



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

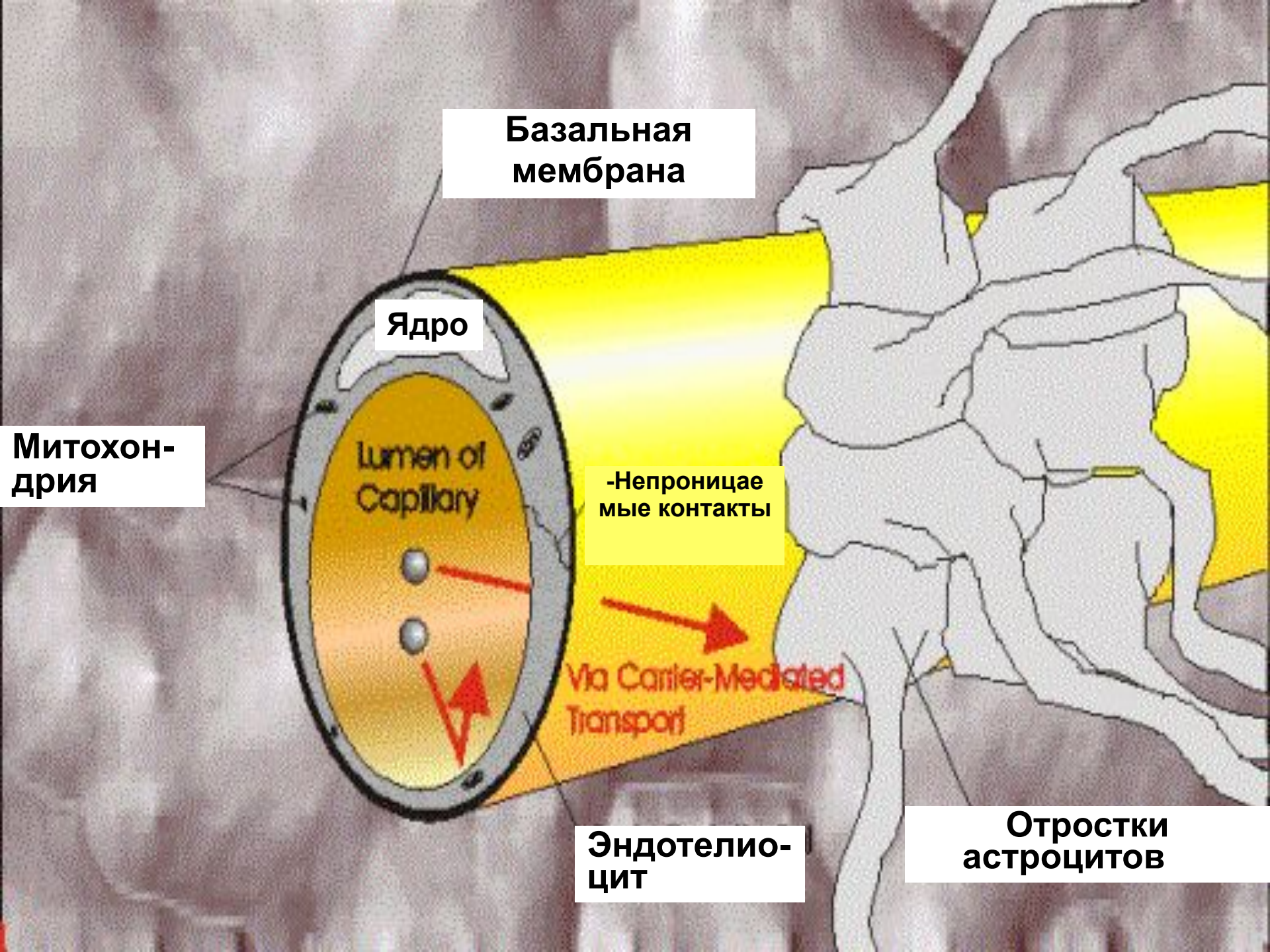
Lumen of Capillary

-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)**

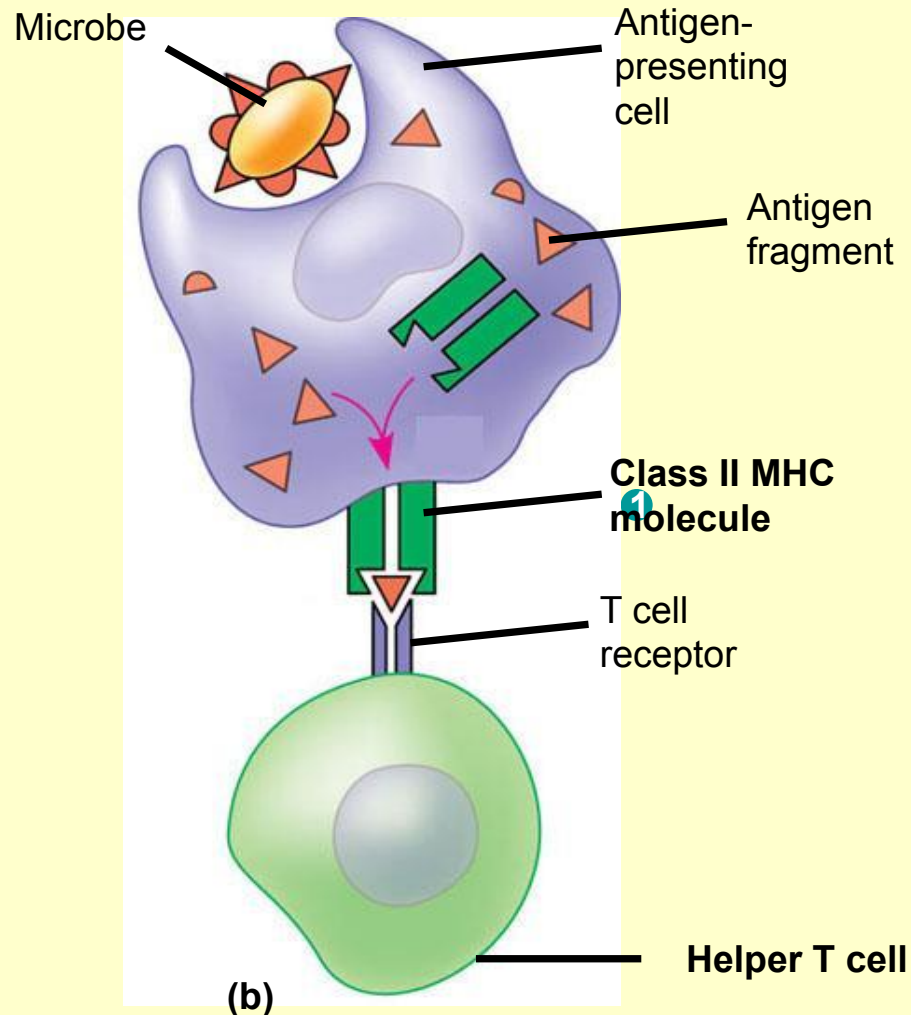
Органы иммунной системы

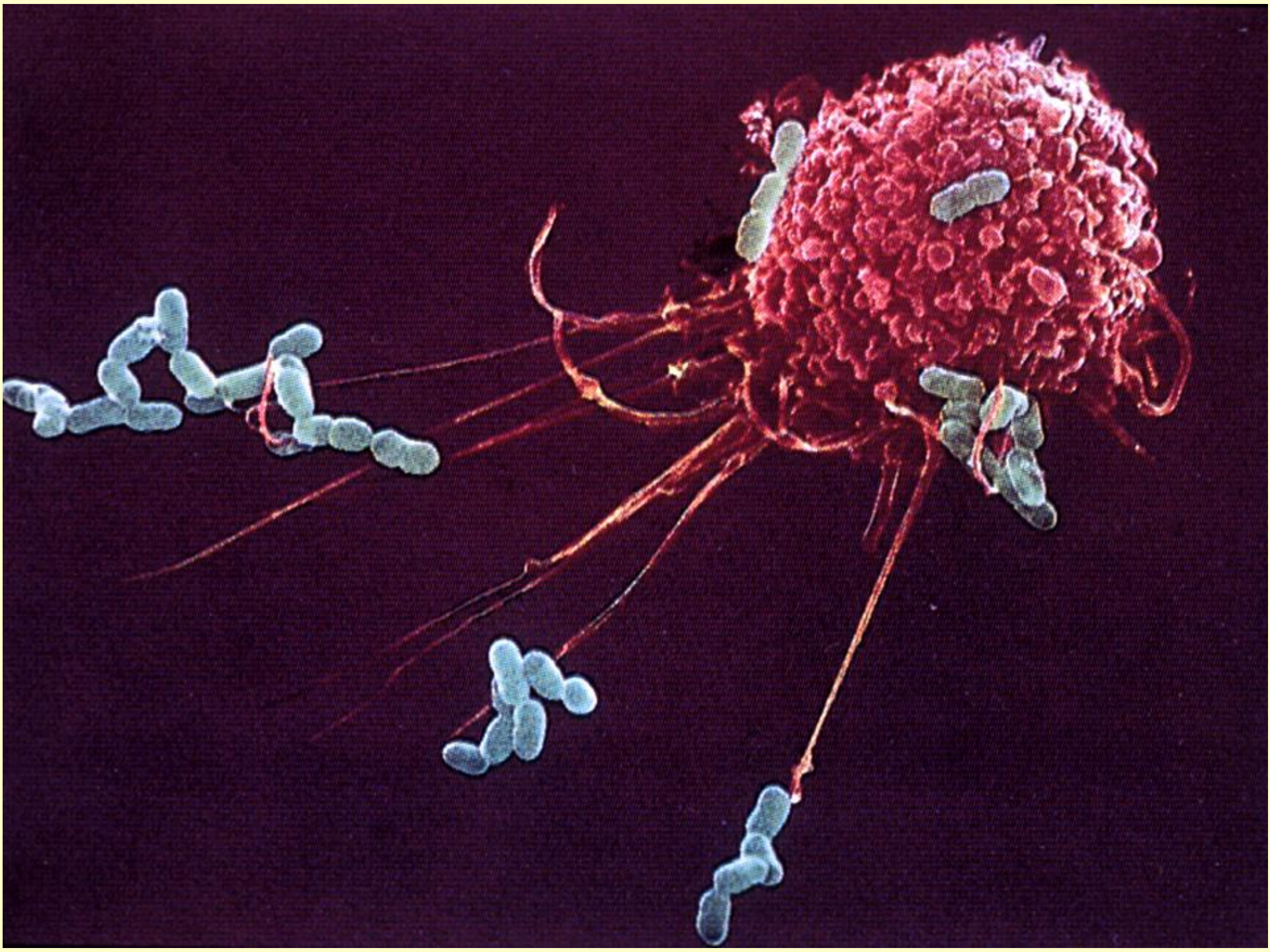
- **Центральные** – костный мозг, тимус
- **Периферические** –
 - I. Лимфатические узлы, лимфатические протоки, селезенка
 - II. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, которая расположена на 5 уровнях:
 1. I-II уровни– евстахиева труба и носоглотка
 2. Бронхи и грудные железы (у 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)

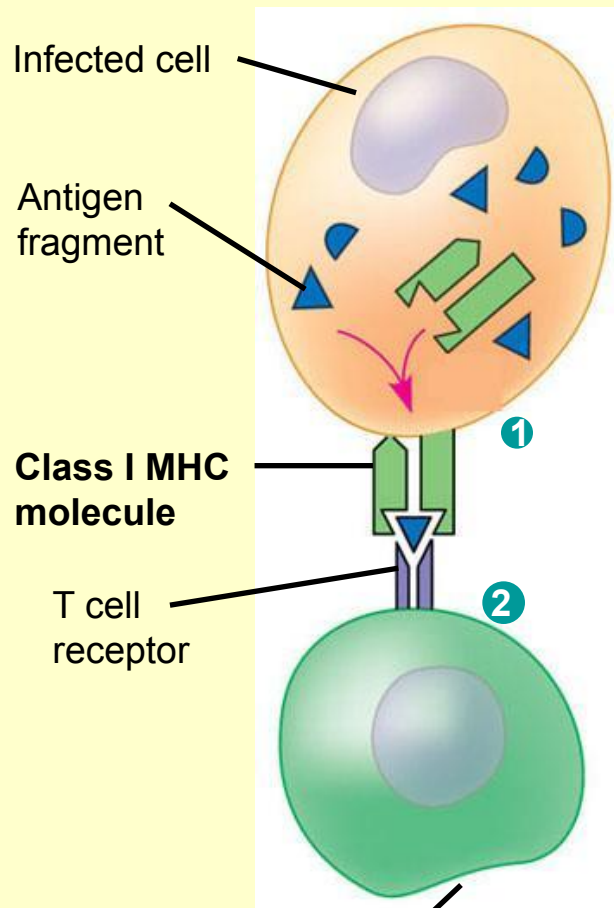
1 A fragment of foreign protein (antigen) inside the cell associates with an MHC molecule and is transported to the cell surface.

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

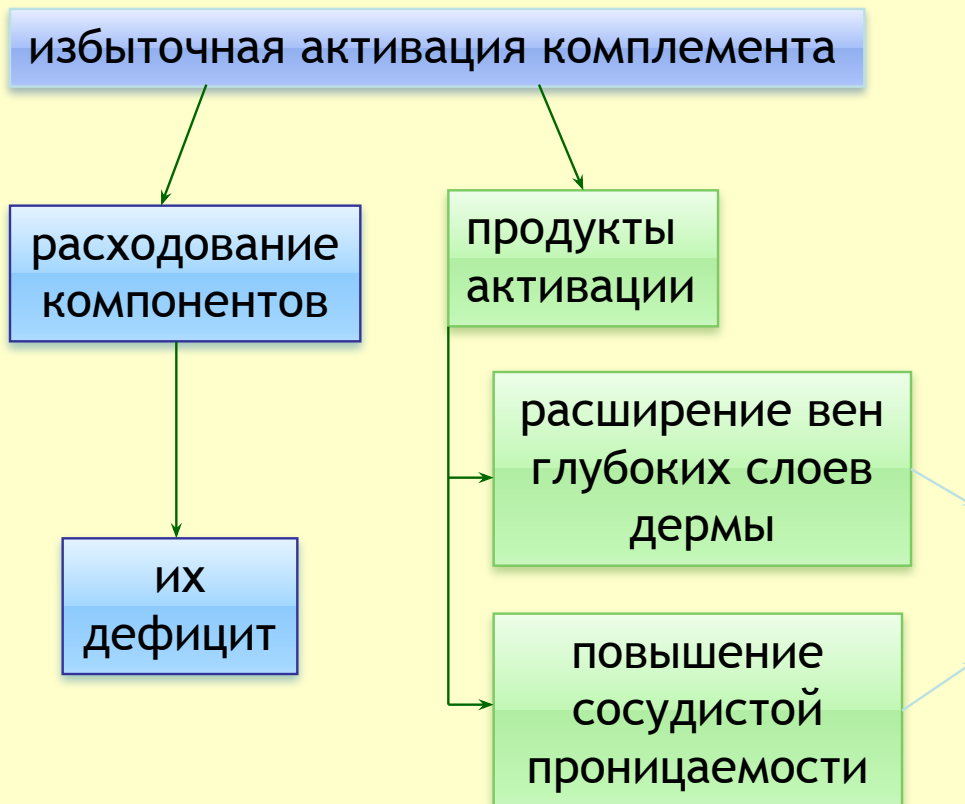
Т-клеточные

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



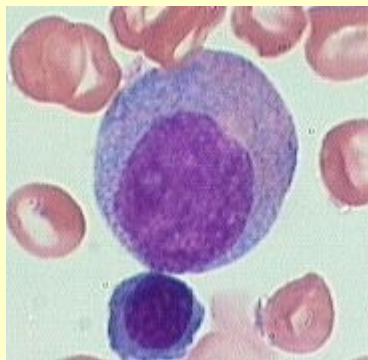
Нарушения фагоцитоза

- 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**

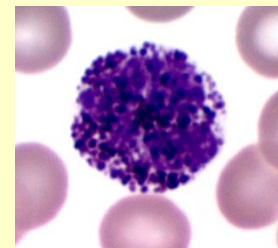
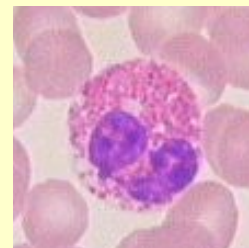
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Врожденный агранулоцитоз - синдром Костманна

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



миелоцит



Нарушение дифференцировки в гранулоциты

агранулоцитоз

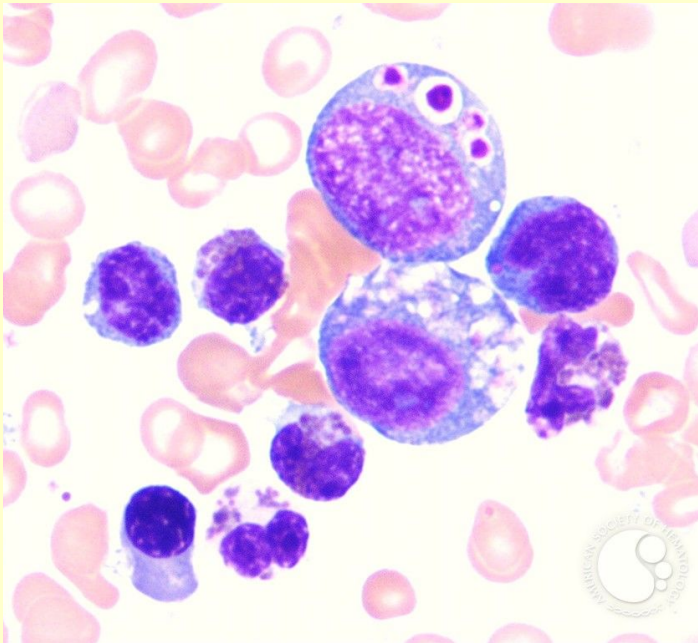
Проявления:
тяжёлые и часто смертельные инфекции кожных покровов и дыхательных путей с первого месяца жизни

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Синдром Чедиака-Хагаси

Причины:

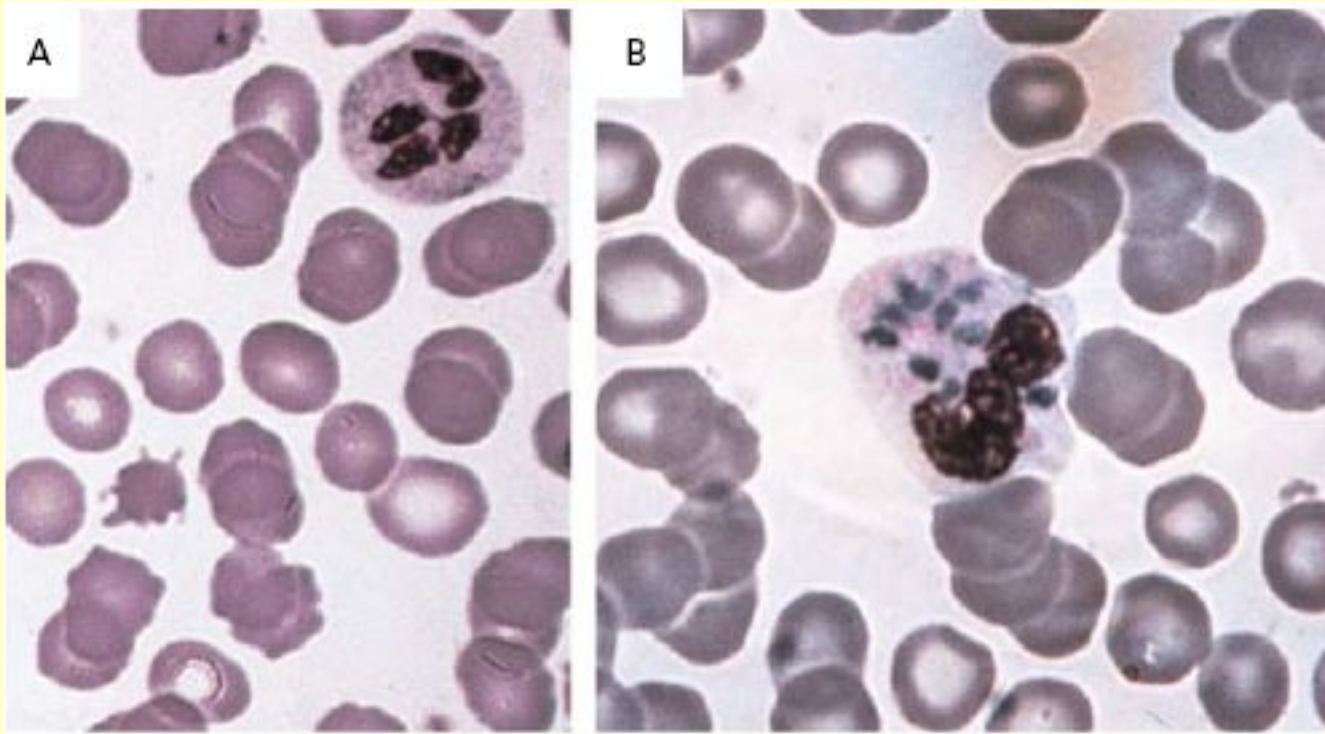
- мутация гена *LYST*, кодирующего белок, который отвечает за слияние фагосомы и лизосомы
- дисфункция микротрубочек – нарушение подвижности



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

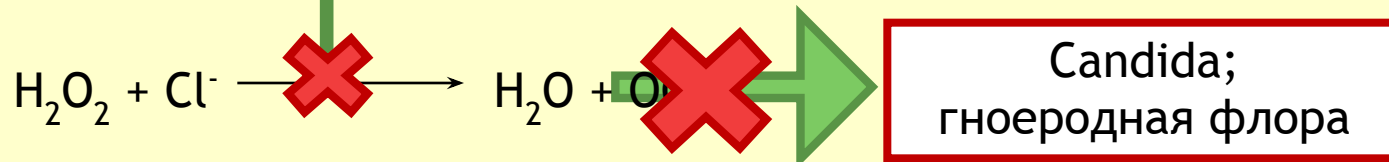
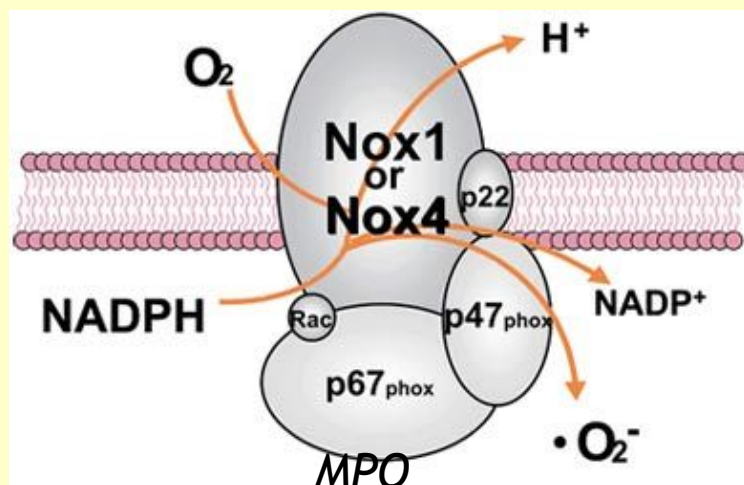
В. Кровь больного с синдромом Чедиака-Хигаси (Лейкоцит с крупными гранулами вокруг ядра)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

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

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

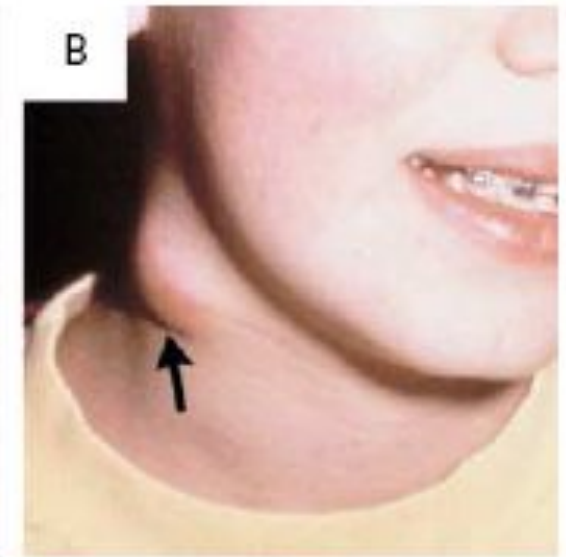
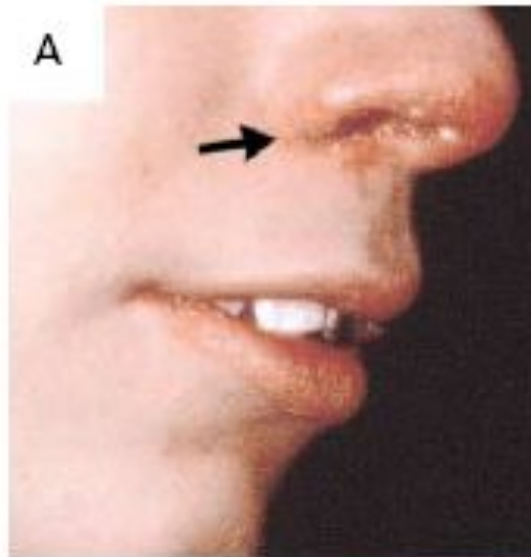
Фагоцитоз незавершенный. Характерно хроническое гранулематозное воспаление.



- Дефицит миелопероксидазы

Хроническая гранулематозная болезнь

А – хроническое
воспаление крыла носа



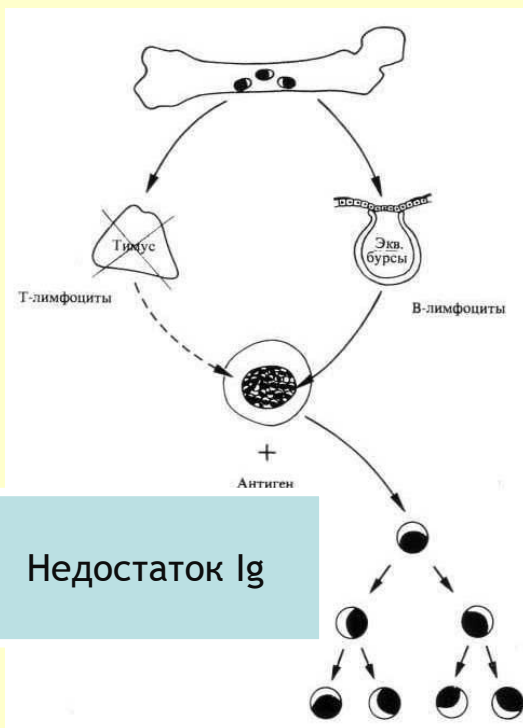
В – гранулема на шее

С – Тяжелый гингивит



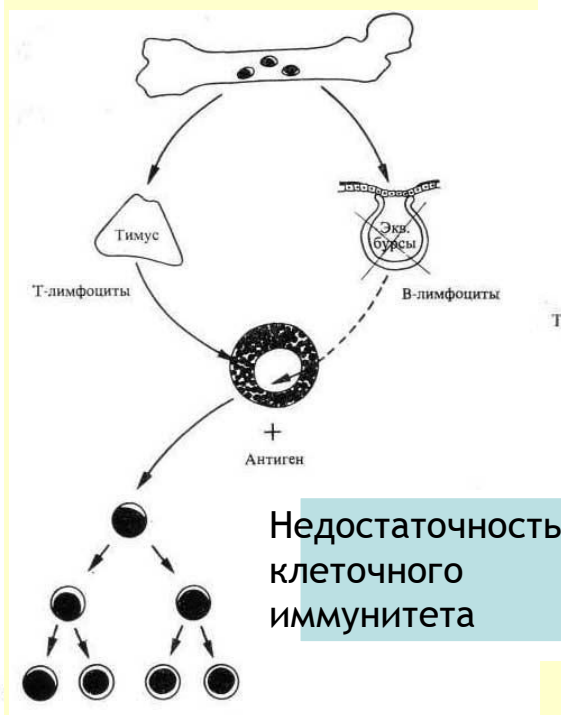
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

В-клеточные



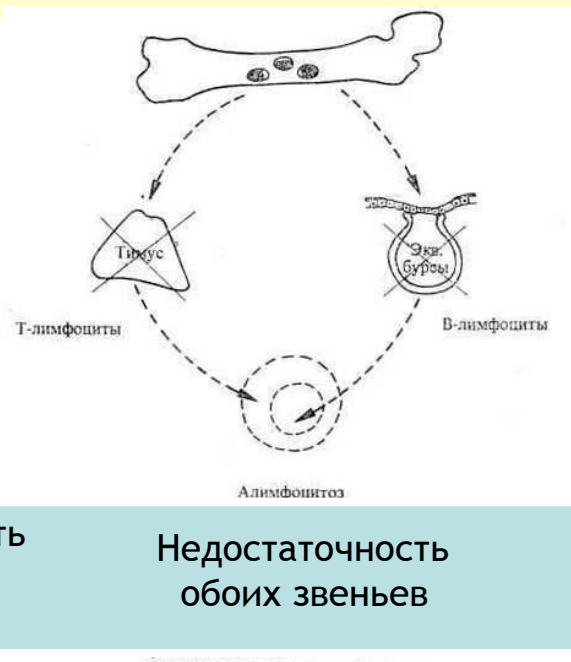
↑ **восприимчивость к бактериальным инфекциям**

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.*

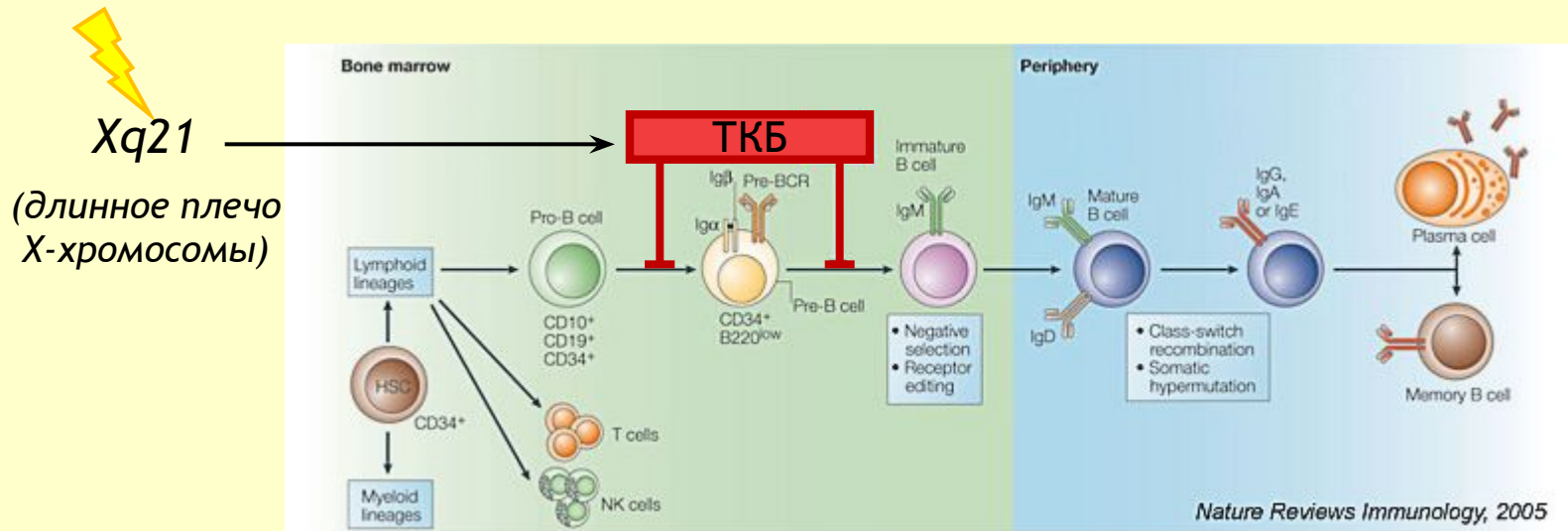
Проявления: отиты, синуситы, бронхиты, пневмония. Прогноз благоприятный. Экспрессия фенотипа переменна, заболевание может протекать практически бессимптомно.

! Повышается риск аутоиммунного процесса.

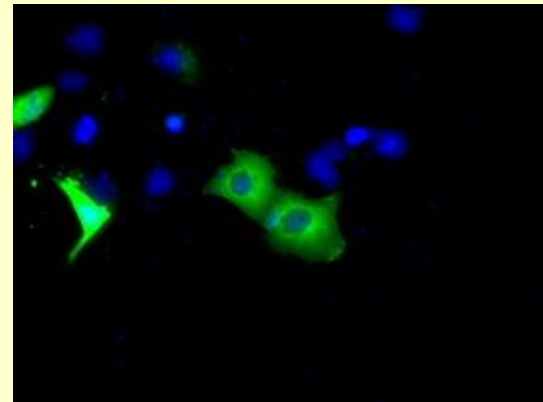
ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

(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

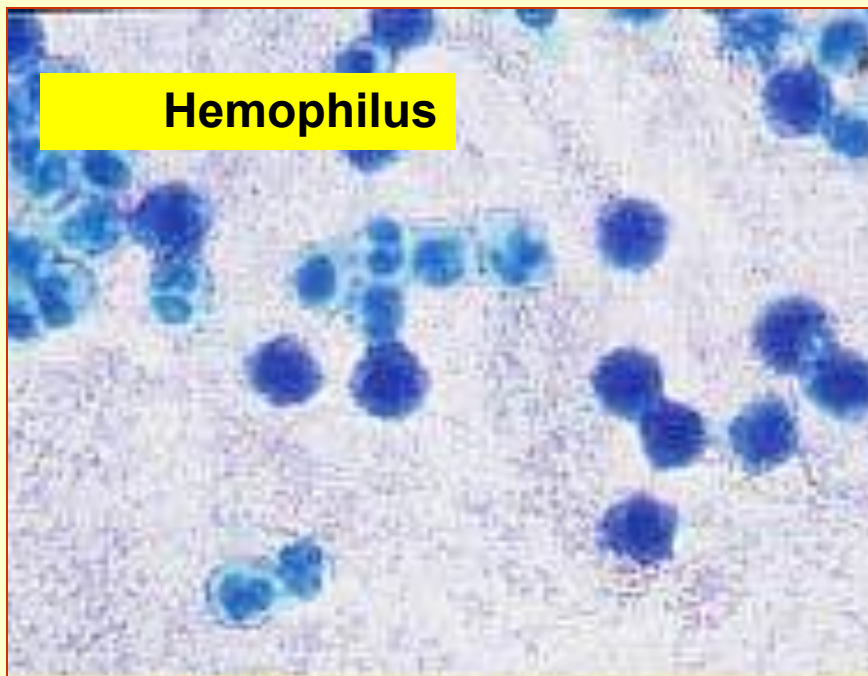


4 years old boy
Failure to thrive
Recurrent pneumonia
Arthritis

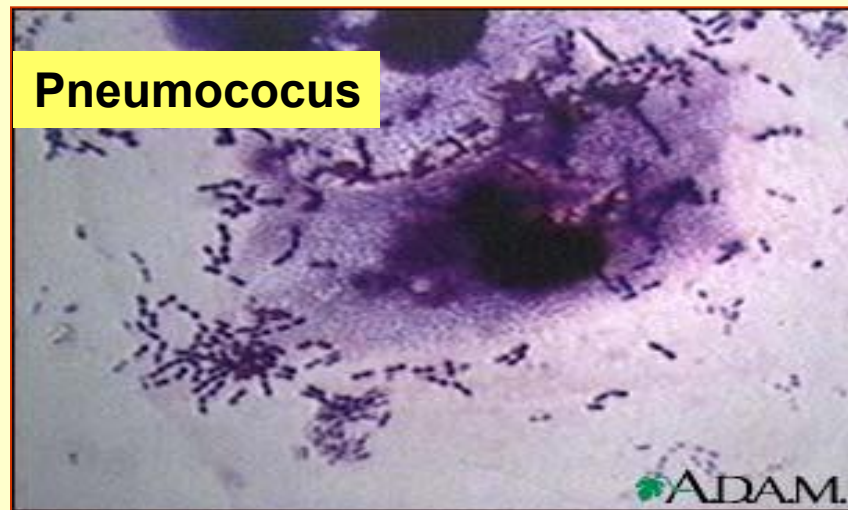
Bruton's Disease

Болезнь Брутона: наиболее распространенные инфекции

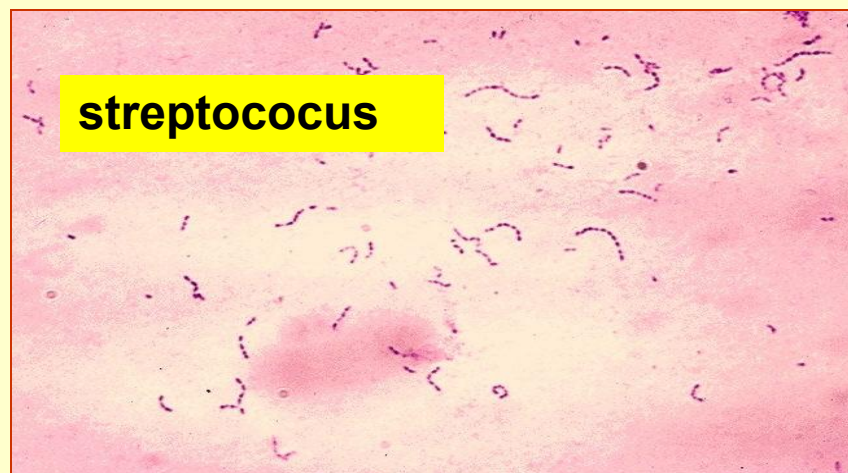
Hemophilus



Pneumococcus

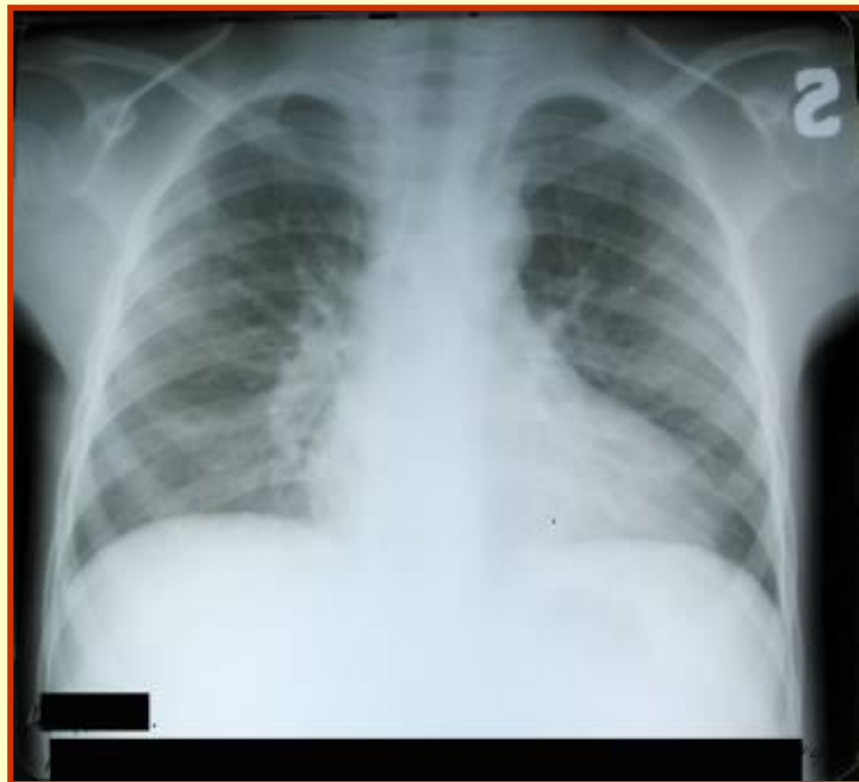
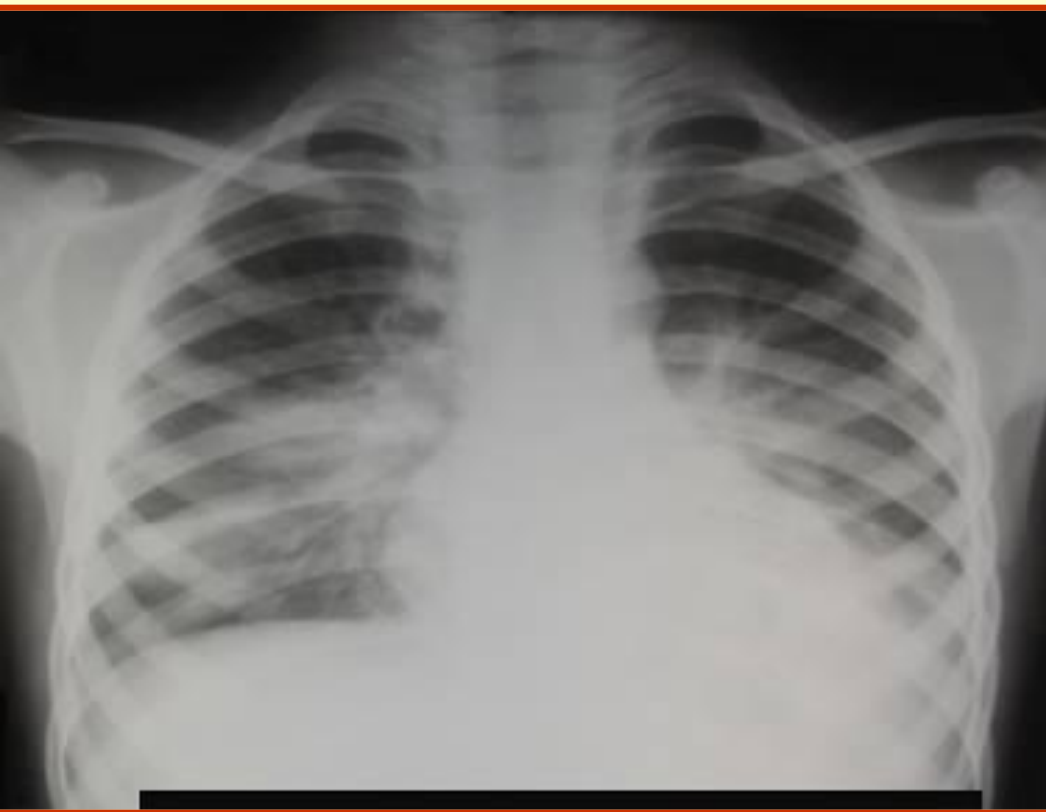


streptococcus



История болезни

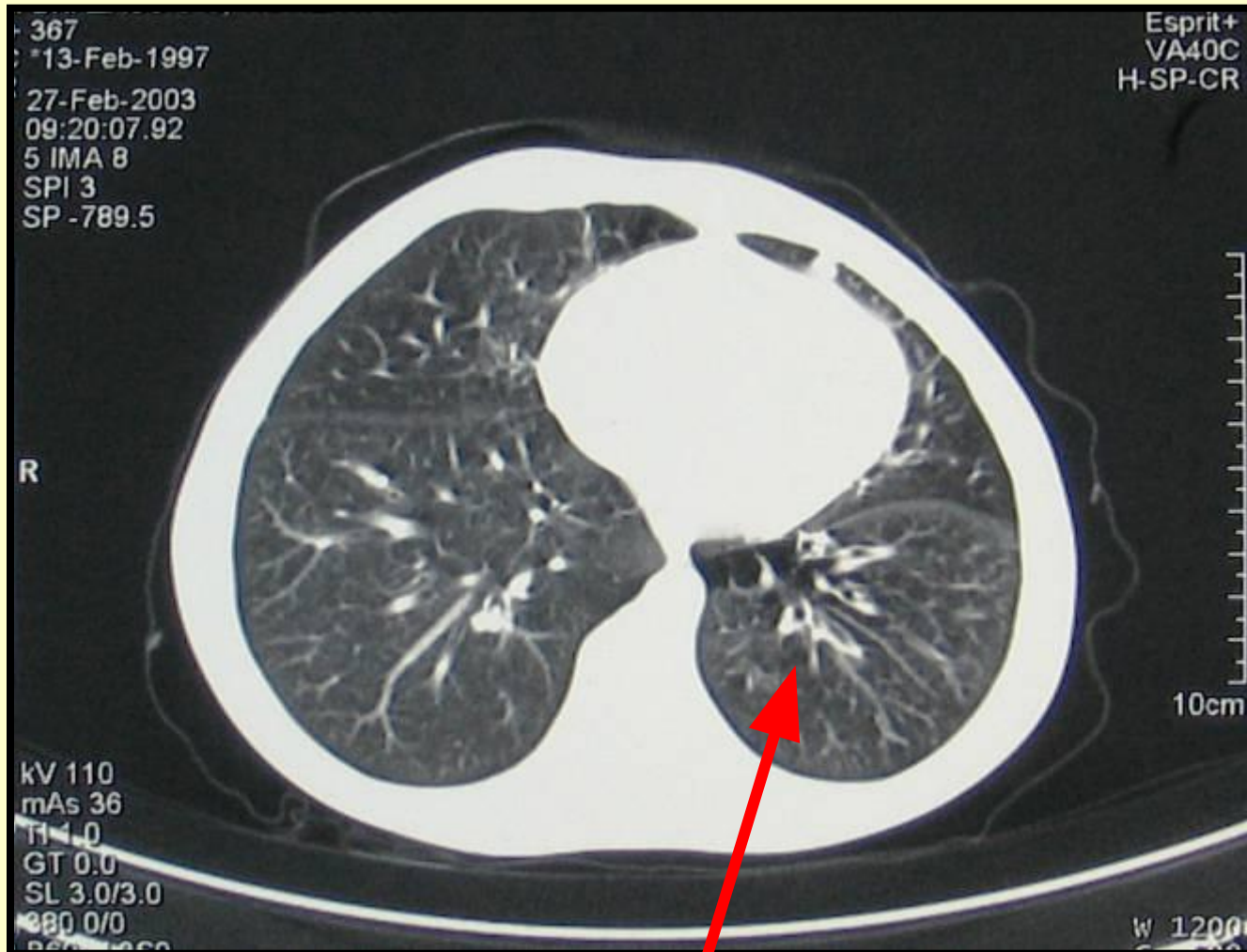
- В период от 3 до 6 лет – пневмонии несколько раз в год.



История болезни

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

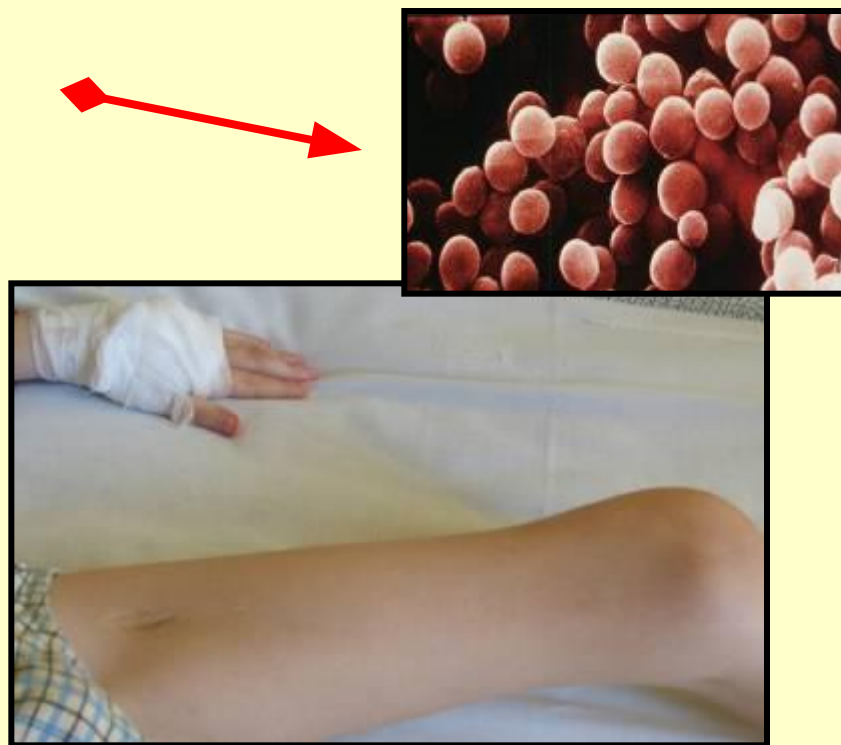
MPT (27.02.2003)



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

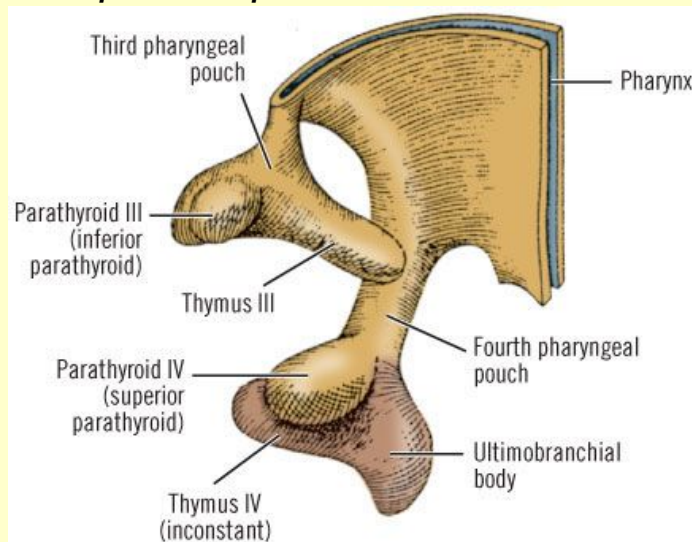
- Эмбриопатия, обусловленная несбалансированной транслокацией или делецией участка 22 хромосомы (22q11.2)



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

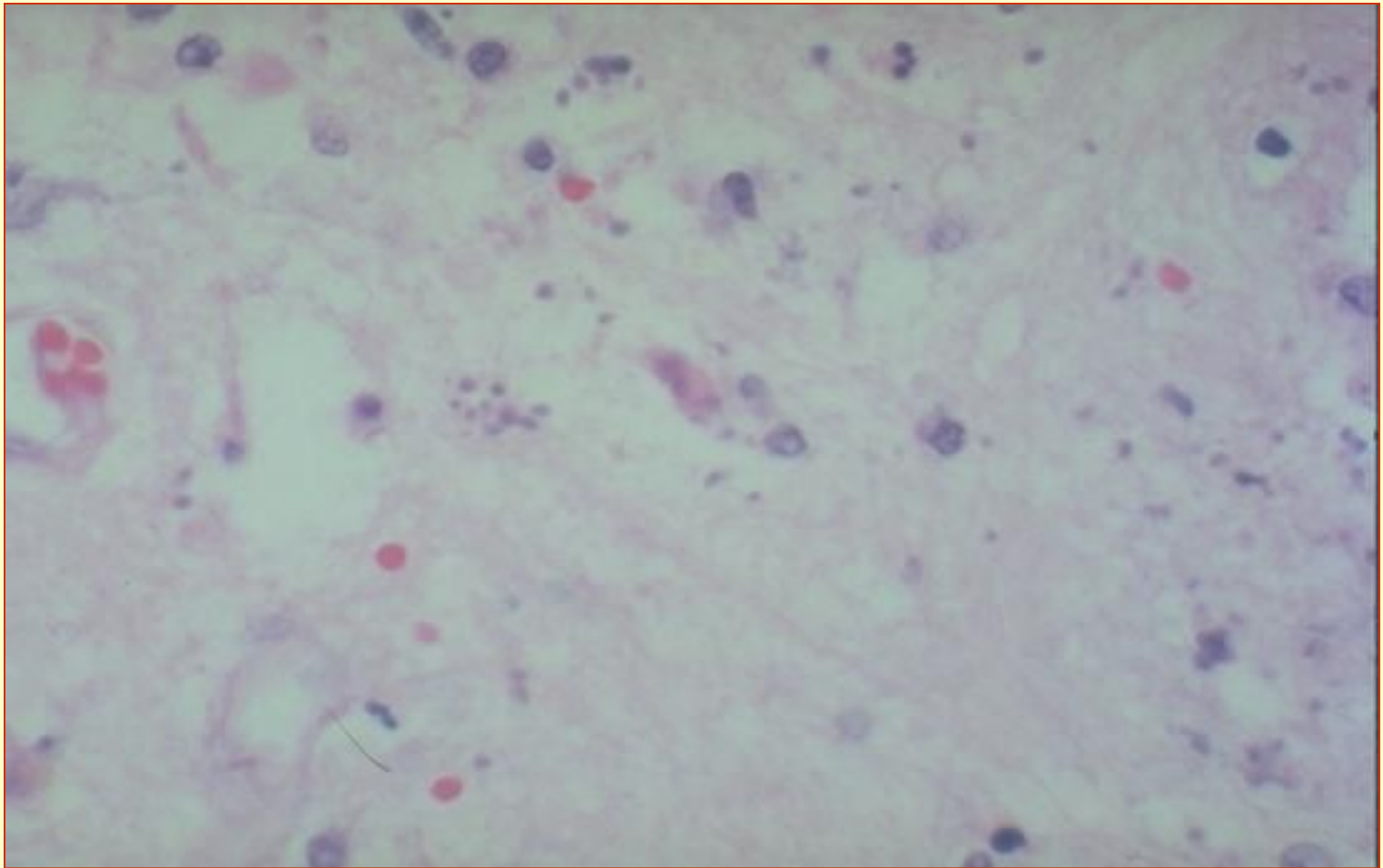


↑ чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям и некоторым бактериальным инфекциям

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



Toxoplasmosis - Brain



Anorectal Herpes simplex



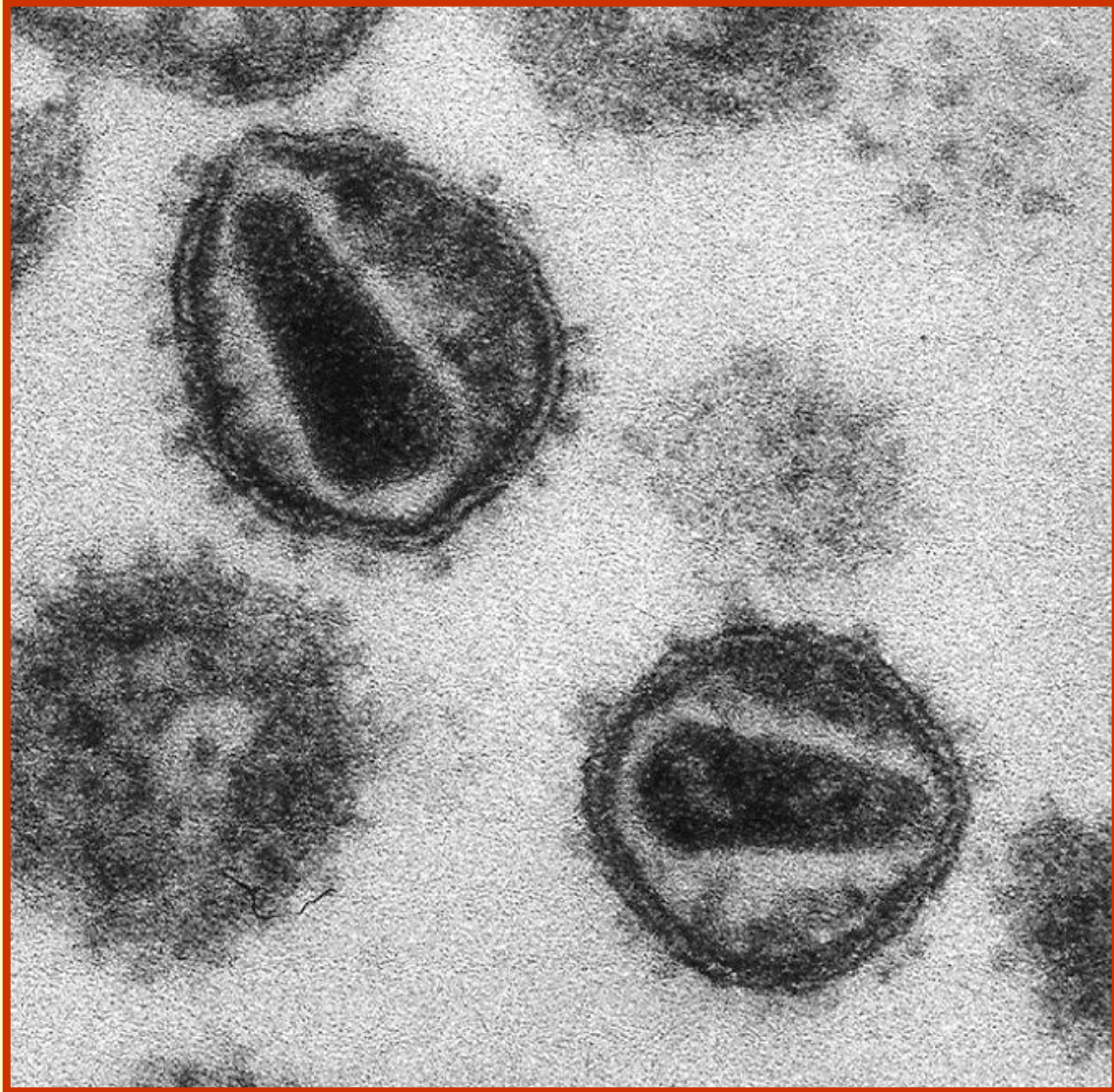
T-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

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- α , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФН), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- β), Th1 (Т-хелперов I типа) – ИЛ-2, ИФН- γ , 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

Иммунодефицит	АИ заболевание
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

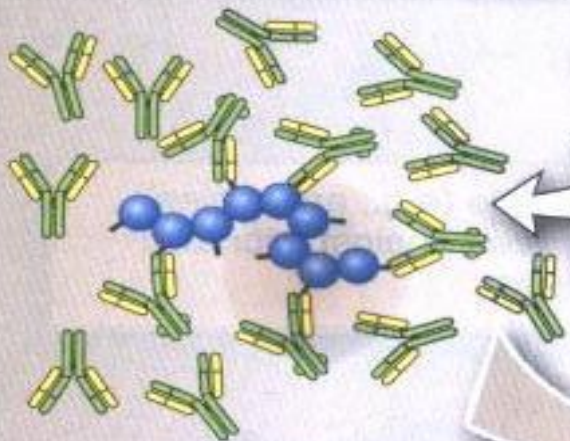
- Высвобождение секвестрированных антигенов
 - Коллоид ЩЖ
 - Основной белок миелина
 - Хрусталик глаза
- Модификация антигенов
 - Метилдофа изменяет Резус Аг (гемолитич. анемия)
 - Прокаинамид изменяет Аг гистонов (СКВ)
- Молекулярная мимикрия
 - Стрептококк – Аг клапанов сердца – ревматический эндокардит
 - 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

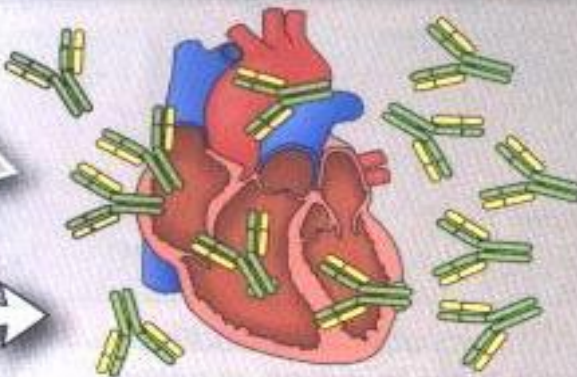


Аутоиммунное поражение сердца

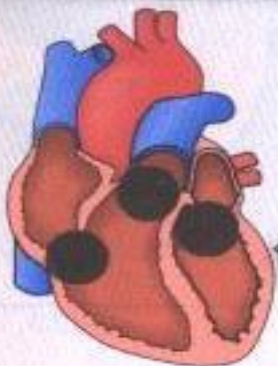
IgG против М-протеина



Ат к М-протеину могут связываться с Аг клеток сердца



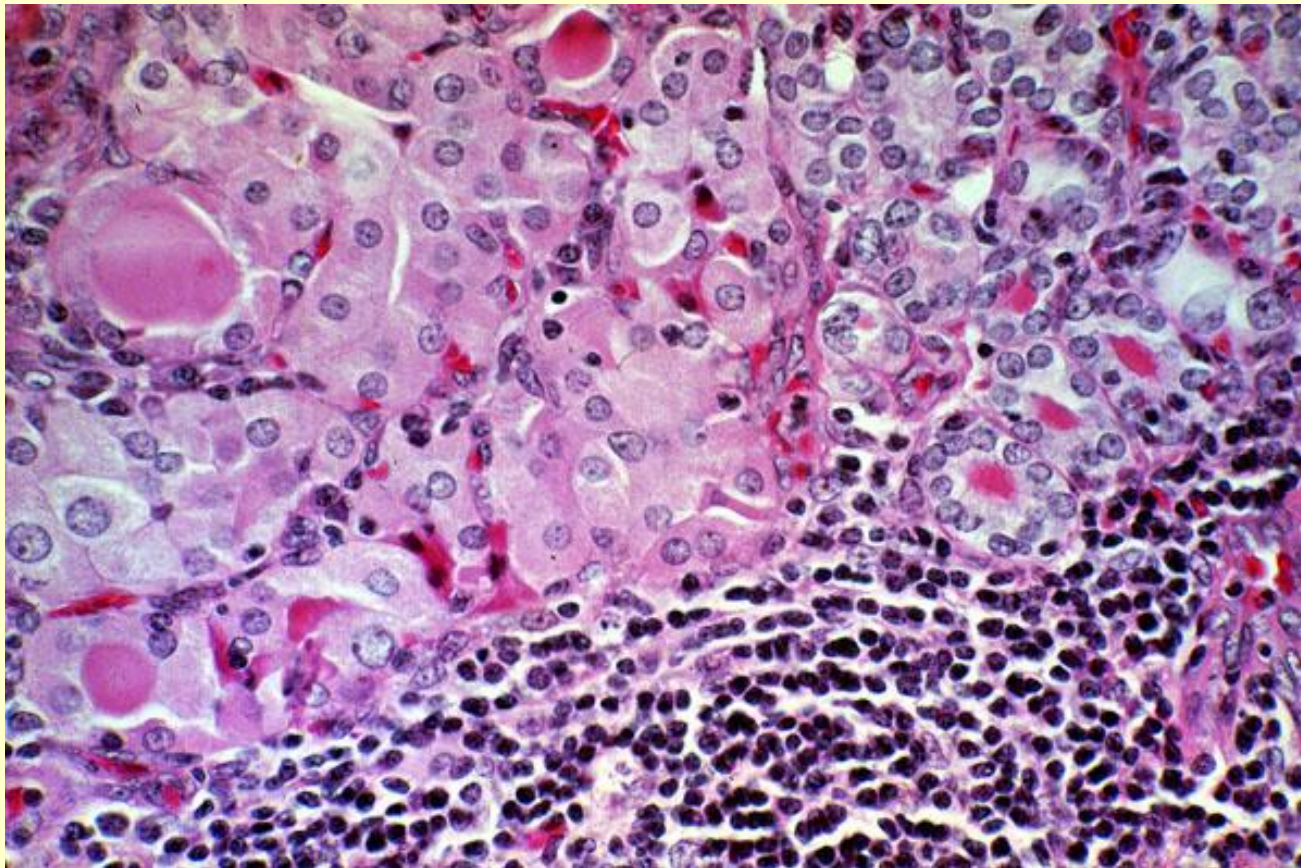
Ат-зависимое повреждение клапанов сердца



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, γ -ИФ)

Тиреоидит Хашимото: деструкция щитовидной железы тиреоид-специфическими антителами



Лимфоцитарная
инfiltrация

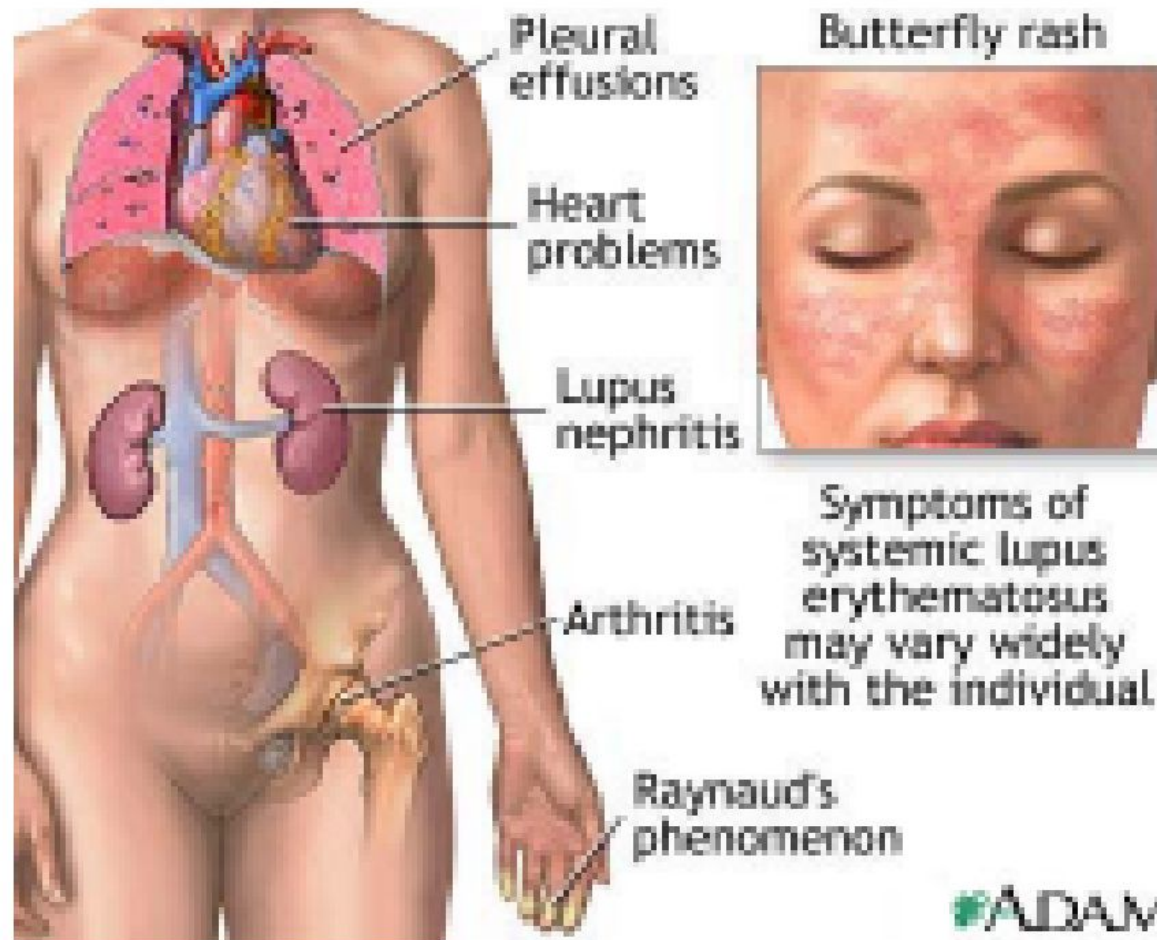
Figure 11.10

Системная красная волчанка (СКВ)

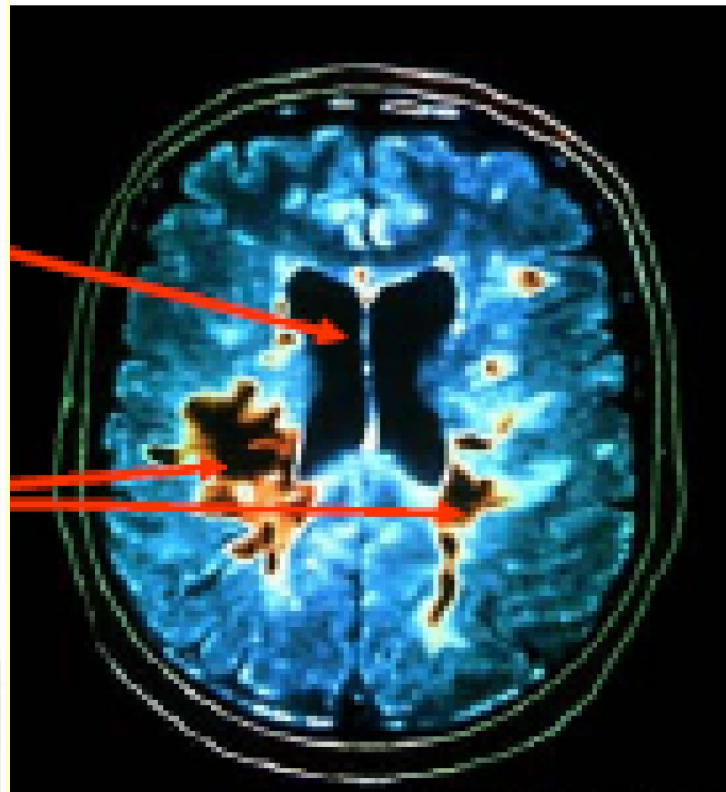
Характеризуется
наличием антител
против ДНК, РНК,
ГИСТОНОВ



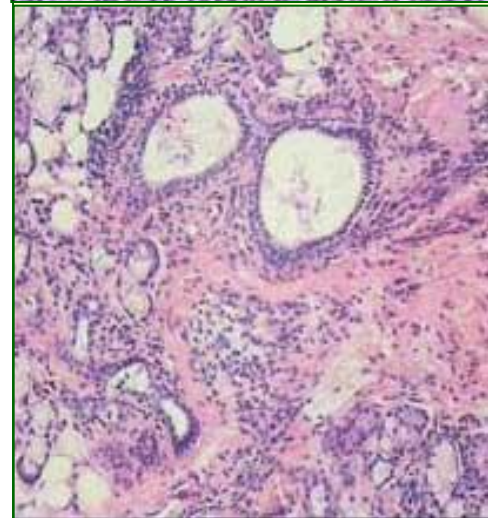
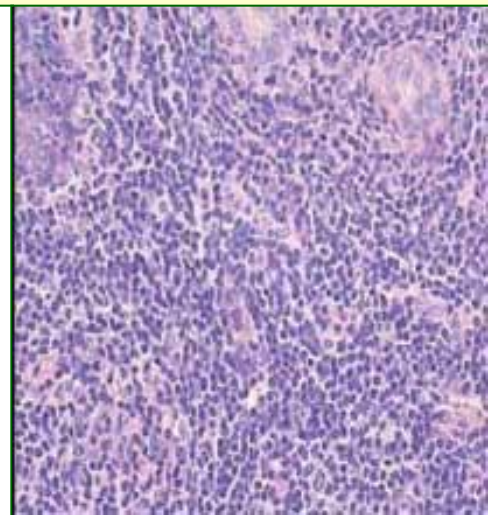
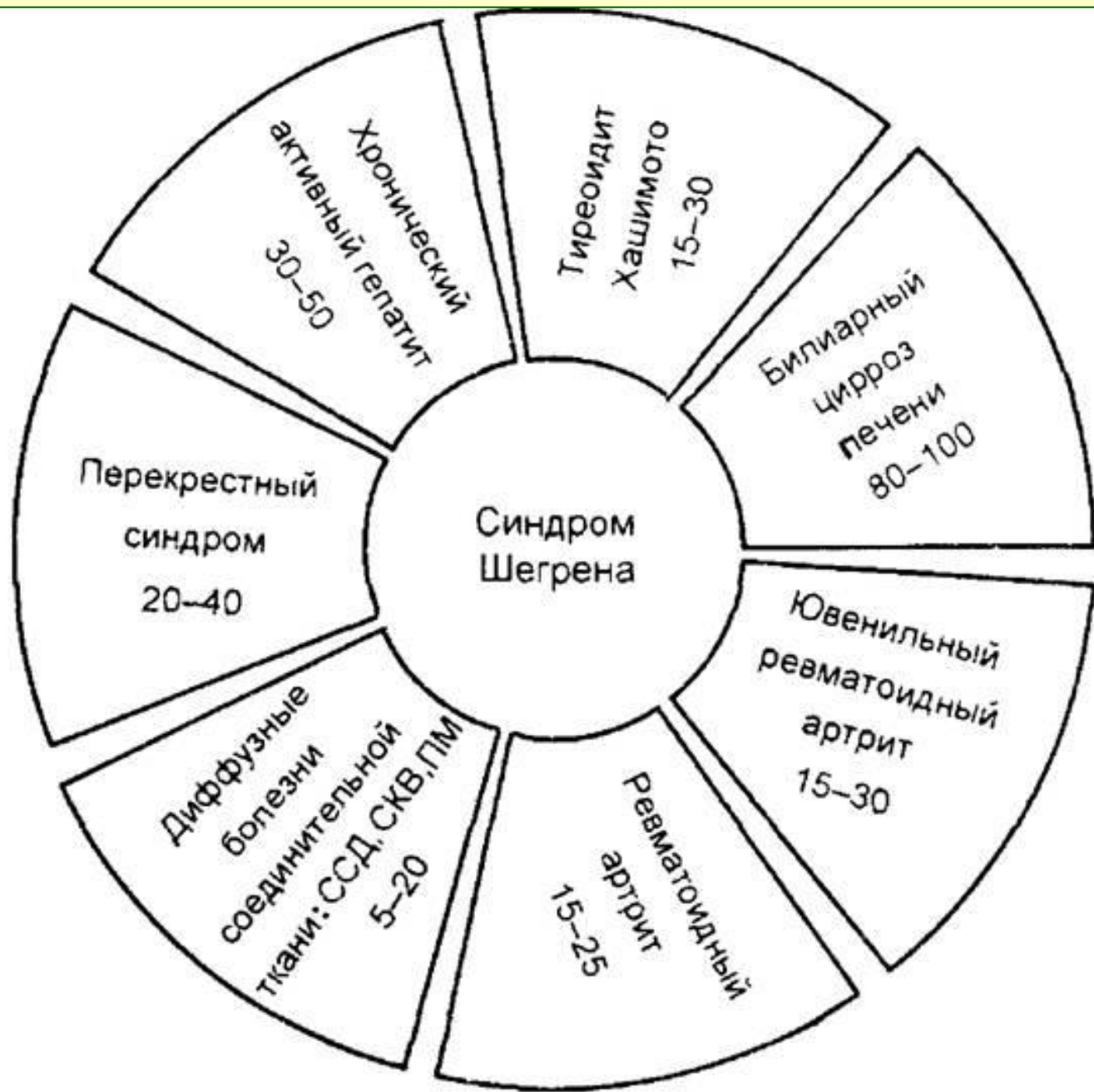
CKB



Рассеянный склероз



Аутоиммунное повреждение
миелина с нарушением
проведения нервного
импульса



Синдром Шегрена



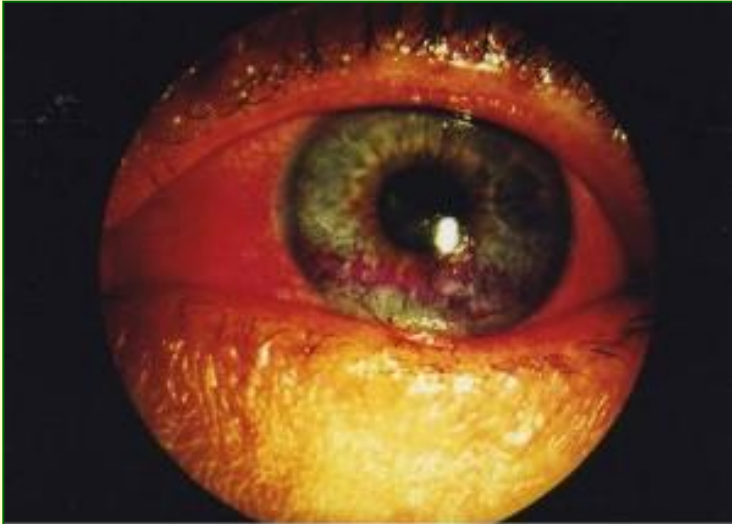
atrophic papillae,
deeply fissured
epithelium

angular cheilitis



missing teeth and
multiple caries

Кератоконъюнктивит при синдроме Шегрена



Системная склеродермия





