

***Казанский (Приволжский) федеральный университет***

***Имунопатологические состояния***

***Лектор: доцент кафедры морфологии  
и общей патологии, к.м.н. Хакимова Д.М.***

## ***Иммунная система***

играет важную роль в сложном механизме адаптации человеческого организма, обеспечивая **сохранение антигенного гомеостаза**, нарушение которого может быть обусловлено проникновением в организм чужеродных антигенов или спонтанной мутацией.

Иммунная система обычно защищает от инфекции, но иногда её чрезмерная активность способна вызвать заболевания.

К **центральным (первичным)** органам относят костный мозг и вилочковую железу. В них происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.

К **периферическим (вторичным)** органам относят селезёнку, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные элементы ряда слизистых оболочек. В этих органах происходит антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов.

Иммунитет подразделяют на две категории:

- **Врожденный (естественный) иммунитет** - защитные факторы в организме человека, которые были сформированы эволюционно и помогают бороться с чужеродными агентами с самого начала жизни; Врожденный иммунитет – это первая линия защиты.
- **Приобретенный (специфический) иммунитет** включает иницилируемые микробами механизмы, посредством которых организм распознает как микробы, так и их продукты.
- Приобретенный иммунитет развивается позднее, после контакта с микробами, обеспечивает более мощную защиту, чем врожденный иммунитет.

Выделяют:

### ***Неспецифическую резистентность***

- способность организма противостоять действию чужеродных агентов выработанными в процессе эволюции механизмами, которые первыми защищают организм.

Защищенность организма от инфекций зависит от степени проницаемости для патогенных микроорганизмов кожи и слизистых, наличия в их секретах бактерицидных субстанций, кислотности желудочного содержимого.

## **Основные компоненты врожденного иммунитета:**

**Эпителиальный барьер** (лимфоциты, присутствующие в эпителии кожи, ЖКТ, дыхательных путей, уничтожают микробы)

**Фагоцитарные клетки** (нейтрофилы и макрофаги)

**Дендритные клетки** - важные АПК, инициирующие первичный ответ Т-клеток на белковые Аг (продуцируют IFN типа I – противовирусные цитокины)

**Естественные клетки-киллеры** (NK-клетки) – обеспечивают раннюю защиту от вирусов и внутриклеточных бактерий

## ***Белки плазмы крови***

белки системы комплемента, активация которых приводит:

- к лизису бактерий, инфицированных внутриклеточными паразитами клеток
- к разрушению иммунных комплексов

белки острой фазы:

- С реактивный белок связывается с поверхностью бактерий, активирует систему комплемента
- Сывороточный амилоид А выступает в роли хемоаттрактанта

**Иммунологическая реактивность** — это способность организма отвечать на действие антигена специфическими по отношению к нему клеточными и гуморальными реакциями.

Эта способность обусловлена существованием двух видов иммунных клеток:

**T-лимфоцитов**, которые непосредственно реагируют с антигеном и осуществляют клеточные иммунные реакции,

**B-лимфоцитов**, превращающихся под действием антигена в плазматические клетки, которые вырабатывают иммуноглобулины, ответственные за гуморальные иммунные реакции.



При поступлении антигенных веществ в организм развивается

***иммунный ответ:***

- распознавание антигена
- активация пролиферации специфических лимфоцитов и их дифференцировка в эффекторные клетки и клетки памяти
- элиминация антигена
- затухание иммунного ответа с образованием долгоживущих клеток памяти

**Клеточный иммунный ответ – активация Т-лимфоцитов и элиминация внутриклеточных микробов.**

Т-лимфоциты различаются по наличию маркерных антигенов.

Основные субпопуляции Т-лимфоцитов:

- **Т-хелперы**, помогающие другим Т- и В-лимфоцитам реагировать на антиген;
- **Т-регуляторы** (супрессоры), тормозящие реакцию других лимфоцитов;
- **Т-киллеры**, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях путем выделения цитотоксических лимфокинов.

***Гуморальный иммунный ответ – активация В-лимфоцитов и элиминация микробов, располагающихся внеклеточно.***

В результате активации В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют антитела различных классов.

***У человека образуется пять классов антител (иммуноглобулинов):***

***IgD, IgM, IgG, IgA, IgE.***

## ***Затухание иммунного ответа и иммунологическая память***

- Большая часть эффекторных лимфоцитов погибает путем апоптоза после элиминации микробов



Иммунная система возвращается в исходное состояние

- Часть активированных лимфоцитов способна жить годами после инфекции.

Образуются ***долгоживущие клетки памяти*** – это антиген-специфические лимфоциты, которые реагируют при повторной встрече с антигеном реагируют очень быстро и более эффективно.

Генерация клеток памяти является важнейшей задачей ***вакцинации***.

## *Имунопатология*

неспособность иммунной системы выполнять присущие ей в норме защитные функции.

Патология может касаться различных уровней и звеньев иммунной системы.

Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде:

- гиперфункции,
- гипофункции,
- дисфункции,
- в изменениях толерантности к антигенам.

## ***Классификация нарушений иммунологической реактивности***

- иммунодефициты;***
- аллергия;***
- аутоиммунные заболевания;***
- патологическая толерантность;***
- реакция «трансплантат против хозяина».***

## *Иммунодефициты*

Иммунодефициты — это изменения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа.

При иммунодефиците снижается защита организма от микробов, что проявляется в повышенной инфекционной заболеваемости.

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния.

## ***Первичные иммунодефициты***

Первичные иммунодефициты связаны с генетическими дефектами в развитии иммунной системы, которые приводят к иммунологической недостаточности.

Выделяют следующие первичные ИД:

- I. Дефицит гуморального иммунитета.***
- II. Дефицит клеточного звена иммунитета.***
- III. Комбинированные T- и B-иммунодефициты.***
- IV. Дефицит системы фагоцитов.***
- V. Дефицит системы комплемента.***



## ***Дефицит системы фагоцитов***

Дефицит в системе фагоцитов может быть связан с нарушением любого из этапов процесса фагоцитоза: хемотаксиса, адгезии, поглощения, дегрануляции, киллинга и разрушения объекта фагоцитоза.

Клинически проявляются развитием гнойно-воспалительных процессов в коже, слизистых покровах и паренхиматозных органах.

Основные возбудители: грамотрицательные кишечные и пиогенные бактерии (E.coli, бактерии родов Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus), грибы (Candida, Aspergillus, Mucor).

## ***Хроническая гранулематозная болезнь.***

Различают X-сцепленную форму и аутосомно-рецессивную форму.

**Дефект фагоцитоза** обусловлен нарушением в клетках кислородзависимого метаболизма, неспособностью их генерировать активные формы кислорода.

Заболевание может впервые проявиться как в детском возрасте, так и у взрослых.



### *Клинические симптомы:*

- гнойничковые инфильтраты в коже
- экзематозный дерматит вокруг рта, носа и ушей
- воспалительные гранулемы и абсцессы в различных органах (чаще в легких)

Появление гранулем связано с неспособностью фагоцитов к киллингу и перевариванию поглощенных микроорганизмов.

## ***Синдром Чедиака–Хигаси***

Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием тяжелых рецидивирующих пиогенных инфекций кожи, органов дыхания, вызванных чаще всего стрептококками и стафилококками, сопровождающееся инфильтрацией ткани лимфоидными клетками.

Развитие инфекций связано с потерей переваривающей способности нейтрофилов в результате **нарушения механизма высвобождения лизосомных ферментов в фагосомы (фаголизосомы)**.

Для больных также характерен частичный альбинизм глаз и кожи.



## ***Дефекты системы комплемента***

Наиболее редкая разновидностью первичных иммунодефицитов (1–3 %).  
Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов системы комплемента.

Дефект может выражаться в полном отсутствии какого-либо компонента комплемента, либо в снижении его количества.

Наиболее часто встречается дефицит C2-компонента.

Дефекты ранних фракций комплемента(C1–C4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки.

Дефицит C3-компонента часто сопровождается тяжелыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом.

## ***Ангионевротический отек.***

В основе заболевания лежит **снижение концентрации и активности С1-ингибитора** — практически единственного ингибитора системы комплемента (это вызывает неконтролируемую продукцию вазоактивных пептидов-брадикинина).

Тип наследования аутосомно-доминантный.

Основным симптомом являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани.

Длительность отека 24-72 часа.

Отек слизистой кишечника способен привести к его непроходимости, отек гортани – к асфиксии.



## **Сцепленная X-хромосомой агаммаглобулинемия**

Характеризуется отсутствием дифференцировки предшественников В-клеток в зрелые В-клетки.

Сцепленную с X-хромосомой агаммаглобулинемию вызывают **мутации гена цитоплазматической тирозинкиназы**, называемой тирозинкиназой Брутона.

Проявляется заболевание после 6-месячного возраста, когда истощается запас Ig, полученных от матери.

Характерно:

- рецидивирующие инфекции дыхательных путей
- В-клетки в крови отсутствуют
- В костном мозге нормальное число пре-В-клеток
- недоразвитие лимфоузлов, аппендикса, миндалин
- Т-клеточные реакции протекают нормально

## ***Общий переменный иммунодефицит***

характерно:

- гипогаммаглобулинемия
- количество В-клеток м.б. в норме, но они не способны к дифференцировке в плазматические клетки
- недостаточность антител связана с врожденными дефектами В-клеток и с нарушениями их активации
  
- проявляется у детей старшего возраста и у взрослых
- часто развиваются аутоиммунные болезни

Клиника:

- синусно-легочные пиогенные инфекции
- рецидивирующие герпес-инфекции
- тяжелые энтеровирусные инфекции
- персистирующие диареи

## ***Изолированный дефицит IgA***

- частый иммунодефицит, характерен низкий уровень и сывороточных, и секреторных IgA

Причина- нарушение дифференцировки В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgA

Характерно:

- Ослабление защиты слизистых оболочек → инфекции дыхательных путей, ЖКТ, мочеполовых путей
- Часто развиваются аллергические расстройства дыхательных путей
- Аутоиммунные заболевания – СКВ, РА



## ***Синдром Ди Джорджи (гипоплазия тимуса)***

- дефицит Т-клеток, возникающий в результате нарушения развития третьего и четвертого глоточных карманов, из которых развиваются тимус, околощитовидные железы.

Утрачивается Т-клеточный иммунитет.

Характерны:

- врожденные пороки сердца и крупных сосудов,
- возможны внешние аномалии рта, ушей, лица,
- страдает защита от грибковых и вирусных инфекций.

## ***Тяжелый комбинированный иммунодефицит***

Сцепленное с X-хромосомой заболевание

- сочетание дефектов гуморального и клеточного иммунитета

Характерно:

- выраженный кандидоз
- тяжелые рецидивирующие инфекции

Без трансплантации костного мозга летальный исход наступает в течение первого года жизни.

## **Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта-Олдрича)**

сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией, экземой, восприимчивостью к рецидивирующим инфекциям.

Характерно:

- Исчезновение Т-лимфоцитов
- Отсутствует образование антител
- Снижен уровень IgM

Лечение- трансплантация костного мозга.

## ***Клинические проявления ИДС.***

1. Рецидивирующие и хронические инфекции ВДП, ПП, кожи, слизистых, ЖКТ, часто вызываемые бактериями, простейшими, грибами, имеющие тенденцию к генерации.
2. Гематологические дефициты: лейкопении, тромбоцитопении, анемии (гемолитические).
3. Аутоиммунные расстройства: артриты, системная склеродермия, хронический активный гепатит, тиреоидит.
4. Нередко ИДС сочетаются с аллергическими реакциями 1 типа в виде экземы, отека Квинке.

5. Опухоли и лимфопролиферативные заболевания при ИДС встречаются в 1000 раз чаще, чем без ИДС.
6. У больных с ИДС часто расстройства пищеварения.
7. Необычные реакции на вакцинацию.
8. Первичные ИДС часто сочетаются с пороками развития.

## ***Вторичные иммунодефициты***

Вторичные иммунодефициты — это нарушения в иммунной системе, не являющиеся результатом генетических дефектов.

Иммунологическая недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему.

## Причины вторичных ИДС:

- ЛС с иммуносупрессивным действием (ГКС, цитостатики).
- Недостаточность питания, полостного и мембранного пищеварения, а также кишечного всасывания.
- Наркотики и токсические вещества.
- Лучевые воздействия.
- Рост злокачественных опухолей.
- Вирусы (например, ВИЧ).
- Состояния, приводящие к потере белка (например, нефротический синдром).
- Гипоксия, гипотиреоз, уремия, отсутствие селезенки и др.

## **Синдром приобретенного иммунодефицита СПИД**

- *заболевание, вызываемое вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и характеризующееся глубокой иммуносупрессией, приводящей к развитию инфекций, вторичных опухолей и неврологических нарушений.*
- *СПИД – тяжелый иммунодефицит, в первую очередь затрагивающий клеточный иммунитет.*

*ВИЧ проникает в организм через слизистые оболочки и кровь, инфицируя Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги.*

*Этиология – вирус рода *Retrovirus*.*

*Источник – человек в любой стадии инфекционного процесса.*



## ***Физиологические иммунодефициты.***

Снижение иммунной защиты у лиц старческого возраста, беременных женщин связано с возрастными и физиологическими особенностями организма.

У **беременных** повышена частота инфекционных заболеваний, контролируемых клеточным иммунным ответом.

Депрессия клеточного иммунитета имеет физиологический смысл, снижает вероятность отторжения плода, экспрессирующего отцовские АГ.

Одним из факторов иммуносупрессии может быть прогестерон, который подавляет пролиферацию лимфоцитов.

На поздних сроках беременности снижается содержание Т-хелперов, НК-клеток.

## ***Старение.***

Снижение секреторной активности слизистых оболочек, потеря эластичности тканей, вегетативная дисфункция способствуют увеличению частоты инфекций дыхательной и мочеполовой систем.

У пожилых людей менее выражено повышение содержания в крови лейкоцитов при инфекциях, обычно снижена фагоцитарная активность, что может приводить к незавершенному фагоцитозу.

Слабая выраженность температурной реакции связана со снижением выработки провоспалительных цитокинов.

С возрастом увеличивается количество циркулирующих незрелых Т-лимфоцитов, что отражает нарушение тимусзависимой дифференцировки вследствие инволюции вилочковой железы.

## ***Гиперчувствительность и аутоиммунные заболевания***

Организм, который подвергся воздействию антигена, становится ***сенсibilизированным.***

Повторное воздействие того же антигена вызывает патологические реакции – ***реакции гиперчувствительности.***

### *Общие признаки гиперчувствительности:*

- гиперчувствительность может быть вызвана как экзогенными, так и эндогенными антигенами,
- развитие гиперчувствительности часто ассоциировано с наследованием особых генов предрасположенности – HLA-гены (лейкоцитарный антиген человека),
- гиперчувствительность отражает наличие дисбаланса между эффекторными механизмами иммунного ответа и механизмами регуляции, ограничивающими такой ответ в нормальных пределах.

Основные типы реакций гиперчувствительности:

- *Гиперчувствительность типа I* (гиперчувствительность немедленного типа) – иммунный ответ опосредован Т-клетками, IgE-антителами и тучными клетками.

- *Гиперчувствительность типа II* ( гиперчувствительность, опосредованная антителами) – секретируемые IgG- и IgM-антитела участвуют в повреждении клеток, усиливая их фагоцитоз или лизис, а также в поражении тканей, индуцируя воспаление.

- *Гиперчувствительность типа III* (гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами) - IgG- и IgM-антитела обычно связывают антигены в кровотоке, комплексы антиген-антитело откладываются в тканях, индуцируя воспаление.

- *Гиперчувствительность типа IV* (клеточно-опосредованная гиперчувствительность) – сенсibilизированные Т-лимфоциты вызывают повреждения клеток и тканей.

**Аутоиммунные заболевания** — это болезни, связанные с поражением функций системы иммунитета организма человека, которая, считая свои ткани чужеродными, повреждает их.

Аутоиммунитет развивается в результате утраты **ауто толерантности**.

**Ауто толерантность** — отсутствие реактивности к аутоантигенам организма, что и определяет способность жить в согласии со своими клетками и тканями.

## ***Патологическая толерантность***

заключается в «терпимости» системы иммунобиологического надзора к чужеродным антигенам, что может проявляться в отношении антигенов бактерий, вирусов, клеток злокачественных опухолей.

Такое нарушение может возникать вследствие иммунодефицитов, повышения активности Т-супрессоров, антигенной перегрузки иммунной системы.

Состояние индуцированной толерантности используют в случаях пересадки органов для предупреждения отторжения трансплантата.



## ***Реакция «трансплантат против хозяина»***

развивается при трансплантации реципиенту тканей донора, содержащих лимфоциты (например, костного мозга, селезенки), и характеризуется повреждением организма хозяина. Помимо нарушения функции иммунной системы, развиваются анемия, тромбоцитопения, дистрофические изменения в почках, печени, ЖКТ, коже, мышцах.

Наблюдается после 30-50% трансплантаций от родственного донора и приблизительно после 80% трансплантаций от неродственного донора.

Связано с иммунным конфликтом между клетками донора и реципиента.

Донорские Т-лимфоциты атакуют чужеродные для них клетки и ткани нового «хозяина».