

Клеточный, гуморальный иммунитет и их роль в защите от инфекций

Лекция 11

Иммунитет и инфекции



- ВОЗ ставит инфекционные заболевания на одно из ведущих мест среди главных причин смертности (после ИБС, инсульта и др.)
- По данным ВОЗ ежегодно умирает в мире около 51 млн человек, а треть среди них – от инфекционных заболеваний
- Инфекционные заболевания остаются актуальной проблемой не только для развивающихся, но и для благополучных стран
- В РФ ежегодно регистрируют около 35 млн случаев инфекционных болезней.

При попадании в организм антигена возможны три следствия:

- 1. Выработка иммунитета.
- 2. Возникновение иммунологической толерантности.
- 3. Развитие гиперчувствительности.

**Выработка иммунитета –
формирование невосприимчивости
организма не только к микробам, но и другим
патогенным агентам: гельминтам, веществам
животного и растительного происхождения,
обладающим антигенными свойствами.**

Основные факторы иммунитета, обеспечивающие защиту от латентных вирусных и бактериальных инфекций

Врожденный иммунитет

1. Система интерферонов
2. Система комплемента
3. Натуральные киллеры
4. Система фагоцитоза

Специфический иммунитет

1. Антиген-презентирующий
Фагоцитоз
2. Т-лимфоциты
3. Нейтрализующие IgG

МАКРОФАГ (активированный)



Локальные эффекты цитокинов

- | | | | | |
|---|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Активация сосудистого эндотелия• Увеличение сосудистой проницаем.• Увеличение дренажа л/у | <ul style="list-style-type: none">• Активация сосудистого эндотелия• Активация лимфоцитов• Локальное разрушение тканей | <ul style="list-style-type: none">• Активация лимфоцитов• Активация синтеза антител | <ul style="list-style-type: none">• Фактор хемотаксиса лейкоцитов• усиление активности эффекторов | <ul style="list-style-type: none">• активация NK• CD4 ⇒ Th1 |
|---|--|--|--|--|

Системные эффекты цитокинов

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• Метаболический шок | <ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• Продукция IL-6 | <ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• индукция синтеза протеинов ОФ |
|--|--|---|

Локализация возбудителя

Интрацеллюлярные		Экстрацеллюлярные	
Цитоплазматические	Везикулярные	Интерстициональное пространство, кровь, лимфа	Эпителиальная поверхность
Вирусы Хламидии Риккетсии Листерии Протозойные	Микобактерии Сальмонеллы Лейшмании Листерии Трипаносомы Легионелла Криптококки Гистоплазмы Иерсиния пестис	Вирусы Бактерии Протозойные Грибы Гельминты	Гонококки Гельминты Микоплазмы Пневмококки Холерный вибрион <i>E.coli</i> <i>Candida alb.</i> <i>Helicobacter pylori</i>

Протективный ответ на первичную инфекцию

СД 8 Т-клетки	Т-клеточный иммунитет	Антитела	Антитела (особенно IgA)
НК-клетки	Активированные макрофаги	Комплемент Фагоцитоз	
АЗКЦ (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность)			

Основные характеристики	Фазы иммунного ответа		
	Немедленная (0-4 часа)	Ранняя (4-96 часов)	Поздняя (позже 96 часов)
	<p>Неспецифическая врожденная</p> <ul style="list-style-type: none"> - Нет иммунологической памяти - Нет специфических Т-клеток 	<p>Неспецифическая и специфическая (индуцированная)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Нет иммунологической памяти - Нет специфических Т-клеток 	<p>Специфическая (индуцированная)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Индуцированная - Есть иммунологическая память - Специфические Т-клетки
Барьерные функции	<ul style="list-style-type: none"> - Кожа - Эпителий 	<ul style="list-style-type: none"> - Локальное воспаление - TNF-α 	<ul style="list-style-type: none"> - IgA-антитела - IgE-антитела на тучных клетках
Ответ на экстрацеллюлярные патогены	<ul style="list-style-type: none"> - Фагоцитоз - Альтернативный путь активации комплемента 	<ul style="list-style-type: none"> - Активация комплемента 	<ul style="list-style-type: none"> - IgG-антитела - IgM-антитела - Классический путь активации комплемента
Ответ на интрацеллюлярные патогены	<ul style="list-style-type: none"> - Макрофаги 	<ul style="list-style-type: none"> - Активация макрофагов - IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12 	<ul style="list-style-type: none"> - Т-клеточная активация макрофагов с помощью IFN-γ
Ответ на вирусинфицированные клетки	<ul style="list-style-type: none"> - NK-лимфоциты 	<ul style="list-style-type: none"> - IFN-γ, INF-β - NK-активированные клетки - IL-12 	<ul style="list-style-type: none"> - CD8T-клетки - IFN-γ

Фазы иммунного ответа

- в первые 0-4 часа после попадания возбудителя активируются механизмы врожденного иммунитета. Инфекционные агенты распознаются неспецифическими эффекторами (предсуществующими) и происходит удаление части инфекционного агента;
- спустя 4-96 часов развивается ранний индуцированный ответ адаптивного иммунитета, который сопровождается рекрутированием эффекторных клеток, наступлением стадии распознавания антигена и активации эффекторных клеток, что также приводит к удалению возбудителя;
- позже 96 часов имеет место поздний адаптивный ответ на инфекцию, который проявляется в транспортировке антигена к лимфоидным органам, распознавании антигена Т- и В-клетками и дифференцировке их в эффекторные клетки, способные к удалению возбудителя.

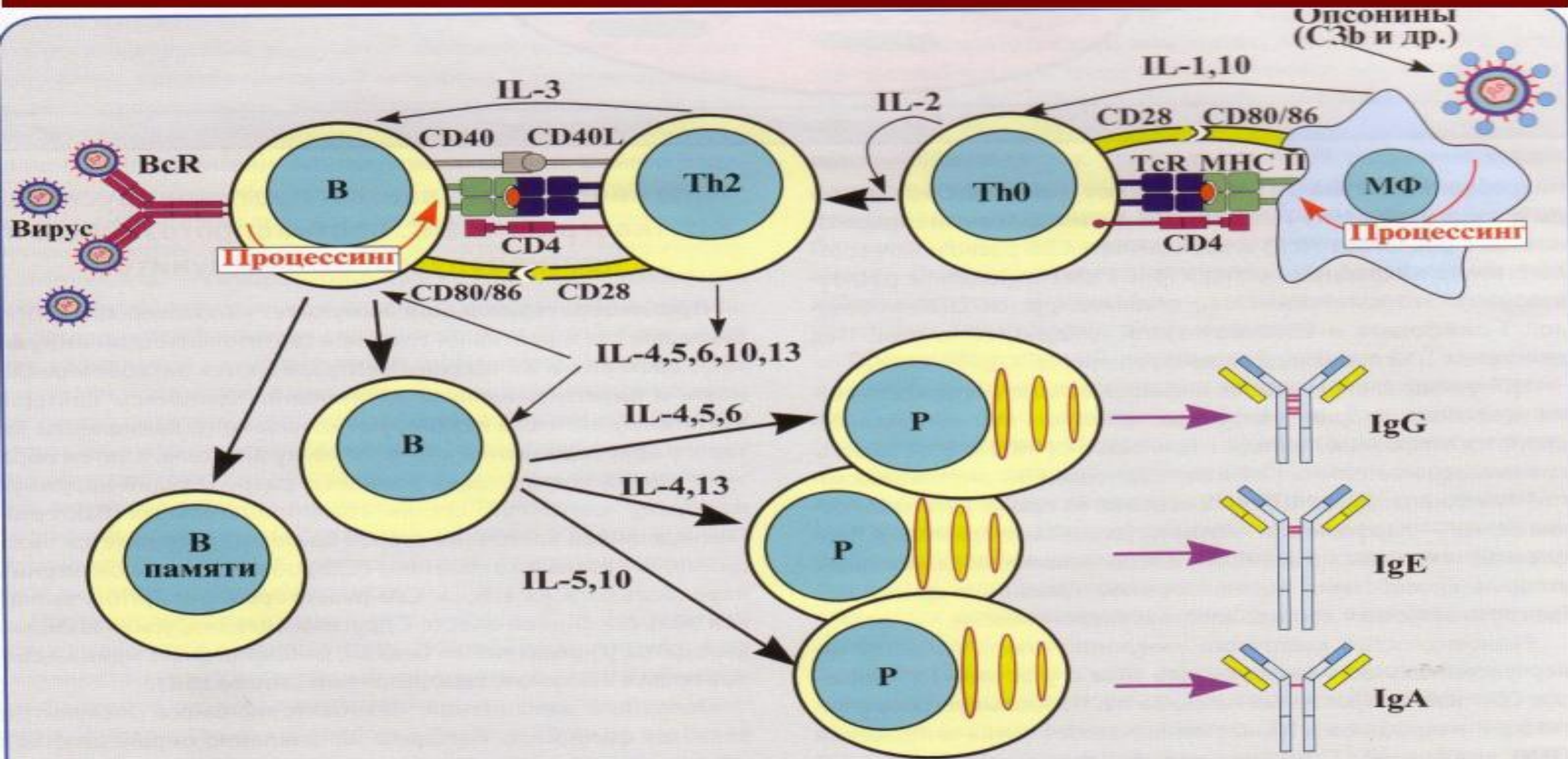
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Характеристика	Клеточно-опосредованный иммунитет		Гуморальный иммунитет
Типичные возбудители	Вирусы	Микобактерии, лейшмании	Гноеродные кокки, клостридии
Локализация	Цитозоль АПК	Вакуоли в АПК	Внеклеточная жидкость
Типы АПК	ДК, инфицированные клетки	ДК, инфицированные макрофаги	АГ-специфические В-клетки
Эффекторные Т-лимфоциты	CTL, CD8(+)	Th1 CD4(+)	Th1\Th2 CD4(+)
Результат распознавания АГ и активации Т-лимфоцита	Уничтожение инфицированной клетки	Активация инфицированных Мф с повышением их биоцидности	Активация АГ-специфических В-клеток к продукции АГ

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- Активация В-лимфоцитов (B2 CD5-) и их дифференцировка в антителообразующие (АОК) плазматические клетки:
- Иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BCR) распознает антиген и клетка его поглощает
- В-клетка представляет образовавшийся комплекс Тх-2 через TCR и CD4
- Активация покоящихся В-лимфоцитов, их пролиферация с участием цитокинов Тх-2
- Популяция (B1 CD5+) находится в лимфоидных образованиях слизистых, кожи и синтезирует преимущественно IgM, участвуя в антибактериальном иммунитете

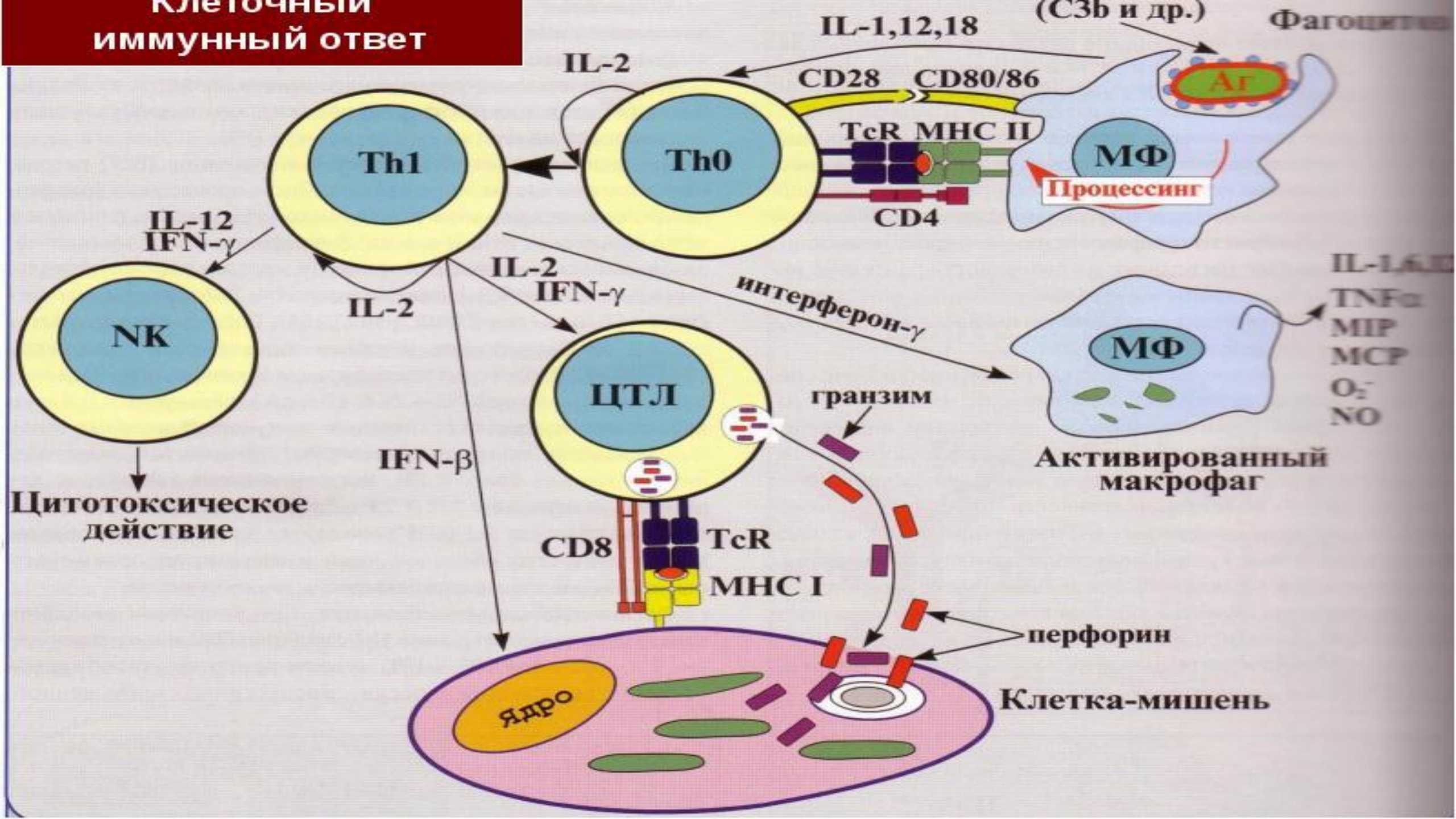
Схема гуморального иммунного ответа



Клеточный иммунный ответ

- Участвуют популяции Тх-1 CD4+ и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+)
- Антигенпредставляющие клетки, обычно дендритные, после процессинга поглощенного АГ представляют ЦТЛ микробные пептиды в комплексе с МНС1
- ЦТЛ через TCR и CD8 распознают микробный пептид и МНС1 (двойное распознавание)
- Под действием ИЛ-2 происходит пролиферация ЦТЛ, их активация и уничтожение микробного агента путем выброса из гранул цитотоксических белков (сериновых протеаз) и конечного апоптоза клеток с нарушенной мембраной

Клеточный иммунный ответ

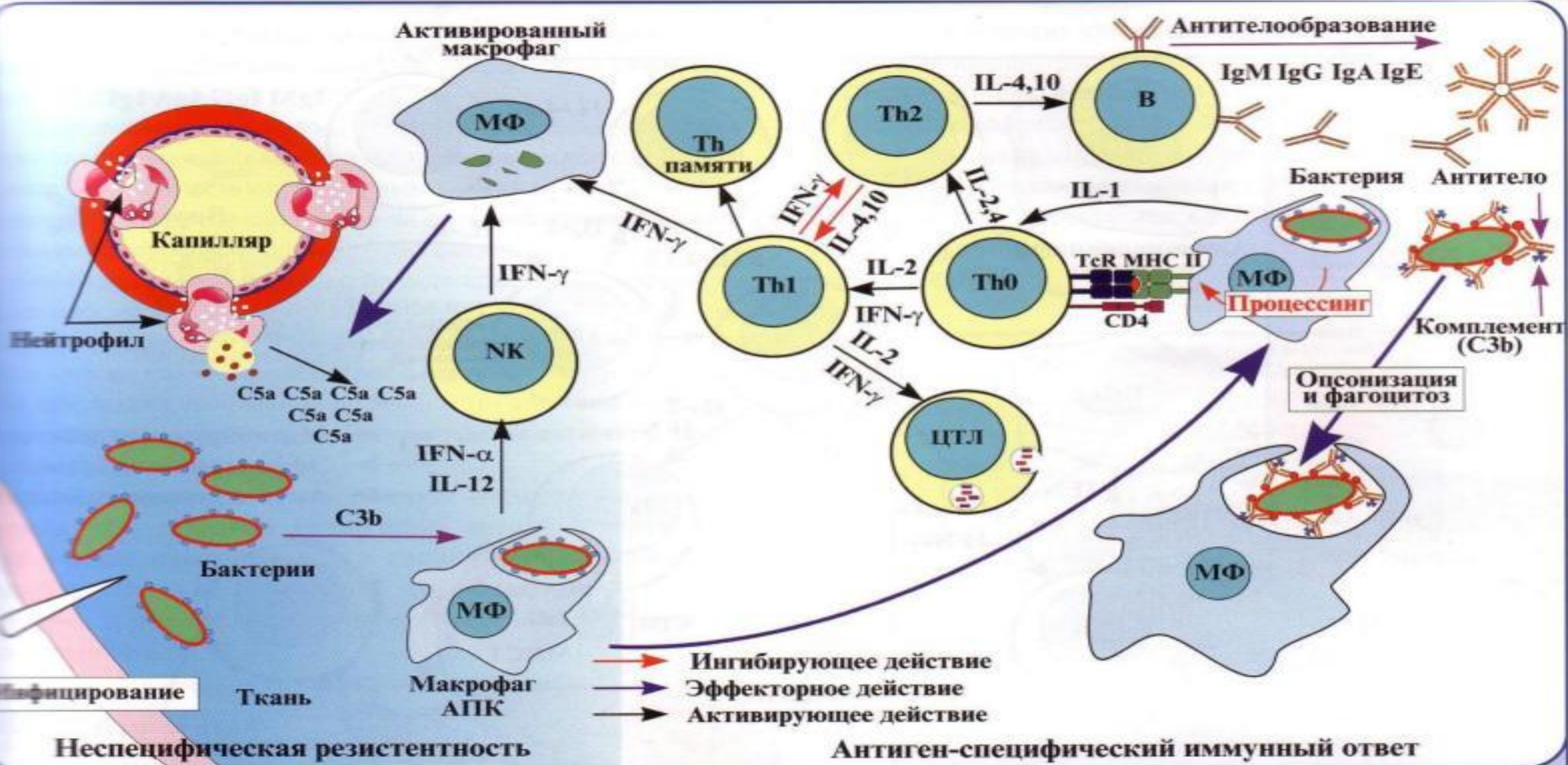




Противобактериальный иммунитет

- Направлен против бактерий и их токсинов
- Бактерии и токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами
- Комплексы АГ-АТ активируют комплемент, мембранатакающий комплекс которого разрушает наружную мембрану грамотрицательных бактерий
- Пептидогликан клеточной стенки бактерий разрушается лизоцимом
- Антитела и комплемент (СЗв) обволакивают бактерии для дальнейшего иммунного фагоцитоза
- Основной механизм противобактериального иммунитета – фагоцитоз
- Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторным IgA, который препятствует адгезии бактерий на эпителиоцитах

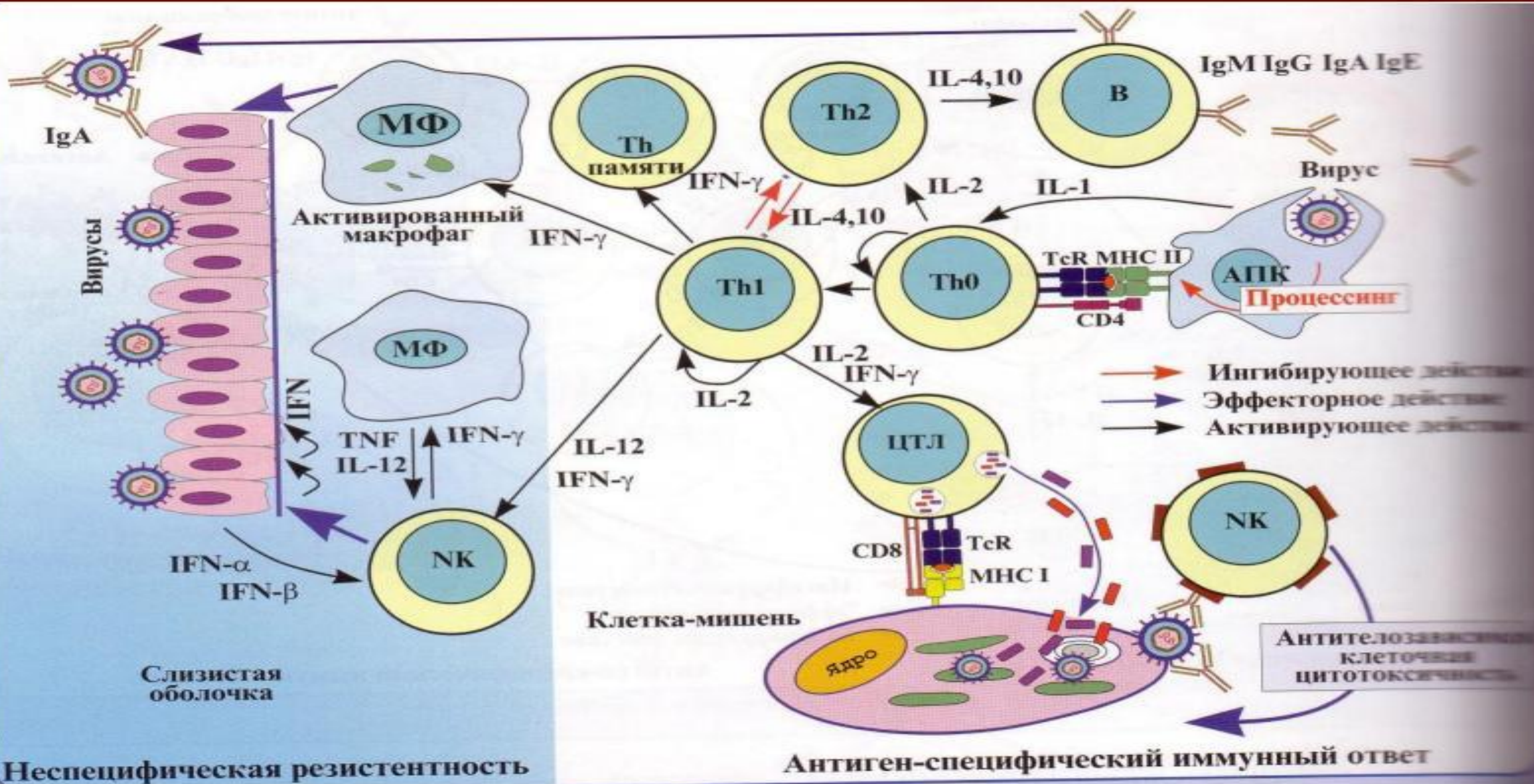
Антибактериальный иммунный ответ



Противовирусный иммунитет

- Основой является клеточный иммунитет
- Клетки-мишени (инфицированные вирусом) уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также NK-клетками и фагоцитами
- Противовирусные антитела способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы, после чего они поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. («выделительный иммунитет»)
- Интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливая в клетках экспрессию антигенов МНС
- Противовирусная защита слизистых обусловлена секреторным IgA, препятствующим адгезии вирусов к эпителиоцитам

Противовирусный иммунный ответ



Противогрибковый иммунитет

- Антитела (IgM, IgG) при микозах выявляются в низких титрах
- Основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет
- В тканях происходит фагоцитоз, развивается гранулематозная реакция, иногда – тромбоз кровеносных сосудов
- Микрозы, особенно, оппортунистические, часто развиваются после длительной антибиотикотерапии и при ИДС
- Микозы сопровождаются развитием ГЗТ
- После респираторной сенсibilизации фрагментами условно-патогенных грибов родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Fusarium* и др. возможно развитие аллергических заболеваний

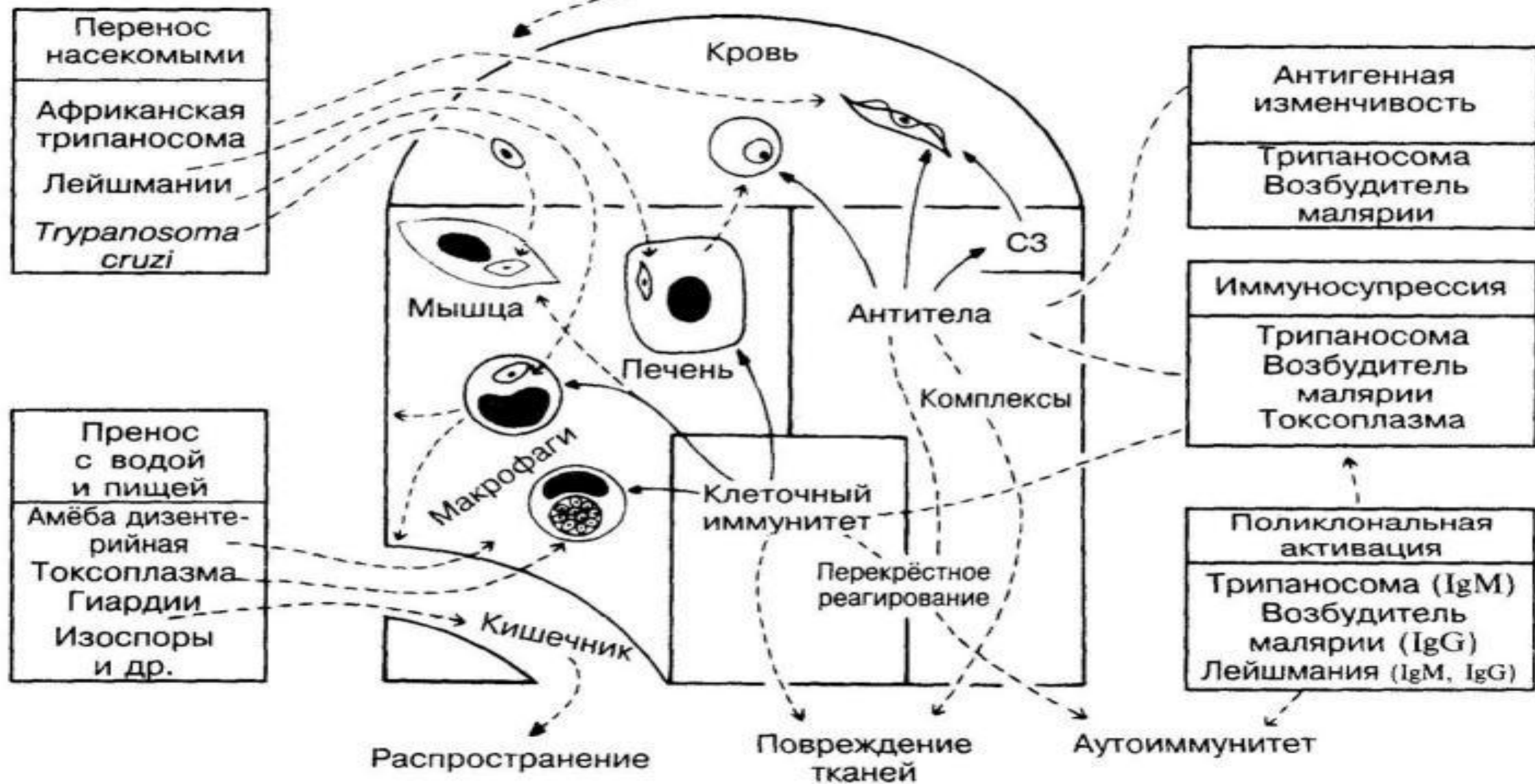
Для детей с микобактериальными инфекциями характерна:

-  **Пониженная способность отвечать продукцией ИЛ-12 при стимуляции интерфероном- γ .**
-  **Значительное снижение CD3CD4 Th1-клеток и продукция IFN- γ .**

Противопротозойный иммунитет

- Антитела (IgM, IgG) против простейших действуют на внеклеточные формы паразитов.
- Часто иммунитет является стадиоспецифическим (против различных форм и стадий развития паразита проявляются соответствующие антитела)
- Такие паразиты (малярийный плазмодий) как бы «ускользает» от ранее образовавшихся антител
- Фагоцитоз часто незавершенный (при лейшманиозах)
- Выявление ГЗТ используют при диагностике токсоплазмоза, лейшманиоза и др. протозойных инфекций

Проникновение/распространение
через укус



Иммунитет при гельминтозах

- Отличается слабой напряженностью и низкой специфичностью. Иммунологические показатели повышаются преимущественно в личиночную стадию развития паразита.
- Участвуют IgG, IgM, IgE (в основном) и в меньшей степени IgA. Особенно повышается уровень IgE. Действие антител опосредовано через опсонизацию фагоцитов и активацию комплемента.
- Определяющее значение в механизме специфической защиты организма от гельминтов играет антителоопосредованная и комплемент-зависимая цитотоксичность.
- Ферменты активированных клеток, супероксидный радикал и фосфолипаза В разрушают паразита, а гистаминаза и фосфолипаза D нейтрализуют амины тучных клеток, подавляя развитие аллергических реакций.
- несмотря на развитие иммунных реакций, гельминт способен длительное время сохраняться в организме вследствие наличия антигенов, общих с антигенами хозяина и сильными иммуносупрессивными свойствами гельминта (хронизации инвазии, риск возникновения других инфекций и онкологических заболеваний)

Противоопухолевый иммунитет

- Основан на Тх-1-зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем ЦТЛ, макрофаги и НК-клетки.
- Роль гуморального иммунитета невелика, так как антитела маскируют рецепторы опухолевых клеток от ЦТЛ
- Опухолевый антиген распознается АПК (дендритные клетки, макрофаги) и непосредственно или через Тх-1 представляется ЦТЛ, разрушающим опухолевую клетку-мишень
- Неспецифические факторы, повреждающие опухолевые клетки : НК-клетки, система моноцито-макрофагов (усиливающаяся при действии ИЛ-2, ИФН – ЛАК-клетки), цитокины (ИФН, ФНО, ИЛ-2).

Адаптивный иммунный ответ к инфекционным агентам может сопровождаться:

- образованием иммунных комплексов,**
- синтезом перекрестно-реагирующих антител, которые связываются с хозяйскими тканями,**
- индукцией Т-клеток, разрушающих инфицированную клетку человека.**

Это все приводит как к удалению возбудителя, так и к разрушению клеток хозяина:

Примеры инфекционных агентов**Примеры патологии****Образование иммунных комплексов****Вирус гепатита В****Поражения почек, сосудов*****Streptococcus pyogenes*****Гломерулонефриты*****Treponema pallidum*****Поражения почек при вторичном сифилисе****Большинство острых инфекций****Транзиторные поражения почек****Появление перекрестно-реагирующих антител к тканям хозяина*****Streptococcus pyogenes*****Ревматизм*****Mycoplasma pneumoniae*****Анемии****Активация клеточно-опосредованного иммунитета*****Mycobacterium tuberculosis*****Туберкулез*****Mycobacterium leprae*****Лепра****Вирус лимфоцитарного хореоменингита****Асептический менингит*****HIV*****СПИД**

Серологическое тестирование стадий инфекционного заболевания

Стадия	Диагностический титр АТ	Динамика
Острая	IgM – очень высокий IgG – очень высокий IgA – высокий	Быстрое угасание ИО: IgM , IgG, IgA 
Хроническая	Высокие титры специфических IgG, IgA	Титры не меняются длительное время
Реактивация инфекции	Очень высокие титры специфических IgM , IgG, IgA	Возможно достаточно быстрое угасание ИО
Бессимптомное течение	Повышенные титры IgA	Сохраняются длительное время
Состояние постинфекции	Повышенные и высокие титры IgG	Сохраняются длительное время, медленно снижаются

2-3-х кратное снижение специфических IgG, IgA в процессе лечения – эффективность терапии!!



Иммунодиагностика инфекций новорожденных



Диагностические критерии различных вариантов латентных инфекций и уровень опасности инфицирования плода

Форма инфекции	Наличие Аг в сыворотке (ПЦР)	Наличие Аг в тканях (ПЦР)	Специфические IgM, IgG, IgA	Опасность инфицирования плода
Латентная	—	Внутриклеточно	Диагностический титр IgG	нет
Персистирующая	—	Внутриклеточно	Диагностический титр IgG	В 2% случаев
Острая первичная	+	Внутри- и внеклеточно	Диагностический титр IgM с нарастанием IgG	В 50% случаев и более
Реактивированная	+	Внутри- и внеклеточно	Диагностический титр IgG, Часто и IgM	В 8% случаев

Диагностический диапазон титров антител Ig G, Ig A, IgM (хламидиоз)

Стадия заболевания	Диапазон титров IgG	Диапазон титров IgA	Диапазон титров Ig M
Первичная/острая. Определяются Ig M	> 100-6400	> 50-1600	> 50-3200
Хроническая. Определяются Ig A	> 100-1600	<50	>50-200
Реактивация/ Реинфекция. Определяются Ig G, Ig A	>100-51200	>50-400	<50
Состояние после реконвалесценции. Определяется Ig G	> 100-400	<50	<50

ЦМВИ

IgG-, IgM-

- Пациент серонегативен, инфицирования нет
- Начальная стадия первичной инфекции до появления иммунного ответа
- Возможна сильная иммуносупрессия. При наличии клинических проявлений необходимо подтверждение ЦМВИ выявлением вируса или его ДНК.

IgG-, IgM+

Начальная стадия первичной инфекции. Повторное определение IgG и IgM через 1-2 недели.

IgG+, IgM-

Латентная инфекция (возможна хроническая вялотекущая инфекция)

IgG+, IgM+

- Развитие недавнего первичного инфицирования
- Реактивация латентной инфекции или реинфекция

Для того, чтобы установить точный момент инфицирования и разграничивать первичную, реинфекцию или реактивацию инфекции, был предложен тест на определение авидности IgG-АТ (1988)

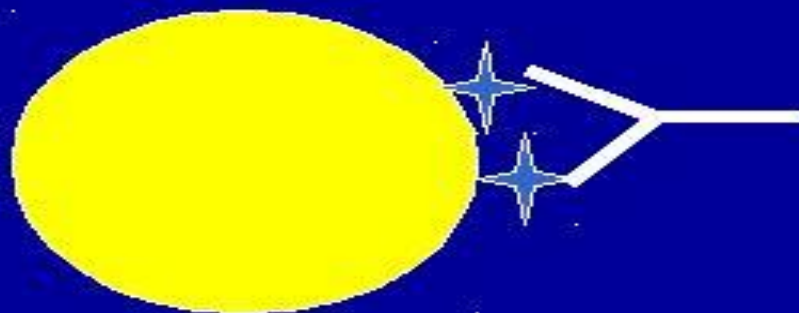
Афинность АТ

Степень специфического сродства активного центра АТ и АГ-детерминанты

Авидность АТ

«Функциональная афинность» - прочность связи между АГ и АТ

Величина авидности зависит от афинности



- После первого контакта с АГ – афинность слабая, и затем она возрастает в течение последующих недель или месяцев (от 1 до 7)
- В конце первого месяца после инфицирования афинность IgG возрастает и высокоафинные антитела остаются в организме длительное время. За счет них развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного контакта с АГ

Увеличение афинности антител



- Низкие дозы Аг приводят к быстрому возрастанию авидности, а высокие – к более медленному
- Т.о. низкоавидные антитела образуются в течение первой стадии инфекции, когда содержание антигенов обычно высокое
- С возрастом эффективность селекции антител падает – неэффективность вакцинации и меньшая устойчивость к инфекциям