



# Патофизиология иммунной системы

# Основные функции иммунной системы

- Защита от чужеродного антигена
- Иммунологический надзор
- Регуляция

# ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

## • ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ

### Механические барьеры

- кожные покровы
- слизистые оболочки (слизь, мукоцилиарный транспорт, смывание слюной, слезной жидкостью)

### Физико-химические и биологические факторы

- кожа (потовые и сальные железы — ↓ pH, бактерицидные вещества)
- слизистые (НСI в желудке, бактерицидные вещества в секрете клеток)
- легкие (сурфактант)
- верхние отделы ЖКТ (слюнные железы, тиоцианаты, sIgA)
- нижние отделы ЖКТ (желчь (желчные кислоты), нормальная микрофлора (токсичные низкомолекулярные жирные кислоты))

## • ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ

Гистогематические барьеры — ГЭБ, ГОБ, ГЛБ . . .

Фагоциты



Мон



М  
Ф



Нейтрофил



Эозинофил

Воспаление

Комплемент

Интерфероны (α-ИНФ (лейкоциты), β-ИНФ (фибробласты), γ-ИНФ (Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги (?)))

- противовирусная функция (угнетение трансляции вирусной мРНК)
- противоопухолевая
- иммуномодулирующая
- радиопротективная

НК и другие.



Тромбоциты



Базофил



ТК

- Особенностью гистогематического барьера является его избирательная (селективная) проницаемость, т.е. способность пропускать одни вещества и задерживать другие.

## Специализированные барьеры:

- **гематоэнцефалический барьер** (между кровью и центральной нервной системой),
- **гематоофтальмический барьер** (между кровью и внутриглазной жидкостью),
- **гематолабиринтный барьер** (между кровью и эндолимфой лабиринта),
- **барьер между кровью и половыми железами.**

К гистогематическим барьерам относят также барьеры между кровью и жидкими средами организма (цереброспинальной жидкостью, лимфой, плевральной и синовиальной жидкостями) — **гематоликворный, гематолимфатический, гематоплевральный, гематосиновиальный барьеры**

Базальная мембрана

Ядро

Митохондрия

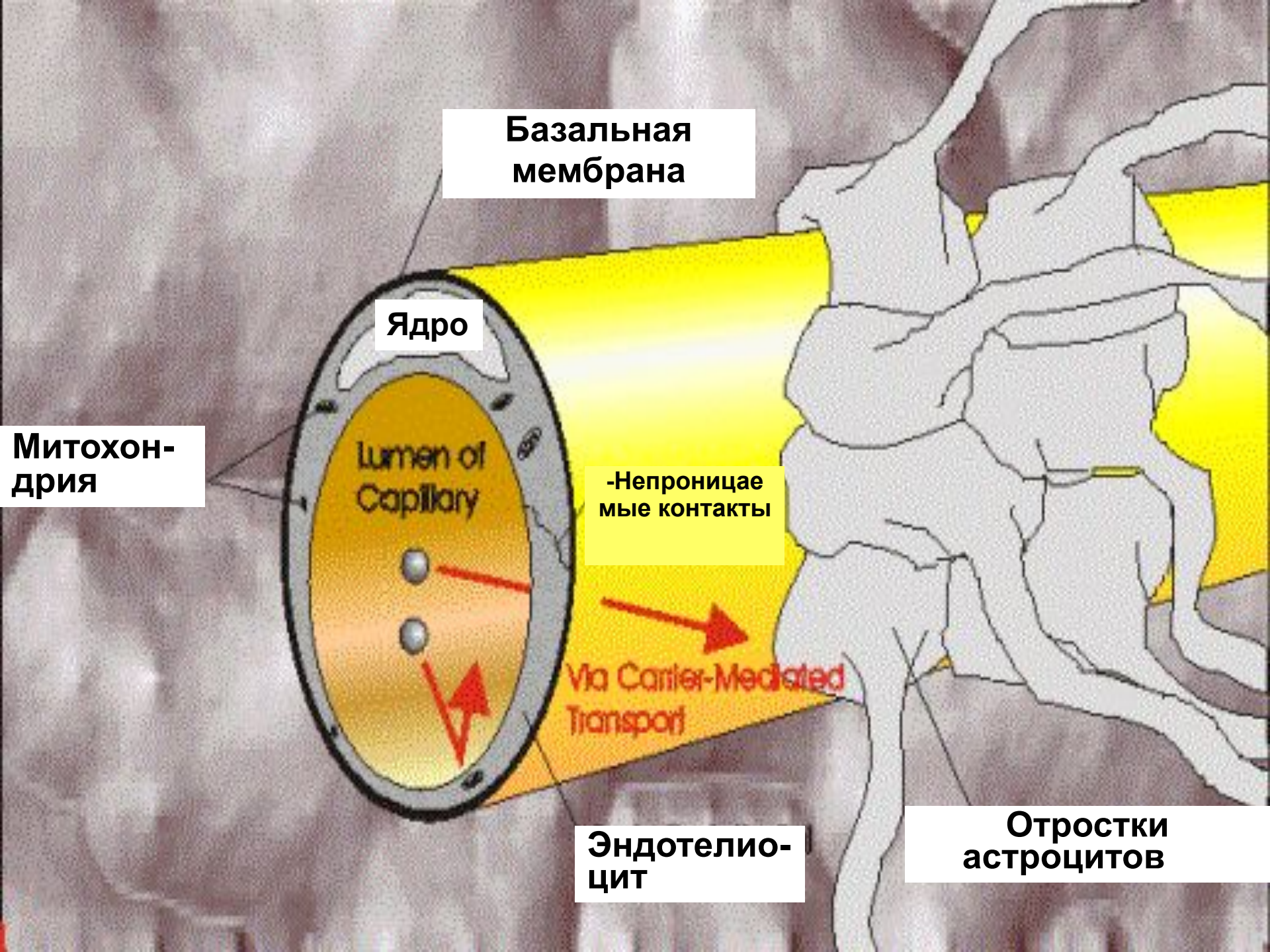
Lumen of Capillary

-Непроницаемые контакты

Via Carrier-Mediated Transport

Эндотелиоцит

Отростки астроцитов



# Вещества, проникающие через ГЭБ

- Аминокислоты и органические кислоты
- Глюкоза
- Биогенные амины
- Предшественники нуклеотидов
- Пептиды, протеины и липопротеины
- Стероидные и тиреоидные гормоны
- Витамины, микроэлементы
- Препараты для химиотерапии,  
антибиотики

# **Вещества, в норме не проникающие через ГЭБ**

- **Высокомолекулярные белки**
- **Токсины**
- **Антитела**
- **Моноамины (нейротрансмиттеры)**

# Органы иммунной системы

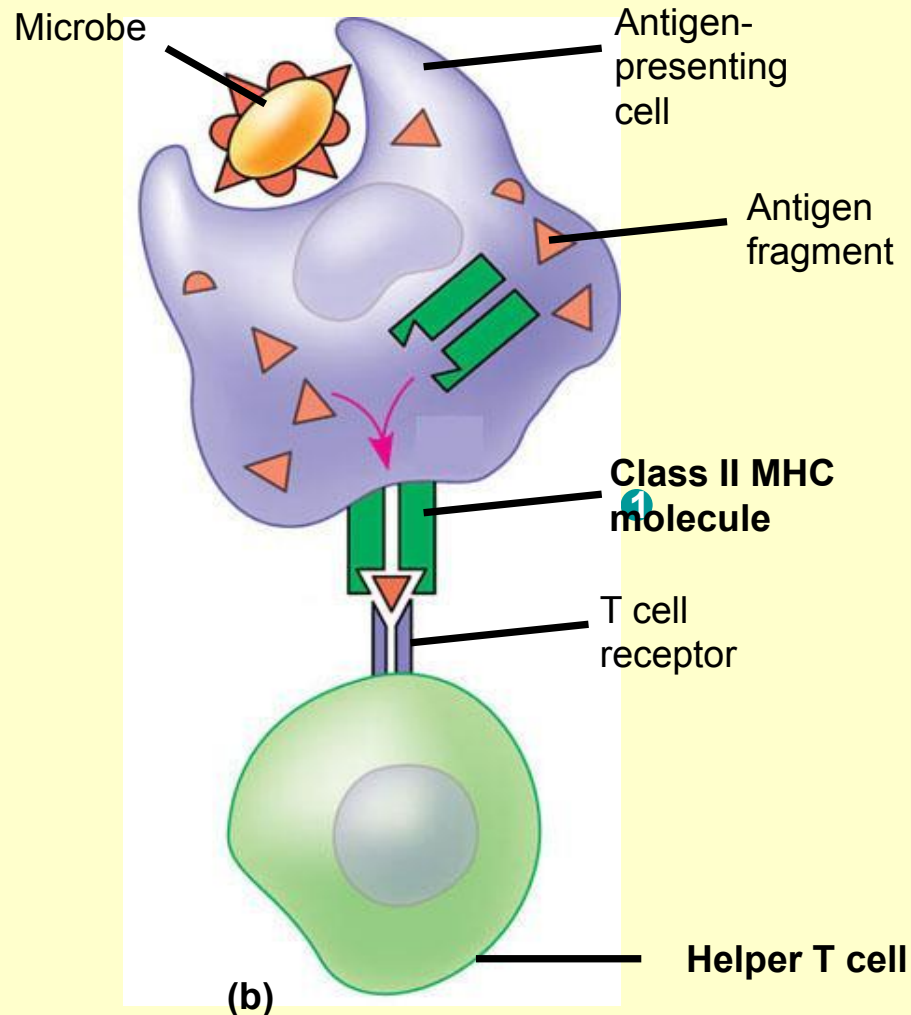
- **Центральные** – костный мозг, тимус
- **Периферические** –
  - I. Лимфатические узлы, лимфатические протоки, селезенка
  - II. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, которая расположена на 5 уровнях:
    1. I-II уровни– евстахиева труба и носоглотка
    2. Бронхи и грудные железы (у женщин)
    3. Верхние отделы ЖКТ (лимфоидная ткань желудка, пейеровы бляшки тонкой кишки)
    4. Нижние отделы ЖКТ (аппендикс, солитарные фолликулы толстой кишки) и лимфоидная ткань мочеполовой системы
  - III. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей

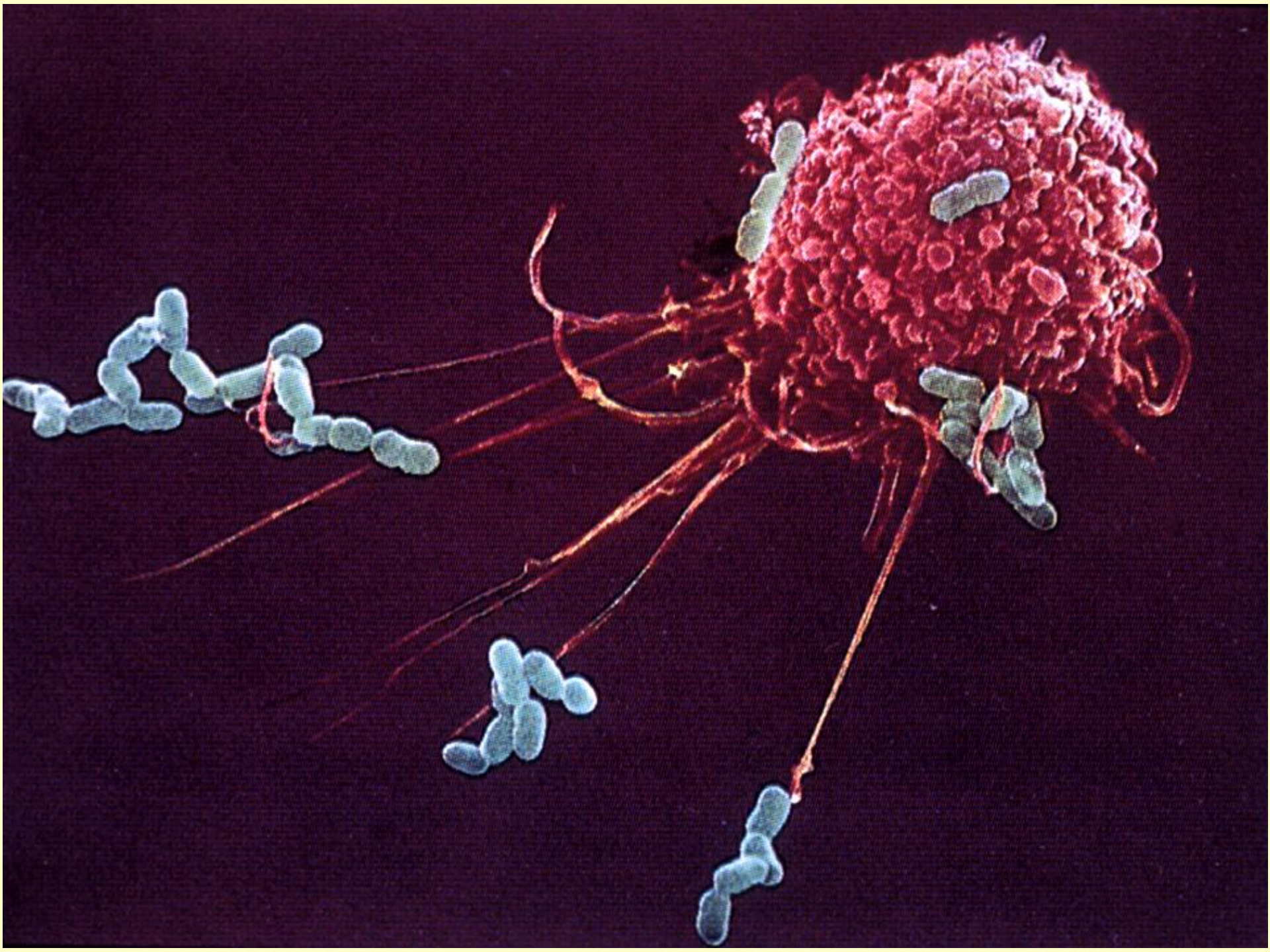


# Молекулы HLA II, преимущественно расположенные на дендритных клетках, макрофагах и В-лимфоцитах, презентируют экзогенные АГ Т-хелперам (гуморальный иммунитет)

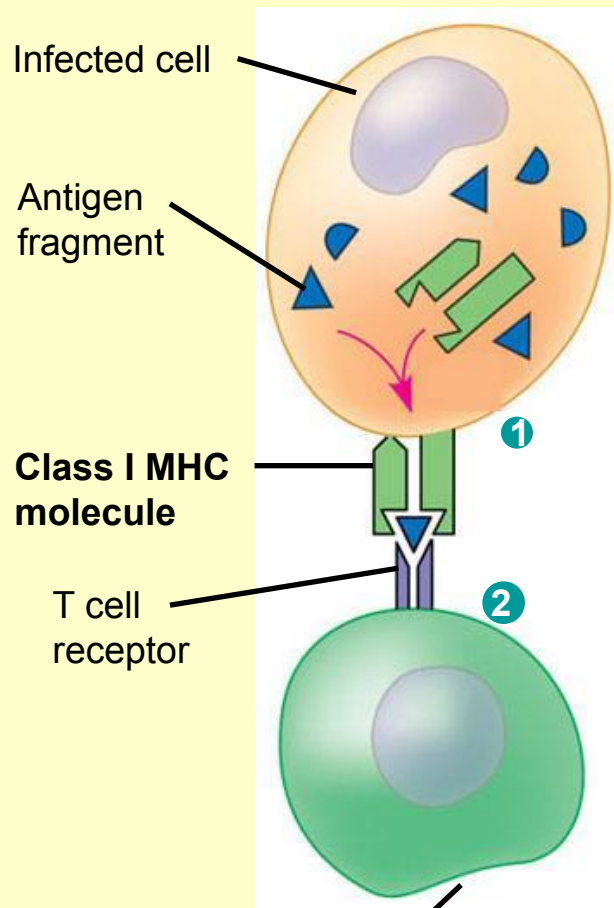
**1** A fragment of foreign protein (antigen) inside the cell associates with an MHC molecule and is transported to the cell surface.

**2** The combination of MHC molecule and antigen is recognized by a T cell, alerting it to the infection.





**Эндогенные, или внутриклеточно расположенные, АГ микробного происхождения загружаются на молекулы HLA I, (путь, опосредуемый HLA I) для представления цитотоксическим Т-лимфоцитам (клеточный иммунитет)**



1 A fragment of foreign protein (antigen) inside the cell associates with an MHC molecule and is transported to the cell surface.

2 The combination of MHC molecule and antigen is recognized by a T cell, alerting it to the infection.

Figure 43.9a

(a) Cytotoxic T cell

# ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

- Недостаточность иммунного ответа (иммунодефициты)
- Гиперреактивность иммунного ответа
  - против собственных антигенов (аутоиммунные заболевания)
  - против чужеродных антигенов (реакции гиперчувствительности)

# ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- Дефицит клеток иммунной системы и / или нарушение их функций, сопровождающийся снижением эффективности инактивации, деструкции и элиминации антигенов

# ИДС

Возрастные и физиологические (новорожденных, при старении, у беременных)

Первичные ИД (врожденный генетический дефект ИС)

Вторичные ИДС (вследствие воздействия на нормальную ИС патогенных факторов)

# ИДС

Специфические

В-клеточные

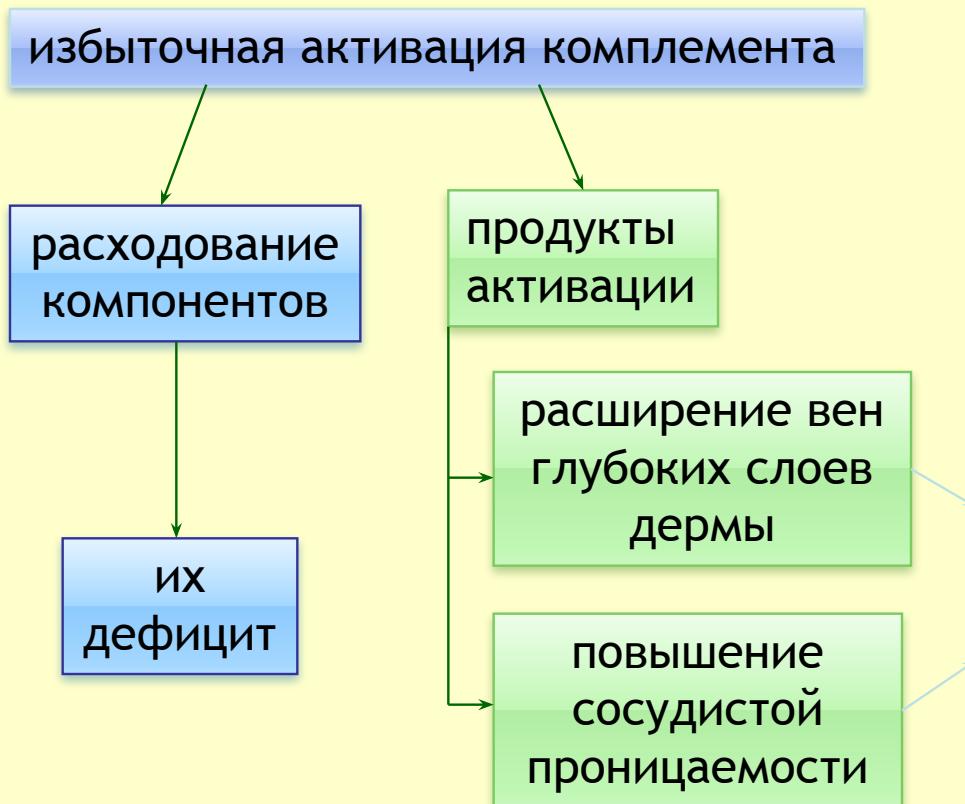
Т-клеточные

Неспецифические  
фагоцитарная нед-ть  
Недостаточность системы комплемента

Смешанные (комбинированные)

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПЛЕМЕНТА

- Дефициты отдельных компонентов, нарушающие каскад.
  - Дефицит ингибитора C1 - наследственная патология, клинически проявляющаяся идиопатическим ангионевротическим отеком.



Ангионевротический отек



# Нарушения фагоцитоза

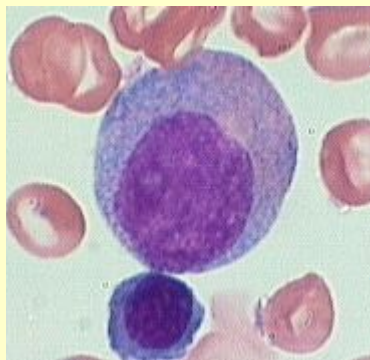
- 1. Нарушение подвижности и хемотаксиса гранулоцитов**
- 2. Нарушение адгезивных свойств (опсонизации),**
- 3. Нарушение внутриклеточного процесса переработки антигена**
- 4. Нарушение процессов переваривания (незавершенность фагоцитоза).**
- 5. Снижение продукции или ускоренный распад гранулоцитов**



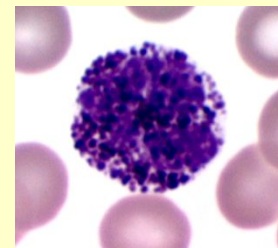
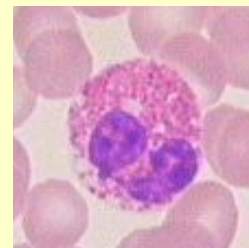
# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

## Врожденный агранулоцитоз - синдром Костманна

Причины: отсутствие на миелоидных клетках рецептора к G-CSF; нарушение сигнальных путей G-CSF.



миелоцит



Нарушение дифференцировки в гранулоциты

агранулоцитоз

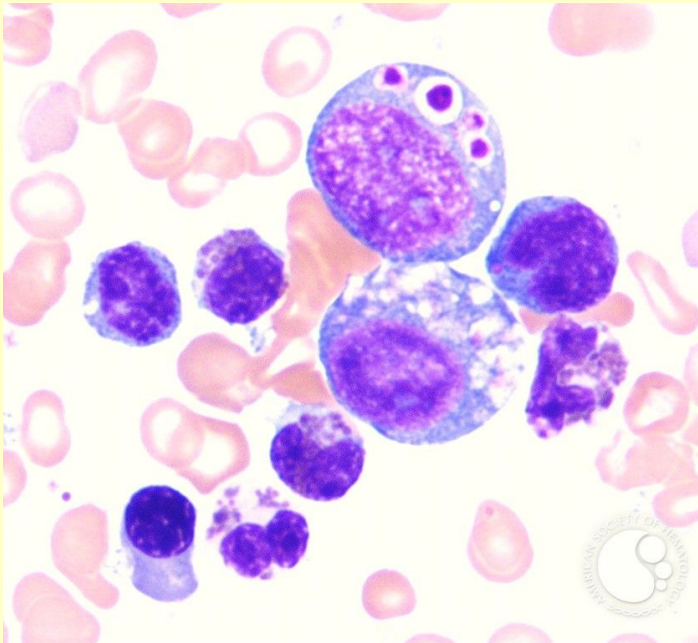
Проявления:  
тяжёлые и часто смертельные инфекции кожных покровов и дыхательных путей с первого месяца жизни

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

## Синдром Чедиака-Хагаси

### Причины:

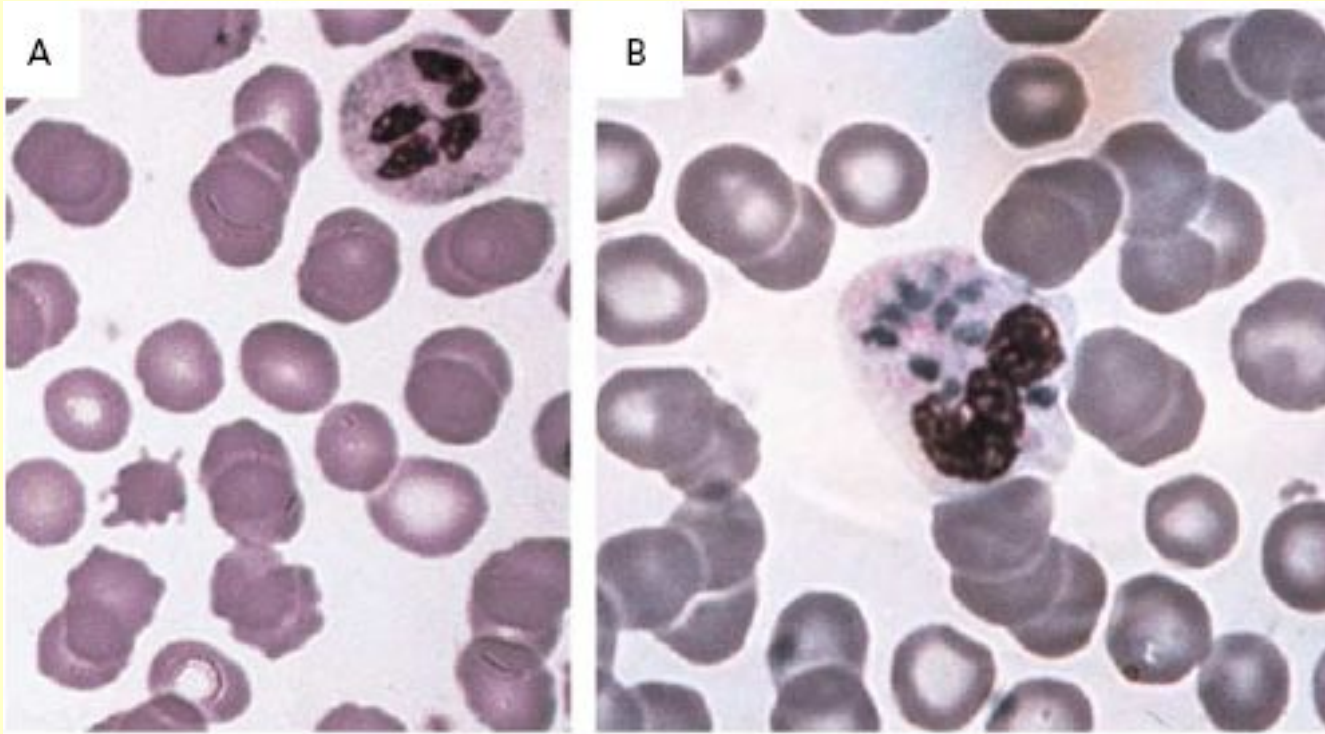
- мутация гена *LYST*, кодирующего белок, который отвечает за слияние фагосомы и лизосомы
- дисфункция микротрубочек – нарушение подвижности



*В клетках лейкоцитарного ряда и многих других накапливаются крупные гранулы.*

### Проявления:

- *тяжелые рекуррентные гнойные инфекции,*
- *парциальный альбинизм,*
- *прогрессирующая нейропатия,*
- *склонность к кровотечениям,*
- *лимфопролиферативный синдром*



А. Кровь здорового человека

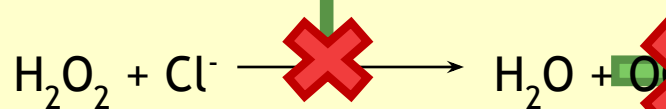
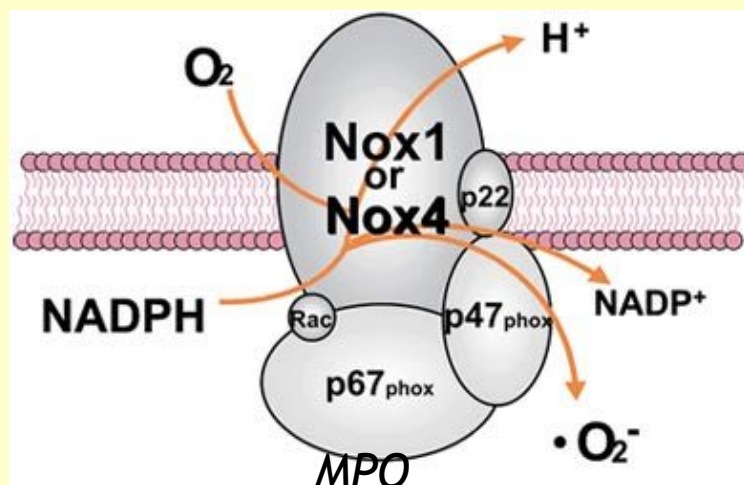
В. Кровь больного с синдромом Чедиака-Хигаси (Лейкоцит с крупными гранулами вокруг ядра)

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

## Нарушение кислород-зависимого киллинга: Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)

*Причина: мутации различных элементов НАДФН-оксидазного комплекса и, как следствие, нарушение продукции АФК.*

*Фагоцитоз незавершенный. Характерно хроническое гранулематозное воспаление.*

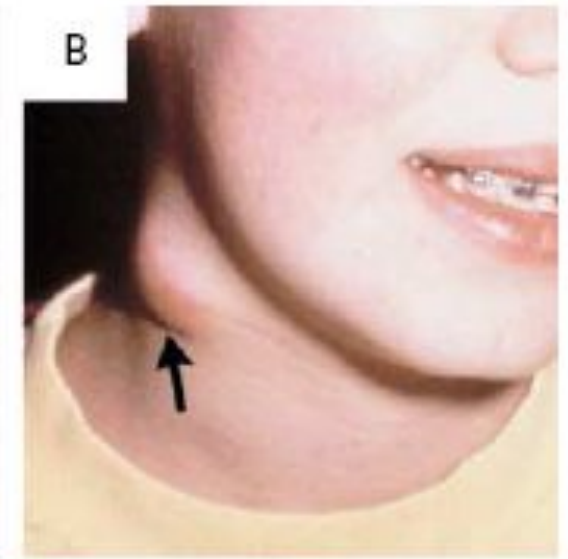
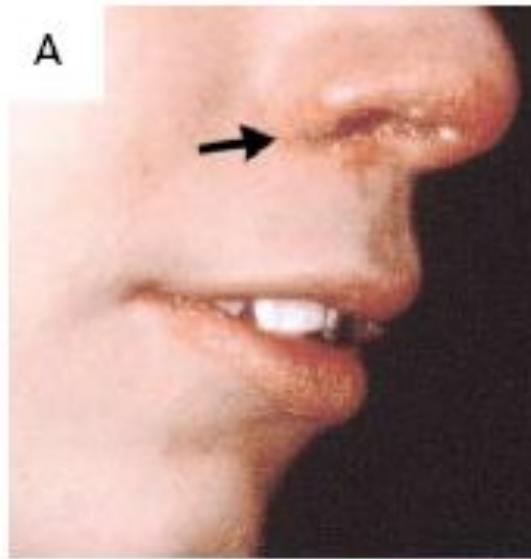


Candida;  
гноеродная флора

- Дефицит миелопероксидазы

# Хроническая гранулематозная болезнь

А – хроническое  
воспаление крыла носа



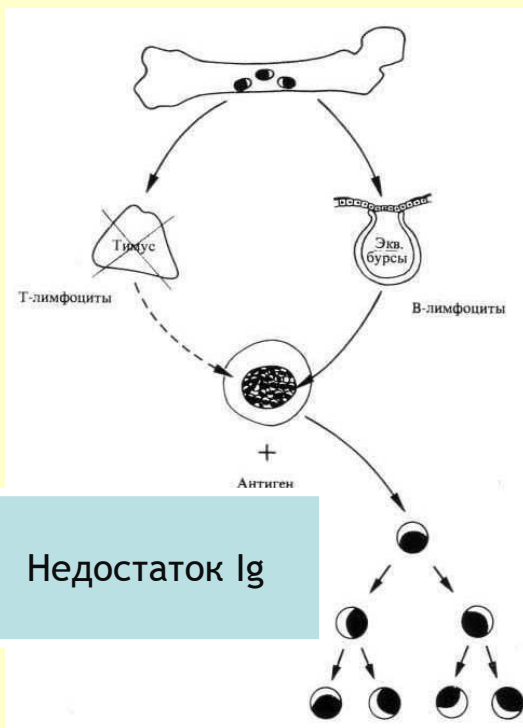
В – гранулема на шее

С – Тяжелый гингивит



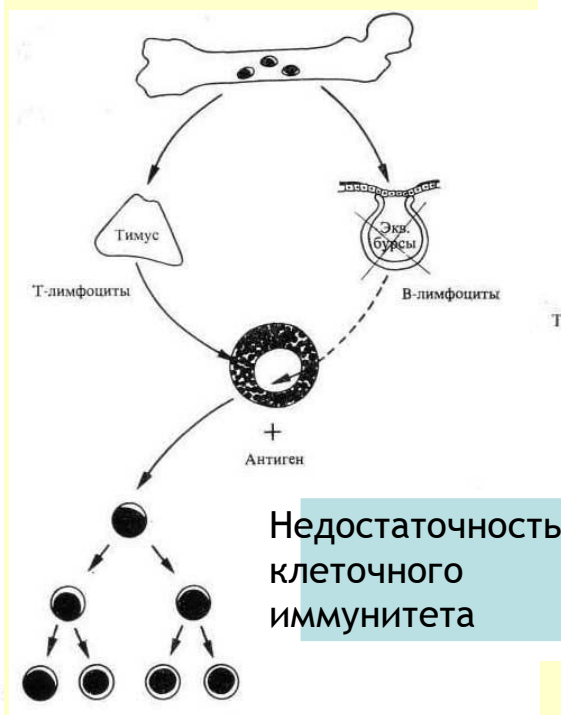
# СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## В-клеточные



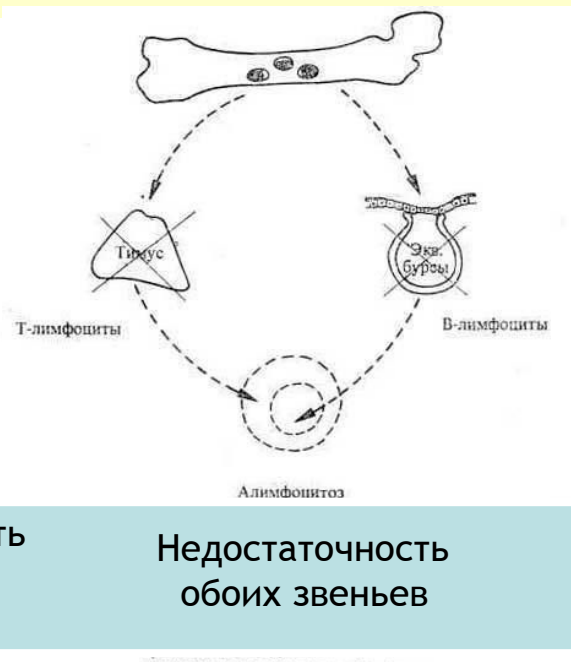
↑ **восприимчивость к бактериальным инфекциям**

## T-клеточные



↑ **восприимчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям**

## Тяжелые комбинированные



↑ **восприимчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям**

# ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

(В-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

## Селективный дефицит IgA

*Наиболее частый первичный иммунодефицит (частота 1:500)*

*Возможные причины:*

- *мутация в участке ДНК, кодирующем тяжелую цепь α-типа или в участке, регулирующем синтез тяжелых цепей.*
- *недостаток костимуляции или цитокинов.*

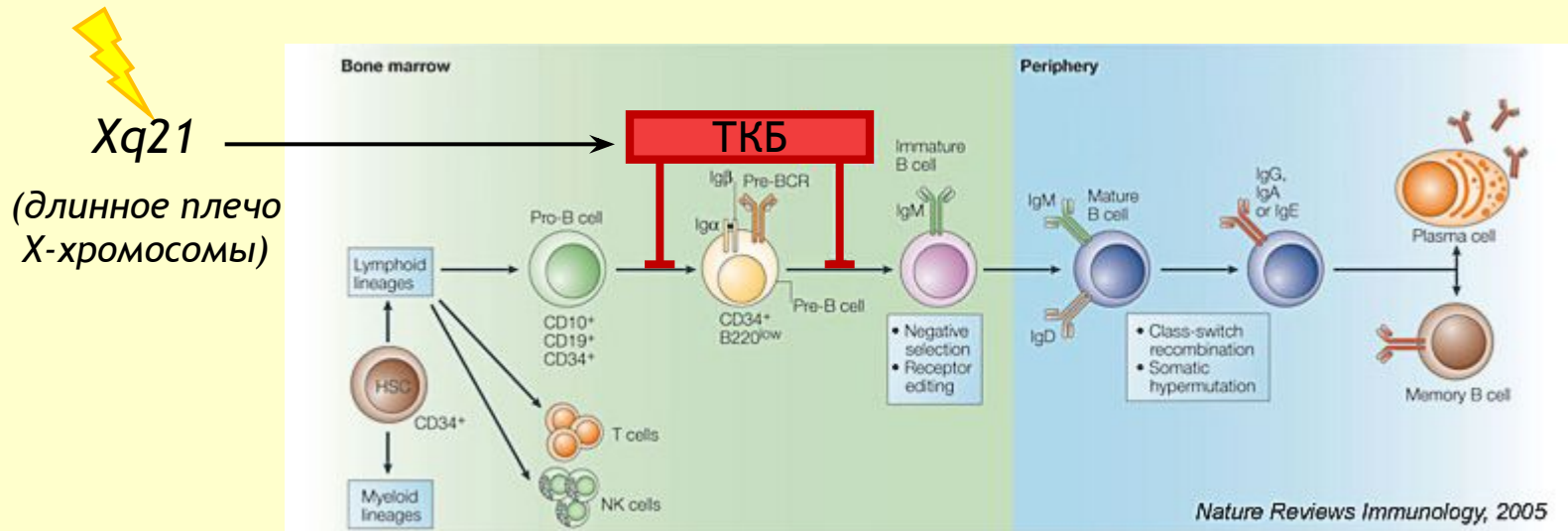
Проявления: *отиты, синуситы, бронхиты, пневмония. Прогноз благоприятный. Экспрессия фенотипа переменна, заболевание может протекать практически бессимптомно.*

*! Повышается риск аутоиммунного процесса.*

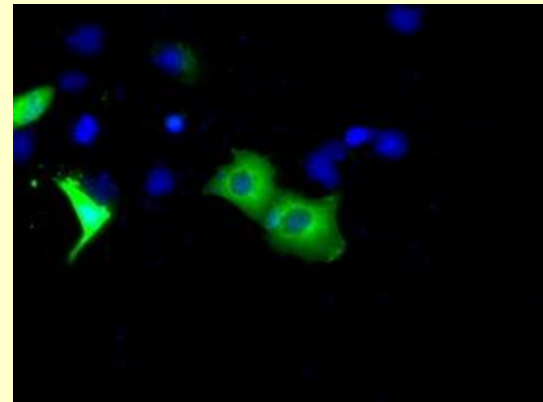
# ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

## (В-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

### Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)



**Причина:** дефицит тирозинкиназы Брутона, необходимой для формирования АГ-распознающих рецепторов В-лимфоцитов (mIg). Симптомы возникают у мальчиков на 9-12 месяцах жизни, когда в организме ребенка исчезает материнский IgG. Тяжелые гнойные инфекции: пиодермия, артрит, менингит и др.





# X-сцепленная агаммаглобулинемия – болезнь Брутона

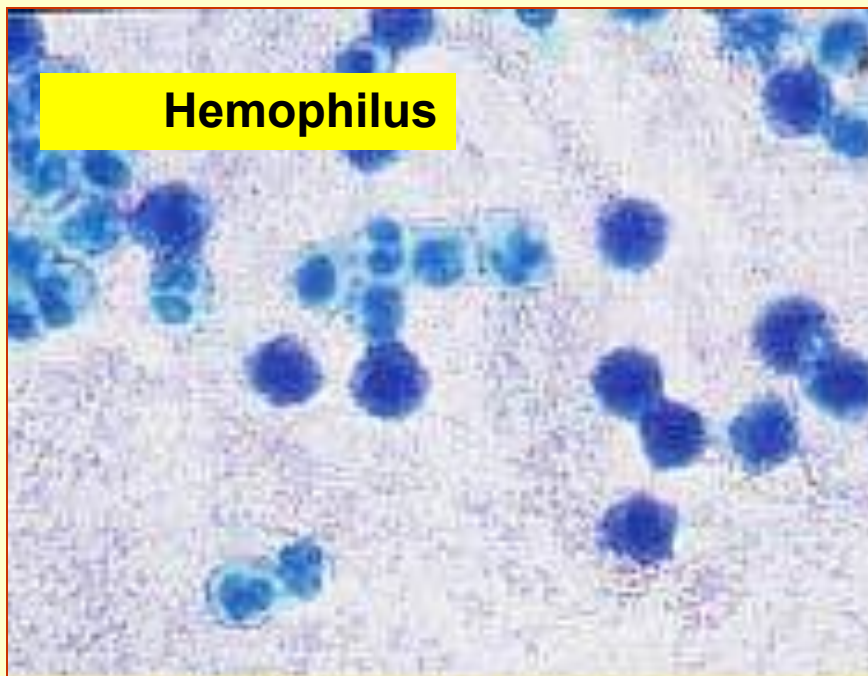


4 years old boy  
Failure to thrive  
Recurrent pneumonia  
Arthritis

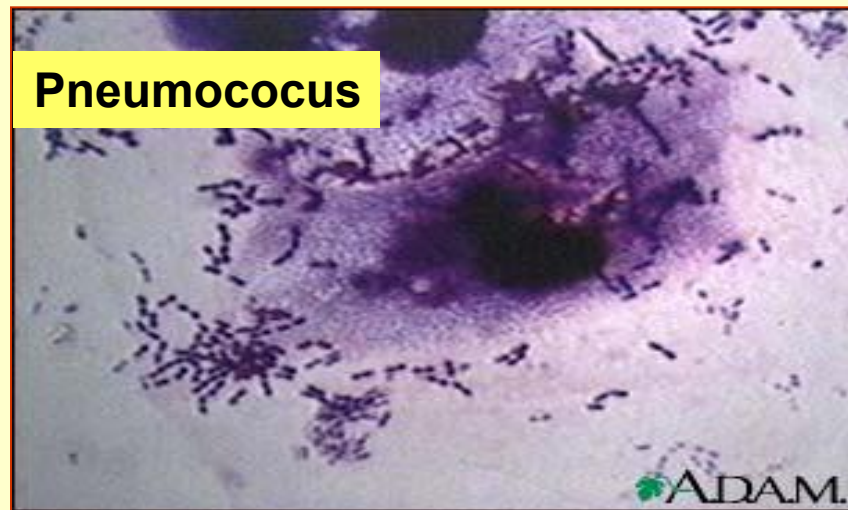
**Bruton's Disease**

# Болезнь Брутона: наиболее распространенные инфекции

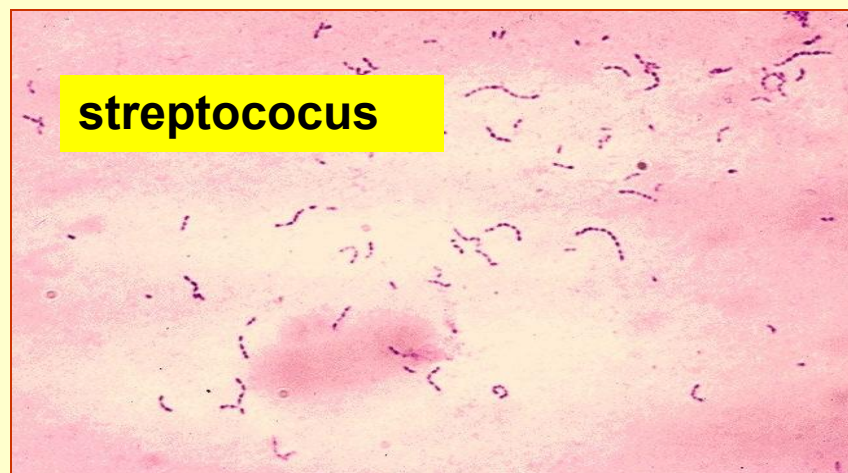
**Hemophilus**



**Pneumococcus**

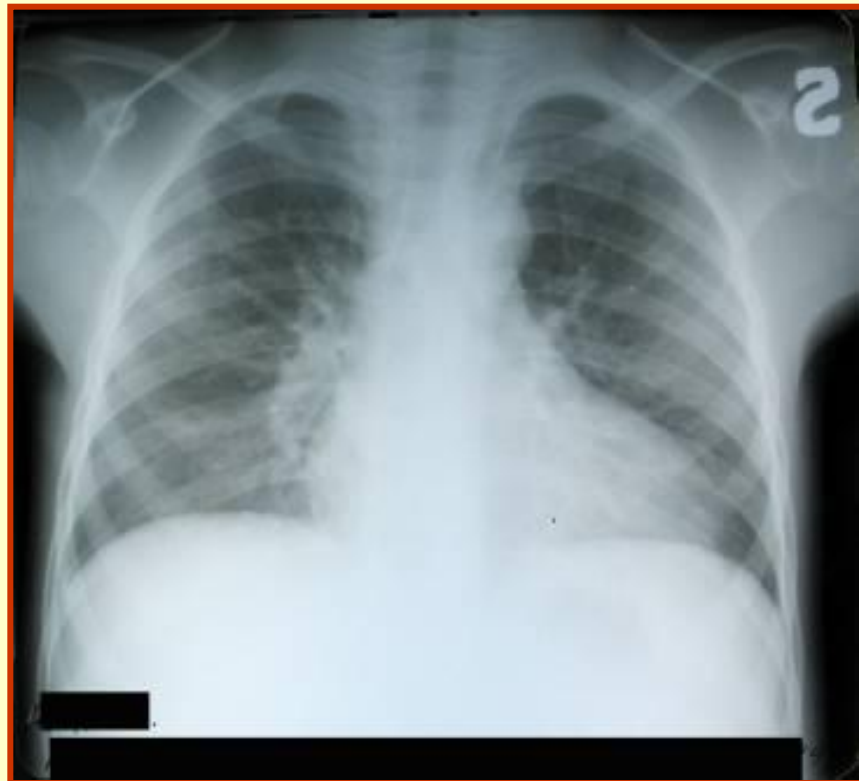
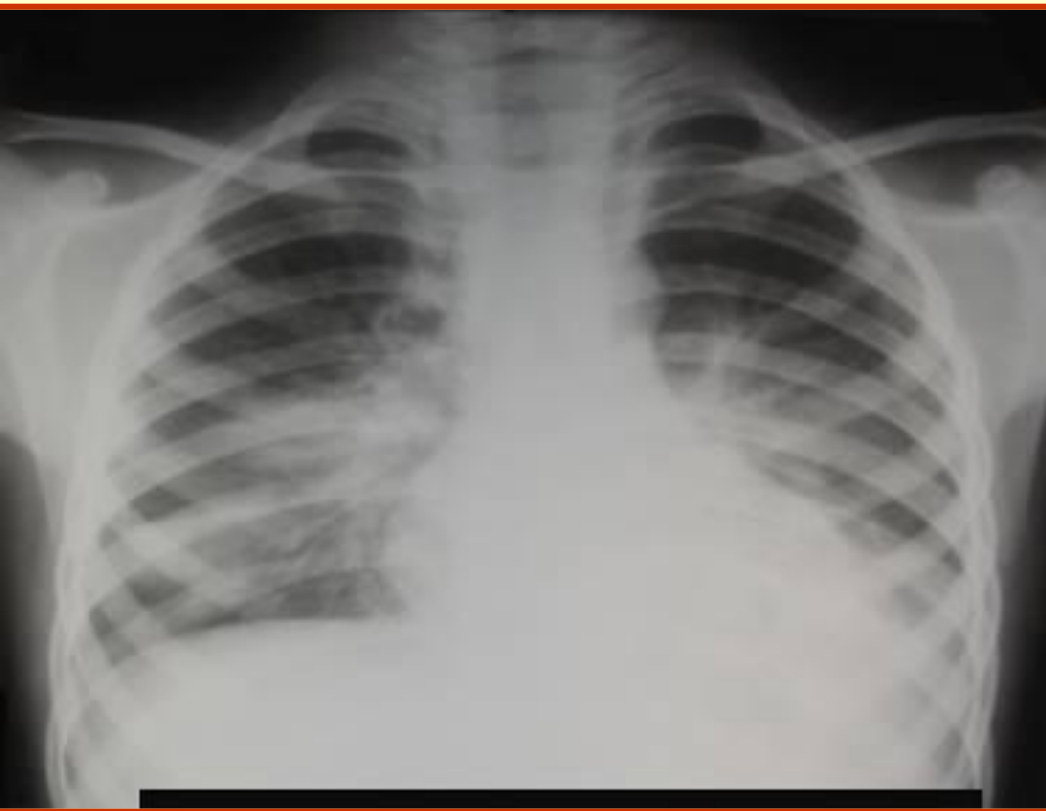


**streptococcus**



# История болезни

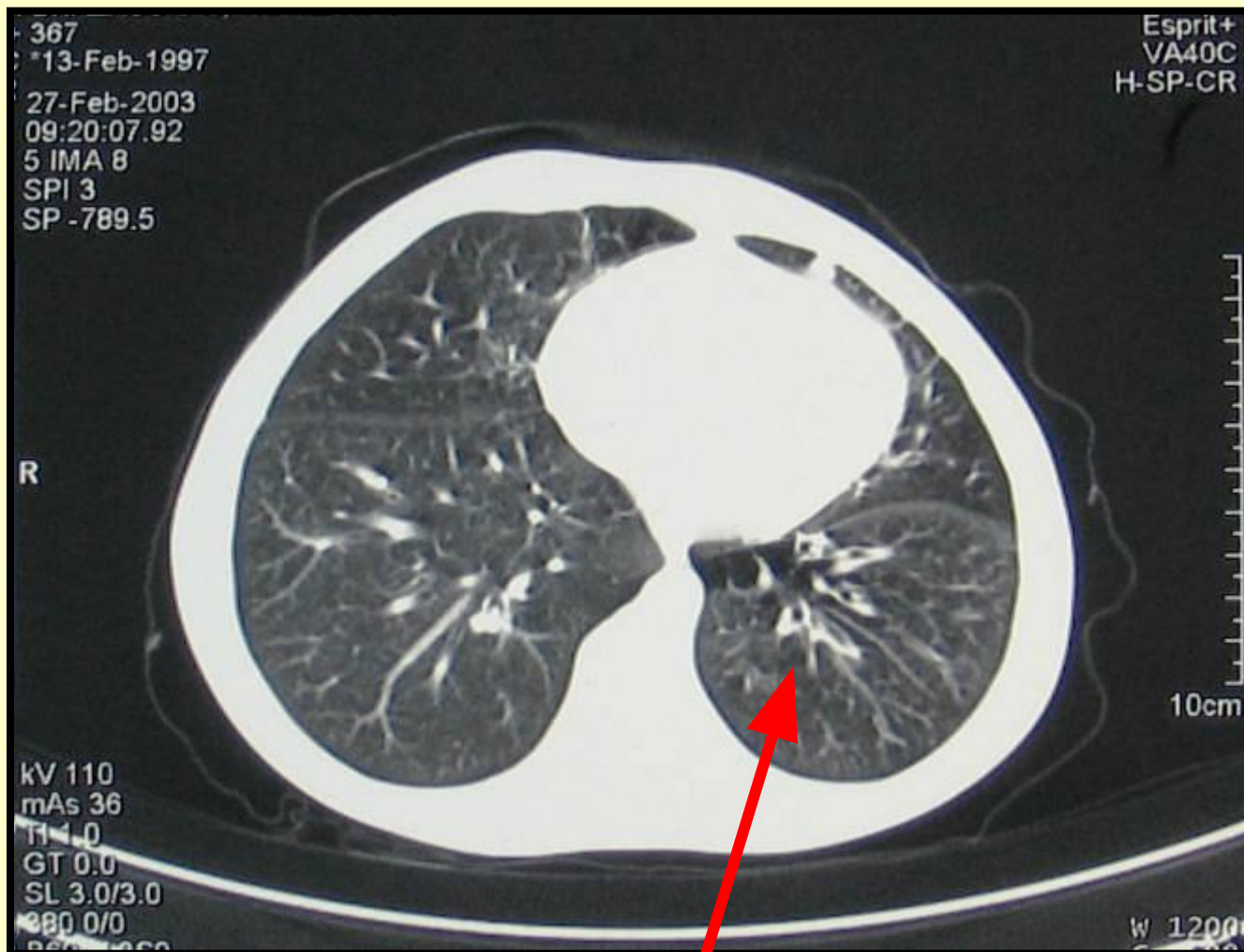
- В период от 3 до 6 лет – пневмонии несколько раз в год.



# История болезни

- 6 лет – бронхоэктатическая болезнь. Бронхоэктазы в левом легком.
- Двухсторонний гнойный эндобронхит, возбудитель – *Moraxella*.

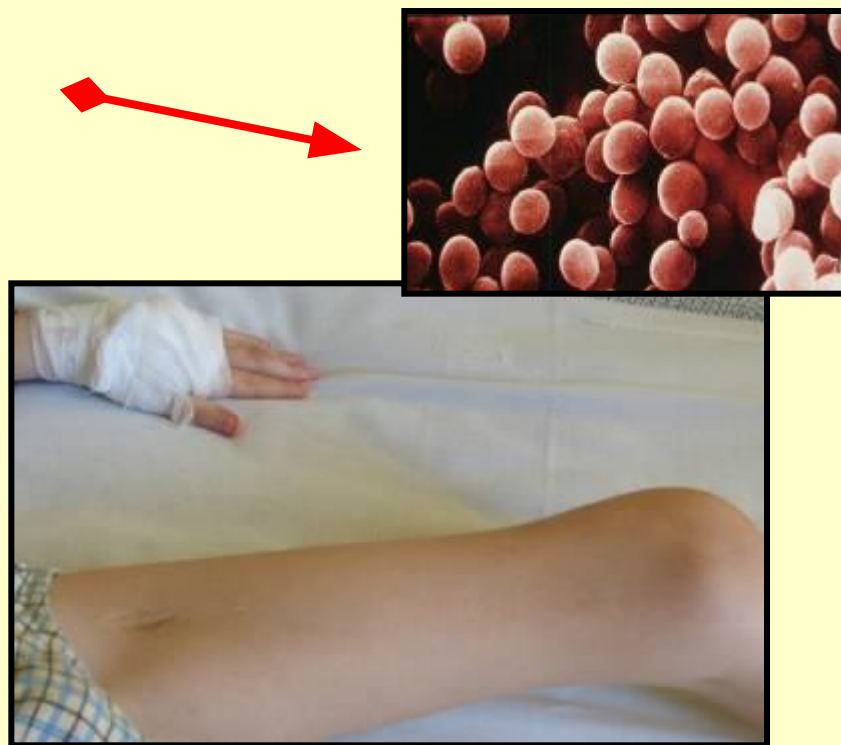
# MPT (27.02.2003)



Бронхоэктазы

# История болезни

5, 7, 8 множественные абсцессы.  
Возбудитель- *Staph.aureus*.



# История болезни

- 6 лет– моноартрит
- 7 лет –полиартрит.



# T-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## Синдром Ди Джорджи

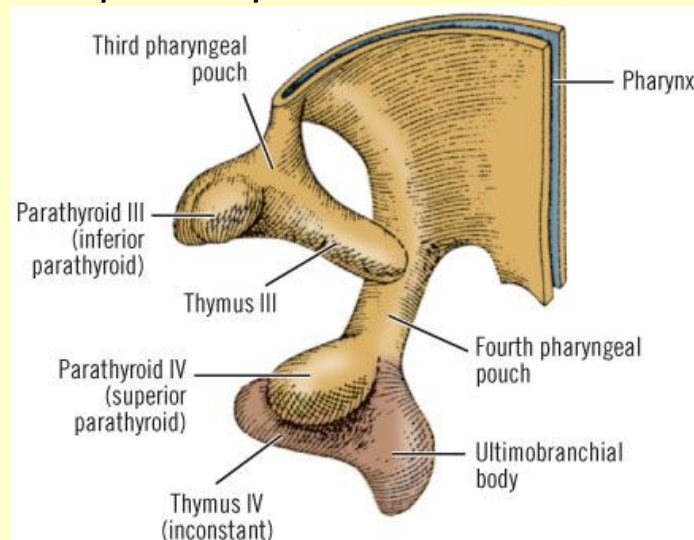
- Эмбриопатия, обусловленная несбалансированной транслокацией или делецией участка 22 хромосомы (22q11.2)



изображение, полученное методом гибридизации in situ и флуоресценции. locus 22q11.2 имеет красное свечение.

- нарушение эмбриогенеза 3-4 жаберных карманов:

- аплазия тимуса;
- отсутствие паращитовидных желез;
- нарушение формирования лицевого скелета;
- пороки аорты.





# Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## Синдром Ди Джорджи

### ■ Проявления со стороны иммунной системы:

эпителий тимуса не может обеспечить нормальное развитие Т-клеток



снижение популяции Т-лимфоцитов



страдает как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ

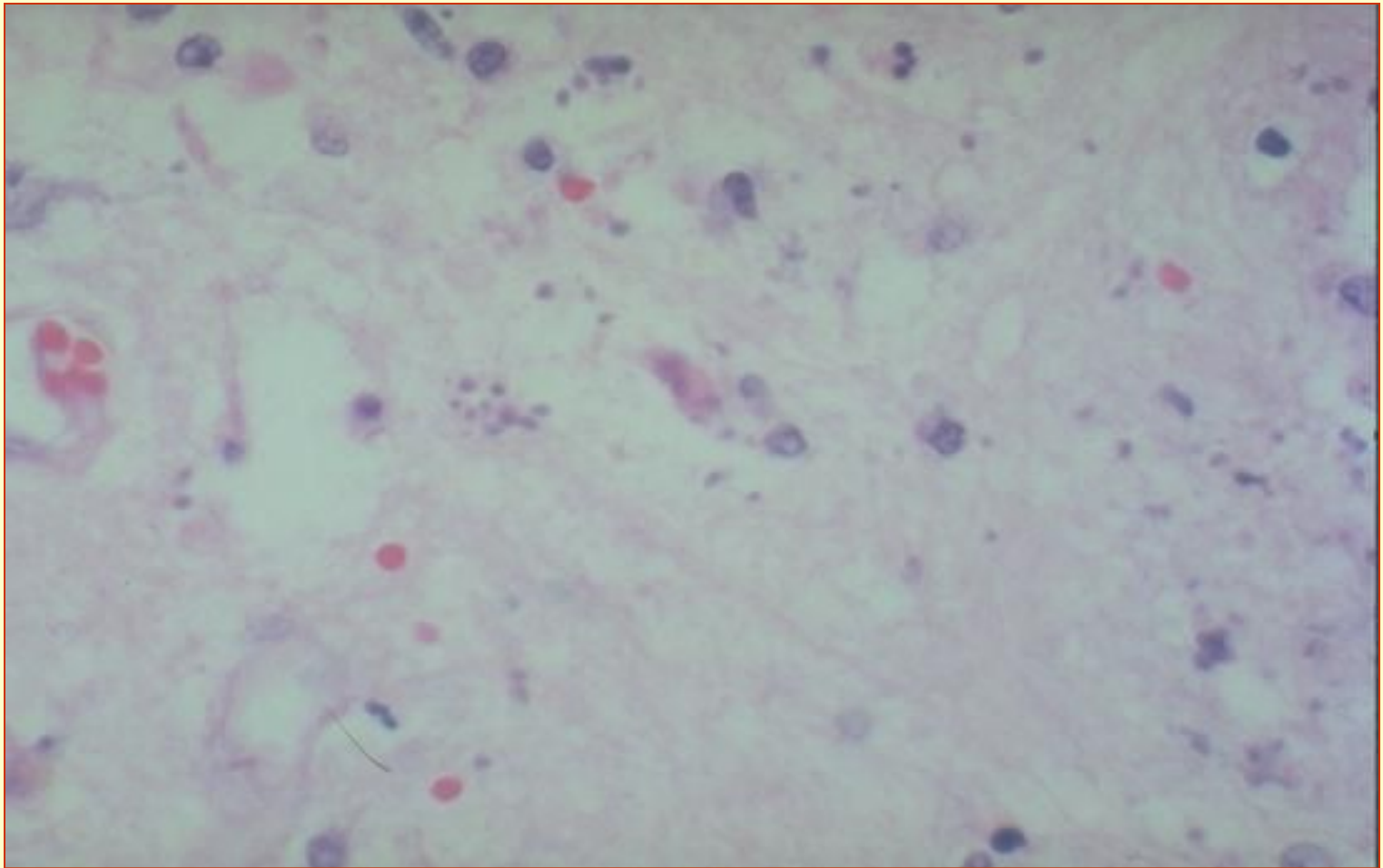


↑ чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям и некоторым бактериальным инфекциям

*Обычно больные умирают в раннем возрасте от инфекционных заболеваний, сердечной недостаточности*



# Toxoplasmosis - Brain



# Anorectal Herpes simplex



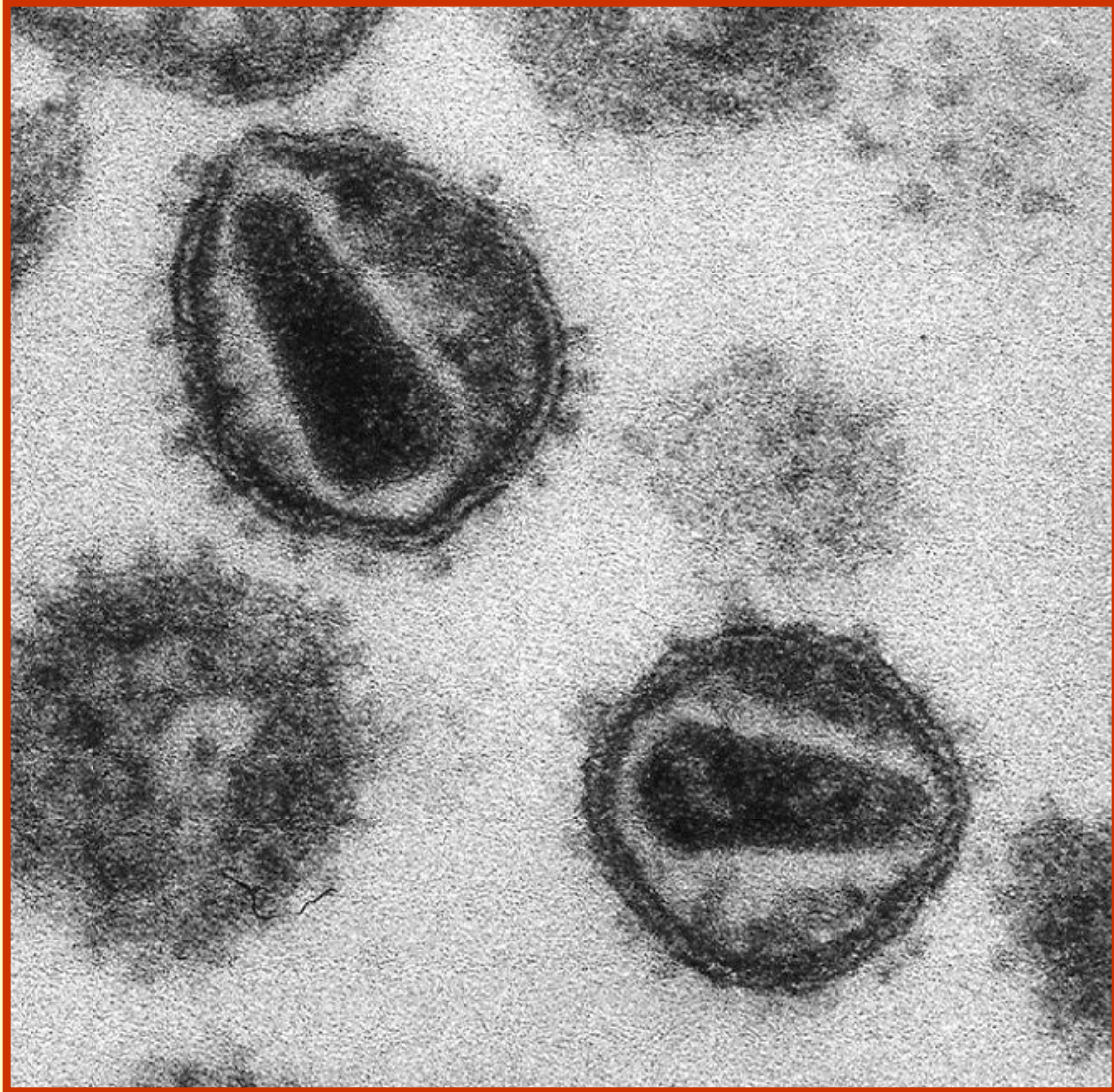
# T-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

## Синдром Незелофа

- *изолированная аплазия тимуса*
- *тип наследования: аутосомно-рецессивный*
- *страдает и функция В-клеток, т.к. они не получают стимуляции от  $T_H2$ , вследствие чего данный синдром может быть отнесен к тяжелым комбинированным иммунодефицитам*
- *высокий риск развития бактериального сепсиса, опухолей*
- *повышена чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям.*

# Вторичные иммунодефициты

- Обусловлены количественным и качественным голоданием, эндокринопатиями, потерей иммунокомпетентных клеток и молекул при травмах, кровотечениях, утрате органов иммунной системы, воздействием ионизирующей радиации, инфекциями (ВИЧ)



# ***Candida albicans***





**Chronic Herpes Simplex**





**Саркома Капоши**

# Лабораторные тесты I уровня:

1. Определение удельного веса (%) и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3);
2. Определение количества В-лимфоцитов (CD20, 22);
3. Определение показателей фагоцитоза
  - фагоцитарная активность или процент фагоцитирующих нейтрофилов
  - фагоцитарное число – среднее число микробов (или тест-частиц) в 1 фагоците;
4. Определение содержания иммуноглобулинов основных классов (IgM, IgG, IgA).

# Лабораторные тесты II уровня:

1. Определение субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперы (CD4), Т-цитотоксические (CD8);
2. Определение функциональной активности лимфоцитов – в реакции бластной трансформации на ФГА, КонА;
3. Определение цитокинов: провоспалительных (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- $\beta$ ), Th1 (Т-хелперов I типа) – ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , Th2 (Т-хелперов II типа) – ИЛ-4, ИЛ-10;
4. Определение компонентов системы комплемента;
5. Определение кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов и макрофагов;
6. Исследование секреторной функции макрофагов;
7. Внутрикожная проба с туберкулином для оценки состояния Т-клеточного иммунитета;
8. Определение специфических антител, циркулирующих иммунных комплексов.
9. Определение маркеров активации иммунокомпетентных клеток.

# Общие принципы коррекции иммунодефицитов (1):

- 1. Химиотерапия и профилактика. Обычно рекомендуют высокие дозы антибиотиков узкого спектра действия. Вопрос об иммунизации остается открытым. При нарушениях клеточного иммунитета абсолютно исключается использование живых вакцин, так как это может привести к генерализованным процессам.
  2. Заместительная терапия. Переливание крови при T-клеточном и комбинированном иммунодефиците связано с угрозой реакции «трансплантат против хозяина». Наиболее безопасно переливание свежей крови, которую предварительно облучают для подавления антигенных свойств лимфоцитов. Заместительная терапия – это способ лечения гипо- и дисгаммаглобулинемии. Используются официальные препараты иммуноглобулинов – пентоглобин, октагам, иммуноглобулин человека, цитотек и другие.

# Общие принципы коррекции иммунодефицитов (2):

- **3. Трансплантация вилочковой железы и применение препаратов, полученных из нее (тималин, тимоген). Рекомендуется использовать тимус эмбриона, не достигшего 14 недель, т.е. до приобретения им иммунологической толерантности. Эффективной оказывается пересадка костного мозга. Дискутируется вопрос о применении стволовых клеток.**
- **4. Введение препаратов, полученных из лимфоидной ткани. Используется фактор переноса (трансфер-фактор) – экстракт из лимфоцитов периферической крови донора. С помощью его удастся стимулировать Т-клеточный иммунитет, усиливая синтез интерлейкина-2, продукцию гамма-интерферона, повышать активность киллеров. При В-клеточных иммунодефицитах используют миелопид (препарат костно-мозгового происхождения). При тяжелом комбинированном иммунодефиците обычно сочетают введение фактора переноса с пересадкой вилочковой железы.**



# **Аутоиммунные заболевания**

# Частота некоторых аутоиммунных заболеваний в западной Европе



# Связь иммунодефицитов с аутоиммунными заболеваниями

<b>Иммунодефицит</b>	<b>АИ заболевание</b>
Агаммаглобулинемия	Артрит
Дефицит IgA	СКВ, ревматоидный артрит и др. (до 40%)
Синдром Ди-Джорджи	Тромбоцитопения (до 30%)
Гранулематозная б-нь	Болезнь Крона (15%)
Нарушения комплемента	СКВ и др. (до 80%)
С-м Вискотт-Олдрича	Гемолитическая анемия (до 40%)



# ВИДЫ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ

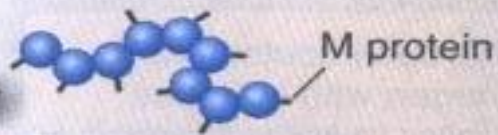


- **В зависимости от стартового звена патогенеза:**
  - Иммунозависимые
  - Иммунонезависимые
- **В зависимости от доминирующего механизма:**
  - гуморальные (В-кл)  
тиреоидит Хасимото, СКВ
  - Т- клеточные ( Т- киллеры)  
полимиозит, с. Шёгрена
  - гуморальные и клеточные  
некоторые виды склеродермии, дерматомиозита
- **В зависимости от числа пораженных органов:**
  - полиорганные БИА (системные , генерализованные)  
СКВ, склеродермия, антифосфолипидный синдром и др.
  - моноорганные БИА (органоспецифические)  
тиреоидит Хасимото, анемия Аддисона-Бирмера

# Механизмы АИЗ

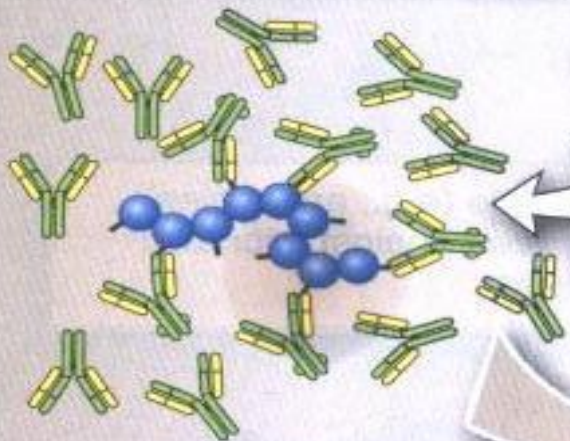
- Высвобождение секвестрированных антигенов
  - Коллоид ЩЖ
  - Основной белок миелина
  - Хрусталик глаза
- Модификация антигенов
  - Метилдофа изменяет Резус Аг (гемолитич. анемия)
  - Прокаинамид изменяет Аг гистонов (СКВ)
- Молекулярная мимикрия
  - Стрептококк – Аг клапанов сердца – ревматический эндокардит
  - Вирус полиомы – ДНК, гистоны – СКВ
  - Вирус Коксаки – декарбоксилаза глутам. к-ты поджел. железы – СД-1
  - Вирус Эпштейна-Барр – основной белок миелина (расс. склероз)

**Стрептококки группы А образуют М-протеин**

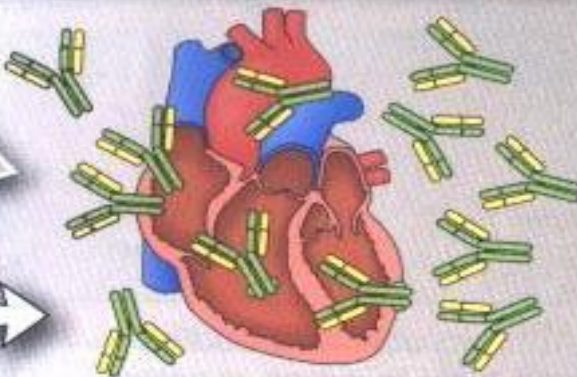


**Аутоиммунное поражение сердца**

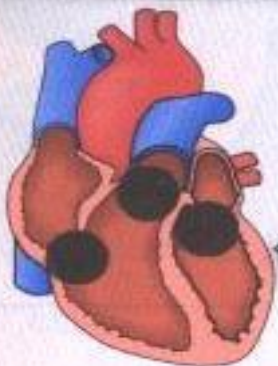
**IgG против М-протеина**



**Ат к М-протеину могут связываться с Аг клеток сердца**



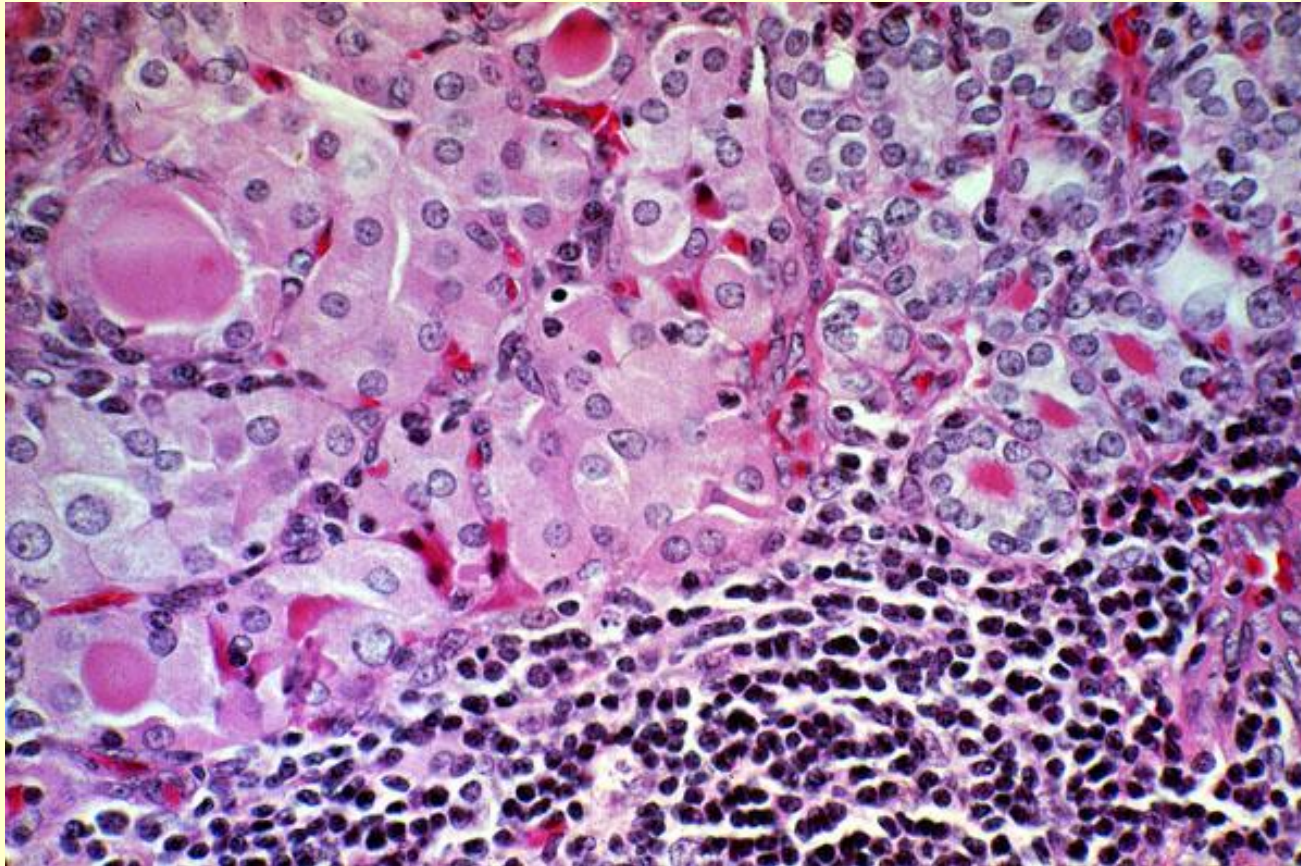
**Ат-зависимое повреждение клапанов сердца**



# Механизмы АИЗ (2)

- Поликлональная активация В-лимфоцитов
- Нарушение регуляции супрессорных клеток (CD-1, CD4/CD25 клетки)
- Экспрессия МНС II на соматических клетках, или В7 (лиганда к CD-28) (вирусная инфекция, ИЛ-12,  $\gamma$ -ИФ)

## Тиреоидит Хашимото: деструкция щитовидной железы тиреоид-специфическими антителами



Лимфоцитарная  
инфильтрация

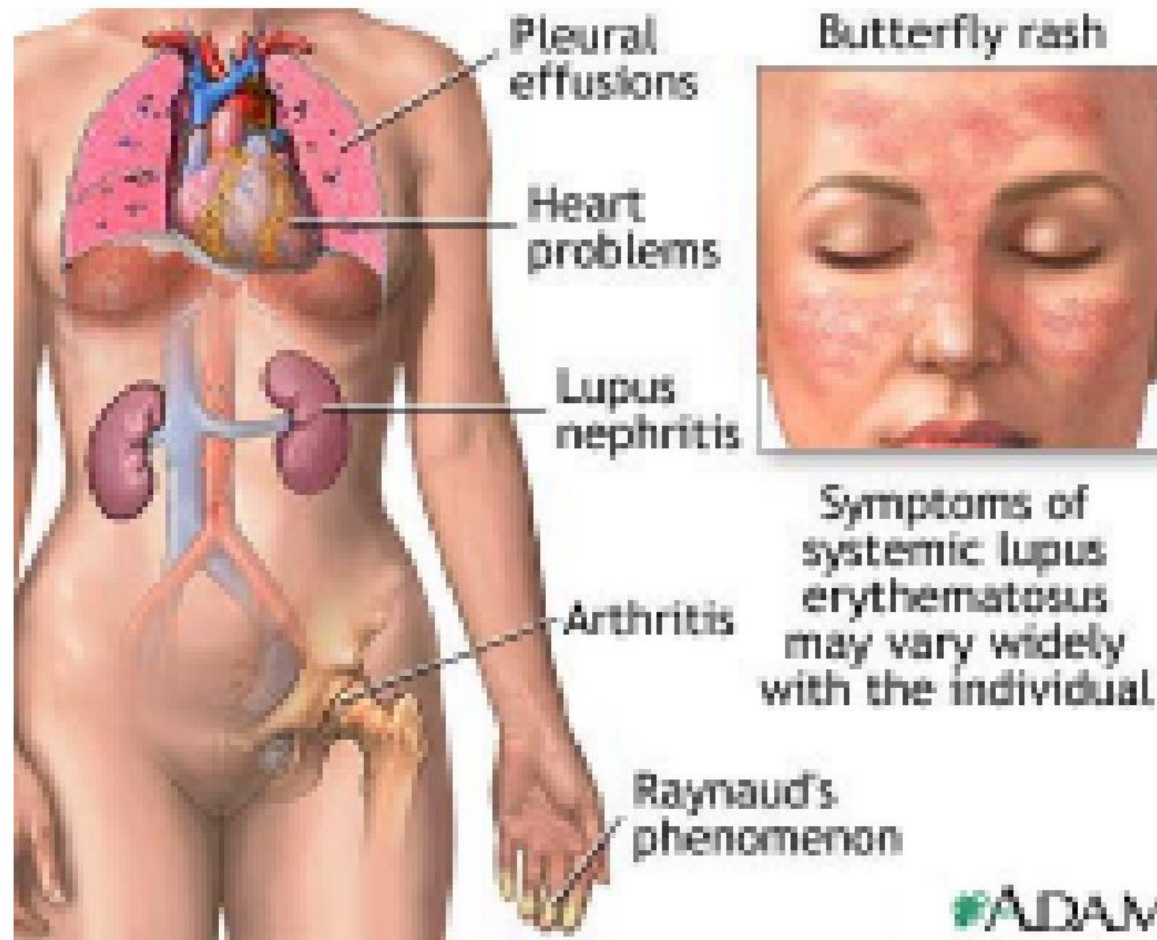
Figure 11.10

## Системная красная волчанка (СКВ)

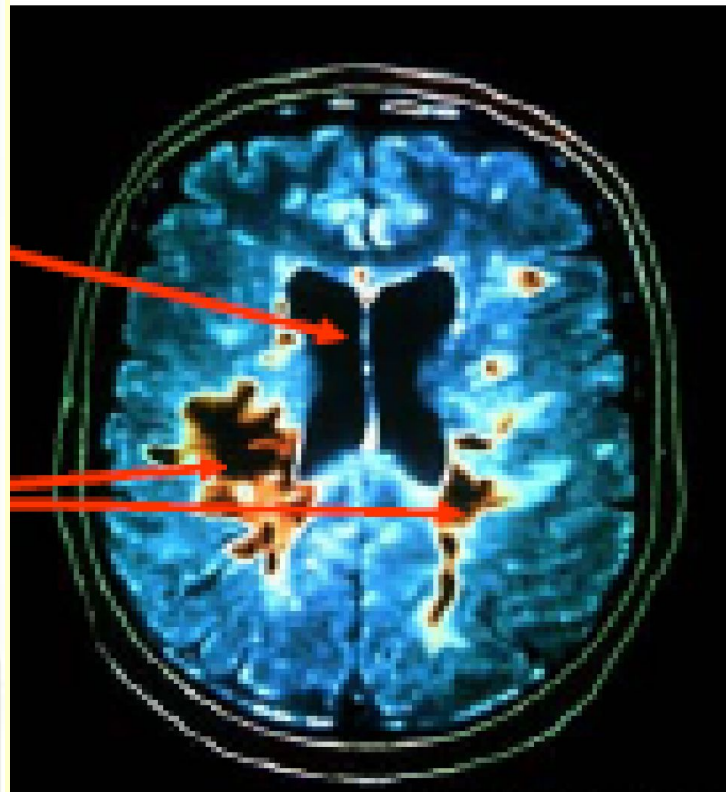
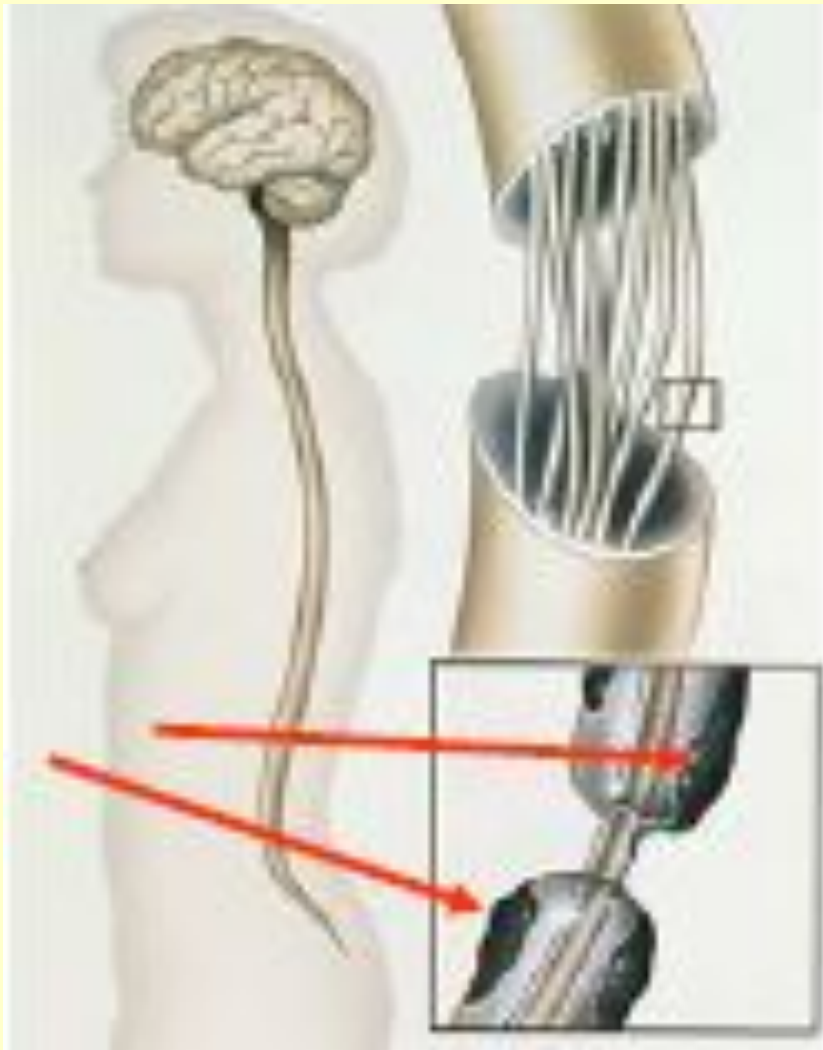
Характеризуется  
наличием антител  
против ДНК, РНК,  
ГИСТОНОВ



# CKB

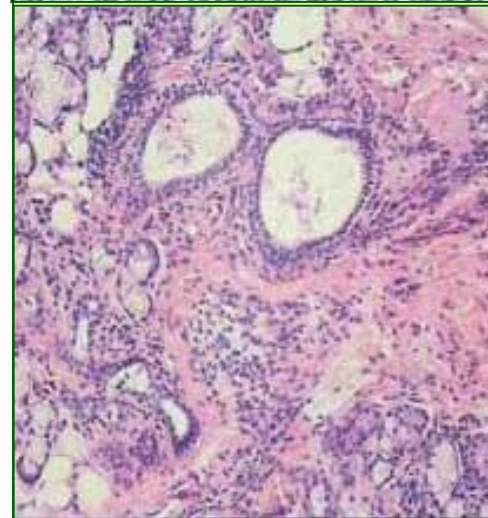
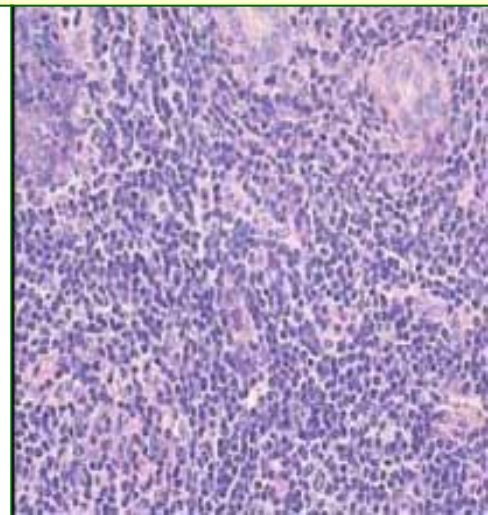
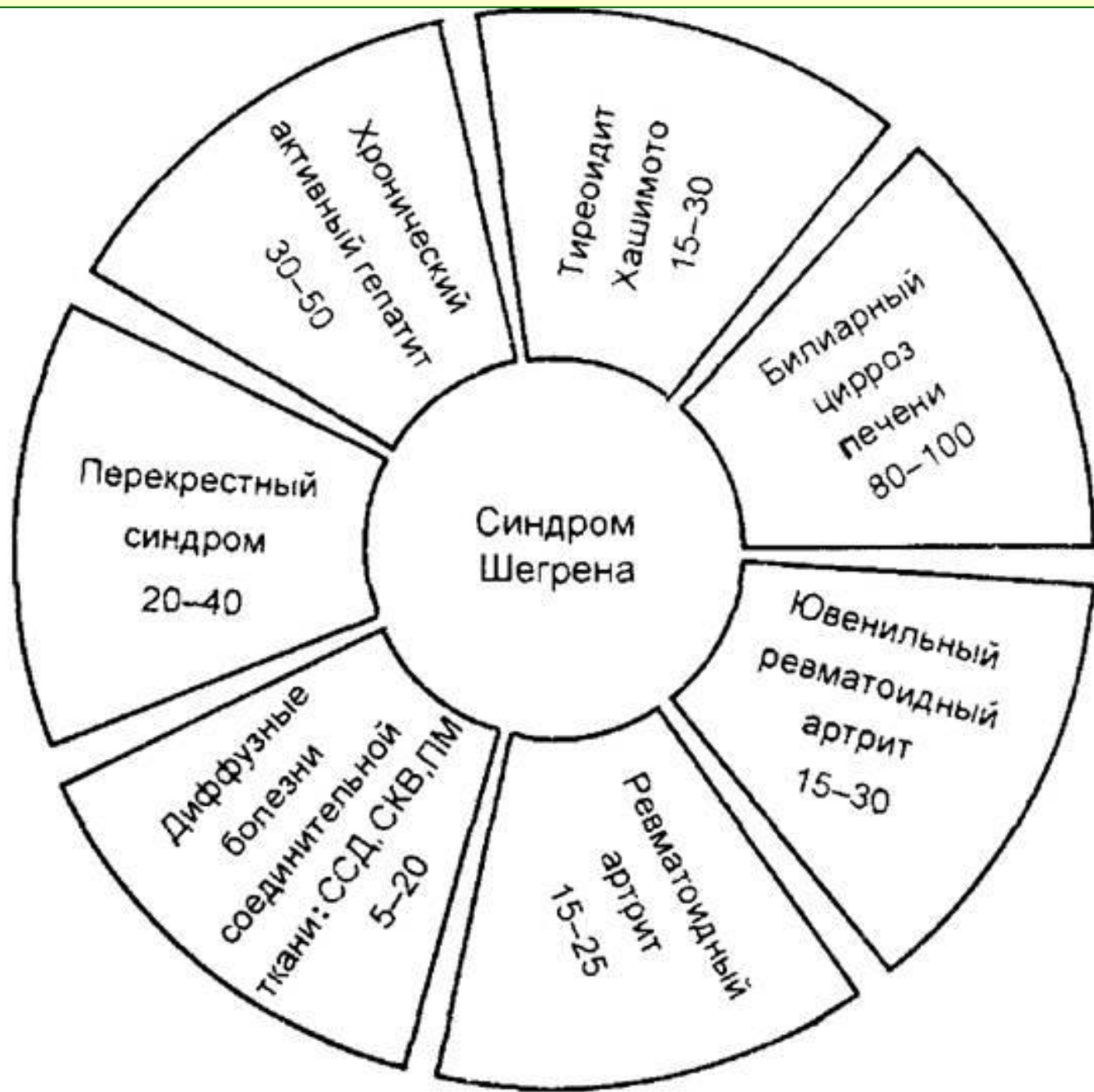


# Рассеянный склероз



Аутоиммунное повреждение  
миелина с нарушением  
проведения нервного  
импульса





# Синдром Шегрена



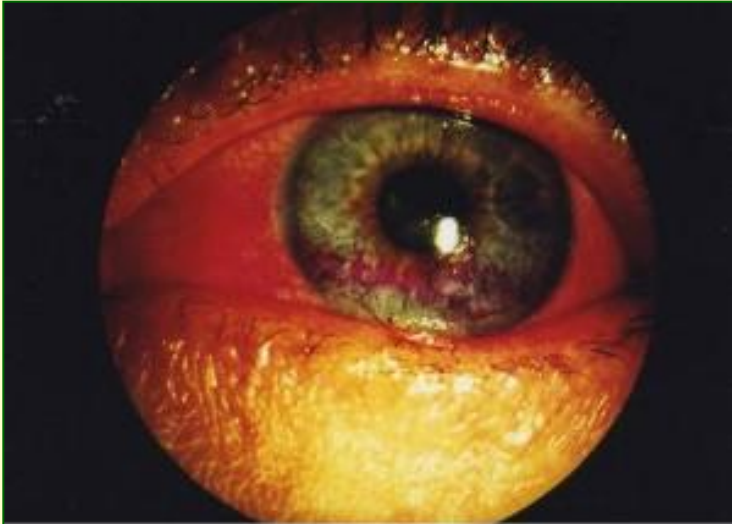
atrophic papillae,  
deeply fissured  
epithelium

angular cheilitis



missing teeth and  
multiple caries

# Кератоконъюнктивит при синдроме Шегрена



# Системная склеродермия





