дыхании), кишечник (с пищей) или кожу. Это возможно благодаря тому, что **лимфоциты живут долго**. Когда эти клетки сталкиваются с антигеном во **второй раз**, они **запускают быстрый, энергичный, специфический ответ** на него.

ПРИБРЕТЕННЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ (АДАПТИВНЫЙ) ИММУНИТЕТ

- Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет реализуется **лимфоцитами**, и его также можно разделить на два компонента(звена): **гуморальный и клеточный**.
- Гуморальный специфический иммунитет реализуется **В-лимфоцитами** и продуцируемыми ими **иммуноглобулинами**.
- Клеточный специфический иммунитет представлен популяцией **Т-лимфоцитов**, среди которых выделяют **хелперы, киллеры и супрессоры**.

- **Морфологическим субстратом специфического иммунного ответа является лимфоидная ткань,** представленная **центральными лимфоидными органами** (тимус, костный мозг) и **периферическими** (лимфоузлы, селезенка и ассоциированные с кишечником лимфоидные образования).

ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ

1. Ассоциированная с ЖКТ (GALT – gut-associated lymphoid tissues) – миндалины, аденоиды, аппендикс, пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки
2. Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue)
3. Ассоциированная с бронхами/бронхиолами (BALT – bronchial associated lymphoid tissue). IEL слизистой оболочки дыхательной системы
4. Лимфоидная подсистема кожи, включающая в себя субпопуляцию внутриэпителиальных лимфоцитов кожи и регионарные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа
5. Особые субпопуляции лимфоцитов в печени
6. Периферическая кровь

Органы иммунной системы

Центральные

Тимус

Созревание
Т-клеток

Красный
костный
мозг

Созревание
В-клеток

Периферические

Инкапсули-
рованные

Лимфатические
узлы

Элиминация АГ
из лимфы и
тканевой
жидкости

Селезенка

Элиминация АГ
из кровотока

Неинкапсулированные
(ассоциированные со
слизистыми оболочками)

Лимфоидные
скопления в
воздухоносных
путях

Лимфоидные
скопления в
кишечнике

Лимфоидные
скопления в
мочеполовых
путях

Лимфоциты.

- Лимфоциты разделены на популяции: Т-, В-клетки, а также естественные киллеры(NK).

Все клетки иммунной системы (так же, как и все клетки крови) происходят из единого предшественника — ***гемопоэтической полипотентной стволовой клетки***

Стволовая клетка.

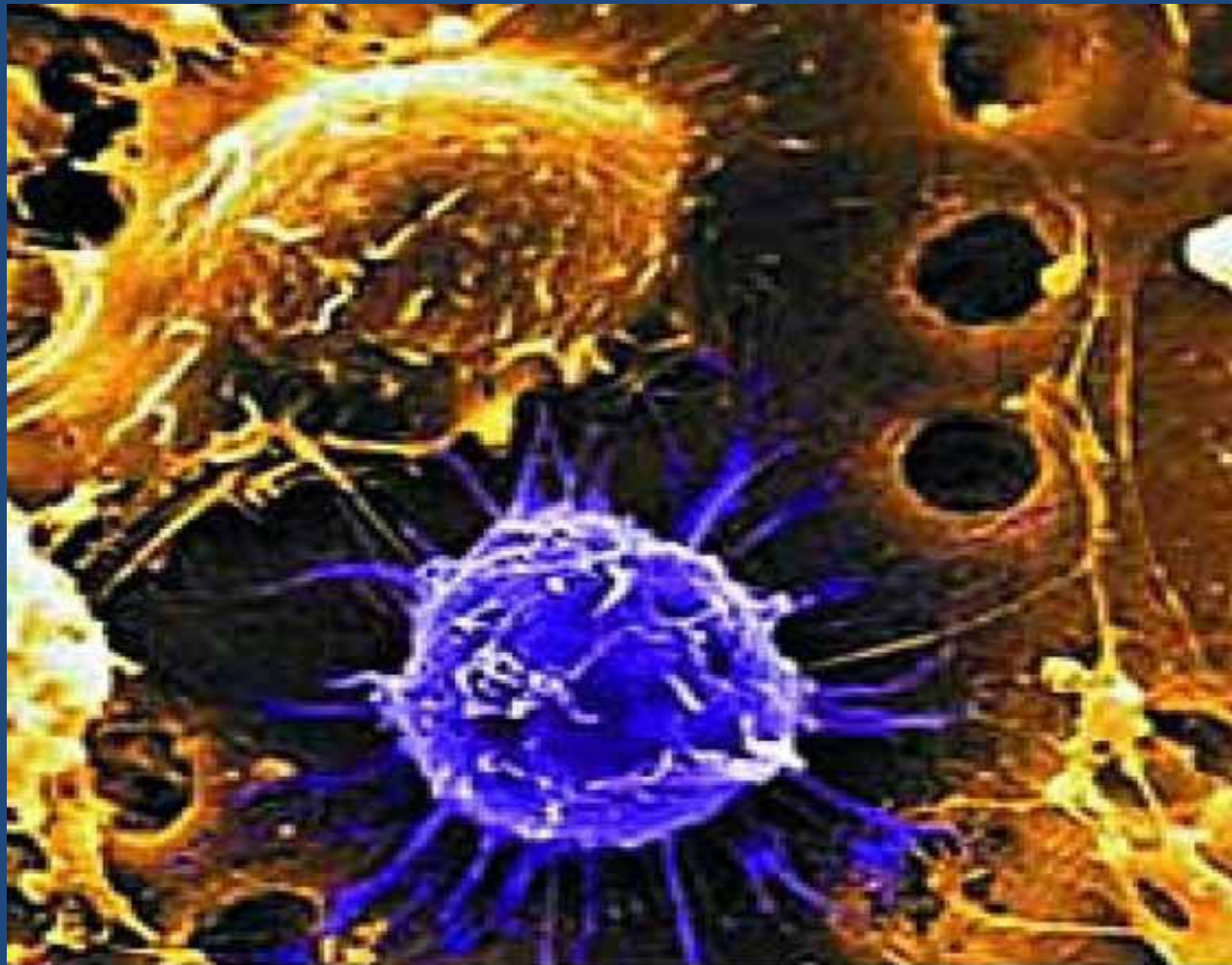
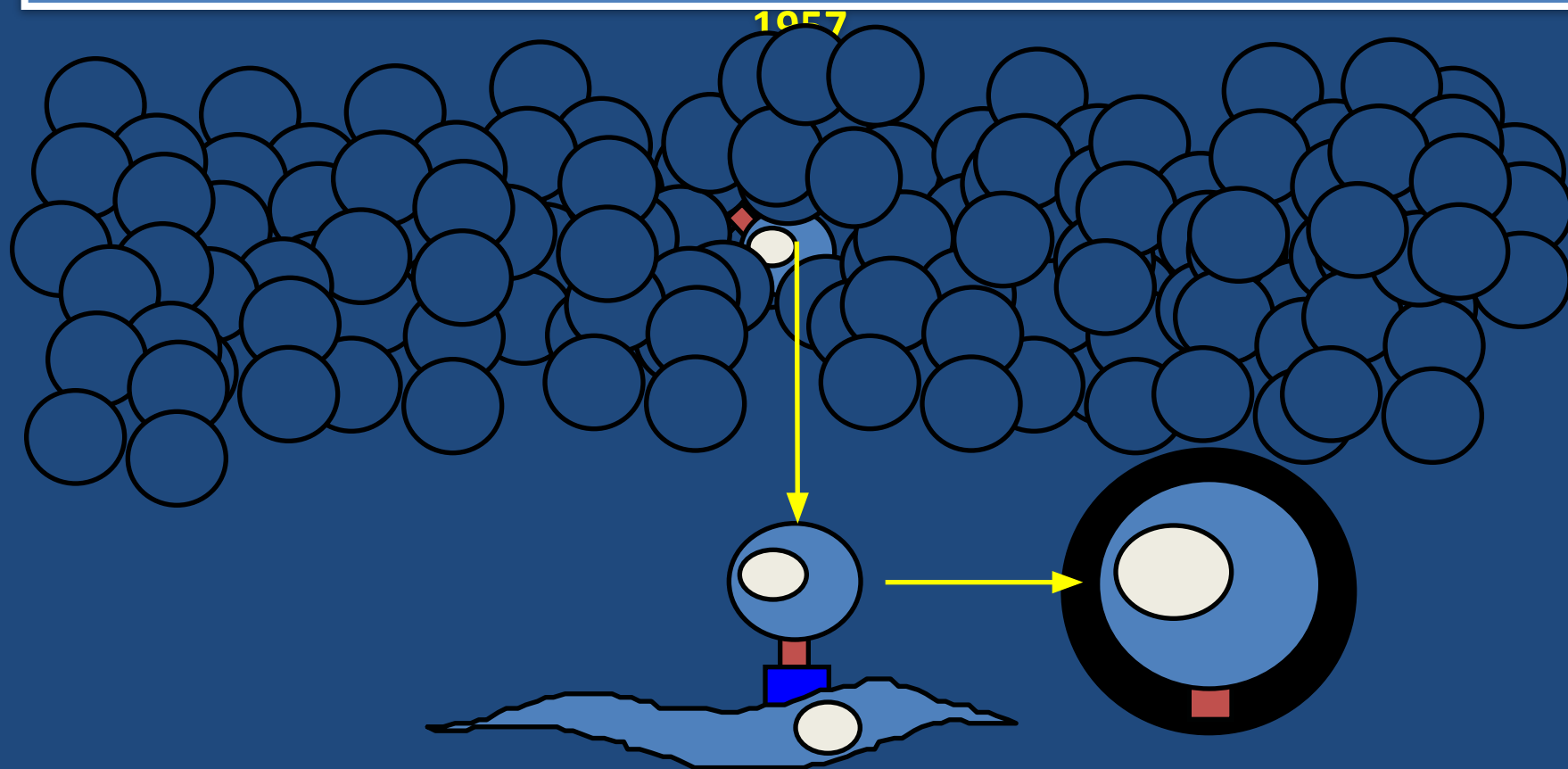


Рис.2. Взрослая стволовая клетка, полученная из костного мозга человека. Электронная псевдоцветная микроскопия (www.stanfordalumni.org)



Клонально-селекционная теория: MacFarlane Burnet



Каждый лимфоцит имеет один рецептор с уникальной специфичностью.
Взаимодействие с антигеном приводит к активации лимфоцитов

Дочерние клетки наследуют уникальную антигенную
специфичность

родительской клетки

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Часть иммунологически незрелых стволовых клеток мигрирует из костного мозга в вилочковую железу (тимус), где под влиянием тимического микроокружения, прежде всего эпителиальных клеток и гормонов тимуса, созревают до иммунокомпетентных Т-лимфоцитов.

Тимус продуцирует несколько гормонов:

- Тимозин (фракция 5)
- Тимопоэтин —
- Тимический гуморальный фактор
- Тимулин, или сывороточный тимический фактор
- общим для всех перечисленных гормонов тимуса является их участие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов

- На этапе индукции толерантности в вилочковой железе из тимоцитов, которые несут два дифференцировочных антигена CD4 и CD8 являются так называемыми CD4+CD8+ клетками, образуются субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперы (CD4+CD8- клетки) и Т-киллеры/супрессоры (CD4-CD8+ клетки).
- На этом заканчивается период антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, они покидают вилочковую железу и костный мозг и расселяются в Т- и В-зонах (соответственно) периферических органов иммунной системы.
- Расселяющиеся лимфоциты **называются зрелыми полежащими клетками, готовыми к иммунному ответу**

- Все основные антигенные маркеры лимфоцитов и других клеток иммунной системы сведены в группу и обозначены как **кластеры дифференцировки, или CD** (cluster of differentiation).
- Набор различных CD на поверхности отдельной клетки составляет ее **фенотип (поверхностную характеристику)**.

Т-клетки по их поверхностным гликопротеинам CD4 и CD8 подразделяют на две большие категории

CD4+ Лимфоциты получили название Т-лимфоциты-хелперы/индукторы, их количество в периферической крови достигает 55—60% от общего числа Т-лимфоцитов.

CD8+ Лимфоциты названы Т-лимфоцитами-киллерами/супрессорами, их содержание в периферической крови составляет 20—30%.

- Встреча Т-лимфоцита со специфическим антигеном включает новый этап в жизни Т-лимфоцита — этап **антигензависимой дифференцировки** (в отличие от антигеннезависимой, которая прошла тимусе);
- Распознавание специфического антигена приводит к активации Т-лимфоцита и последующей его пролиферации, заканчивающейся появлением в организме большого количества (клона) Т-лимфоцитов определенной специфичности, способной реализовывать иммунный ответ.

CD-4 хелперы

Выполняя свою основную хелперную функцию, они помогают,

- во-первых, В-клеткам превращаться в антителопродуцирующую плазматическую клетку;
- во-вторых, CD8+ лимфоцитам — в зрелую цитотоксическую Т-клетку;
- в-третьих, макрофагам осуществлять эффекты гиперчувствительности замедленного типа.

ТН1

- Т-хелперы CD4+ в зависимости от локализации антигена (макрофаги , В-клетки и др.) трансформируются в две субпопуляции: **ТН1** и **ТН2**.
- Если наивная Т-клетка распознает антиген, презентирующийся **макрофагом** , то она трансформируется в ТН1-клетки воспаления. Функция таких клеток - усиление активности макрофагов, направленной на уничтожение захваченного антигена, или приведение его в иммуногенную форму.

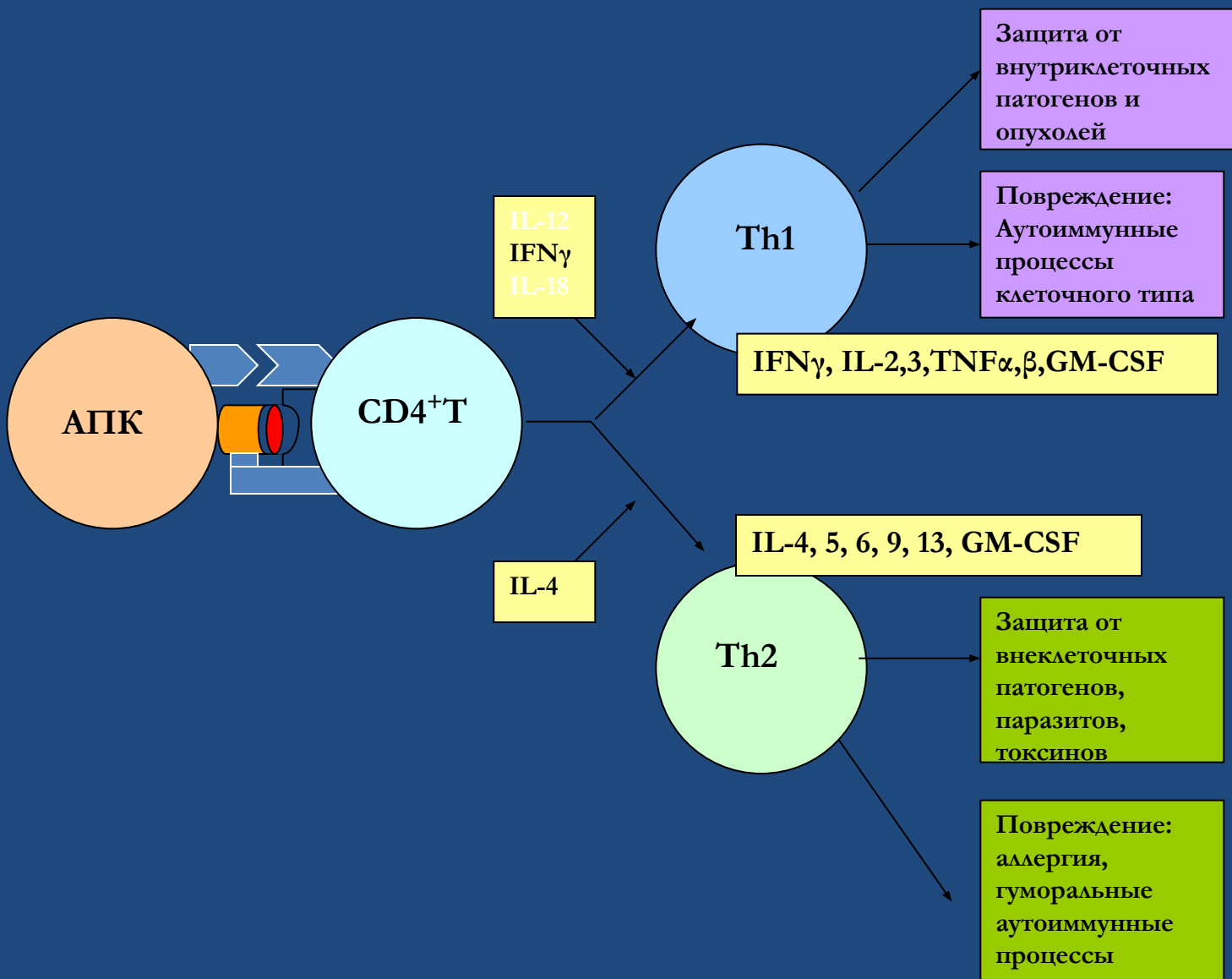
- Т-Лимфоциты-хелперы 1-го типа (Th1) продуцируют гамма-интерферон (ИНФ), ИЛ-2 и альфа-опухольнекротизирующий фактор (ОНФ).
- Указанные цитокины активируют макрофаги, ЕК-клетки, созревание цитотоксических Т-лимфоцитов-киллеров, обеспечивая преимущественное **развитие клеточного иммунного ответа**, в том числе, при внутриклеточной инфекции и реакции **гиперчувствительности замедленного типа**

TH2

- Если наивная Т-клетка распознает антиген, презентирующийся на поверхности **В-лимфоцитов** , то это распознавание является сигналом к трансформации в TH2 , которые обеспечивают усиление продукции антител .
- Клетки TH2 синтезируют ИЛ-4 , ИЛ5 , ИЛ-6, ИЛ-9 , ИЛ-10 и ИЛ-13 и **усиливают образование антител** , особенно класса **IgE** . В этом случае возможна стимуляция гиперпродукции антител и аллергических реакций .
- **Цитокины, выделяемые TH1, подавляют активность TH2, и наоборот.**
- Th2 вырабатывают интерлейкин-4 , интерлейкин-5 , интерлейкин-6, IL-3 и ГМ-КСФ . стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов , а также синтез антител разных классов.

- Обнаружено, что Th1 и Th2 ответственны за развитие различных иммунопатологических реакций у человека.
- Так, например, функция Th1 преобладает при развитии **аутоиммунной патологии** - множественного (рассеянного) склероза, инсулинозависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита, болезни Крона, острого отторжения аллотрансплантата, привычного невынашивания плода и др.
- В свою очередь, функция Th2 преобладает при нормально протекающей беременности, трансплантационной толерантности, идиопатическом легочном фиброзе, прогрессирующем системном склерозе, у ВИЧ-инфицированных больных с быстрым прогрессированием заболевания, а также при **аллергической патологии**.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРОВ



CD-8 супрессоры/киллеры

- Другая субпопуляция Т-лимфоцитов, меньшая по количеству, несет на своей поверхности отличительный признак в виде молекулы CD8 и относится к Т-лимфоцитам-киллерам/супрессорам.
- Такое двойное название означает, что эта субпопуляция Т-лимфоцитов может дифференцироваться либо в Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит), либо в Т-супрессор и выполнять различные функции в зависимости от потребностей организма.

CD-8 ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ

- CD8+ лимфоциты, выполняющие цитотоксические функции. Эти лимфоциты реализуют специфические клеточные реакции иммунитета: **участвуют в механизмах отторжения аллотрансплантатов, реакциях аутоиммунитета, разрушают вирусинфицированные и опухолевые клетки.**
- Таким образом, Т-лимфоцит-киллер — основная эффекторная клетка клеточно-опосредованного иммунитета, которая осуществляет лизис мишеней, обеспечивает генетическое постоянство внутренней среды организма.

Механизмы цитотоксичности

После специфического распознавания CD8+ Т-клеткой за счет своего антигенраспознающего рецептора чужеродного пептида, который

находится на мембране клетки-мишени в составе молекулы гистосов-

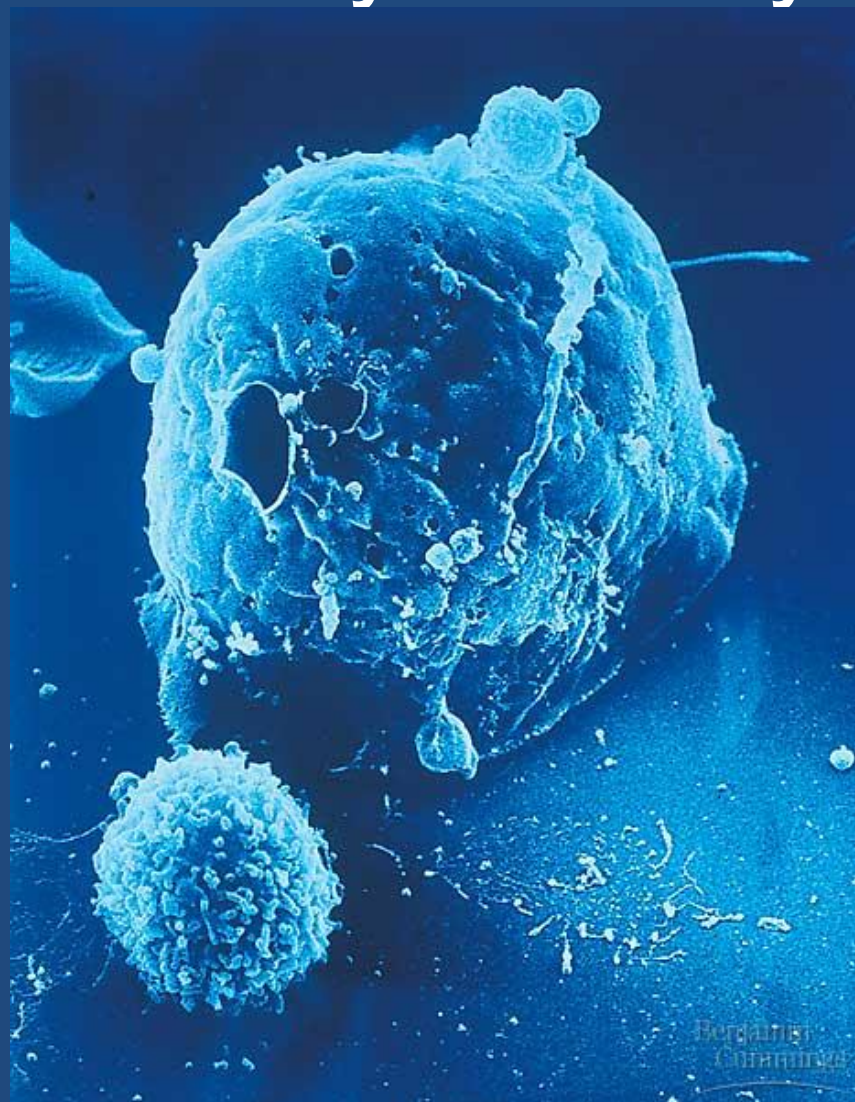
местимости класса I, в CD8+ клетке (киллере) образуется специальный белок **перфорин**, способный формировать поры в мембране клет-

ки-мишени. Кроме того, в CD8+ клетке образуется целое семейство **сериновых протеаз, собранных в гранулы и названных гранзимами;**

наиболее важную роль из них играет гранзим В.

На этапе **летального удара ("поцелуя смерти")** при взаимодействии Т-киллера и клетки-мишени перфорин повреждает ("пунктирует") мембрану клетки-мишени и растворимые гранзимы попадают внутрь клетки. Здесь они активируют целую серию цистеиновых протеаз — каспаз (сегодня их известно 10). В результате включается механизм апоптоза, который заканчивается активацией эндонуклеаз и

Лимфоциты-киллеры атакуют измененную собственную клетку



CD4/CD8

- Индекс CD4 / CD8 1,5—2,5 соответствует нормергическому состоянию,
- более 2,5 — гиперактивности,
- менее 1,0 — иммунодефициту.
- При тяжелом течении воспалительного процесса соотношение CD4/CD8 < 1.

CD 19, 20 (В-лимфоциты)

- Клетки гуморального иммунитета, без Т клеток не способны распознавать чужое
- Ведут оседлый образ жизни в лимфоидных тканях
- В периферической крови – 15-20 %
- Для оценки ГИ важное значение имеет кол-во В клеток, продуцирующих ИГ А, М, G (1-3, 3-10, 2-6 %, соответственно).
- Повышение **относительного количества CD 19** происходит во второй половине инфекционного процесса, наиболее часто при вирусных заболеваниях,.
- Полное разрешение сопровождается нормализацией CD 19.

В-ЛИМФОЦИТЫ

- В-лимфоциты способны выполнять две важные функции:
- 1) дифференцироваться в плазматические клетки и **продуцировать антитела;**
- 2) выступать в роли антигенпредставляющих клеток.

- Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами, или иммуноглобулинами. У человека различают 5 основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- Вначале В-клетки продуцируют и секретируют только IgM. При Tх-стимуляции В-лимфоциты переключают синтез с IgM на IgG и далее на IgA и IgE.
- Таким образом, при T-зависимом иммунном ответе индуцируется продукция иммуноглобулинов всех классов.
- Кроме того, важной отличительной чертой **T-зависимого иммунного ответа** является то, что он **оставляет после себя иммунологическую память**.

Функции антител:

- Первая линия обороны против инфекций;
- Удаление из организма отживших клеток и продуктов катаболизма;
- Представление (**презентация**) антигенов для Т-лимфоцитов;
- Поддержание гомеостаза аутоиммунной реактивности;
- Противовоспалительное действие (нейтрализация суперантигенов, индукция синтеза противовоспалительных цитокинов)

Иммуноглобулины класса М

- Гамма глобулины, 5% от всей фракции
- Вырабатываются первыми на острую инфекцию
- Длительность полужизни – 5 суток
- Находятся в сосудистом русле
- Принимают участие в нейтрализации токсинов, опсонизации, агглютинации и бактериолизисе, осуществляемом комплементом. К этому классу также относятся некоторые природные антитела, например к чужеродным эритроцитам.

- По мере увеличения синтеза IgG и нарастания его титра резко тормозится синтез малоспецифичных IgM , который регулируется только уровнем соответствующего ему по специфичности IgG.

- Длительный синтез исключительно (или преимущественно) IgM — признак нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов.
- **Гипериммуноглобулинемия M** — один из первичных иммунодефицитов, обусловленный отсутствием на Т-лимфоцитах-хелперах CD40 лиганда и в связи с этим — невозможностью передачи коstimуляционного сигнала В-лимфоцитам для переключения синтеза IgM на синтез Ig другого класса.

Грамотрицательные микробы (например все возбудители кишечных инфекций) вызывают выработку только IgM без последующего образования клеток иммунологической памяти. Это позволяет понять, почему вакцинация препаратами, полученными из этих микроорганизмов, не дает длительного иммунитета.

Иммуноглобулины класса G

- У человека являются наиболее важными. Концентрация - 9-18 г/л.
- Иммуноглобулины этого класса обеспечивают
- **противоинфекционную защиту,**
- **связывают токсины,**
- **усиливают фагоцитарную активность,**
- **активируют систему комплемента,**
- **вызывают агглютинацию бактерий и вирусов,**
- **способны переходить через плаценту,** обеспечивая новорожденному так называемый пассивный иммунитет.

Иммуноглобулины класса А

- 15% от всей фракции
- Делят на 2 разновидности: сывороточные (50 %) и секреторные. Первые из них находятся в крови, вторые - в различных секретах. Соответственно этому сывороточный иммуноглобулин А принимает участие в общем, иммунитете, а секреторный обеспечивает местный иммунитет (в слюне, слизи трахеобронхиального дерева, мочеполовых путей, молоке), создавая барьер на пути проникновения инфекций и токсинов в организм.
- Длительность полужизни - 6 -7 суток

Секреторный IgA преобладает в слюне, слезах, секретах желудка и кишок (особенно тонкой кишки), желчи, во влагалищном секрете и в амниотической жидкости, в содержимом легких, бронхов, мочеполовых путей. Богатым источником секреторного IgA является грудное молоко и, особенно, молозиво, где его количество значительно превышает содержание в крови. Благодаря этому обеспечивается достаточно выраженная защита детей первых месяцев жизни при естественном вскармливании.

IgA относится к тимусзависимым Ig и самостоятельный его синтез в самом раннем возрасте недостаточен для полноценной защиты.
Поступление

IgA с молозивом и грудным молоком матери предупреждает раннее заселение кишечника ребенка грамотрицательными бактериями, в частности кишечной палочкой, и способствует формированию грамположительной микрофлоры кишок, более благоприятной для новорожденного

ИММУНОГЛОБУЛИН Е

Концентрация IgE в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем 0,25 мг/л, а у больных с atopическими заболеваниями — в десятки и даже сотни раз больше. Период полужизни IgE — 2—3 дня, скорость биосинтеза — 0,02 мг/кг массы тела в сутки. IgE является белком (гамма 1-гликопротеидом) с молекулярной массой $1,9 \cdot 10^5$ D.

Способность к образованию IgE в большей степени, чем других Ig, связана с наследственными факторами. Принято считать, что условием развития atopического заболевания является наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE

- Иммуноглобулин Е быстро и прочно связывается с тканевыми базофилами и с Fc-рецепторами на других "клетках воспаления". В результате взаимодействия фиксированного на поверхности этих клеток IgE со специфическим антигеном происходит их дегрануляция с выделением во внеклеточное пространство биологически активных веществ, обуславливающих клинические проявления аллергического воспаления. Доказано, что IgE-антитела принимают участие в связывании антигенов на слизистой оболочке.

- Иммуноглобулин Е продуцируется плазматическими клетками селезенки, миндалин, аденоидов, слизистых оболочек дыхательных путей, желудка и кишечника.

- Повышение уровня иммуноглобулинов класса IgE наблюдается у больных с глистными инвазиями и у больных с аллергией.

ИММУНОГЛОБУЛИН D

- Иммуноглобулин D был обнаружен в 1965 г. в виде миеломного белка. Он имеет молекулярную массу $1,8 \cdot 10^5$ D, концентрация в сыворотке крови в среднем составляет от 3 до 170 мг/л, период полужизни — 3 дня (см. табл. 3). IgD не связывает комплемент, не проходит через плаценту, не обладает тропностью к тканям. По современным данным, IgD может выполнять роль антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов и играть важную роль в процессе их дифференцировки под влиянием антигенной стимуляции. До настоящего времени биологическая функция этого Ig не изучена.

Цитокины

- Межклеточная сигнализация осуществляется либо путем непосредственного контактного взаимодействия клеток, в котором участвуют их поверхностные молекулы, или с помощью **ЦИТОКИНОВ** (интерлейкинов), называемых «белками СВЯЗИ»

Эффекторные механизмы

- ИЛ обеспечивают взаимосвязь отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе. Они представляют собой малые белковые молекулы с молекулярной массой 15000-30000.

Функциональные группы цитокинов

- Гематопоэтические цитокины
- Цитокины доиммунного воспаления (провоспалительные) привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты из циркулирующей крови)
- Цитокины – организаторы лимфоцитарного иммунного ответа
- Цитокины – медиаторы иммунного воспаления
- Противовоспалительные (иммуносупрессивные) цитокины

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОКИНОВ.

- 1. Пролиферация (деление клеток – ИЛ-2; эпидермальный, эндотелиальный, инсулин-подобный и др. факторы роста).
- 2. Дифференцировка (созревание клеток – Тх1, Тх2, В-лимфоциты и др.).
- 3. Апоптоз (программированная гибель клеток – ОНФа и др.).
- 4. Жизнеспособность клеток (анти-апоптотический сигнал – bcl-2; ИЛ-2 и др.).
 - 5. Адгезия (миграция).
 - 6. Индукция воспаления.

Классификация цитокинов

Про- воспалительные цитокины	Анти- воспалительные цитокины	Регуляторные цитокины
ИЛ-1, 2, 6, 8, 12, γ -ИНФ, ОНФ- α	ИЛ-4, ИЛ-5 ИЛ-13	ИЛ-10 ТФР- β

Название интерлейкинов	Источник	Функции
ИЛ-1	Моноциты	Костимулятор активации Т-лимфоцитов, пироген, стимулирует острофазовую реакцию
ИЛ-2	Т-лимфоциты	Пролиферация, кооперация Т, В-клеток и НК
ИЛ-3	Т-лимфоциты	Пролиферация гемопоэтических клеток
ИЛ-4	Т-клетки, мастоциты	Управляет переключением на синтез IgE
ИЛ-5	Т-лимфоциты	Дифференцировка В-клеток и эозинофилов

ИЛ-6	Макрофаги, фибробласты	Дифференцировка В-клеток и синтез АТ, индуктор острофазового ответа, созревание мегакариоцитов, рост миеломы
ИЛ-7	Строма костного мозга	Лимфопоэтин В-клеток, противоопухолевая цитотоксичность
ИЛ-8	Моноциты	Воспаление! хемотаксис и активация ПМЯ
ИЛ-9	Т-хелперы	Стимулирует хелперы и рост тучных клеток
ИЛ-10	Моноциты, Т-хелперы 2	Ингибирует синтез цитокинов, индуцирует рост Т-клеток и тучных клеток
ИЛ-11	Т-клетки	Эффекты ИЛ-6, фактор роста плазмоцитов
ИЛ-12	Т-клетки	Стимулирует В-клетки, НК, моноциты, индуцирует синтез цитокинов, интерферона
ИЛ-13	Т-хелперы 2	Имитирует влияние ИЛ-4 на синтез IgE, стимулирует пролиферацию стволовых

ИЛ-14	Т-клетки	Стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, активация Т- и В-клеток и NK
ИЛ-15	Активированные макрофаги	Стимулирует пролиферацию Т-клеток, дифференцировку цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ) и активность NK
ФНО (TNF)	Моноциты	Индукция ИЛ-1, 3, 6, 10, ИНФ, ЦТЛ, молекул адгезии, ПГЕ₂, КСФ, усиление фагоцитоза, активация коагуляции
КСФ (CSF)	Моноциты	Колонiestимулирующие факторы для гранулоцитов, макрофагов, индуцируют синтез ИЛ-1, ФНО, ИНФ, хемотаксис индуцируют экспрессию молекул HLA-II класса
Интерфероны-ИНФγ	Т-клетки	Стимулирует цитотоксичность, прокоагулянтную активность

РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
- гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.
- трансформирующий фактор роста

Оценка специфического звена иммунитета

Перелік обстежень	Результат		норма	
	%	абс.число	%	абс.число
Лейкоцити	1	18,4		6,4-11,0
Лімфоцити	36	6,62	39 - 59	2,7 - 5,4
CD 3 (Т - лімфоцити загальні)	58	3,83	58 - 67	1,9 - 3,6
CD 4 (Лімф. з хелперною функц.)	39	2,58	38 - 50	1,5 - 2,8
CD 8 (Лімф. з супресорн. функц.)	23	1,52	18 - 25	0,8 - 1,2
CD4 / CD8 (Імунорегулят-й індекс)	1,6		1,5 - 2,9	
CD 19 (В - лімфоцити)	21	1,39	19 - 31	0,5 - 1,5
CD 16 (Лімф. з кілерною функц.)	23	1,52	7 - 17	0,3 - 0,7
CD 25 (L1 - 2 рецепторнесучі активовані лімфоцити)	25	1,65	7 - 12	0,2 - 0,8
CD 95 (Апоптоз)	24	1,58	10 - 45	0,25 - 2,93
Активність комплексу (В агарозі) (мм)	27		6 - 9	
Титр природних антитіл	2		1 : 8 - 1 : 32	
Гальмування міграції лейкоцитів (з фітогемагглютиніном) (%)	27		20 - 30 негативний 30 - 40 слабо позитивний більше 40 позитивний	
Сироваточні імуноглобуліни по методу Манчянні: (мг/мл) G	6,57		4,40 - 7,30	
A	серве		0,45 - 0,65	
M	22		0,60 - 0,90	

Схема иммунного ответа

Антиген

Попадает в организм - естественные барьеры (кожа, слизистая)

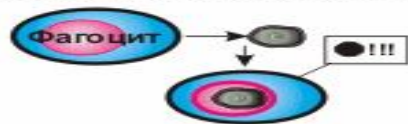
Вторжение

Встречается с фагоцитами

Вторжение не происходит

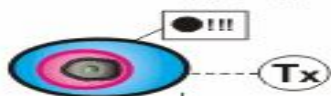
Макрофаг (фагоцит) пожирает антиген

Фагоцит не справляется и представляет на своей поверхности информацию об антигене



Сигнал для Т или В - лимфоцитов
(в зависимости от антигена)

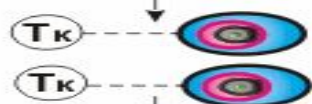
Иммунный ответ по клеточному типу
(информация передается Т-хелперу (Тх))



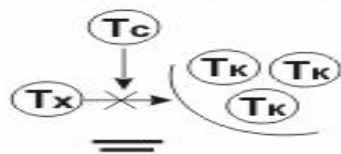
Т-хелпер способствует формированию других популяций лимфоцитов, в частности, клон Т-киллеров (Тк)



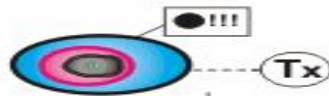
Т-киллеры разрушают чужие клетки и клетки, зараженные вирусом



Завершение реакции с участием Т-супрессоров (Тс)



Иммунный ответ по гуморальному типу с помощью Т-хелперов



Т-хелпер способствует активации В-клеток. Образуются клетки памяти



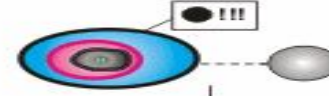
В-клетки превращаются в плазматические клетки, способные к синтезу антител



Комплекс антиген - антитело захватывается макрофагом и разрушается



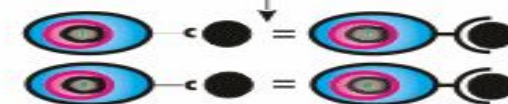
Иммунный ответ по гуморальному типу без помощи Т-клеток



В-клетки превращаются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела



Антитела связывают антигены



Иммунный комплекс

Комплекс антиген - антитело удаляется макрофагом



От чего зависит результат первичного иммунного ответа?

- от наследственных факторов, в том числе и наличия определенных аллелей и гаплотипов HLA .
- От химической структуры АГ, его молекулярной массы, дозы, пути проникновения (через естественные барьеры или непосредственно в кровь), участия адъювантов.
- На характер и силу иммунологического ответа влияют:
 - эндокринный статус,
 - питание,
 - сопутствующие инфекции,
 - стресс, лекарственные препараты.
- Несостоятельность фагоцитарного звена препятствует эффективной элиминации АГ и способствует накоплению ЦИК.

Возрастные особенности иммунитета у детей

Механизмы толерантности к антигенным структурам плода:

- **Наличие плацентарного барьера,**
- **Низкая плотность антигенов гистосовместимости на клетках трофобласта,**
- **Подавляют реакции отторжения:**
 - **альфа-фетопротейн, уромодулин, белки трофобласта**
 - **небелковые соединения (эстрогены, прогестерон, простагландины E 1 и E 2)**

К онтогенетическим особенностям клеточного иммунитета новорождённых относят:

- усиление цитотоксичности Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток в ответ на добавление экзогенного ИЛ-2, высокую функциональную активность лимфокин-активированных киллеров;
- отсутствие клеток иммунной памяти;
- способность В-лимфоцитов плода и недоношенного ребёнка к синтезу IgM.

К онтогенетическим особенностям гуморального иммунитета новорождённых относят:

- малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35-36-й недели гестации;
- трансплацентарная передача только IgG1 и IgG3 субклассов;
- неспособность В-лимфоцитов плода и новорождённого к переключению синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG;
- повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды;
- апоптоз неонатальных В-лимфоцитов при массивной микробной инвазии.

Критические периоды развития иммунобиологической реактивности

- Первый такой период охватывает первые 29 дней жизни (период новорожденности).
- На 5—7-е сутки происходит первый перекрест в лейкоцитарной формуле крови, нейтрофилез сменяется относительным и абсолютным лимфоцитозом.
- Пассивный гуморальный иммунитет обеспечивается в основном материнскими антителами.
- Характерны незавершенность фагоцитоза, низкая функциональная активность системы комплемента и опсонизация микробов.
- Хемотаксис и миграция фагоцитов ограничены.
- Ребенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной микрофлоре, некоторым вирусам.
- Проявляется склонность к генерализации микробно-воспалительного процесса, септическим состояниям

Второй критический период (3—6 мес.)

- Ослабление пассивного гуморального иммунитета в связи с элиминацией материнских антител.
- Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при выраженном лимфоцитоза в крови.
- На большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом антител класса IgM, не оставляющим иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наблюдается при вакцинации против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, кори, и только после 2—3 ревакцинаций формируется вторичный иммунный ответ с образованием антител класса IgG и стойкой иммунологической памяти.

Второй критический период (3—6 мес.)

- Вакцинация может не повлечь иммунного ответа, если в крови детей еще циркулируют материнские антитела или дети по показаниям получали препараты крови, гамма-глобулин, плазму.
- Дети сохраняют очень высокую чувствительность к респираторному синцитиальному вирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам. Вирус гепатита В редко вызывает желтушные формы болезни
- Атипично протекают коклюш, корь, которые не сопровождаются развитием иммунитета.
- Проявляется недостаточность системы местного иммунитета. (повторные острые респираторные вирусные инфекции); выявляются многие наследственные иммунодефициты; нарастает частота пищевой аллергии.

Третий критический период (второй год жизни)

- Значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром.
- Система местного И. остается неразвитой, дети по-прежнему чувствительны к вирусным инфекциям.
- Дети особенно склонны к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов.
- Супрессорная направленность иммунной системы сменяется преобладанием хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующим IgM.

Четвертый критический период

— подростковый возраст

(у девочек с 12—13 лет, у мальчиков с 14—15 лет)

- Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов.
- Стимуляция секреции половых гормонов (андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена.
- Содержание IgE в крови снижается.
- Окончательно формируются типы иммунного ответа (сильный и слабый).
- Нарастает воздействие на иммунную систему экзогенных факторов, например курения.
- Отмечается новый подъем частоты хронических, воспалительных, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний
- Тяжесть атопических болезней (бронхиальной астмы и др.) у многих детей ослабевает.

- В критические периоды становления иммунной системы особенно часто проявляются наследственные вариации силы иммунного ответа

Поздний иммунологический старт

- Низкая масса тела при рождении;
- Внутриутробное инфицирование лимфотропными ДНК-вирусами (цитомегалии, Эпштейна — Барр, герпеса);
- Гипербилирубинемия ;
- Малые наследственные аномалии иммунитета (дефицит IgA, отдельных субклассов IgG, отдельных компонентов системы комплемента, интерферона, дефекты хемотаксиса фагоцитов, опсонизации):
- Экзогенные, в т.ч. ятрогенные, влияния (введение интерферонов без достаточных на то оснований, длительное применение кортикостероидов, воздействия диоксинов и фенолов атмосферного воздуха и др.).
- Повторные инфекции (острые респираторные вирусные заболевания и др.) также вызывают вторичную депрессию иммунной системы.
- При ВИЧ-инфекции резко угнетается хелперная функция лимфоцитов и становление иммунной системы в целом происходит на фоне дистрофии и вялотекущих воспалительных процессов в легких, кишечнике, коже.
- Лимфоцитотропные вирусы у детей могут вызвать сходное состояние, получившее название псевдо-ВИЧ-синдрома (например, врожденная Эпштейна — Барр вирусная инфекция).

Первичные иммунодефицитные состояния: 10 настораживающих признаков

Частые заболевания отитом (не менее 6 – 8 раз в течение одного года)	Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
Несколько подтвержденных серьезных синуситов (не менее 4 – 6 раз в течение одного года)	Не менее двух глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис
Более двух подтвержденных пневмоний	Отставание грудного ребенка в росте и массе
Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов	Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года
Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес или более)	В семье: наличие первичных иммунодефицитов, факты ранних смертей от тяжелых инфекций или наличие одного из вышеперечисленных симптомов

ИДС по частоте встречаемости

- Дефицит субклассов IgG.
- Транзиторная, младенческая гипогаммаглобулинемия.
- Селективная недостаточность IgA (1- 300-700)
- Дефекты компонента (1 - 1500-3000)
- Дефект фагоцитоза (1 - 2000-3000)
- ОВИН (1 – 50000)
- ТКИН (1 - 20000-50000)
- Агаммаглобулинемия (1 -100000)
- Частота ПИД - 200 человек на 1 млн населения

Показания к назначению иммунограммы

- Подозрение на наличие генетически обусловленных дефектов иммунной системы, в том числе наличие у ближайших родственников аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, случаи смерти в детском и молодом возрасте.
- Аутоиммунные заболевания.
- Аллергические состояния и заболевания.
- Инфекционные заболевания с затяжным и хроническим течением.
- Злокачественные новообразования.
- Проведение цитостатической, иммунодепрессивной и иммуномодулирующей терапии.
- Подготовка к полостным операциям.
- Осложненное течение послеоперационного и/или послеродового периода.
- Подготовка к ЭКО, наличие в анамнезе «неудачного» ЭКО и ранних репродуктивных потерь.

Проточная цитометрия

- **Проточная цитометрия** — метод оптического измерения параметров клетки, ее органелл и происходящих в ней процессов.
- Методика заключается в выявлении рассеяния света лазерного луча при прохождении через него клетки в струе жидкости, причём, степень световой дисперсии позволяет получить представление о размерах и структуре клетки. Кроме того, в ходе анализа учитывается уровень флуоресценции химических соединений, входящих в состав клетки (автофлуоресценция) или внесённых в образец перед проведением проточной цитометрии

Правила оценки ИММУНОГРАММЫ

Правило 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности

Правило 2. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента

Правило 3. Реальную информацию в иммунограмме несут только сильные сдвиги показателей;

Правило 4. Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен, нежели однократно полученная иммунограмма.

Правило 5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера

Правило 6. В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов

Правило 7. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.

Правило 8. Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют *соотношения* разных популяций и субпопуляций ИКК, а не их абсолютные значения

Правило 9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.