

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**Кафедра Госпитальной педиатрии № 1**

**ЛЕКЦИЯ**

**ТЕМА: “Иммунная система.  
Иммунодефицитные  
состояния”**

**ТАШКЕНТ - 2007**



Аннотация на лекцию по теме “Иммунная система. Иммунодефицитные состояния”  
доцента Жураевой З.Ё.

Лекция посвящена к развитию иммунной системы с детства, этапы развития в зависимости от возраста, иммунодефицитные состояния, классификация, этиология, клиническая картина, течение, исход и лечение. Подробно остановлены на механизмах развития заболевания. Классификации, которые определяют работу и взаимосвязь между клеточным и гуморальным иммунитетом.

План лекции

1. Определение
2. Этапы развития от возраста
3. Иммунодефицитные состояния
4. Этиология
5. Классификация
6. Клиническая характеристика

Особенности развития иммунной системы у детей. Основные синдромы иммунодефицитных состояний представляет собой систему контроля, которая обеспечивает индивидуальность и целостность организма. Ее действие основывается на способности отличать собственные структуры организма от генетически чужеродных.

**Органы иммунной системы (лимфоидные органы) подразделяют**

- Первичные (центральные)
- Вторичные (периферические)
- К центральным органам иммуногенеза относят
- Тимус (вилочковую железу) и сумку Фабрициуса у птиц
- Аналогом сумки Фабрициуса у человека является костный мозг
- Созревание лимфоцитов происходит без существенного влияния антигенов

**К периферическим органам иммуногенеза относятся:**

- селезенка
- лимфатические узлы
- лимфоидная ткань миндалин

- дыхательной системы
- желудочно-кишечного тракта

### **Механизмы иммунной защиты**

- Специфические (к ним относятся антитела, действие которых направлено против конкретных антигенов)
- Неспецифические спектр их действия не имеет ограничения. Относится сюда большое число разнообразных по природе и механизму действия факторов, обнаруживаемых на коже, слизистых оболочках, в тканях, лимфе и сыворотке крови.
- Неспецифические факторы защиты
- являются филогенетически более древними. Они берут на себя основную функцию защиты до окончательного созревания более совершенных иммунных механизмов. Неспецифическая иммунологическая реактивность лежит в основе врожденного или естественного иммунитета, под которым подразумевается наличие первичной невосприимчивости организма к инфекционному агенту, с которым он ранее не встречался.
- На коже и слизистых оболочках имеется молочная и жирные кислоты, продуцируемые потовыми и сальными железами кожи. Отделяемое сальных желез содержит как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты (олеиновая), которые обладают бактерицидным действием.
- Слизистые оболочки дыхательных путей, мочевого тракта, конъюнктивы глаз обладают бактерицидным и антивирусным действием.
- В желудочно-кишечном тракте стерильность желудочного содержимого и малая обсемененность микробами 12-перстной кишки и тонкого кишечника обеспечиваются высокой кислотностью желудочного сока.

### **Фагоцитоз**

Одна из филогенетически более древних реакций защиты организма, которая в процессе эволюции все усложнялась и

совершенствовалась. Фагоцитарная система состоит из моноцитарного (фагоциты) и гранулоцитарного (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы) звеньев.

#### Функции фагоцитов

- Секреция биологически активных веществ, регулирующих образование других ИКК
- Киллинг чужеродных и собственных клеток организма, несущих генетически чужеродную информацию
- Роль клеток ? ?мусорщиков?, убивающих и разрушающих старые и дефектные клетки организма
- Участие в двухсторонних клеточных регулирующих взаимодействиях с лимфоцитами и презентация им чужеродного антигена
  
- Микрофаги (гранулоцитарное звено фагоцитарной системы) ? нейтрофилы, эозинофилы, базофилы
  
- Фагоцитарная функция нейтрофилов формируется уже на 20-23 неделе внутриутробного развития
- Активность фагоцитоза нарастает и к рождению достигает уровня взрослого человека
- Поглотительная функция развита хорошо, а завершающая фаза фагоцитоза несовершенна и формируется в более поздние сроки (через 2-6 месяцев)
- Нейтрофилы, вырабатывая протеолитические ферменты, способны стимулировать процессы регенерации

#### Эозинофилы

- Фагоцитируют слабее
- Способствуют ограничению воспалительного процесса

#### Базофилы

- Богаты гистамином и гепарином, которые выделяются в ответ на воздействие иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин Е, протеолитических ферментов

- Играют важную роль в регулировании воспалительного процесса

### **Макрофаги**

- Макрофагальная реакция формируется у плода позже, чем микрофагальная.
- Ей отводится большая роль не только в защите от чужеродных агентов, но и в удалении собственных отживающих структур.
- Увеличение числа моноцитов происходит в конце первой недели жизни, что соответствует усилению распада и элиминации из кровотока эритроцитов фетального происхождения

### **Интерферон**

Белок, который продуцируется многими клетками, стимулированными и активированным вирусом

Наиболее активно продуцируют - лейкоциты

### **Действие интерферона**

- Предотвращает рост вирусов (инфекционных и онкогенных)
- действует на внутриклеточные паразиты (трахома, малярийный плазмодий, токсо- и микоплазмы, риккетсии)
- Обладает антитоксическим действием в отношении эндо- и экзотоксинов
- Усиливает фагоцитоз, т.е. активирует клеточное звено иммунитета
- У новорожденных детей очень высокая способность к образованию интерферона, но к первому году она снижается и только с возрастом вновь увеличивается (максимум 12-18 лет). Отсюда повышенная восприимчивость детей раннего возраста к ОРВИ и более тяжелое ее течение.

### **Лизоцим**

- Белок со свойствами муколитического фермента, лизирующий мукополисахариды бактериальных оболочек, в результате чего происходит их прорыв и истечение содержимого клетки.
- Он содержится в слезах, слюне, крови, слизистых оболочках дыхательных путей и кишечника и в различных тканях органов.

- Уровень лизоцима наиболее высок в сыворотке крови новорожденного в раннем постнатальном периоде, больше чем у взрослого.
- С возрастом содержание его падает, что связано с повышением активности специфического иммунитета.
- Комплемент Представляет собой сложную многокомпонентную систему белков сыворотки крови (около 20 белков), способную при взаимодействии с антителом вызывать изменение функции клетки-мишени.
- Известно 9 фракций компонента, обозначаемых, как C1, C2...C9
- Быстрый (классический) путь активации компонента
- Запускается при действии иммунного комплекса антиген-антитело (в их состав входят IgG и IgM)
- Начинается с присоединения к этому комплексу C1
- Происходит в присутствии ионов кальция и магния
- Медленный (альтернативный) путь активации
- Основными активаторами этого пути являются бактериальные липополисахаридные комплексы, агрегаты молекул IgA, полисахариды
- Обеспечивает 90-95% бактерицидной активности крови
- ия компонента (1

### **Медленный (альтернативный) путь активация компонента (2)**

- Участвует в развитии воспалительных реакций
- Может способствовать повреждению собственных тканей организма, например при коллагенозах (СКВ), гломерулонефрите, миокардите и др. Активность системы компонента у новорожденных низкая и составляет 50% активности взрослых. Однако в первую неделю жизни уровень компонента сыворотки крови быстро

нарастает и с одного месяца не отличается от уровня у детей старшего возраста.

### **Пропердин**

Высокомолекулярный сывороточный белок.

В присутствии компонента и ионов магния проявляет бактерицидное действие в отношении гр (+) и гр (-) бактерий.

Он способен инактивировать некоторые вирусы.

Содержание пропердина у новорожденного ребенка низкое, но буквально в течение первой недели жизни быстро нарастает и держится на высоком уровне на протяжении всего детства.

- С-реактивный белок
- Находят при острых воспалительных процессах и заболеваниях, сопровождающихся тканевыми деструкциями.
- Может служить показателем активности воспалительного процесса.
- В нормальной сыворотке крови этот белок не определяется.
- Реакция связывания С-реактивного белка с С-полисахаридом зависит от присутствия ионов кальция.
- С-реактивный белок повышает подвижность лейкоцитов. Активно связывается с Т-лимфоцитами
- Не проходит через плаценту и очень редко обнаруживается в пуповинной крови
- Специфические факторы иммунитета
- Представлены: клеточным (Т-система) и гуморальным (В-система)
- В основе функционирования лежит принцип антигенспецифичности
- Важнейшим фактором специфического иммунитета являются антитела
- Согласно номенклатуре ВОЗ (1964 г.) различают 5 классов иммуноглобулинов (Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E)
- Содержание иммуноглобулинов является одним из важнейших показателей гуморального звена иммунитета

### **Иммуноглобулин G**

- Составляет 70-75% общего количества иммуноглобулинов

- Проходит через плаценту к плоду
- Период его полураспада ? 23 дня
- Плод рождается с уровнем Ig G равным материнскому; к 3-6 месяцам жизни ребенка его количество значительно падает (катаболизируется), но в этот период (3 мес.) начинает синтезироваться свой. Собственный синтез повышается к году жизни
- Имеет 4 субкласса Ig G : антитела против полисахаридов относятся преимущественно к субклассу иммуноглобулина G2 антитела к вирусным антигенам ? к иммуноглобулинам G4, G1, G2 и G3
- Иммуноглобулины G3 G4 участвуют также в инициации аллергических реакций немедленного типа

### Иммуноглобулин А

- Образуется лимфоидными клетками слизистых оболочек
- Составляет около 10-15% от общего количества иммуноглобулинов и состоит из 2 фракций
- Является основным секреторным иммуноглобулином
- Играет важную роль в формировании местного иммунитета
- Находится в секретах органов дыхания, ЖКТ
- Препятствует инвазии патогенных агентов (вирусов, бактерий) в организме
- Может определяться на 5-7 день жизни у 1/2 новорожденных
- Собственная продукция начинается в 1 месяц, но максимального уровня он достигает к 10-11 годам
- Является первой линией иммунологической защиты от действия микробной флоры на территории слизистых оболочек, имеющих связь с внешней средой
- Период полураспада ? 6 дней
- Установлено значительное его повышение в молозиве, начиная с 28 недели беременности, причем особенно выраженное к 40 неделе гестации. После родов в первые 5 суток

наблюдается еще более заметный подъем его уровня в молоке матери

### **Иммуноглобулин М**

- Составляет 5-10%
- Эволюционно является самым древним классом иммуноглобулинов
- Синтезируется в ответ на большинство антигенов на ранних стадиях иммунологического ответа.
- У плода его не обнаруживают или если обнаруживают, то в следовых количествах.
- Собственный синтез начинает быстро нарастать, начиная с 9-14 дня жизни и достигает уровня взрослых к 2-4 годам.
- Период его полураспада составляет 5 дней.
- Образуется при первичном иммунном ответе: в начале ответа появляются антитела класса Ig M и лишь через 5 суток начинается синтез Ig G.
- Значительно активен по агглютинирующей и преципитирующей способности, а также по гемолитической активности, чем Ig G
- Относится основная масса антител против полисахаридных антигенов, O-антигенов гр (-) бактерий, ревматоидный фактор, изогемагглютинины

### **Иммуноглобулин D**

- Составляет менее 1%.
- Роль в организме почти не изучена.
- Есть сведения об его увеличении при остеомиелите и некоторых кожных заболеваниях.
- Установлено, что активирован и обладает антивирусной активностью.
- Осуществляет местный иммунитет (в аденоидах, миндалинах)
- Считают, что играет роль в дифференцировке В-лимфоцитов.
- Период его полураспада ? 3 дня.

### **Иммуноглобулин E**

- Играет роль пускового механизма при аллергических реакциях немедленного типа

- Активирует макрофаги и эозинофилы, что усиливает фагоцитоз и активность нейтрофилов.
- Стимулирует высвобождение биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов.
- Стимулирует образование Т- лимфоцитов, имеющих рецепторы к иммуноглобулину Е.
- В норме содержание в сыворотке крови не превышает 0,2% от всех иммуноглобулинов.
- Период полураспада составляет 2,5 дня

### **Клеточные основы иммунных реакций**

- Образование специализированных клеток, синтезирующих специфические иммуноглобулины
- Пролиферация лимфоцитов, относящихся к сенсibiliзирoванным клеткам (killer ? клетки или клетки - убийцы)

### **Тимус**

- Закладывается на 2 месяце внутриутробной жизни.
- На 6 неделе имеет выраженный эпителиальный характер.
- 7-8 неделя появляются клетки лимфоцитарного ряда.
- В 14 недель отчетливо различают 2 слоя ? кору и мозговое вещество.
- К концу третьего месяца заканчивается формирование этого органа.

### **Регулирующая функция тимуса**

- Эпителиальная часть (эпителиальные клетки секретируют гормоноподобное вещество ? тимин, который регулирует количественный состав лимфоцитов и способствует их созреванию)
- Мезенхимная часть (строма органа), регулирует пролиферацию лимфоидных клеток

### **Малый лимфоцит**

- Т?лимфоциты (тимус-зависимые)
- ответственные за формирование клеточного иммунитета
- основная популяция лимфоцитов, находящихся в периферической крови 60-80 %
- В лимфоциты (бурса-зависимые)

- ответственные за формирование гуморального иммунитета
- основная популяция лимфоцитов, находящихся в периферической крови 20-30%
- отличаются наличием на наружной мембране рецепторов к различным классам иммуноглобулинов

### **Интерлейкин (ИЛ) 1**

- Активация Т-хелперов 1 к способности синтезировать интерлейкин 2 и рецепторы к интерлейкину 2
- Действует на гипоталамус: повышает температуру тела, вызывает вазодилатацию, увеличивает артериальное давление
- Регулирует функцию адипоцитов
- Совместно с другими интерлейкинами активирует синтез адгезивных молекул в эндотелии и через них участвует в формировании воспалительных очагов различного генеза, атеросклеротических бляшек
- Через активацию ИЛ-2 и ИЛ-12 участвует в формировании противоопухолевого, противовирусного иммунитета, иммунитета к простейшим

### **Интерлейкин (ИЛ) 2**

- Клеточная экспансия (вызывает длительное размножение, деление данного клона клеток лимфоцитов).
- Стимулирует рост и размножение тех клеток, которые его синтезируют, т.е. он является аутокринном.

### **Интерлейкин (ИЛ) 3**

- Фактор созревания клеток костного мозга.
- Отвечает за созревание практически всех клонов (в том числе тучных ? выход на гиперчувствительность первого типа).
- Работает вместе с колонийстимулирующими факторами.
- Способствует также созреванию клеток тимуса.

### **Интерлейкин (ИЛ) 4**

- Синтезируется Т-хелперами 2, тучными клетками, базофилами.

- В настоящее время существует предположение, что аллергический процесс может идти оттого, что первичный контакт с антигеном осуществляется не моноцитом, макрофагом, а тучной клеткой и базофилом и именно они синтезируют первый (запальный) ИЛ-4.
- Активирует Т-хелперы 2, которые начинают синтезировать ИЛ-4 в больших количествах (аутокринная регуляция).
- Активирует гены, на которых синтезируется иммуноглобулин Е.
- Способствует обратной активации тучных клеток и базофилов, их хемотаксису (собирает их в одном месте ? бронхи, кожа и т.д.)
- Является стабилизатором мембран тучных клеток и базофилов, экспрессируя рецепторы к иммуноглобулину Е и способствует их дегрануляции.

#### Интерлейкин (ИЛ) 5 Синтезируется Т-хелперами 2

- Активатор пролиферации В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины G, M, A
- Способствует созреванию эозинофилов на этапах костномозгового развития
- Возникновение эозинофильных инфильтратов связано с увеличением локального синтеза ИЛ-5 Т-хелперами 2

#### Интерлейкин (ИЛ) 6

- Синтезируется моноцитами, макрофагами, Т-хелперами 2, эндотелиальными клетками
- Включает гены в гепатоцитах, синтезирующие острофазовые белки
- Фактор воспаления активирует адгезивные молекулы, способствует прохождению нейтрофилов через стенки сосудов, прикреплению патогенов к стенкам сосудов
- Главная функция регуляция функции плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины всех классов, кроме иммуноглобулина Е

#### Интерлейкин (ИЛ) 7

- Синтезируется клетками лимфоидных образований кишечника.

- Стимулирует созревание Т-клеток в тимусе и В-лимфоцитов в костном мозге.

### **Интерлейкин (ИЛ) 8**

- Синтезируется стромой тимуса и костного мозга.
- Фактор регуляции передвижения нейтрофильных гранулоцитов, главный хемоаттрактант, С3, С5, витаминов С и К.
- Ежедневно в периферическую кровь из костного мозга выбрасывается до 1,5 кг гранулоцитов, т.е. костный мозг работает с большим напряжением. Примерно 48 часов гранулоциты циркулируют в русле, а затем уходят в ткани.
- Если его активность небольшая, то в периферической крови будет наблюдаться гранулоцитоз, если высокая? нейтропения.
- Реагирует очень быстро.
- Гранулоциты обладают огромным киллерным потенциалом и, благодаря своим суперактивным радикалам (лизоциму, пероксидазе и т.д.), способны убивать микробов и держать ткани в стерильном состоянии. В этом основная биологическая роль нейтрофилов и ИЛ-8

### **Интерлейкин (ИЛ) 9**

- При действии слабых факторов, не действующих как токсины, а действующих в малых дозах, но длительно, вероятнее всего активируется синтез ИЛ-9.
- Малые дозы радиации, химических веществ и так далее, в первую очередь активируют быстровключающиеся гены, которые находятся именно в моноцитах и макрофагах и поэтому все факторы, синтезируемые ими (в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9) включаются под действием слабых активаторов.

### **Интерлейкин (ИЛ) 10**

- Синтезируется Т-хелперами 2.
- Угнетает все процессы, осуществляемые и регулируемые Т-хелперами 1.
- Главный супрессор клеточного иммунитета. Сильнее всего он подавляет синтез гамма-интерферона, который в свою очередь

управляет продукцией ИЛ-4 ? связь с аллергией.

- Все хронические инфекции, особенно бактериальные (туберкулез, лепра), сопровождаются высоким синтезом ИЛ-10. Это ИЛ-10-зависимые иммунодефициты.

#### **Интерлейкин (ИЛ) 11**

Действует на уровне костномозгового кроветворения, стимулируя образование тромбоцитов из мегакариоцитов

#### **Интерлейкин (ИЛ) 12**

- Способствует созреванию Т-хелперов и они получают информацию о патогене в виде комплекса.
- За счет ИЛ-2 и ИЛ-12 идет клональная экспансия Т-хелперов 1 и они работают как эффекторные клетки.

#### **Интерлейкин (ИЛ) 13**

- Тормозит активность моноцитов, макрофагов и связанных с ними воспалительных медиаторов.
- При попадании в организм антигена он распознается моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами. В данном случае антигенпрезентирующей клеткой является В-лимфоцит. В-лимфоциты передают Т-хелперам 2 информацию об антигене и Т-хелперы 2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6. Параллельно В-лимфоцит подвергается действию ИЛ-2 и поэтому начинает пролиферировать.

#### **Интерлейкин (ИЛ) 14**

- Дублирует ИЛ-2
- Способствует пролиферации клеток

#### **Интерлейкин (ИЛ) 15**

- Дублирует ИЛ-3
- Фактор созревания клеток костного мозга
- В результате неспособности организма эффективно вырабатывать антитела или формировать реакции клеточного иммунитета развивается
- первичная иммунологическая недостаточность (ИН).
- Вторичные (приобретенные) дефекты иммунитета являются следствием недостаточности питания, болезней обмена

веществ, опухолевого процесса, применения лекарственных препаратов (цитостатических).

### **Периоды иммунологического безмолвия**

- 3-4 месяца
- 1 год 2 месяца
- Преддошкольный период

### **Дефекты фагоцитоза**

- Это лейкоциты способны к нормальному фагоцитозу, но они не уничтожают поглощенные микроорганизмы.
- В основе этой патологии лежит энзиматический дефект нейтрофилов, а также низкая бактерицидная активность в эозинофилах и моноцитах.
- Могут быть первичные и вторичные

Проявления дефекта фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь)

- Частые кожные и легочные инфекции
- Остеомиелит
- Гепатоспленомегалия
- Велика восприимчивость к стафилококку, кишечной палочке, грибкам (вплоть до септического процесса)
- Поражение ЖКТ
- Дефекты пигментации кожи (синдром Чедиака?Хигаши)

### **Дефекты в системе комплемента**

- Имеют аутосомно-рецессивное наследование, но могут иметь и аутосомно-доминантное наследование (редко).
- Проявляется синдромом ангионевротического отека, который может локализоваться на различных участках кожи.

### **Ангионевротический отек:**

- В гортани вызовет развитие крупа
- В желудочно-кишечном тракте приведет к болям в животе, рвоте, жидкому стулу
- Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн-Геноха)
- Приведет к болям в суставах (полиартриту), полимиозиту (болям в мышцах)
- Рецидивирующие гнойные инфекции (пневмонии, отиты, сепсис)
- Тотальный дефицит

- гуморального звена иммунитета
- При болезни Брутона, отмечается повышенная чувствительность организма к бактериальным инфекциям, стафилококку, стрептококку, пневмококку, кишечной палочке, сальмонелле, протее, грибкам, пневмоцистам
- Отсутствие реакции лимфоузлов на инфекцию
- Отсутствие аденоидов, миндалин

### **Сочетанный дефект гуморального и клеточного звена иммунитета**

- Болезнь Луи-Бар ? атаксия, телеангиоэктазии
- Формы заболевания:
- синдром поражения мозжечка (шаткая походка)
- задержка физического развития
- кожный синдром (телеангиоэктазии)
- прогрессирующая инфекция бронхолегочной системы

### **Отсутствие тимуса и паращитовидных желез Ди-Джорджи**

- Судорожный синдром (гипокальциемия)
- Тяжелые инфекции (дыхательных путей, мочевыделительной системы)
- Пороки сердца и крупных сосудов
- В основном страдает клеточный иммунитет

### **Дефекты Т- и В-системы, функции макрофагов (Вискотта-Олдрича)**

- Синдром тромбоцитопении, отсюда кровоизлияния, кровотечения
- Поражение кожи в виде экземы
- Повторные гнойные инфекции
- Спленомегалия

### **Дефицит иммуноглобулина А**

- Бактериальные инфекции кишечника и органов дыхания
- Могут наблюдаться не только изолированные формы дефицита какого-то отдельного класса иммуноглобулинов, но и сочетанное их поражение. В таком случае у детей наблюдаются различные комбинации клинических симптомов

### **Показатели клеточного иммунитета у здоровых детей 8-13 лет**

Т-л (Е-РОК) а б с.

$1,66 \pm 0,07$

Т-л (Е-РОК) %

$63,8 \pm 2,2$

Т-л (АЕ-РОК) а б с.

$0,54 \pm 0,06$

Т-л (АЕ-РОК) %

$22,4 \pm 2,3$

Т х

$45,8 \pm 2,4$

Т с

$13,8 \pm 1,1$

Т х / Т с

$3,8 \pm 0,6$

Р Б Т Л / Ф Г А

$59,8 \pm 4,6$

Л К Т

$1,4 \pm 0,07$

Ф А Г

$53,6 \pm 1,6$

С Н 50

$54,0 \pm 2,3$

Показатели гуморального иммунитета

В л (М-РОК) а б с.

$0,12 \pm 0,002$

В л (М-РОК) %

$7,2 \pm 0,7$

Иммуноглобулин А

$1,82 \pm 0,21$

Иммуноглобулин G

$13,9 \pm 0,39$

Иммуноглобулин М

$1,65 \pm 0,11$

Иммуноглобулин As (в слюне)

$0,64 \pm 0,11$

Иммуноглобулин Е общ.

$47,6-53,84$  к е / л

ЦИК

$1,7 \pm 0,1$