Курсовая работа

**Состояние иммунной системы человека в норме и патологии**

**Введение**

иммунный вирусный гепатит

Идеология лабораторного анализа в медицине основана на понимании любого заболевания как реакции целого организма. Патологическое изменение функции какого-либо органа, ткани, группы клеток вызывает отклонение от нормальных показателей в работе других органов, тканей, систем. Наряду с неспецифическим, т.е. свойственным для многих видов патологии проявлением таких сдвигов, в большинстве случаев наблюдаются особые, характерные лишь для данного заболевания изменения внутренней среды организма. При инфекционных заболеваниях - это, прежде всего, появление во внутренней среде организма возбудителя или его продуктов (токсины, антигены и т.д.) и иммунный ответ на возбудителя [1].

В связи с этим иммунодиагностика инфекционных заболеваний может быть разделена на две части. Во-первых, это определение изменения функциональной активности различных компонентов иммунной системы, характерных для здорового организма: изменение количества лимфоцитов различных популяций, их соотношения, активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов, концентрации иммуноглобулинов и т.п. Во-вторых, это специфическое распознавание маркеров возбудителя и реагирующих с ним комплементарных структур (прежде всего антител) на основе их взаимодействия с микробными антигенами [1].

*Цель работы*: изучение показателей клеточного и гуморального иммунитете у больных хроническими вирусными гепатитами.

*Практическое значение:* собранный теоретический и фактический материал имеет определённый научный и практический интерес, т.к. позволяет определить изменение основных показателей иммунитета при инфекционных заболеваниях. Может использоваться для планирования дальнейших исследований, в процессе обучения в специальных учреждениях медицинского и биологического профиля.

**1.****Обзор литературы**

**.1 Состояние иммунной системы человека в норме**

Иммунная система (происходит от латинского слова immunis, что означает «освобождать») - это целая система механизмов (состав многих органов и клеток) нашего организма, которая неустанно работает над его защитой от заболеваний, от вредный воздействий извне, контролирует и сохраняет основные функции тканей и органов. Иммунная система распознает и уничтожает патогенны, чужеродные, опухолевые раковые клетки, нейтрализуют токсины, свободные радикалы, уничтожает болезнетворные микробы, инфекции и вирусы [4].

Иммунная защита организма присуща всем без исключения живым организмам, и развивалась она вместе с ними. Структура и функции иммунной системы направлены на то, чтобы вовремя определять и ликвидировать любые угрозы нашему здоровью.

Основные функции иммунной системы - это контроль над внутренним состоянием многоклеточных структур, также полная защита от чужеродного вторжения [4].

Существует два вида иммунной защиты организма - врожденная и приобретенная. Врожденная иммунная система самая древняя и высокоразвитая, ведь она «росла» вместе с человеком, и получала информацию о вредителях вместе с эволюцией человека. Так, например, организм сам вполне может справиться со многими инфекционными заболеваниями, например, насморком или легкой простудой. Наша кожа, моча, кашель, при котором отходит мокрота, нарушение гормонального баланса - это самые первые звенья, которые начинают работать для уничтожения и выведения вредителей из организма. Также такими «перворабочими» являются рвота, чихание, диарея и повышение температуры тела. Именно так иммунная система пытается справиться с чужаками на самых первый этапах борьбы. Если на этой стадии ИС не удалось добиться нужного результата, то включаются более глубокие резервы. При этом, наш организм сам вырабатывает необходимые для защиты антитела [1].

Приобретенный иммунитет мы получаем в процессе нашей жизни. Это прививки, а также перенесенные заболевания в детстве и во взрослой жизни. Всем известно о ветрянке или ветряной оспе. Многие помнят себя разукрашенными «под леопард» зеленого или розово-бордового цвета. Неприятные ощущения - зуд и ужасная слабость, головная боль и высокая температура. Именно температура и позволяет нам пережить такого рода заболевание. Иммунная система человека начинает усиленно вырабатывать антитела, способные справляться с возбудителями болезни. Правда, за такое усердие мы расплачиваемся высокой температурой и прочими дискомфортными ощущениями. Однако сбивать температуру (если, конечно, она не «зашкаливает») нежелательно, ведь тогда организм решит, что все хорошо, и подаст сигнал ИС перестать работать в полную силу. Существует большая вероятность, что переболев один раз и вытерпев все сопровождающие симптомы, мы больше не будем переживать такой недуг вновь. Происходит это именно потому, что иммунная система организма человека «ставит» метки на возбудителей этого заболевания. И теперь, заметив их присутствие в организме, сразу же будет бросаться в атаку, уничтожая их, и выводя продукты распада из организма. Как правило, человек даже и не замечает такую борьбу в организме [1].

Кроме того, иммунная система организма человека старается защищать и от собственных клеток-вредителей. Пытаясь ликвидировать такую угрозу изнутри, иммунная система с помощью различных средств сообщает нам, что есть причины для беспокойства. И, чем быстрее мы отреагируем на такие раздражители, тем легче нам будет бороться с заболеванием [1].

Собственно, иммунная система человека - это самодостаточный комплекс органов, позволяющий нам относительно легко переживать различные заболевания. Эти органы иммунной системы мы словно и не замечаем, но они играют важную роль в организме человека [2].

Иммунная система представляет собой сложно организованную совокупность некоторых органов и тканей. Именно иммунная система обладает способностью различать «свое» и «чужое». И именно она отвечает за реакции организма, направленные на устранение чужеродных элементов. Основу иммунной системы составляют лимфоидные клетки, образующие лимфоидную ткань, которая принимает участие в образовании лимфоидных органов [2].

Миндалины (скопление лимфоидной ткани в области зева) представляют собой форпост иммунной системы. Они первыми улавливают различных возбудителей болезней, тем самым защищая организм от инфекционных заболеваний [3].

Тимус (вилочковая железа) играет решающую роль в процессе развития иммунитета (в иммуногенезе). Он располагается в загрудинной области и представляет собой две сросшиеся асимметричные доли. В тимусе происходит созревание Т-клеток до Т-лимфоцитов - основных клеток, принимающих участие в иммунных реакциях. Тимус в течение жизни меняет свои размеры: увеличивается до наступления половой зрелости, после чего сокращается и атрофируется. Следовательно, иммунитет ослабевает [3].

Лимфатические узлы являются частью лимфатической системы и служат своеобразным фильтром для антигенов, т.е. любых чужеродных или потенциально опасных веществ, переносимых лимфой. Скопление лимфатических узлов отмечается, например, в паховой области, подмышечных впадинах, за ушной раковиной. Лимфатические узлы - периферические органы иммунной системы [3].

Селезенка располагается в левой части брюшной полости ниже и позади желудка. Она играет роль фильтра для крови: удаляет из кровотока утратившие функциональную активность эритроциты и лейкоциты, а также образует новые лимфоциты в ответ на попавшие из кровотока антигены [3].

Лимфоидные бляшки представляют собой овальные узелковые скопления лимфоидной ткани, располагающиеся в толще слизистой оболочки и подслизистой основе тонкой кишки. Они обеспечивают защиту пищеварительного тракта от возбудителей болезней [3].

Костный мозг является, наряду с тимусом, центральным органом иммунной системы и представляет собой ткань, расположенную в костномозговых полостях. В красном мозге трубчатых костей возникают и развиваются белые кровяные тельца, или лейкоциты [3].

В структуре системы иммунной защиты выделяют местный иммунитет. В отличие от общего иммунитета местный формируется в пределах кожных покровов и слизистых, имеющих достаточно обширную область контакта с внешней средой и являющихся наиболее уязвимыми для проникновения различных внешних антигенов [6].

Иммунитет кожи. Кожа выполняет пограничную функцию. Как фактор механической защиты, она предохраняет организм от внешних воздействий и в случае повреждения сама способна его ликвидировать, восстановив свою целостность. Кожный покров имеет также физико-химическую защиту в виде потовых и сальных желез, продукты которых обладают бактерицидностью. Кроме того, кожа наделена эффективной системой местного иммунного реагирования [3].

Иммунитет слизистых. Местный иммунитет слизистых обеспечивает иммунную защиту желудочно-кишечного и респираторного тракта, а также мочеполовой системы. Слизистые отличаются развитой лим-фоидной тканью и высокой насыщенностью иммунокомпетентными клетками. Иммунная система ротовой полости удачно сочетает как факторы неспецифической резистентности, так и специфические иммунные факторы, обеспечивающие эффективную защиту полости рта от различных болезнетворных микробов. Неспецифические факторы резистентности ротовой полости представлены в основном барьерными свойствами клеток слизистой оболочки и антимикробной функцией слюны. Слюна представляет собой не только мощный физико-химический барьер, трудно преодолимый болезнетворными микробами, но также обладает выраженными бактерицидными свойствами.

Совокупность всех перечисленных выше органов формирует в организме иммунитет. Сбой в любой структуре иммунной системы приводит к ее нарушению, а следовательно, и к снижению иммунитета [3].

**1.2 Состояние иммунной системы человека при патологиях**

Различают четыре основных типа патологических состояний иммунной системы:

реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде иммунного повреждения тканей;

аутоиммунные болезни, развивающиеся в результате иммунных реакций против собственного организма;

синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врождённого или приобретённого дефекта иммунного ответа;

амилоидоз [22].

По сути, иммунная система вырабатывает больше или меньше антител, чем необходимо для уничтожения врагов организма. Патология иммунной системы первого и второго типов является причиной аутоиммунных заболеваний (аллергии), а третьего и четвертого (иммунодефицитом) - причиной инфекционных болезней (простуды, грипп, СПИД) [21].

Фактически, иммунная система не всегда в состоянии справиться с бактериями и вирусами, которые могут многие годы жить в организме, ничем себя не проявляя. Это очень опасно, ведь не встречая сопротивления ИС, они начинают активно размножаться и вмешиваться во все сферы деятельности организма. Если такой период длится достаточно долго, то это может приводить к отказу какого-либо из механизмов в работе иммунной системы. Данное состояние называют иммунодефицитом [21].

Иногда иммунная система решает, что собственные антигены являются врагами организма и начинает их активно уничтожать. Бывает, что на такие полезные факторы, как солнечный загар, ИС начинает активно реагировать - на коже появляется сыпь, поднимается температура, и человеку приходится все жизнь проводить в тени. Многие такие действия ИС называют «ошибки узнавания». Это тоже является патологией ИС [21].

Иммунное повреждение тканей (реакции гиперчувствителъности) (по R.S. Cotran, V. Kumar, T. Collins, 1998). Контакт организма с антигеном приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к появлению реакций, повреждающих ткани. Экзогенные антигены содержатся в пыли, пыльце растений, еде, лекарствах, микробах, химических веществах, во многих препаратах крови, используемых в клинической практике. Иммунные ответы на такие антигены возникают как в форме тривиального дискомфорта (кожный зуд), так и тяжелых заболеваний (бронхиальная астма). Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием антигена с антите­лом или клеточными иммунными механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и эндогенными антигенами [22].

Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных антигенов (аутоиммунные болезни). В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Безвредные антитела образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении ее остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости [22].

Существует семейная предрасположенность к некоторым аутоиммунным заболеваниям человека, таким как системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунный тиреоидит. Имеется так же связь некоторых аутоиммунных заболеваний с HLA. особенно с молекулами II класса ГКГС. Различные микробы, микоплазмы и вирусы могут быть вовлечены в развитие аутоиммунитета. Дисбаланс функций Т-супрессоров и Т-хелперов, появление секвестрированного антигена, генетические факторы иммунитета, синдромы иммунного дефицита, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) - также являются причиной аутоиммуннитета [22].

Амилоид представляет собой белок, который откладывается между клетками в различных тканях и органах. Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, основным признаком которой является отложение похожих веществ белкового строения [22].

Если раньше исследователей интересовала в основном защитная роль иммунитета, то в настоящее время не менее важное внимание уделяется недостаточности и осложнениям самой иммунной системы. Дальнейшее развитие иммунологии все яснее подтверждает, что иммунологические реакции не только охраняют организм, но могут сильно повредить его. Сегодня все большее внимание специалистов привлекает иммунопатология, в основе которой лежит иммунологический конфликт [21].

Создание разнообразных вакцин, сывороток, антибиотиков и других препаратов привело к уничтожению многих инфекций, но в то же время нередко предъявляет к иммунной системе требования, зачастую для нее непосильные.

Дефекты иммунной системы делают организм беззащитным протиз микробов и других патогенных факторов. При недостаточности иммунной системы даже сапрофиты могут вызывать тяжелые заболевания. В подобных случаях антибиотики и другие лечебные средства, даже если немного и помогают организму, не излечивают его окончательно [21].

Для патологических аутоиммунных реакций характерно появление в организме так называемых агрессивных антител (сенсибилизированных лимфоцитов). Другая группа аутоиммунных процессов индуцируется чужеродными субстратами, имеющими антигенное сходство с тканями хозяина. Такими свойствами обладают многие бактериальные и вирусные антигены. Иммунный ответ на чужеродные антигены нередко приводит к снятию толерантности к собственным антигенам и развитию иммунопатологического процесса [21].

Установлено, что нередко в организме возникает так называемый феномен «ошибки узнавания», заключающийся в том, что иммунная система при этом на индифферентные и нередко даже на полезные факторы реагирует как на вредные, мобилизуя против них свои защитные функции.

Например, солнечные лучи в принципе полезный фактор. Подвергая свой организм загару, мы усиливаем его защитные механизмы. Однако у некоторых людей даже при неинтенсивном воздействии солнечных лучей появляются сыпь на коже, головокружение, а иногда и более серьезные осложнения. Такие люди обычно стараются в буквальном смысле слова быть в тени. На одном из островов возле побережья Бразилии недавно обнаружено, что у большинства его жителей резко повышена чувствительность к солнечным лучам, под влиянием которых у них на коже появляются глубокие морщины, резко нарушаются обменные процессы. 20-35-летние люди выглядят как 60-летние. Они вынуждены работать по ночам, а отдыхать днем. В настоящее время это загадочное явление изучается главным образом на основании показателей иммунной системы организма туземцев [29].

Иммунная система ошибочно может подвергать нападению и корни волос, считая их чужеродными или вредными для организма. Повреждение корней волос вследствие такой ошибочной атаки считается одной из причин преждевременного облысения [22].

Иммунологическая память, которая на долгие годы остается в организме, в ответ на первичное воздействие ряда факторов может привести к сенсибилизации организма, а при повторной встрече вызвать тяжелое состояние анафилактического шока (иногда с летальным исходом). Вот к чему может привести предварительное ненужное первичное «знакомство»! Иногда погибшие микробы и их токсины, резко раздражая ангиорецепторы, вызывают развитие коллоидоклазического шока.

Поражения иммунной системы нередко объединяются и носят термин «болезни иммунных комплексов». К таким заболеваниям относятся аутоиммунные, а также хронические вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции. При всех этих заболеваниях на фоне продолжнтельной продукции антител к собственным антигенам или антигенам паразита и постоянного присутствия в организме антигенов, реагирующих с этими антителами, возникают условия для формирования длительных иммунных комплексов [22].

**.3 Факторы, негативно воздействующие на иммунную систему**

Болезни, по своей природе не являющиеся чисто генетическими, вызываются теми или иными факторами окружающей среды. Причем эти факторы могут влиять и на возникновение генетических болезней. Несмотря на трудности в разграничении генетических болезней и патологии, вызванной факторами окружающей среды, выделяют ряд заболеваний человека, непосредственно связанных с окружающей средой и питанием [7].

Весьма важной проблемой для многих стран является качество питьевой воды. Общеизвестна степень загрязнения ксенобионтами огромных водоемов и водопроводных сетей, снабжающих водой не только мелкие населенные пункты, но и города-мегаполисы, загрязнения воздуха и систем водоснабжения, утрата огромных площадей пахотных земель, вырубка лесов, разрушение атмосферного озона, сопровождающееся потенциально опасным повышением ультрафиолетовой радиации, угрозой глобального потепления.

Загрязнение окружающей среды приобрело характер, угрожающий существованию человека и требующий немедленных эффективных мер по предотвращению самоуничтожения земной цивилизации [4].

Ежедневно мы вдыхаем 10000 - 20000 л. воздуха, содержащего громадное количество загрязняющих агентов: бактерий, газов, волокон и частиц. Некоторые из них вызывают лишь раздражающий эффект, в то время как другие могут вызвать повреждение, иногда опасное. Воздействие вдыхаемой пыли и частиц тяжелых металлов. Множество агентов, попадающих в органы дыхания вместе с пылью, приводят к повреждению или сложным реактивным изменениям в легочной ткани [3].

Ранний подъем, крепкий кофе вместо полноценного завтрака, дождливая погода, промокшие ноги, стресс - и вот уже к вечеру мы чувствуем, что простуда берет свое. Наша иммунная система реагирует так не только на холода. Нерациональное питание, плохая экология, малоподвижный образ жизни, бесконтрольный прием лекарственных препаратов - каждый из этих факторов подрывает защитные функции организма, и в совокупности мы приобретаем хронические заболевания, с которыми боремся годами [3].

Алкоголь, курение и наркотики делают организм настоящей мишенью для вирусов и бактерий. Особо коварно в этом случае курение, так как его негативное воздействие проявляется не сразу. Со временем огромное количество канцерогенных смол и ядовитых веществ накапливаются в органах и клетках, и в один прекрасный день, когда и без того ослабленная иммунная система «устанет» бороться с ядами, человек оказывается на приеме у онколога [3].

Малоподвижный образ жизни.

Мир высоких технологий, бесспорно, ценнейшее достижение научно-технического прогресса. Однако этого не скажешь о его влиянии на здоровье человека - сидячий образ жизни не способствует укреплению иммунитета. Постоянное сидение на одном месте замедляет кровоток, способствует застою и нарушению циркуляции крови в органах малого таза и развитию таких болезней как ожирение, варикозное расширение вен, геморрой и бесплодие [3].

Неправильное питание.

В скоростном ритме жизни человеку некогда выделить время для рационального и правильного питания. Мы питаемся на ходу, перекусами всухомятку, полуфабрикатами или рафинированными продуктами. Естественно, что такая пища не способствует хорошей фигуре и многие переходят на всяческие диеты, которые могут быть настолько разбалансированы, что поступление питательных веществ в организм полностью прекращается, и он попросту перестает нормально функционировать. Болезни желудка, которые приобретаются вследствие такого образа жизни очень долго и сложно лечатся [3].

Токсины.

Городские жители сегодня обречены на контакты со многими токсическими веществами, подавляющими наш иммунитет - кадмием, ртутью, алюминием и т.д. Кроме того, многие из них препятствуют усвоению полезных минералов, таких как цинк, который жизненно необходим для поддержания защитных функций организма [3].

Антибиотики.

Не секрет, что иммунная система зависит от нормальной деятельности кишечника, ведь там обитает огромное количество полезных и не очень бактерий. У здорового человека соотношение этого количества сбалансировано, но как только мы начинаем принимать антибиотики, эта пропорция нарушается, приводя к непрогнозируемым последствиям для здоровья. Сегодня врачи уже не прописывают антибиотики в случае малейшего инфекционного заболевания, но это не значит, что вы должны назначать их себе самостоятельно и нарушать способность вашего организма к выработке собственных антител [3].

Продукты, повышающие иммунитет

Решающая роль в полноценном функционировании иммунной системы принадлежит здоровому образу жизни, физическим нагрузкам и рациональному питанию. Ежедневное меню обязательно должно включать продукты, которые восполняют дефицит всех полезных веществ, помогающих не только предотвратить заболевания, но и вылечить уже заболевший организм. Причем эти продукты должны быть именно натуральной пищей, а не всевозможными БАДами или пищевыми добавками. Самые полезные из них - Омега 3 ненасыщенные жирные кислоты, белок, «живые» кисломолочные бактерии, селен, йод, цинк и клетчатка [3].

**1.4 Состояние иммунной системы на** **примере патологии вирусных гепатитов**

**Иммунная система при вирусном гепатите С**

Несмотря на интенсивное изучениевирусного гепатита С, до сих пор не удалось установить причину частого развития хронической формы инфекции, выявить особенности иммунного ответа, обуславливающие естественную элиминацию вируса в острой фазе инфекции, а также создать профилактическую вакцину. Известно, что антигены вирусного гепатита С способны индуцировать В- и Т-клеточный ответ, который у 15-25% людей с острым гепатитом С достаточен для элиминации вируса. Но чаще всего острая фаза инфекции переходит в хроническую форму на фоне более или менее выраженного адаптивного иммунного ответа [11].

Вирус гепатита С - уникальный патоген, который способен ускользать от иммунного контроля, создавая новые генетические и антигенные варианты, задерживать формирование Т-хелперного и Т-киллерного ответа при остром гепатите С и вызывать повторную инфекцию у выздоровевших людей. Интенсивное изучение вирусной инфекции началось после идентификации ее возбудителя в 1989 г. и в первую очередь преследовало главную цель - создание профилактической вакцины. К концу 1990-х годов после неудачных попыток разработки такой вакцины на основе рекомбинантных оболочечных белков вирусного гепатита С основное внимание в изучении противовирусного иммунитета было обращено на специфический Т-клеточный ответ [11].

Вирус гепатита С инфицирует человека, если попадает в кровь, на поврежденные кожные или слизистые покровы. Он может передаваться при половых контактах, от матери к ребенку при родах и очень редко при беременности, если происходит повреждение околоплодных оболочек. Исход острого гепатита С определяется реакцией иммунной системы организма-хозяина и тактикой размножениявирусного гепатита. Традиционно ключевая роль в борьбе вирус-макроорганизм отводилась скорости размножения патогена. Но ви-русный гепатит С, как и некоторые другие вирусы, продемонстрировал еще одну возможность - представление иммунной системе набора неоднородных по антигенной структуревариантов вируса, которые еще и постоянно обновляются в каждом последующем вирусном потомстве. Среди новых вариантов преимущество получают те, у которых появились мутации в антигенных детерминантах, сформировались новые эпитопы и на которые хуже вырабатывается В- и Т-клеточный ответ. Такая тактика называется ускользанием от иммунного ответа [10].

В острой фазе гепатита С возникают очень сложные взаимоотношения вируса и организма-хозяина, детали которых еще не достаточно изучены [8].

Типичные взаимоотношения инфицированного макроорганизма и вирусного гепатита С в острой фазе инфекции укладываются в три варианта:

) быстрое развитие персистенции из-за слабого контроля иммунной системой виремии;

) постепенное развитие хронической инфекции вследствие частичного временного ограничения репликации вируса;

) успешный контроль инфекции иммунной системой, приводящий к выздоровлению.

В первом варианте иммунная система некоторых инфицированных людей не способна генерировать достаточно высокий уровень специфических Т-хелперных и Т-киллерных лимфоцитов, а иногда обнаруживается их полное отсутствие. Чаще всего при остром гепатите С события развиваются по второму варианту, который наблюдается в случае позднего появления специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. В третьем варианте формируется интенсивный и широкий по направленности ответ как Т-хелперных, так и Т-киллерных лимфоцитов [8].

Как установлено недавно, важную функцию в ограничении инфекции выполняют NK-клетки, которые являются компонентом неспецифического иммунитета. Не исключено, что NK-клеткам отводится главная роль в самопроизвольном ограничении вирусной инфекции [11].

Одной из важнейших причин влияния ВГС на иммунную систему может быть персистирование вируса в лимфоидных клетках. Показано, что репликация ВГС происходит в гематопоэтических стволовых CD34+-клетках, хотя и медленно. Предполагается, что эти клетки служат дополнительным резервуаром инфекции. Кроме того, ВГС обнаружен в зрелых в-лимфоцитах (CD19+-клетках), в кератиноцитах и клетках эндотелия (куда он может попадать в виде комплексов с липопротеидами очень низкой плотности) [16].

Важной особенностью возбудителя ГС является его генетическая неоднородность. В процессе репликации вируса происходят ошибки в его генетическом строении, в результате образуется большое число разных генотипов, субтипов и квазивидов. Процесс постоянной мутации помогает вирусу противостоять иммунной системе организма, именно этот факт объясняет наличие большого числа людей с хроническим гепатитом. По классификации Simmonds разграничивают 11 типов (генотипы 1 - 11), подразделяющихся, в свою очередь, на 70 подтипов HCV, обозначаемых буквами (например: 1а, 1b, 1с). Считается, что для целей клинической практики необходимо различать следующие генотипы HCV: la, lb, 2a, 2b и 3а. На территории РБ преобладают 1b и 3а генотипы [16].

Лабораторная диагностика HCV-инфекции основана на обнаружении специфических антител и определении РНК вируса. В отличие от ВГВ, в диагностике которого учитываются антигены и антитела, при гепатите С методом ИФА улавливаются только антитела, что связано с низкой концентрацией ВГС в крови [15].

При остром ВГС из антител первыми появляются анти-HCV core, сначала IgM и вскоре IgG. Это происходит большей частью спустя 15-20 недель после заражения. Появление антител к неструктурным белкам вируса NS4 и NS5 может свидетельствовать о хронизации процесса [15].

При благоприятном исходе острого ВГС с выздоровлением анти-HCV core IgM исчезают в ранние сроки (до двух месяцев), а анти-HCV core IgG продолжают циркулировать в крови в течение 1-4, реже 10-15 лет. Это учитывается при установлении HCV-пастинфекции. Но наличие данных антител не предотвращает от повторного инфицирования ВГС [15].

Истинных реконвалесцентов после острого ВГС не много, 15-20%. У значительной части больных острая фаза сменяется латентной с постепенным формированием хронического гепатита. При хроническом гепатите в крови закономерно обнаруживаются анти-HCV IgG ко всем протеинам вируса - corе, NS3, NS4, NS5 [19].

Итак в подавляющем большинстве случаев острого гепатита С иммунной системе не удается элиминировать вирус. До сих пор нет ясного представления, почему это происходит. Очевидно, ВГС имеет эволюционно закрепленные способности, обеспечивающие ему персистенцию Однако иммунная система может оказывать существенное влияние на ВГC-инфекцию. В 15% случаев острого гепатита С она эффективно уничтожает вирус, а у хронически ВГC-инфицированных обеспечивает умеренное ограничение инфекции в течение почти 20 лет [18].

**Иммунная система при вирусном гепатите В**

Характеристика иммунного ответа на инфекцию при ВГВ имеет существенные особенности, они соответствуют не иммунопротективной, а иммунопатологической защитной реакции. Цитолиз инфицированных гепатоцитов осуществляют цитотоксические Т-клетки. Непременным условием эффективности иммунопатологических механизмов защиты является минимально необходимая интенсивность иммунного ответа, в частности Т-клеточной реакции. Это соответствует общим закономерностям иммуногенеза вирусных инфекций, возбудители которых лишены прямого цитопатического действия [12].

При ВГВ подавление репликативной активности вируса достигается ценой гибели печеночных клеток. Причем с учетом относительно слабой иммуногенности HBV возникают потенциальные условия для распространения некробиоза на значительную часть гепатоцитов. Иммунная реакция развертывается постепенно, с более поздним накоплением антител, и, соответственно, большей частью сопровождается более обширным некрозом печени. Такое замедленное формирование иммунного ответа на HBV-инфекцию в определенной мере может быть обусловлено частичной близостью антигенной структуры вирусных и клеточных протеинов [12].

Анализ особенностей иммунного ответа при ВГВ имеет первостепенное клиническое значение. Адекватному иммунному ответу, обеспечивающему купирование инфекционного процесса, соответствует развитие типичного клинически манифестного острого ГВ циклического течения с полным выздоровлением. При слабом иммунном ответе цитолиз вируссодержащих гепатоцитов происходит недостаточно активно. Это препятствует полному очищению печени от HBV. Инфекционный процесс приобретает прогредиентное течение с длительным персистированием вируса и угрозой хронизации. Интегративный вариант хронического течения HBV-инфекции также соответствует неполноценному иммунному ответу [12].

Как и при всех других вирусных инфекциях, заражение HBV вызывает закономерную реакцию со стороны Т-лимфоцитов, направленную на распознавание и подавление возбудителя. Происходит дифференцировка субпопуляций Т-лимфоцитов-индукторов, хелперов, цитотоксических клеток, супрессоров, соотношение которых определяет последовательное развитие каскада иммунных реакций. Именно Т-клеточная реакция формирует иммунный ответ, адекватный иммуногенному раздражению возбудителя, а Т-цитотоксические клетки являются теми эффекторами, которые осуществляют цитолиз и гибель инфицированных гепатоцитов. Основной и почти единственной мишенью являются клетки, содержащие HBeAg. Это соответствует его преимущественной иммуногенности, более чем в 100 раз большей, чем других антигенов HBV. Частично Т-клетки распознают pre-S2 и крайне слабо - HBsAg. Во всяком случае присутствие в гепатоцитах только HBsAg к их лизису не ведет. Установлено, что при HBV-инфекции образующиеся клоны вирусспецифических Т-лимфоцитов обладают слабой функциональной активностью, что определяет сниженный иммунный ответ [18].

Реакция со стороны гуморального звена иммунитета характеризуется закономерным накоплением специфических антител к антигенам HBV. В острую фазу BГВ в крови прежде всего обнаруживаются анти-НВс класса М, а вскоре и G, существенно позже анти-НВе и последними анти-HBs Защитная роль активного антителообразования состоит в связывании соответствующих антигенов вируса, прекращении их циркуляции в крови в свободном виде. Образующиеся иммунные комплексы, состоящие из антигенов, антител и С3 компонента комплемента, в основном фагоцитируются макрофагами и выделяются из организма. Наряду с этим, частично продолжают циркулировать в крови циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), что может сопровождаться неблагоприятными иммунопатологическими реакциями [14].

В патогенезе BГВ, особенно хронического течения, приходится учитывать также аутоиммунные механизмы. Они реализуются на уровне клеточного и гуморального звеньев иммунитета и обусловлены характерной для ГВ интерференцией вирусспецифических белков возбудителей и структурных субъединиц печеночных клеток. Появляются вирусиндуцированные компоненты клеток, которые распознаются Т-лимфоцитами как «чужие». Этому, как уже отмечалось, способствует наличие в антигенной мозаике HBV общих компонентов с антигенами клеток хозяина. В результате клеточная и, особенно, гуморальная иммунная реакция уже направлена не только против «чужих» вирусных антигенов, но и против «своих» собственных компонентов клеток. Такая реакция распространяется и на неинфицированные гепатоциты, которые также становятся «клетка-ми-мишенями». Вырабатывающиеся аутоантитела реагируют с печеночными клетками уже безотносительно к наличию или отсутствию в них вируса. Это и определяет развитие непрерывного самопрогрессирующего процесса. В определенных пределах аутоиммунная реакция оказывает защитное действие. Она способствует лизису инфицированных гепатоцитов, освобождению организма от вирусных антигенов и их фагоцитозу. Тем самым, в известной мере, уменьшается образование иммунных комплексов и их циркуляция с развитием иммунокомплексных побочных эффектов. Кроме того, аутоиммунный компонент может способствовать распространению защитных механизмов и на еще интактные гепатоциты. С другой стороны, стабилизация аутоиммунных реакций может явиться важным фактором, способствующим хронизации HBV-инфекции с развитием активного патологического процесса в печени. Самопрогрессирующий аутоиммунный характер инфекционного процесса усугубляет иммунный цитолиз печеночных клеток, способствует дальнейшему распространению некроза печени. Оценка роли аутоиммунных процессов, развивающихся в печени, стала возможной благодаря выделению специфического липопротеида печени человека (ЛПЧ), входящего в состав мембран и микросом гепатоцитов. ЛПЧ представляет субклеточный компонент печени здорового человека, предпочтительно интактной мембраны гепатоцита. Отметим, что суммарная доля наружных и внутренних мембран гепатоцитов составляет более 4/5 общей массы печени. Это дополнительно обосновывает информативность контроля за содержанием анти-ЛПЧ у больныхBГВ[14].

Прямая зависимость течения и исходов ГВ от полноценности или неполноценности иммунного ответа определяет интерес к изучению роли генетических факторов, в значительной мере его детерминирующих. Согласно современным представлениям, ген, детерминирующий иммунный ответ (Immune response gene), сцеплен с антигенами. Цитотоксическую Т-клеточную активность (CD8+, CTL) детерминируют локусы HLA I класса (HLA-I), хелперную активность (CD4+) - локусы HLA II класса - HLA-II. Именно система HLA-I «запускает» механизм «узнавания» HBV Т-лимфоцитами с последующим развитием цитотоксического эффекта и уничтожением вируса в инфицированных гепатоцитах. Этот механизм получил наименование Virus antigen hepatocyte membrane display, что соответствует экспрессии вирусных антигенов на печеночно-клеточные мембраны. Причем HLA-I ограничивают активность цитотоксических Т-клеток, что в значительной мере способствует персистированию HBV-инфекции и формированию хронического гепатита. Считают, что именно сочетанный контроль за уровнем HLA-I и CD8+ наиболее информативен для прогнозирования течения и исхода острого ГВ [16].

Полноценность ответной реакции организма на вирусную инфекцию в значительной мере зависит от достаточной продукции интерферона. Именно интерферон ограничивает распространение вируса из инфицированных клеток, сокращает период вирусемии, уменьшает тяжесть течения инфекционного процесса. Вместе с тем, установлено, что при ГВ продукция альфа-интерферона снижена, что определяет недостаточную защищенность интактных гепатоцитов. С другой стороны, продукция - интерферона усиливается, что активизирует систему HLA. Белки HLA-I захватывают частицы вирусных антигенов и «представляют» их Т-лимфоцитам. Причем структура белков HLA такова, что захватываются только мелкие фрагменты вирусных пептидов, которые и распознаются Т-лимфоцитами. Это в определенной мере ограничивает цитотоксический Т-клеточный эффект в отношении HBV-инфицированных гепатоцитов. Усиление Т-клеточной реакции сопровождается обострением HBV-инфекции, прогрессированием цитолиза гепатоцитов [18].

Более крупные частицы антигенов HBV, включающие более 16 аминокислот, для Т-лимфоцитов остаются «невидимыми». Они распознаются моноклональными и поликлональными антителами. Считают, что доля антителозависимых цитотоксических эффектов при HBV-инфекции превышает действие цитотоксических Т-клеток. Определенная роль в лизисе инфицированных гепатоцитов может принадлежать и высвобождению цитокинов. Снижению активности цитотоксического эффекта способствует и раннее образование анти-НВс, «прикрывающих» вирусные антигены на поверхности инфицированных гепатоцитов. Приходится также учитывать закономерное развитие внепеченочной репликации HBV, в частности в периферических мононуклеарах, что также в значительной мере способствует хронизации инфекционного процесса [16].

Существенной особенностью патогенеза BГВ является зависимость инфекционного процесса от сопутствующих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, при которых избирательно поражается печень. В частности, важным фактором, способствующим снижению иммунного ответа, при HBV-инфекции, клеточного и гуморального звеньев, могут явиться развитие микст-гепатита HBV/HCV, HBV/HDV, а также различные сопутствующие заболевания. ВГВ даже называют «гепатитом больного человека». Наиболее важное значение в этом отношении может иметь развитие ВГВ на фоне наркомании и алкоголизма, а также его сочетание с лекарственными поражениями печени [16].

**2. Объект, программа и методика исследования**

**.1 Объект и программа исследования**

Объектом исследований является иммунная система человека;

Программа исследования включает в себя следующие задачи:

) составление обзора литературы по теме исследования;

) сбор экспериментальных данных;

) анализ и статистическая обработка полученных данных.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью общепринятых методов [50] с помощью пакетов прикладных программ *Statsoft STATISTICA7* и *MS Excel* *2007.*

Разнообразие клинических проявлений ВГВ и ВГС, свидетельствуют о том, что патогенез острых парентеральных гепатитов сложен, и многие вопросы, касающиеся механизмов прогрессирования этой патологии остаются неразрешимыми. Недостаточно изучены факторы, контролирующие уровень вирусемии и позволяющие вирусам сохраняться в организме. Однако известно, что взаимодействие вирусов и иммунной системы организма предопределяет дальнейшее течение болезни. При острых HBV - HCV-инфекциях эффективный противовирусный ответ Т-лимфоцитов способствует элиминации вируса. Установлено, что пациенты обладающие CD4+ Т-лимфоцитарной пролиферативной реакцией имеют лучшие шансы элиминировать вирус, поскольку CD4+ Т-хелперы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют антигенспецифические CD8+ Т-клетки. Активация клона CD8+цитотаксических Т-лимфоцитов приводит к элиминации инфицированных вирусом клеток, следовательно, CD8+клетки имеют существенное значение в антивирусной иммунной защите.

Цели исследования:

) изучить характер реагирования иммунной системы при острых гепатитах В, С, В и С.

) исследовать цитокиновый профиль у больных острыми вирусными гепатитами В, С, В и С

**2.2 Методика исследования**

Исследование проводилось на базе учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Обследовано 60 больных острыми вирусными гепатитами в возрасте от 20 до 60 лет, в том числе: ОГВ-20, ОГС-20, МГ-20. Диагноз установлен на основании комплекса эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных данных и во всех случаях подтвержден обнаружением в сыворотке крови специфических маркеров инфицирования вирусом гепатита В, С (HbsAg, aHbcAg, HbeAg, aHbeAg, HbcorAg IgM, IgG, IgM+IgG; aHCV) методом ИФА с помощью тест-систем «Вектор-Бест». Полученные данные сопоставлялись с нормальными значениями.

Для выполнения намеченного плана использовались следующие методы исследования:

этиологическая верификация диагноза проводилась выявлением маркеров HBV- и HCV- инфекции (HbsAg, HbeAg, aHbeAg, aHbcorAg IgM. IgG; aHCV) исследовались иммуноферментным методом тест-системами «Вектор-Бест»;

исследование иммунного статуса (Т-лимфоциты и субпопуляции, ИРИ) клеточное звено оценивалось с помощью моноклональных антител (А.В. Караулов, 1999);

**3. Результаты и их обсуждение**

Для клинической оценки и понимания значимости иммунологических показателей и цитокинов у больных хроническими вирусными гепатитами было необходимо установление «собственной нормы» (пределов физио-логических колебаний исследуемых показателей у здоровых людей). Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей от 20 до 60 лет (таблица 1).

Таблица 1-Показатели иммунитета и цитокинового статуса у здоровых людей

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Х min | X max | X среднее | Стандартное отклонение |
| CD3 (Т л общ) | 52 | 71 | 70 | 9,5 |
| CD4 (Тх) | 36 | 44 | 42 | 4 |
| CD8 (Тс) | 25 | 29 | 29 | 2,6 |
| CD16 (NK) | 14 | 17 | 16 | 2,0 |
| ИРИ (Тх / Тс) | 1,4 | 1,8 | 1,5 | 0,2 |

Для сравнительной характеристики состояния иммунной системы мы разделили больных вирусными гепатитами В, С, В+С на этапе обследования на 3 группы: 1 - больные острыми вирусными гепатитами В (таблица 2); 2 - больные острыми вирусными гепатитами С (таблица 3); 3 - больные острыми вирусными гепатитами В+С, микст-гепатитами (таблица 4).

В ходе сравнительного анализа обследованных больных выявлен ряд значимых отклонений иммунного статуса. Выявлено снижение содержания CD4+ Т-хелперов только у больных 1-й группы 35,18. Достоверное повышение содержания цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов отмечено только у больных группы сравнения до 30,8. Индекс супрессии (ИРИ Тх / Тс) значительно снижен 1,23 в 1-й группе.

Таблица 2 - Показатели клеточного иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами В

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование | Среднее | Стандарт. отклон. | Ошибка среднего | Доверит.интервал | | | Коэффициент вариации, % |
|  |  |  |  | Мин. | Макс. | |  |
| CD4 (%) | 39,46 | 0,31 | 1,05 | 39,31 | | 40,35 | 0,7 |
| CD8 (%) | 34,28 | 0,43 | 1,54 | 34,01 | | 35,08 | 1,2 |
| ИРИ (Тх / Тс) | 1,17 | 0,01 | 0,05 | 1,14 | | 1,20 | 0,8 |

Проведенное сравнительное исследование обследованных больных выявило снижение показателей. Процентное содержание CD4+ Т-хелперов у лиц 2-й группы меньше 39,46, чем у здоровых. Содержание цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов достоверно повышено. Индекс супрессии (ИРИ Тх / Тс) снижен больше у пациентов 2-й группы 1,17.

Таблица 3 - Показатели клеточного иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами С

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование | Среднее | Стандарт. отклон. | Ошибка среднего | Доверит. интервал | | | Коэффициент вариации, % |
|  |  |  |  | Мин. | Макс. | |  |
| CD4 (%) | 35,18 | 0,40 | 1,17 | 35,05 | | 36,60 | 1,1 |
| CD8 (%) | 29,54 | 0,62 | 1,87 | 29,07 | | 30,80 | 2 |
| ИРИ (Тх / Тс) | 1,23 | 0,01 | 0,08 | 1,20 | | 1,25 | 0,8 |

Иммунный статус больных ОГВ, ОГС и манифестной формой микст-гепатита В и С характеризуется угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Более выраженная Т-лимфоцитопения обнаружена при ОГВ. Манифестная форма микст-гепатита В и С характеризуется более низким уровнем процентного содержания CD4+ Т-клеток и соотношения (ИРИ Тх / Тс) в сравнении с ОГВ и ОГС соответственно. Выявлены статистически значимые различия в содержании CD4+ и CD8+ Т-клеток. У больных манифестной формой микст-гепатита В и С установлено снижение CD4+ Т-клеток, что достоверно отличается по своей выраженности с содержанием этих клеток у больных ОГС. Однако, содержание CD8+ Т-клеток меньше у больных с ОГВ в сравнении с манифестной формой микст-гепатита В и С. По изученным показателям количественного состава субпопуляций Т-лимфоцитов установлено, что манифестная форма микст-гепатита В и С занимает промежуточное положение между острыми моно-гепатитами В и С.

Таблица 4 - Показатели клеточного иммунитета у больных острыми вирусными гепатитами В и С

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование | Среднее | Стандарт. отклон. | Ошибка среднего | Доверит. интервал | | | Коэффициент вариации, % |
|  |  |  |  | Мин. | Макс. | |  |
| CD4 (%) | 32,97 | 0,57 | 1,14 | 32,17 | | 34,16 | 1,7 |
| CD8 (%) | 32,24 | 0,21 | 1,77 | 31,43 | | 33,03 | 0,6 |
| ИРИ (Тх / Тс) | 1,13 | 0,02 | 0,05 | 1,11 | | 1,17 | 1,7 |

Иммунный статус больных с различными формами парентеральных гепатитов характеризуется угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Больные с ОГ В и С характеризовались более низким уровнем содержания CD4+ клеток и соотношения ИРИ, в сравнении с больными ОГВ и ОГС. Больные с ОГВ характеризовались более низким содержанием CD8+.

**Заключение**

Исследование иммунологического статуса у больных с ОГВ, ОГС, ОГ В и С выявило ряд значимых отклонений в иммунном статусе, от которого зависят течение и исход заболевания.

Иммунный статус больных с различными формами парентеральных гепатитов характеризуется угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Больные с ОГ В и С характеризовались более низким уровнем содержания CD4+ клеток и соотношения ИРИ, в сравнении с больными ОГВ и ОГС. Больные с ОГВ характеризовались более низким содержанием CD8+.

**Список использованных источников**

1 Лусс, Л.В. Иммунология / Л.В. Лусс, А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова, А.В. Бхарвадж. - М.: 2000. - 416 с.

Петров, Р.В. Иммунология / Р.В. Петров, А.В. Некрасов, Р.И. Аттауллаханов, Н.Г. Пучкова, А.С. Иванова, Пинегин Б.В., Кулаков В.В., Климова С.В., Хамидуллина К.Ф., Мазуров Д.В., С.В. Дамбаева. - М.: 2000. - 534 с.

Покровский, В.М. Физиология человека / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько; под ред. В.М. Покровского. - М.: Медицина, 1997. - 298 с.

Хаитов, P.M. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидоровия. - М: Медицина, 2000. - 432 с.

Васильев, С.В. Практика инфекциониста / С.В. Васильев, В.И. Комар, В.М. Цыркунов.-Минск: 1993. - 192 с.

Селиванов, Е.А. Трансфузиология / Е.А. Селиванов, Т.Н. Данилова, И.Н, Дегтяренко. - М.: 2003. - 534 с.

Дерябин, П.Г. Вопросы вирусологии / П.Г. Дерябин, С.О. Вязов, Е.И. Исаева. - 1997. - 258 с.

Николаева, Л.И. Вирус гепатита С: антигены вируса и реакция на них иммунной системы макроорганизма: информационно-методическое пособие / Л.И. Николаева. - Новосибирск: «Вектор-Бест», 2009. - 78 с.

Гольдберг, Е.З. Вирусный гепатит С / Е.З. Гольдберг. - М.: Наука, 1992. - 90 с.

Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В.Т. Ивашкин. - М.: Медкнига, 2005. - 285 с.

Маммаев, С.Н. Показатели клеточного и гуморального иммунитета больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном-альфа / С.Н. Маммаев. - М.: Медицинская иммунология N4, 2001. - 557-562 с.

Ивашкин, В Т. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, Е.А. Лукина. - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - М: 2002. - 29 с.

13 Богомолов, Б.П. Диагностика и лечение вирусного гепатита С / Б.П. Богомолов, М.К. Костюнина. - М.: Клиническая медицина, 1997. - 280 с.

14 Лок, А.С.Ф. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени / А.С.Ф. Лок, Б.Дж. МакМахон. - Клиническая микробиология и антимикробная терапия, 2002. - 193 с.

15 Михайлов, М.И. Лабораторная диагностика гепатита С (Серологические маркеры и методы их выявления) / М.И. Михайлов. - Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Инф. бюл.: 2001. -18 с. 16 Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. - СПб.: ТЕЗА, 1997. - 306 с.

Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. - М.:Медицина, 1998. - 704 с.

Карпов, И.А. Актуальные аспекты вирусных гепатитов: учебно-метод. пособие / И.А. Карпов. - Минск.: 2002. - 46 с.

Богомолов, Б.П. Диагностика и лечение вирусного гепатита С / Б.П. Богомолов, М.К. Костюнина. - М.: Клиническая медицина, 1997. - №9. - С. 62-64.

20 Федорченко, С.В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федорченко.-Киев: ВСИ «Медицина», 2010. - 272 с.

Латышева, Т.В. Аллергия, астма и клиническая иммунология / Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова. - Минск.: 2000. - 43 с.

Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. - М: Медицина, 1999. - 432 с.