

Типовые нарушения системы иммунобиологического надзора.

План лекции

1. Иммунитет определение, виды, формирование иммунного ответа.
2. Виды типовых нарушений системы иммунобиологического надзора.
3. Иммунодефициты и иммунодефицитные состояния. Виды, этиология, патогенез. Последствия.
4. Понятия «физиологическая толерантность», и «патологическая толерантность». Значение, последствия.

Иммунитет – способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаза) на макромолекулярном уровне

1. Неспецифический (наследственный) иммунитет:

- а) гуморальный компонент - белки системы комплемента, интерфероны;
- б) клетки – макрофаги, нейтрофилы, НК, эозинофилы, ДК

2. Специфический (приобретённый) иммунитет:

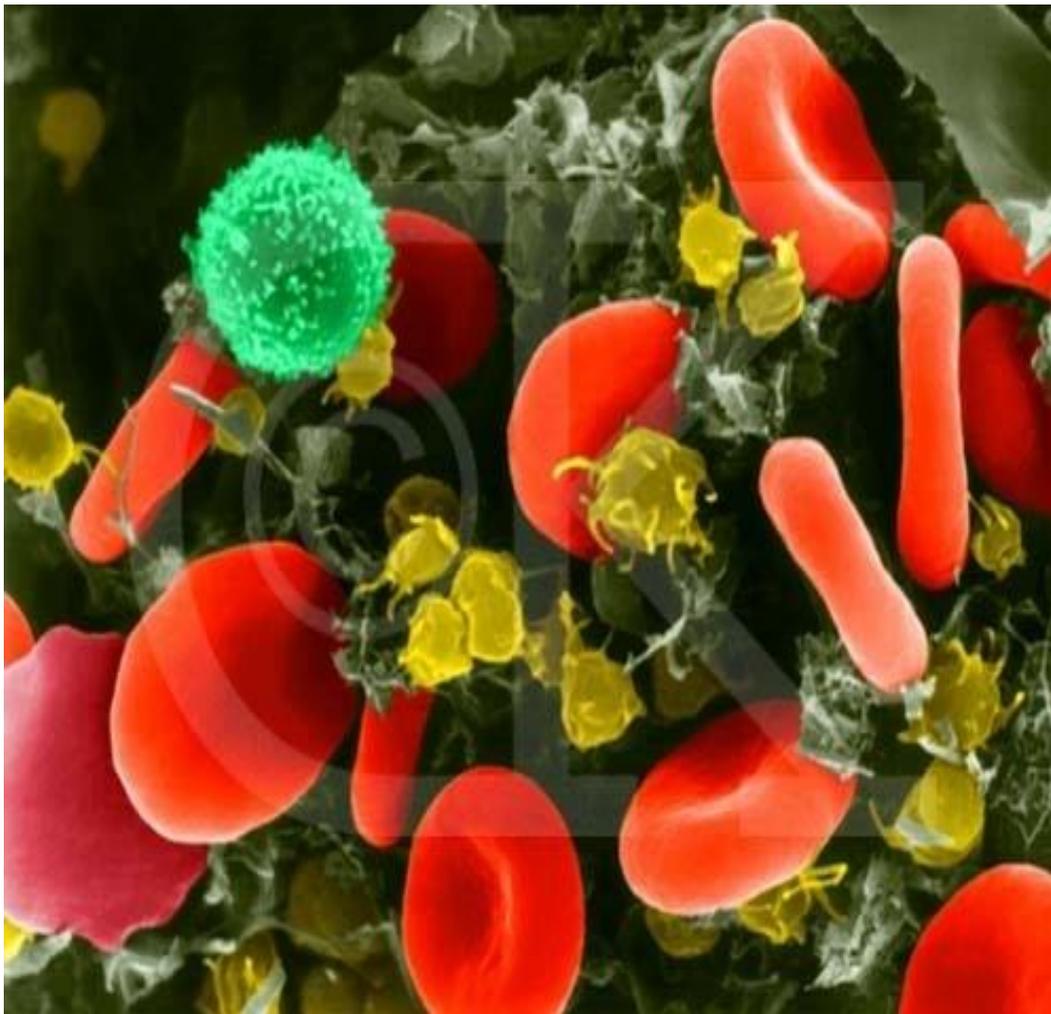
- а) гуморальные факторы – иммуноглобулины или антитела;
- б) клетки – Т и В-лимфоциты

Основные функции иммунной системы

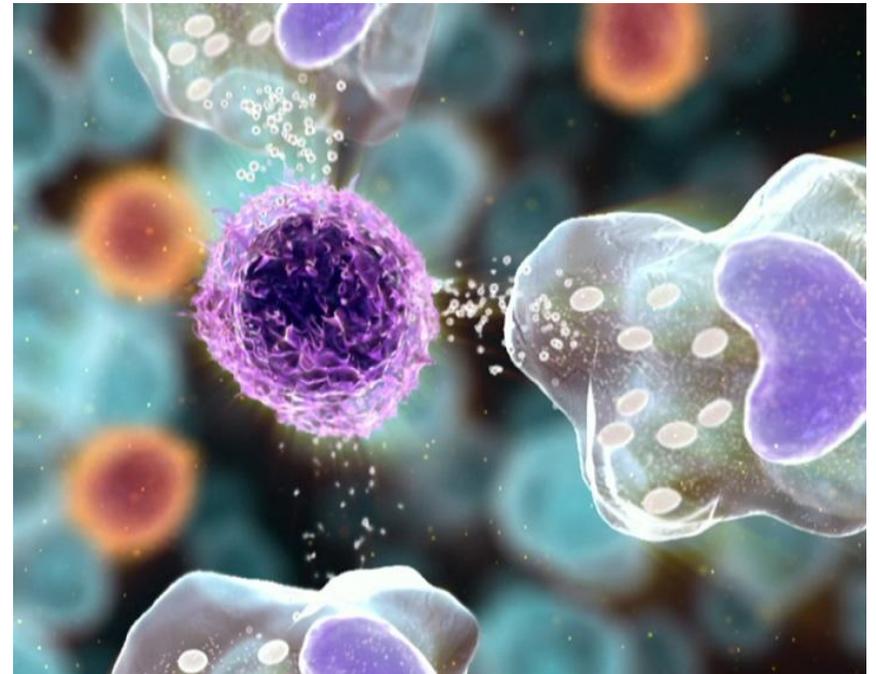
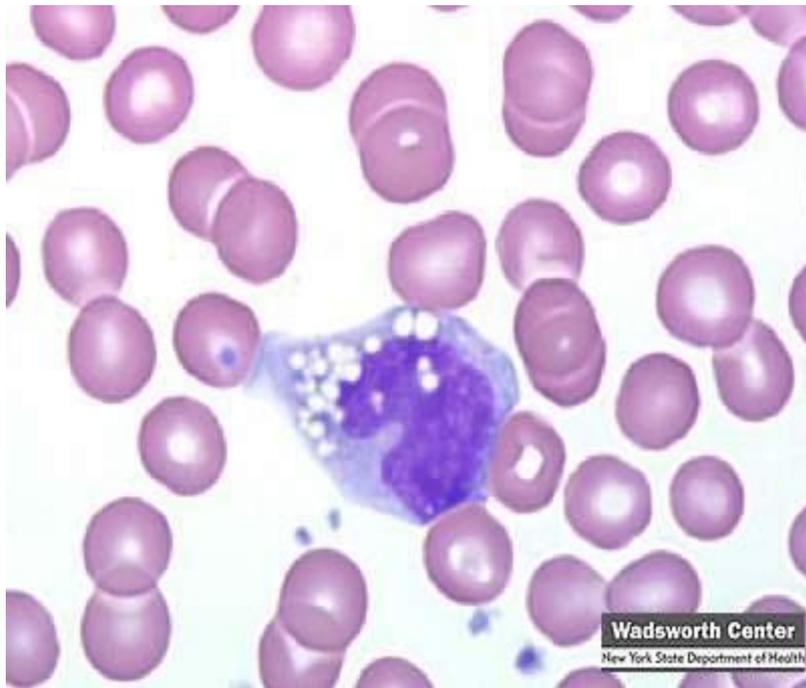
- инактивация, разрушение и элиминация экзогенных макромолекул и микроорганизмов;
- уничтожение эндогенных макромолекул, постоянно образующихся в самом организме, старых, дефектных и трансформированных (опухолевых) клеток(то есть иммунный надзор);
- регуляция разнообразных функций организма посредством образования антител к белкам-переносчикам, гормонам, рецепторам и другим сигнальным молекулам

Клетки неспецифической иммунной системы

**Натуральные
(естественные)
киллеры (НК)** - это
большие гранулярные
лимфоциты, обладающие
цитотоксичностью против
опухолевых клеток и
клеток, зараженных
вирусами. Натуральные
киллеры выполняют
цитотоксические и
цитокин-продуцирующие
функции. Эти клетки
являются одним из
компонентов клеточного
врождённого иммунитета.

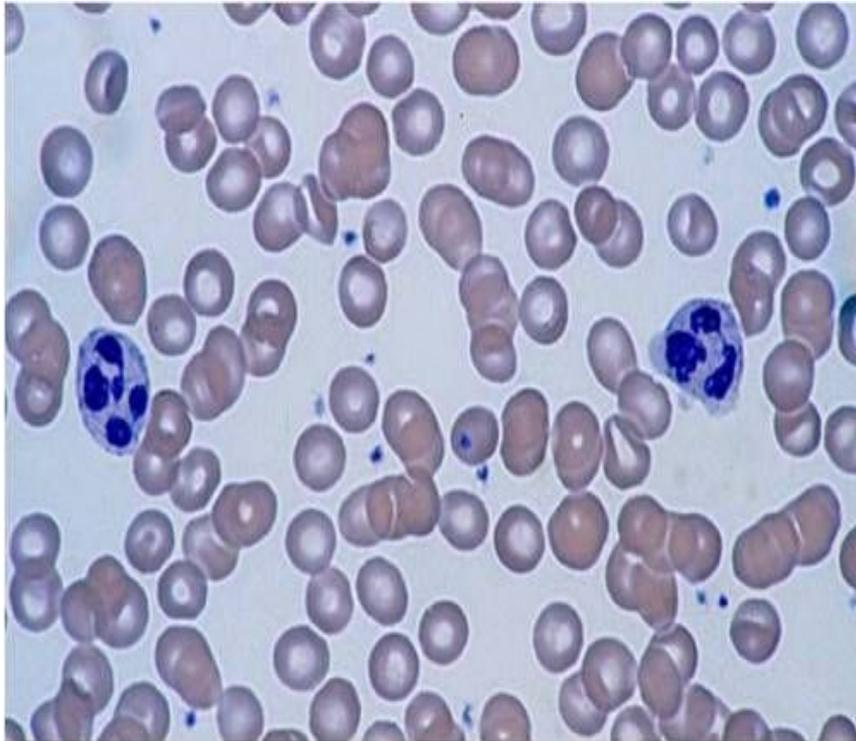


Макрофаги осуществляют фагоцитоз
и способны осуществлять IgG, IgM –
опосредованную АЗКЦ

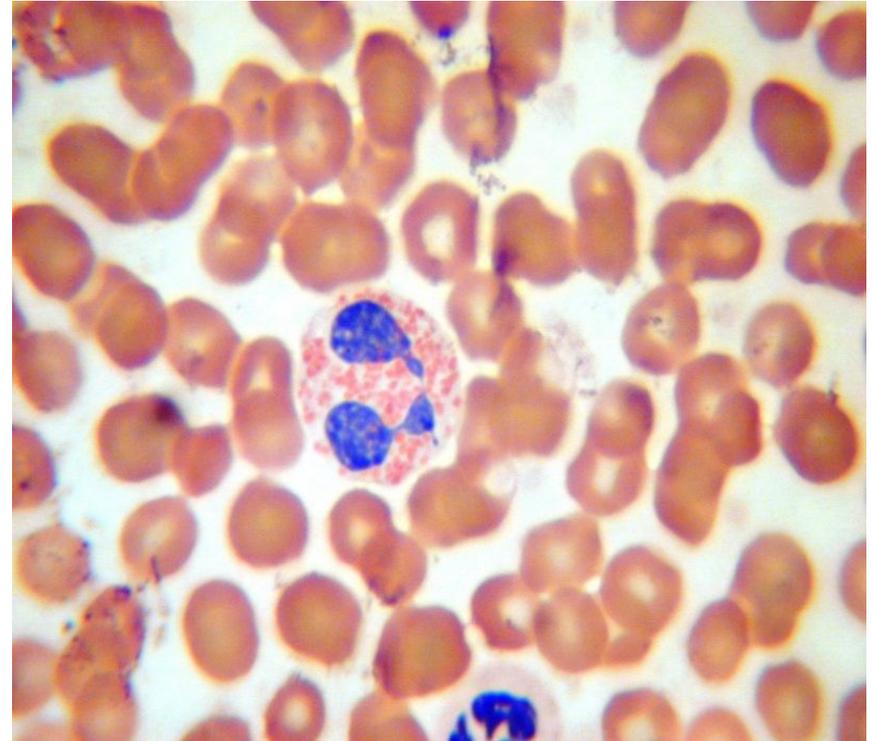


Клетки неспецифической иммунной системы

Нейтрофилы осуществляют фагоцитоз и внеклеточное уничтожение бактерий



Эозинофилы участвуют в антигельминтном иммунитете в качестве клеток-эффекторов, выполняющих функцию антителозависимой клеточной цитотоксичности в отнош. гельминтов при участии IgE



Дендритная клетка разновидность макрофага – основная антиген- презентирующая клетка

ДК способны в больших количествах синтезировать молекулы МНС-II(гены главного комплекса гистосовместимости) или HLA (антигены лейкоцитов человека), связывать их с антигеном и представлять Т-лимфоцитам.

ДК выделяет цитокины: ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-1, колоний-стимулирующие факторы.

ДК запускает специфический иммунитет.

ДК способна активировать клетки неспецифического иммунитета

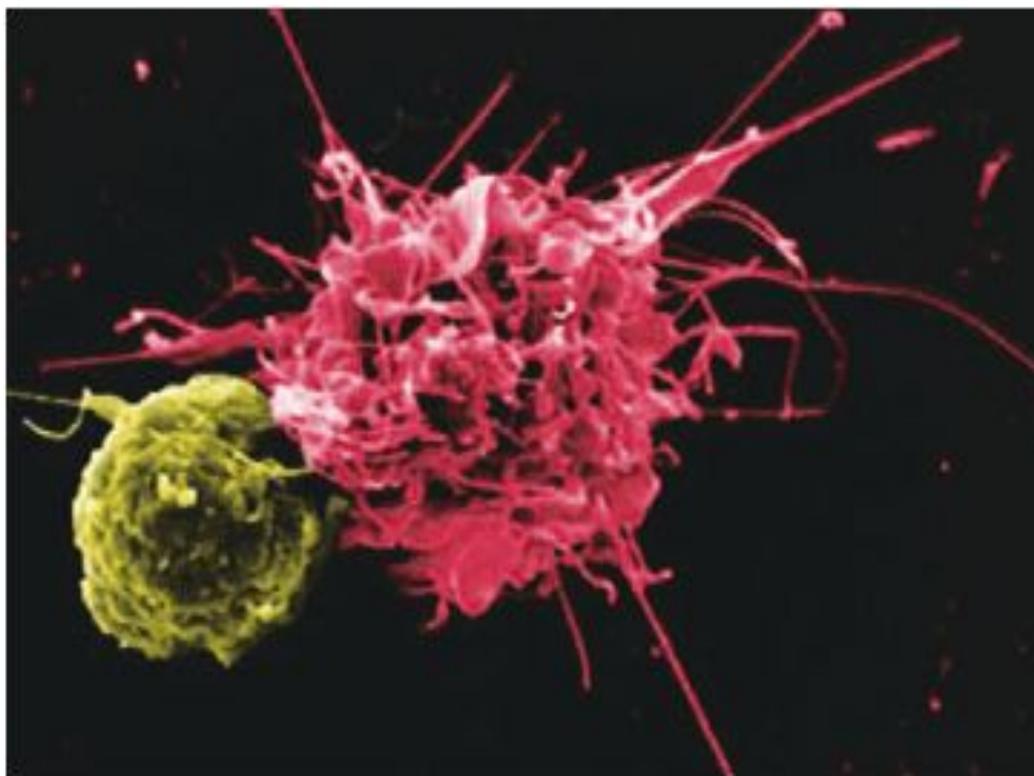
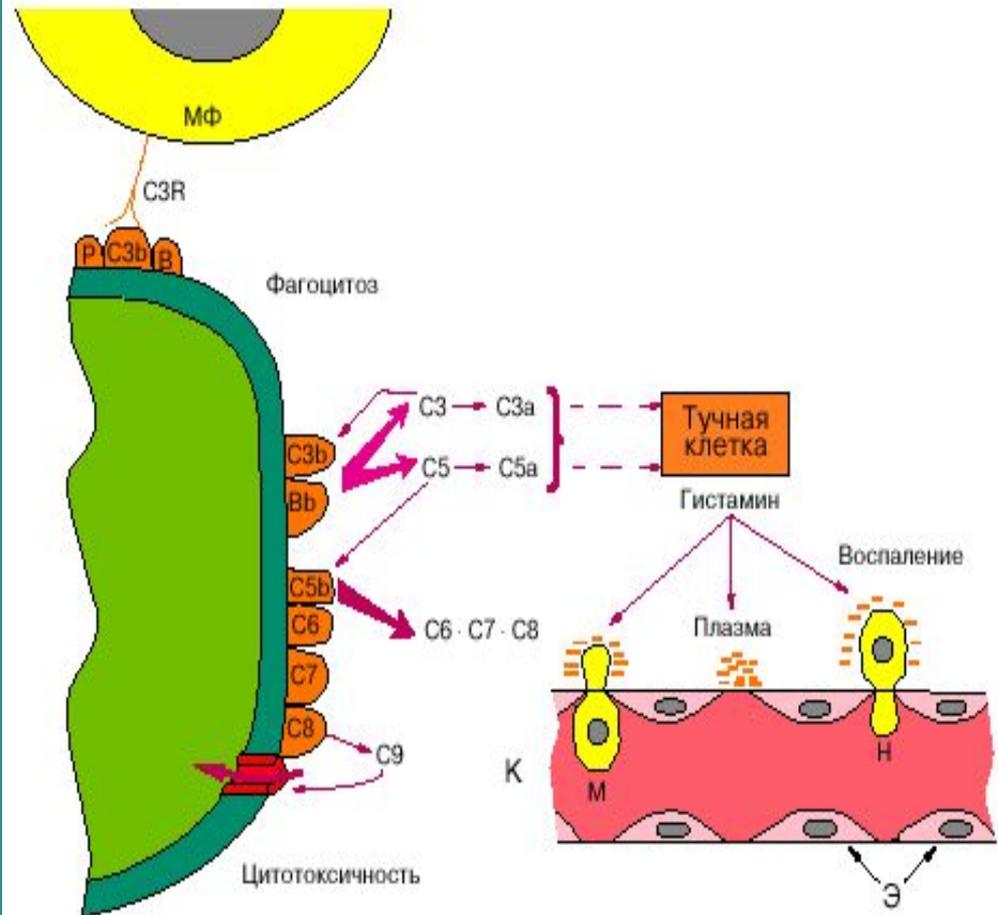


Рис. 1. Электронная микрофотография дендритной клетки и Т-лимфоцита в момент взаимодействия друг с другом в процессе инициации иммунного ответа (<http://rakpochki.net/moscow.aspx>). На микрофотографии представлена дендритная клетка (окрашена красным цветом) в момент взаимодействия с наивным Т-хелпером (окрашен серым цветом), во время которого осуществляется презентация антигена, проникшего в кожные покровы организма, и инициация специфического иммунного ответа. Хорошо видны многочисленные цитоплазматические отростки дендритной клетки, во много раз увеличивающие площадь ее мембранной поверхности – зоны активного взаимодействия с различными патогенами

Неспецифический гуморальный механизм иммунитета

Активация системы комплемента приводит к:

- образованию мембран-атакующего комплекса (C5b6789), вызывающего **лизис бактериальной клетки;**
- образованию анафилотоксинов C3a и C5a, вызывающих неспецифическую дегрануляцию тучных клеток и базофилов и выделение хемотаксических факторов для фагоцитов → **стимуляция фагоцитоза бактерий;**
- образование C5a – хемотаксического фактора для фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов) → **стимуляция фагоцитоза бактерий;**
- образование C3b – опсонина, облегчающего прилипание фагоцитов к поверхности бактерий → **стимуляция фагоцитоза бактерий;**

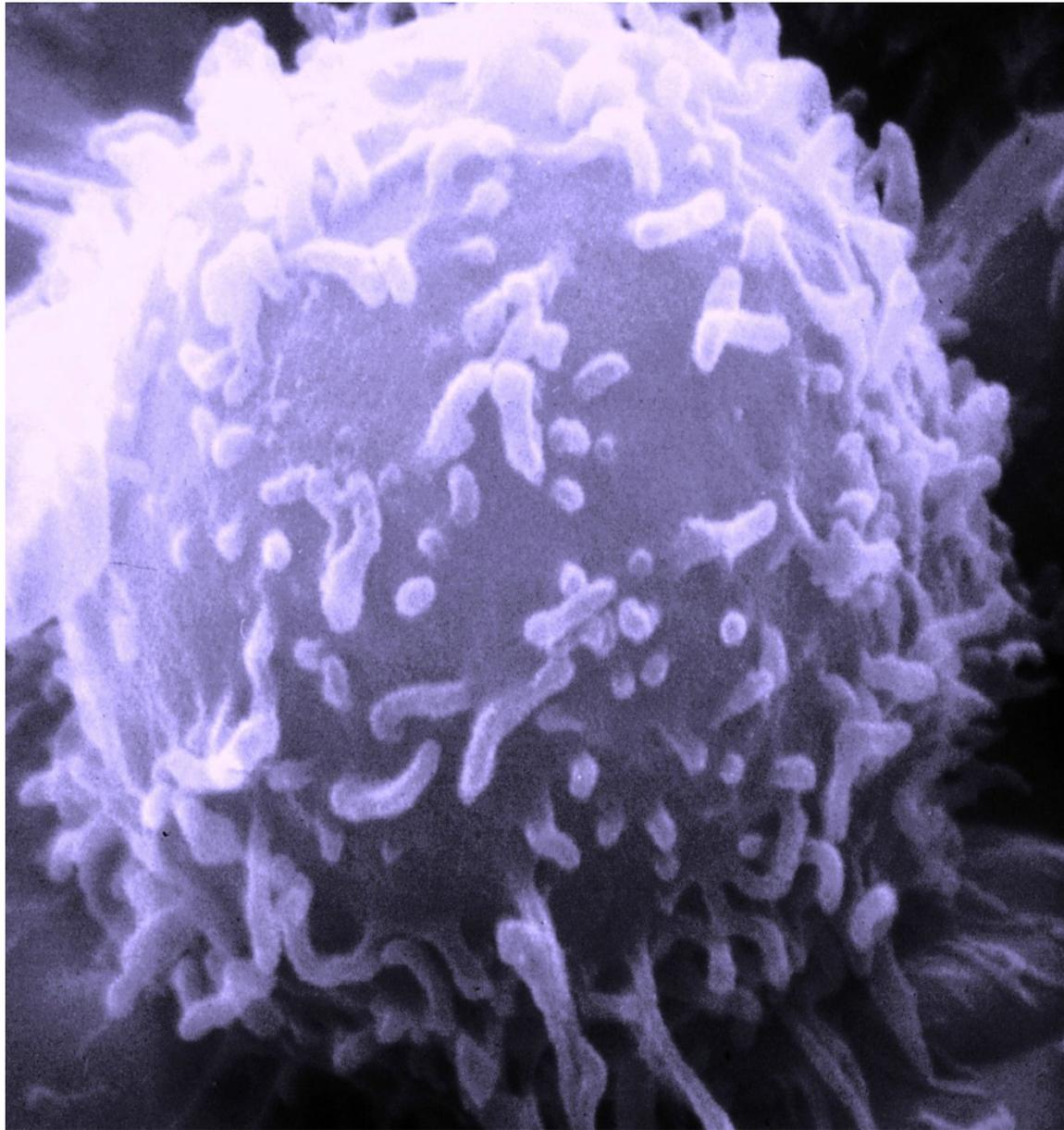


Т-лимфоциты (CD3)

CD 4+ Т-хелперы (Тх)
осуществляют
регуляторные функции;

CD 8+ Т-киллеры (Тк)
или цитотоксические
Т-лимфоциты
распознают и
уничтожают опухолевые
и вирус-
инфицированные клетки.

Соотношение в N
 $CD\ 4+ / CD\ 8+ = 2$



Роль CD 4+ Т-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа

CD 4+	Цитокины	Эффекты
Tx1	ИЛ-2 ИФ- γ ФНО- α , ЛТ ИЛ-3	Клеточный и гуморальный (IgG, IgM) ответ на большинство антигенов бактерий, вирусов и пр.
Tx2	ИЛ-4 ИЛ-5	Клеточный (эозинофилы) и гуморальный (IgE) ответ против гельминтов и на большинство аллергенов.
Tx3	ИЛ-10 ТФР- β	Подавление (супрессия) специфического и неспецифического ответа

В-лимфоциты

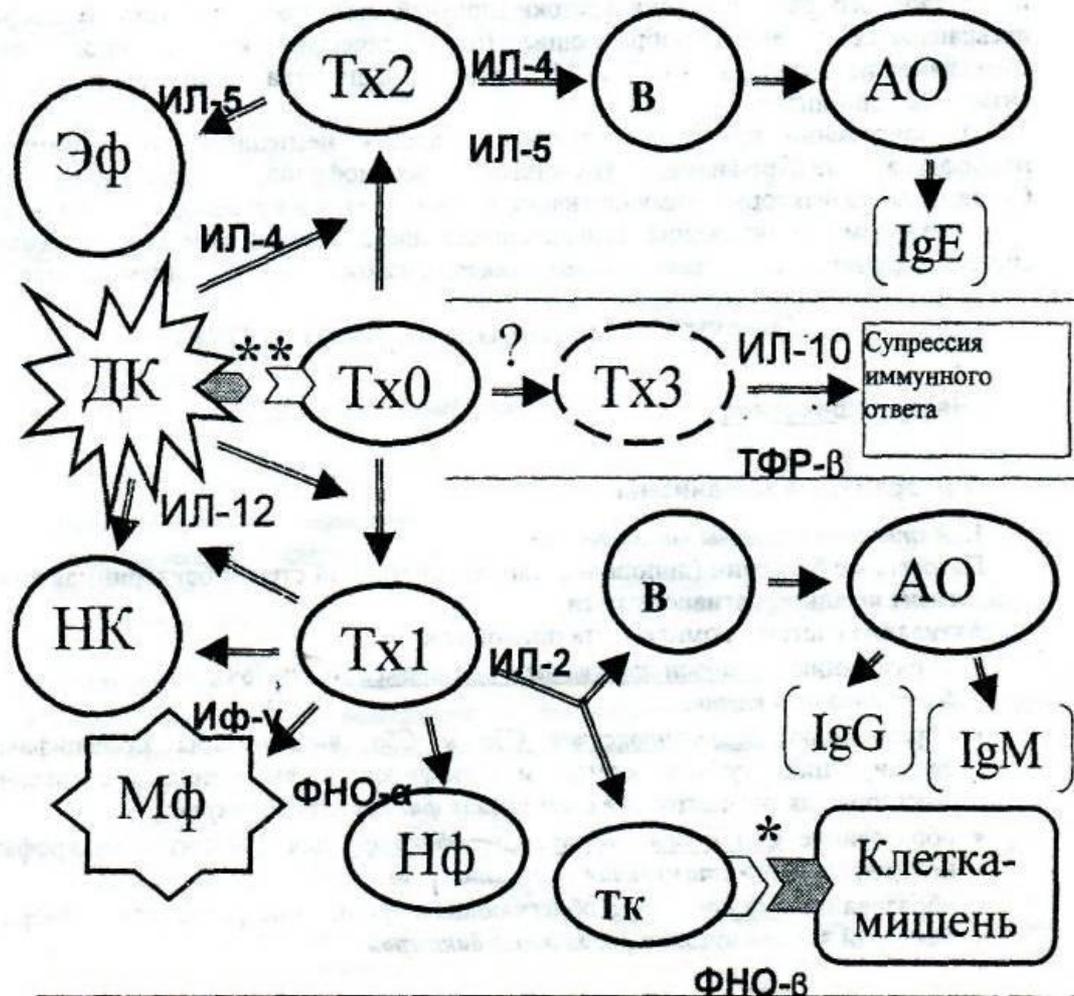
Маркёры В-лимфоцитов
CD19 и CD 20

Зрелые В-лимфоциты
экспрессируют
поверхностные рецепторы
антигенов, идентичные
молекулам
иммуноглобулинов.

Контакт с антигеном ведёт
к пролиферации В-
лимфоцитов и
дифференцировке их в
АОК и в В-клетки памяти

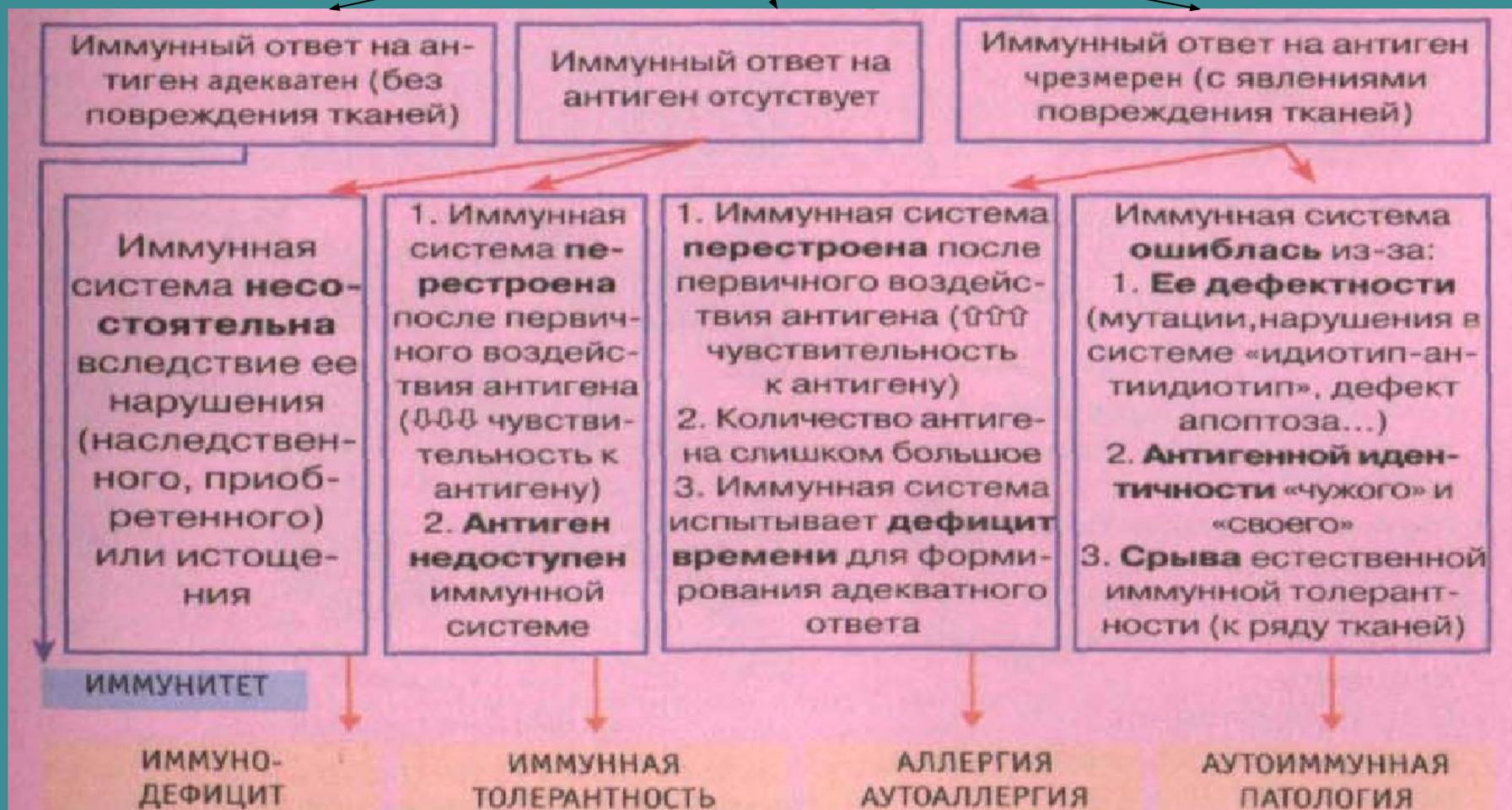


Взаимодействие клеток в ИММУННОМ ОТВЕТЕ



Формы иммуногенной реактивности организма

Антиген



Иммунодефициты

Иммунодефициты – состояние, характеризующиеся снижением иммунологической реактивности в результате наследственного или приобретённого дефекта эффекторных механизмов иммунитета

Общие проявления иммунодефицитов

1. Инфекционные, которые проявляются:
 - развитием аутоинфекций;
 - частые инфекционные заболевания;
 - длительное течение обычных инфекционных заболеваний с развитием нехарактерных осложнений;
2. Опухолевые
3. Аутоиммунные
4. Аллергические
5. Дисгормональные

Классификация иммунодефицитов

1. От дефекта эффекторного механизма:

- неспецифические (А зависимые);
- специфические (В- и Т- зависимые).

2. По происхождению:

- первичные (наследственные);
- вторичные (приобретённые)

3. По преимущественному поражению клеток ИС:

- В-зависимые (В-клеточные, гуморальные);
- Т-зависимые (Т-клеточные);
- А-зависимые (А-клеточные, фагоцитарные);
- Смешанные (комбинированные).

Неспецифические иммунодефициты (А зависимые)

- I. Дефекты фагоцитоза (наследственные и приобретённые):
 1. Уменьшение количества циркулирующих клеток (нейтропения);
 2. Дефект адгезии лейкоцитов к эндотелию:
 - а) наследственный дефект по 21 хромосоме, связанным с нарушением биосинтеза молекул адгезии;
 - б) приобретенным дефектом при диабете, алкогольной интоксикации, лечение кортикостероидами

I. Дефекты фагоцитоза (продолжение)

3. Нарушение хемотаксиса:

- а) синдром Чедиака-Хигаши – наследственное заболевание
- б) дефектом образования хемотаксических факторов (дефицит С5а фрагмента комплемента или Ig);
- в) увеличением концентрации плазменных ингибиторов хемотаксических факторов (при циррозе, саркоидозе);
- г) ингибиторами движения лейкоцитов (при опухолях, ревматоидном артрите);

4. Нарушение прилипания лейкоцитов к бактериям – при внутриклеточных дефектах лейкоцитов (СД) или при дефиците опсонинов (иммуноглобулинов или компонентов комплемента)

5. Нарушение бактерицидной активности

Дефициты системы комплемента

Система комплемента	Проявления
C1	Сыворотка утрачивает бактерицидность. Повторные инфекции ВДП, отит, поражение суставов, хр.гломерулонефрит (наслед. по аутосомному признаку)
C2	↓ бактерицидности сыворотки, предрасполагает к вирусным инфекциям, диффузным болезням соединительной ткани, гломерулонефриту и тромбоцитопении
C3	Этот компонент является ключевым в формировании ферментных регуляторных свойств комплемента. При дефиците C3 наблюдается высокая смертность
C5	Тяжёлые кишечные инфекции (вызванные грамотрицательными возбудителями). Поражается кожа.
C6	Заболевания суставов - специфический артрит, нарушается свёртываемость крови
C7	Диффузные заболевания соединительной ткани
C5-8	Предрасположенность к гонококковым и менингококковым инф.

Первичные специфические иммунодефициты

Преимущественное поражение системы В-лимфоцитов:

- X-сцепленная агаммаглобулинемия
- Общий варьирующий иммунодефицит (дефицит продукции IgG и IgA)
- Селективный IgA-дефицит
- Нарушения переключений изотипов Ig

Преимущественное поражение системы В-лимфоцитов

Агаммаглобулинемия Брутона (1955) – сцепленное с X-хромосомой заболевание.

характеризуется:

- отсутствие сывороточных иммуноглобулинов (могут обнаруживаться лишь небольшие концентрации IgG);
- полным отсутствием зрелых В-лимфоцитов в крови, лимфоузлах и селезёнке;
- отсутствие плазматических клеток;
- сохранностью системы Т-лимфоцитов и опосредуемых ею реакций.

Проявляется с 8-9 месяца жизни

Возбудители – стафилококки, стрептококки и *Haemophilus influenzae*, вызывающие конъюнктивиты, бронхиты, отиты, пневмонию и кожные инфекции

Первичные специфические иммунодефициты

Преимущественное поражение системы Т-лимфоцитов

- Синдром X-сцепленной гиперпродукции IgM
- Тяжелые комбинированные иммунодефициты (SCID)
- X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит
- Синдром обнаженных лимфоцитов
- Синдром Ди Джорджи (гипоплазия тимуса)

Синдром Ди-Джорджи (гипоплазия тимуса)

Синдром возникает вследствие нарушения закладки третьего и четвёртого глоточных карманов и характеризуется:

- полным отсутствием специфических клеточных иммунных реакций вследствие гипоплазии или отсутствия вилочковой железы;
- тетанией, связанной с отсутствием паращитовидных желёз;
- врожденными дефектами сердца и крупных сосудов (дуги аорты)

Дети с этим синдромом подвержены вирусной, грибковой и протозойной инфекциям

Комбинированные первичные специфические иммунодефициты

Типы:

- синдром Вискотта-Олдрича
- атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)
- недостаточность аденозиндезаминазы
- агаммаглобулинемия швейцарского типа.
- недостаточность пурипнуклеозид фосфорилазы.
- дефицит транскобаламина II.
- сцепленная с хромосомой X форма

Агаммаглобулинемия швейцарского типа.

Возникает:

- вследствие дефекта лимфоидной стволовой клетки – общего предшественника Т- и В-лимфоцитов
- вследствие нарушения дифференцировки нормальных стволовых клеток из-за дефекта тимуса.

Дети погибают в первый год жизни, т.к. не имеют защиты против всех форм вирусной, грибковой и бактериальной инфекции

Вторичные иммунодефициты

В зависимости от этиологического фактора выделяют группы:

- Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИДа)
- Инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, паразитарные инфекции)
- Экзогенные воздействия (ионизирующая радиация, цитостатики и др.)
- Стресс
- Заболевания иммунокомпетентной системы: дефект В-звена (хронический лимфолейкоз) или Т-звена (лимфогранулематоз)
- Генерализованные поражения костного мозга (миелоз, миелофиброз)
- Нарушения обмена веществ и интоксикации: дефицит микроэлементов, потери белка, истощение, ожог, уремия, опухоли. -Иммунодефицит при старении

Иммунологическая толерантность

ИТ – состояние, характеризующееся способностью организма не давать иммунный ответ против специфического антигена.

ИТ – специфическая ареактивность иммунной системы в отношении определённого антигена

Виды, механизмы иммунологической толерантности

1. Физиологическая толерантность (ФТ)

Механизмы:

- клонально-селекционный
- «изоляционный»
- «клональная аллергия Т-лимфоцитов»
- ↑ активности Т-супрессоров
- «центральная селекция»
- «центральная селекция» в тимусе ТЛ-супрессоров

2. Патологическая толерантность (ПТ)

Механизмы:

- ↑ активности Т-супрессоров
- ИДС
- закрытие АГ детерминант чужеродными АТ
- АГ перегрузка ТЛ
- недостаточность костимуляции ТЛ