



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“**  

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция №9**

**ИМУНИТЕТ.**  
**ИМУНОДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ.**

**Доц. Николай Българанов, УМБАЛ  
„Д-р Георги Странски“ ЕАД,  
Клиника по педиатрия**

# **ИМУННА СИСТЕМА И ИМУНИТЕТ**

В процеса на еволюция човешкият организъм е придобил важно свойство да разпознава „**своето**“ от „**чуждото**“ и да се предпазва от неблагоприятното въздействие на чужда генетична информация. Тези високо специфични защитни механизми се изпълняват от имунната система, чиято основна функция е да разпознава чужди от собствени антигенни стимули и да осъществява специфичен имунен отговор. Основни елементи на специфичния имунен отговор са **висока диференцираност** и **специфичност**.

Освен този специфичен отговор в защитните механизми на организма се включват и **неспецифични фактори:**

- **бариерната функция на кожата и лигавиците;**
- **фагоцитиращи клетки;**
- **системата на комплемента;**
- **интерферони;**
- **Други (лизозим, биологично активни фактори потискащи неспецифично развитието на патогенни бактерии, естествена микрофлора).**

Специфичната имунна защита се осъществява от специализирани клонове на Т и В лимфоцити, отговорни съответно за клетъчния и хуморалния имунитет.

Основните елементи на имунната система са представени в Таблица № 1.

# Таблица № 1 Основни елементи на имунната система

Органи и тъкани	Клетки	Молекули
<p>A. Централни</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тимус</li> <li>2. Костен мозък</li> </ol> <p>B. Периферни</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лимфни възли</li> <li>2. Слезка</li> <li>3. Некапсулирана лимфна тъкан (главно в стомашно-чревния тракт и белия дроб)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Т-лимфоцити</li> <li>2. В-лимфоцити</li> <li>3. НК-клетки</li> <li>4. Макрофаги</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Имуноглобулини – циркулиращи, секреторни, мембранни</li> <li>2. Белтъчни молекули на клетъчната мембрана               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) диференцировъчни антигени на Т-лимфоцитите</li> <li>b) антигени на тъканната съвместимост - HLA</li> <li>c) различни рецептори (за комплемента, за Fc-фрагмента на имуноглобулините, за растежни фактори и други активни вещества)</li> <li>d) хормони на тимуса</li> <li>e) лимфокини и други цитокини</li> </ol> </li> </ol>

Въз основа на секретираниите лимфокини и функцията Т-клетъчните клонове могат да се разделят на Th (CD 4+) и Ts (CD 8+). От своя страна Th включват три субпопулации Th 1, Th 2, Th 0.

Th1 клоновете образуват **IL-12** и **INF- $\gamma$**  и имат отношение преимуществено в **противотуморния** и **инфекциозния имунитет**, подпомагайки В клетките към синтеза на Ig M и Ig G.

От друга страна Th2 клоновете образуват **IL-4** и **IL-5** и са отговорни за развитието на най-честите алергични заболявания, чрез **амплифициране на синтеза на Ig E.**

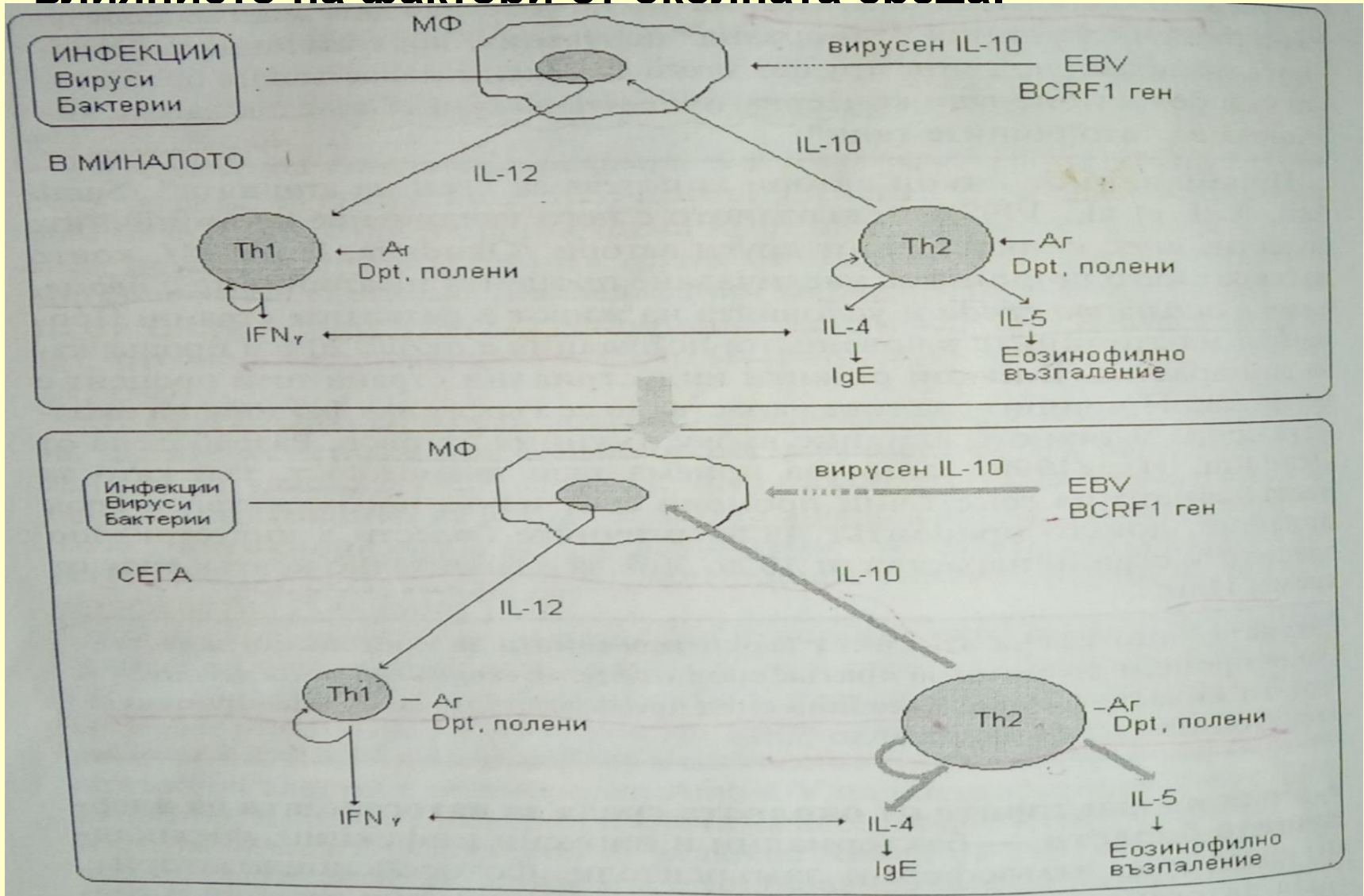
Th0 клоновете съчетават лимфокиновите профили на Th 1 и Th 2.

Тъй като през последните десетилетия се отбелязва лавинообразно увеличение на алергичните заболявания има различни теории обясняващи този факт.

Една от най-примамливите и общоприетите е тази, създадена от Okudaira (Фигура № 1.)



# Фигура № 1 Пренасочване на имунния отговор от Th 1 в Th 2 и увеличение на atopичните болести, вследствие влиянието на фактори от околната среда.



- Промените в условията на живот в наше време се характеризират с намаляваща роля на бактериалните и вирусни инфекции, потискани от провежданите ваксинации и антибиотично лечение, водещи до снижение на клетъчно зависимия (Th1) имунен отговор и свързаните с него цитокини – IL-12 и INF- $\gamma$ .

- Съществуващото в миналото равновесие между Th 1 и Th 2 клетъчни популации и характерните за тях цитокини се измества към Th 2 – имунния отговор, стоящ в основата на атопията. При този отговор превалят цитокините IL-4 (необходим за синтеза на Ig E), IL-5 (индуциращ характерното за атопия еозинофилно възпаление) и IL-10.

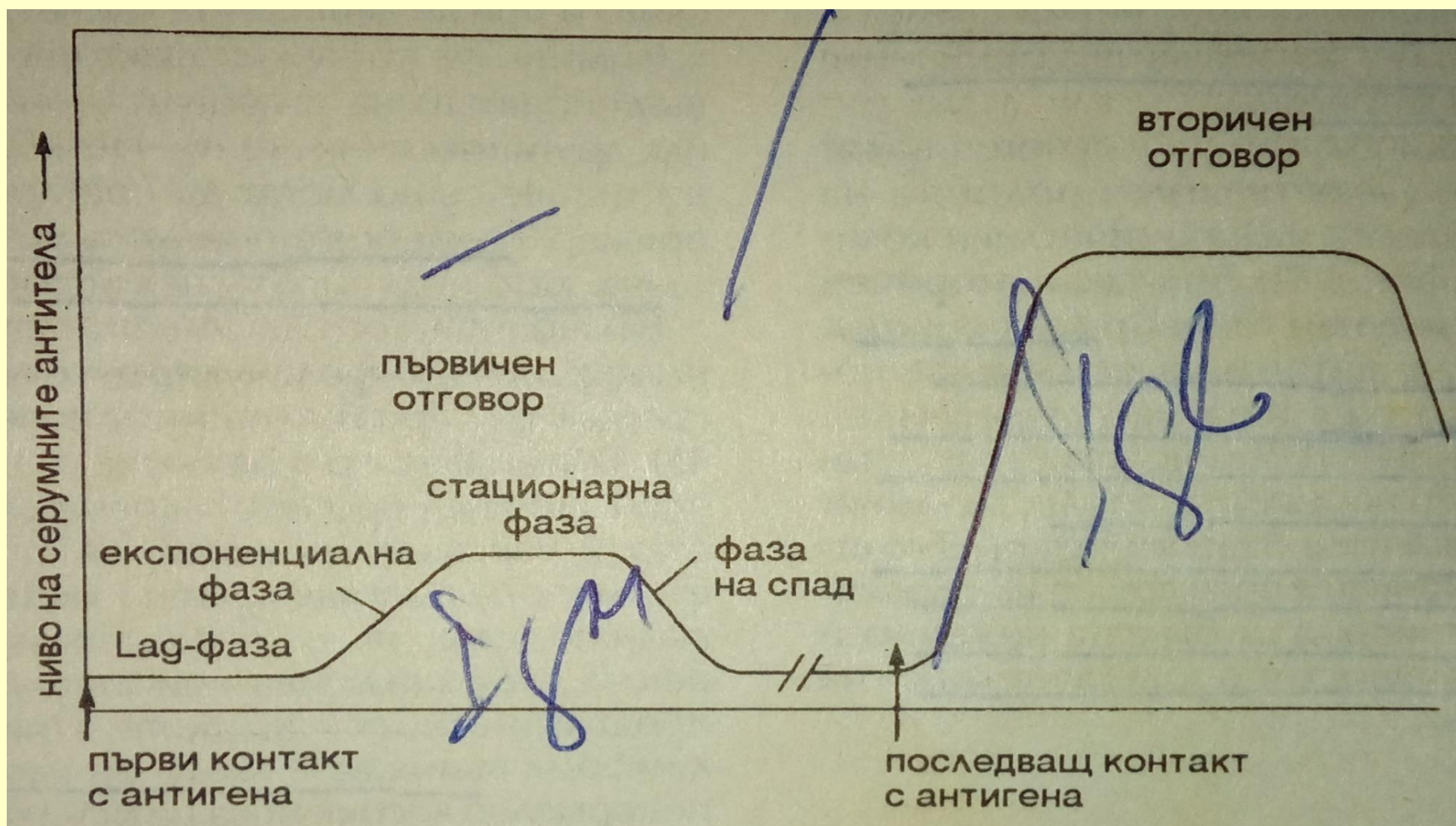
Докато в клетъчния имуен отговор основна роля имат активираните T-Ly, то в хуморалния имуен отговор това са антитела, които имат имуноглобулинов строеж.

## Таблица № 2 Характеристика на имуноглобулините

Признак	Ig G 1-4	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
MM kDa	180-170	160-380	970	185	188
Структура	мономер	В плазмата - моно- В секретите - димер	пентамер		
Брой на антигенсвързващи детерминенти	2	2 – в плазма 4 – в секрети	10	2	2
Съдържание в серума mg/ml	8-16	1,4 - 4,0	0,5 – 2,0	0 – 0,4	0,014 – 0,45
% от общите имуноглобулини	80	13	6	0-1	0,002
Период на полуживот (дни)	9 – Ig G 3 23 - Ig G 1, 2, 4	6	5	3	2,8
Преминаване през плацента	+	-	-	-	-
Основна форма	Вторичен имунен отговор	Защита на лигавиците	Първичен имунен отговор	Роля на имуноглобулинови рецептори	Защита от паразити и първи тип алергични реакции

Кинетиката на първичния и вторичен имунен отговор е представена на Фигура № 2

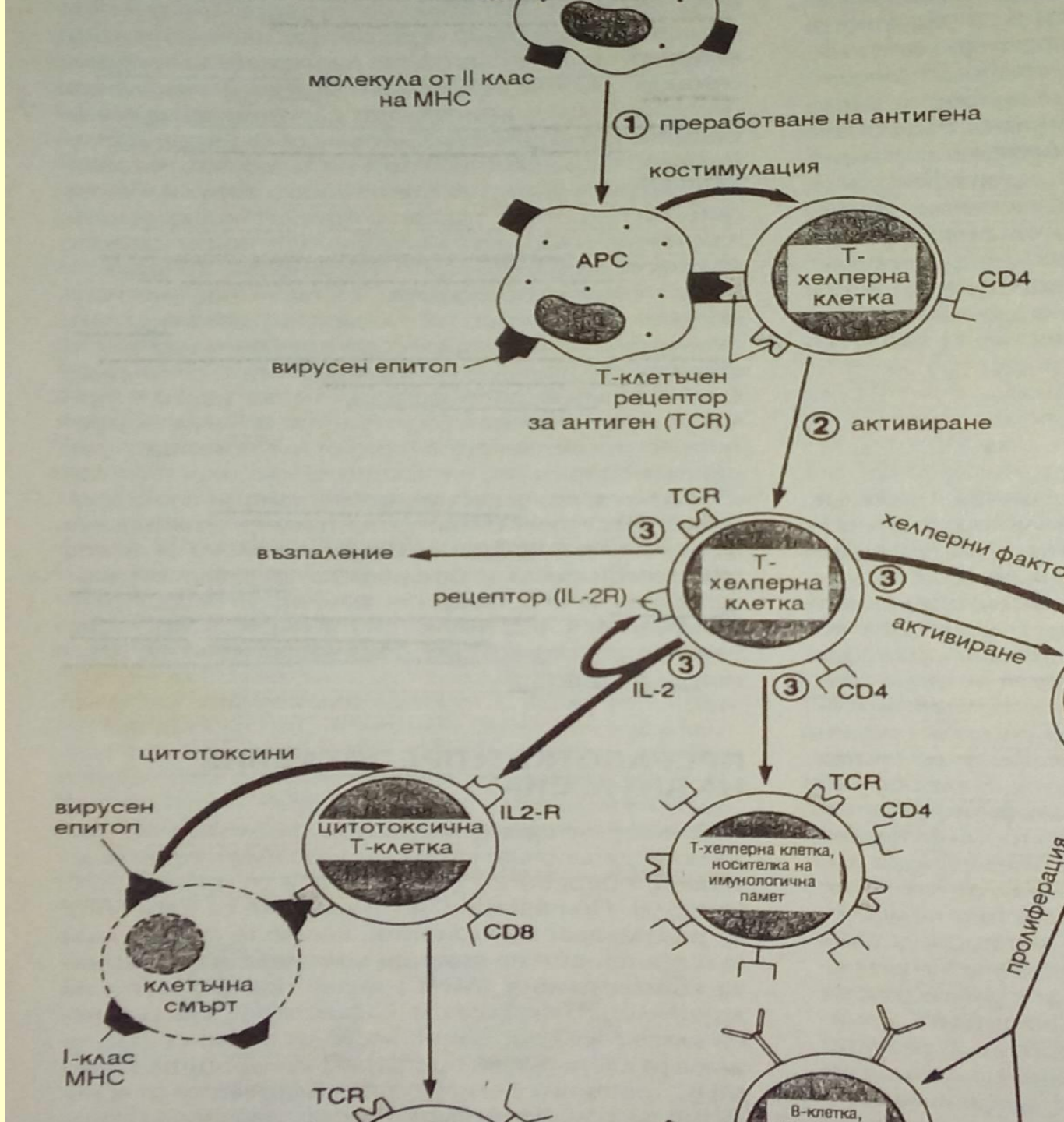
**Фигура № 2 Първичен и вторичен имунен отговор**



Опростена схема на етапите на имунния отговор е представена на Фигура 3



**Фигура № 3 Последователност на промените при един примерен имунен отговор**



**Епидемиология:** Средна честота на ИД е **1:10000**. Първичните имунодефицити се проявяват главно в детска възраст. При децата разпределението момчета:момичета е 5:1, а в зряла възраст има известно доминиране на женския пол.

В – клетъчните ИД са най-чести (50% от всички)

Т – клетъчните обхващат 10%, комбинирани В и Т – 20%, дефицитите на фагоциторната функция са 20%, а тези на комплементната система под 1%.



# ИМУНОДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ

**Определение:** Прието е имунодефицитните състояния да бъдат разделяни на две групи – **първични** и **вторични**. Съгласно определението на СЗО под първична имунна недостатъчност се разбира **генетично обусловена неспособност** на организма да реализира ефективно едно или друго звено на ИО.

# КЛАСИФИКАЦИЯ НА ИД

## ПЪРВИЧНИ:

### **A. В – лимфоцитни (50% честота).**

1. Наследствена хипогамаглобулинемия свързана с X-хромозомата (болест на Bruton).
2. X свързан ИД с хипер Ig M.
3. Обикновен вариабилен ИД – Common Variable immunodeficiency.
4. Селективен дефицит на Ig A.
5. Селективен дефицит на субкласовете на Ig G.
6. Преходна хипогамаглобулинемия в ранна детска възраст.

## **Б. Т-лимфоцитни (10% честота).**

1. Тимусна агенезия (синдром на Di George).
2. Хронична кожно-лигавична кандидоза.
3. Дефицит на пурин-нуклеозид фосфорилазата.

## **В. Комбинирани (В и Т - лимфоцити) - 20% честота.**

1. Тежък, комбиниран ИД:

- Х-свързана рецесивна форма;
- Автозомно-рецесивна форма (швейцарски тип)

Glanzmann-Riniker;

- ТКИД с дефицит на аденозин дезаминаза;
- Дефицит на Т-клетъчния рецептор;
- Спорадична форма.

2. ИД с намалено производство на цитокини – най-често IL-2.

3. Атаксия – телеангиектазия (синдром на Louis - Bar).

4. ИД с тромбоцитопения и екзема (синдром на Wiskott-Aldrich).

5. Синдром на Nezelof.

6. Хипер Ig E синдром (синдром на Job).

**Г. Нарушения във фагоцитозата на левкоцитите.**

1. Дефект в микробицидната активност (20%).
2. Дефект в движението на левкоцитите

**Д. ИД със засягане на системата на  $C_0$ .**

1. Дефицит на  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_7$ .
2. Наследствен ангиоедем (дефицит на  $C_1$  естеразен инхибитор).
3. Дефицит на рецептори на комплемента.

## **ВТОРИЧНИ:**

1. **Инфекциозни** заболявания: СПИН, CMV, Epstein-Barr-virus, лепра.
2. В резултат на **лечебни въздействия**: КС, цитостатици, облъчване, други.
3. **Неопластични** и **хематологични** заболявания, левкемия, болест на Hodgkin, миелома, други.
4. **Метаболитни** заболявания: диабет, недоимъчно хранене, нефротичен синдром, ексудативна ентеропатия.
5. **Травми** и **хирургични** интервенции: изгаряния, спленектомия.

## Клинична картина.

ИД имат различни клинични прояви, обща черта на които е склонността към **тежки и хронично-протичащи** инфекции. Най-често при дефицит на **хуморалния** имунитет се установяват **повтарящи се бактериални** инфекции, често преминаващи в сепсис. Засягат се кожата и лигавиците на дихателните пътища, храносмилателната и отделителната система. При дефицит на **клетъчния** имунитет се установяват **чести фунгиални, вирусни, протозойни** (*Toxoplasma gondii* *Pneumocistis carini*) и **бактериални** инфекции, чийто причинители имат **интрацелуларно развитие** или са **условно патогенни**.

## **В – КЛЕТЪЧНИ ИД.**

**Х-свързана хипогамаглобулинемия**  
(болест на Bruton).

Заболяването се проявява само при момчета около 5-6 месец от живота, когато преминалите трансплацентарно антитела IgG се изчерпат. Патогенезата на заболяването е свързана с блок в диференциацията на В-Лу на нивото на пре-В-клетките. Характерни са рецидивиращи инфекции, дължащи се на бактериални агенти с извънклетъчно развитие.



За диагнозата са важни три клинични белега:

1. Инфекциите не се повлияват бързо и напълно от АБ терапия.
2. Липсват периоди на ремисия.
3. Въпреки повтарящите се инфекции не се наблюдава увеличение на ЛВ и слезката.

Диагнозата се поставя на базата на установяването на значително намаление или липса и на 5-те имуноглобулинови класа.

Лечението е заместително – имуновенин в доза 100-200 мг/кг на всеки 4 седмици и широкоспектърни АБ при екзацербация на инфекциите.

## **Обикновен вариабилен ИД.**

Явява се спорадично, без установен механизъм на унаследяване, при което се установяват намалени нива на най-малко 2 от 3-те главни имуноглобулинови класа (Ig G, Ig A, Ig M).

Клиничната картина е подобна на тази при болестта на Bruton, с тази разлика, че се засягат и двата пола, и че симптомите могат да се появят във всяка възраст.

Лечението е както при болестта на Bruton.

## **Селективен дефицит на Ig A.**

Това е най-честият ИД – 0,1-0,2% от населението. Доказано е, че се касае не за намалена синтеза, а за нарушено освобождаване на IgA от В-клетките. При някои болни се доказва повишена активност на Ts, специфично потискащи образуването на Ig A. Открити са автозомно-рецесивен и автозомно-доминантен тип на унаследяване, както и асоциация на селективния Ig A дефицит с HLA-A1, A2 и B8.

Клиничната картина включва:

**1.Чести инфекции** на ГДП и белите дробове.

**2.Алергични прояви.** Сред атопиците честотата на селективния Ig A дефицит е по-голяма 0,5-1,0% . Честотата на атопията при болни с Ig A дефицит е висока – 55 %. Смята се, че дефицитът на секреторния Ig A повишава абсорбцията на АГ през лигавиците.

**3.Автоимунни болести:** Системен лупус, Ревматоиден артрит, Хроничен улцерозен колит. Диагнозата се поставя чрез доказването на ниски стойности на Ig A при нормални или увеличени нива на Ig M, Ig G и Ig E.

# **T – КЛЕТЪЧНИ ИД.**

**Синдром на Di George** (вродена тимусна аплазия).

Този ИД се дължи на нарушение в ембрионалното развитие на III и IV брахиална дъга към 8-12-та седмица от вътреутробния живот. От тези дъги се развиват тимуса, паращитовидните жлези и големите съдове.

Клинична картина: Симптомите са налице още в първите часове след раждането и това е тетанията, дължаща се на хипокалциемията.

Почти винаги се установяват ВСМ и други малформативни стигми: лошо оформени ушни миди, микрогнатия, хипертелоризъм. Децата често развиват вирусни, протозойни, фунгиални и вътреклетъчни бактериални инфекции.

Лабораторни показатели:

- Ниско ниво на серумния Са и повишено на Р;
- Значително потиснат Т-клетъчен имунитет;
- Чрез съответни образни изследвания се доказват липсата на тимус и ВСМ.

Метод на лечебен избор е трансплантация на фетален тимус.

## **Хронична кожно-лигавична кандидоза.**

Унаследява се автозомно-рецесивно и представлява селективен Т-клетъчен дефицит към антигени от *Candida*.

Клинична картина: Началните симптоми са хронична кандидозна инфекция на кожата и лигавиците. Често се установяват и ендокринопатии – най-често хипопаратиреоидизъм и болест на Addison.

Лечение: Антимикотици.

# КОМБИНИРАНИ (В и Т – КЛЕТЪЧНИ) ИД.

## Тежък комбиниран ИД (ТКИД).

Представлява хетерогенна група от наследствени заболявания, която се характеризира с увреден едновременно клетъчен и хуморален имунитет.

Клинична картина:

1. Инфекции, включително и опортюнистични (*Pneumocystis carini*), застрашаващи живота на болния. Податливостта към вирусни инфекции е особено висока: EBV, Herpes, CMV.



2. Болест на реакция на присадъка срещу реципиента (graft versus host disease) – постъпване на T-Ly от майката при раждането или при трансфузия на кръвни продукти.

3. Въпреки честите инфекции не се установяват увеличени ЛВ и ХСМ.

Лабораторните изследвания доказват засягане, както на T-, така и на B-клетъчния имунитет.

Лечението на ТКИД включва:

1. Консервативно лечение с АБ, антимикотици, антивирусни и антипротозойни средства.
2. Трансплантация на алогенен HLA-съвместим КМ – това е метод на избор при ТКИД.

## **Атаксия – телеангиектазия (синдром на Louis – Bar)**

Автозомно-рецесивно заболяване с ген, локализиран в 11-та хромозома, с клинични симптоми проявяващи се до 2-та година от живота.

1. Телеангиектазии по кожата и конюнктивите.
2. Неврологична симптоматика, малкомозъчна атаксия вследствие дегенерация на клетките на Purkinie.
3. Рецидивиращи инфекции на ДС.

## Лабораторни показатели:

1. Хуморален имунитет – дефицит на Ig G2, Ig A и Ig E.
2. Забавен отговор на T-Ly към РНА.



## **Синдром на Nezelof.**

Наблюдава се спорадично и се счита, че се дължи на дефект в развитието на тимуса – клетките му са с дефицит на рецептори за IL-2.

Клиничната картина включва рецидивиращи и тежки вирусни, фунгиални, пневмоцистни и бактериални инфекции.

Лабораторните изследвания долавят тежко потискане на хуморалния и клетъчен ИО.

## Хипер Ig E синдром.

Нарича се още синдром на Job (Йов, библейски образ) – освен комбиниран ИД, се установява и дефект в химиотаксиса на неутрофилите. Описан е за първи път през 1966г. (при червенокоси момичета със светла кожа, страдащи от студени стафилококови абсцеси. Освен стафилококи като патогенни микроогназми се доказват H. Influenzae, Streptococcus pn., Candida.

Патогенезата се обяснява с дефект в броя и функциите на  $T_s$  водещо до увеличение в образуването на **специфични антистафилококови Ig E**. Те се фиксират с Fc фрагмента си към мастоцитите и при контакт със *S. aureus* се получава освобождаване на хистамин и други медиатори на анафилаксията, които потискат химиотаксиса на Neu.

Клинично се характеризира освен с развитието на студени абсцеси, засягащи кожата и ДС и с развитието на хронична екзема. Засегнатите често са с груби черти на лицето и скелетни аномалии: *osteogenesis imperfecta* и *craniosynostosis*.



# НАРУШЕНИЯ ВЪВ ФАГОЦИТОЗАТА НА ЛЕВКОЦИТИТЕ И В КОМПЛЕМЕНТНАТА СИСТЕМА.

**Първични нарушения във фагоцитозата**

Разделят се на две групи:

1. Дефекти в микробицидната активност.
2. Дефекти в химиотаксиса.

От заболяванията с дефект в микробицидната активност най-добре описана е хроничната грануломатозна болест (ХГБ). В 60% от случаите се унаследява с Х-хромозомата, в 30% автозомно-рецесивно, в 10% – спорадични случаи.

Патогенетично се касае за функционален дефект, свързан с ензимен дефицит водещ до нарушения в оксидативния метаболизъм на неутрофилите. Болните страдат от бактериални и микотични инфекции.

Лабораторните изследвания доказват нарушение в микробицидната функция на Neu – NBT тест (нормално по време на фагоцитозата на латекс неутрофилите редуцират жълтия Nitro-Blue Tetrazolium в тъмносин формазан).

# Синдром на Chediak-Higashi

Дефицитите на Гл6Р дехидрогеназа и миелопероксидаза са също заболявания, при които е нарушена микробицидната функция на Leuc.

Заболяванията при които е нарушен химиотаксиса на Neut са най-често свързани с дефицит на Адхезионни молекули.

# Вродени дефицити на системата на комплемента (Co)

Дефицитите на Co най-често се унаследяват автозомно-рецесивно и диагностицирането им включва изследване на:

1. Хемолитична Co активност (CH 50).
2. Количествено определяне на някои от компонентите на Co
3. Функционално изследване на компонентите на Co.

Най-често се установява дефицит на C 3, по-рядко на някой от другите компоненти на Co. Освен от бактериални инфекции, болните страдат и от автоимунни и имунокомплексни заболявания (поради нарушената елиминация на образуваните имунни комплекси от организма).