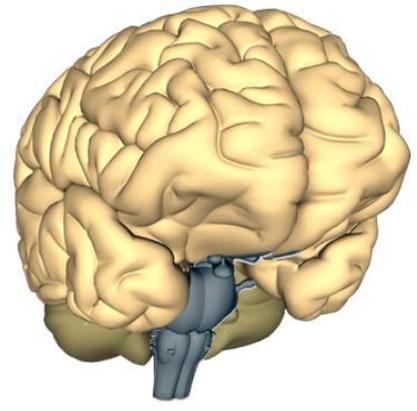
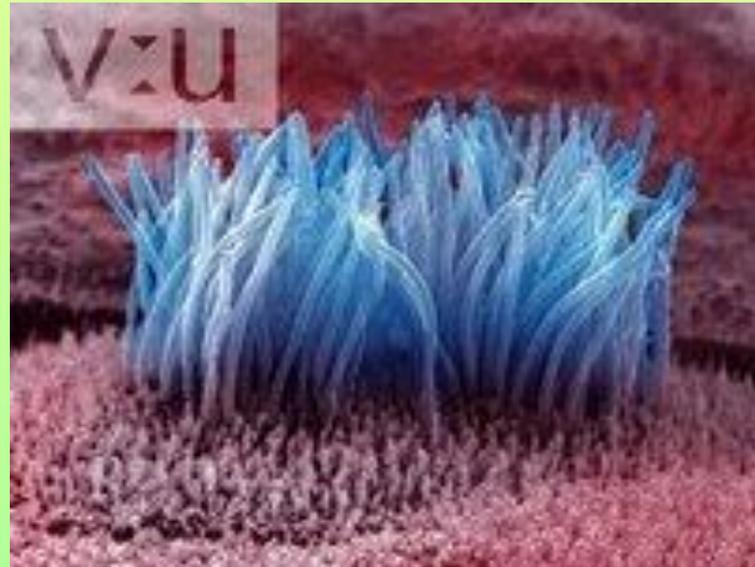
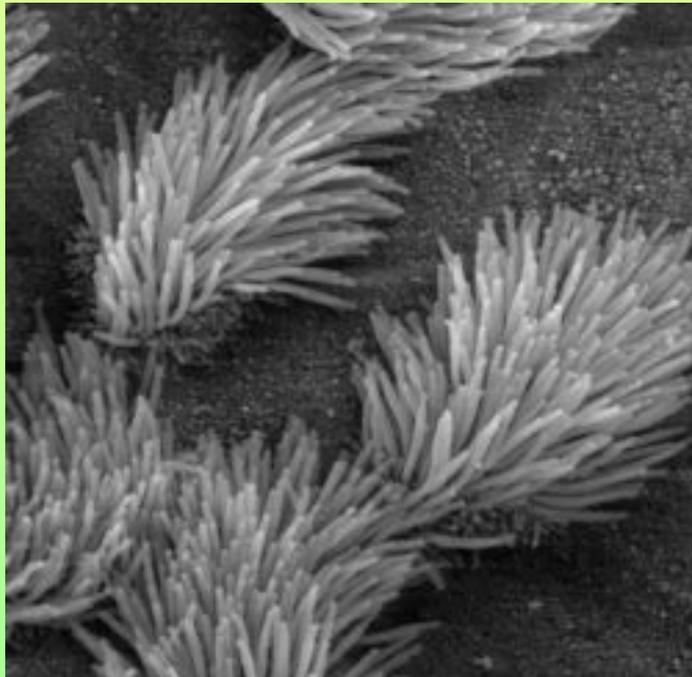


Патофизиология иммунной системы



Гематоэнцефалический барьер

- К внешним барьерам относят кожу, органы дыхания, пищеварения, почки, а также слизистые оболочки рта, носа, глаз, половых органов



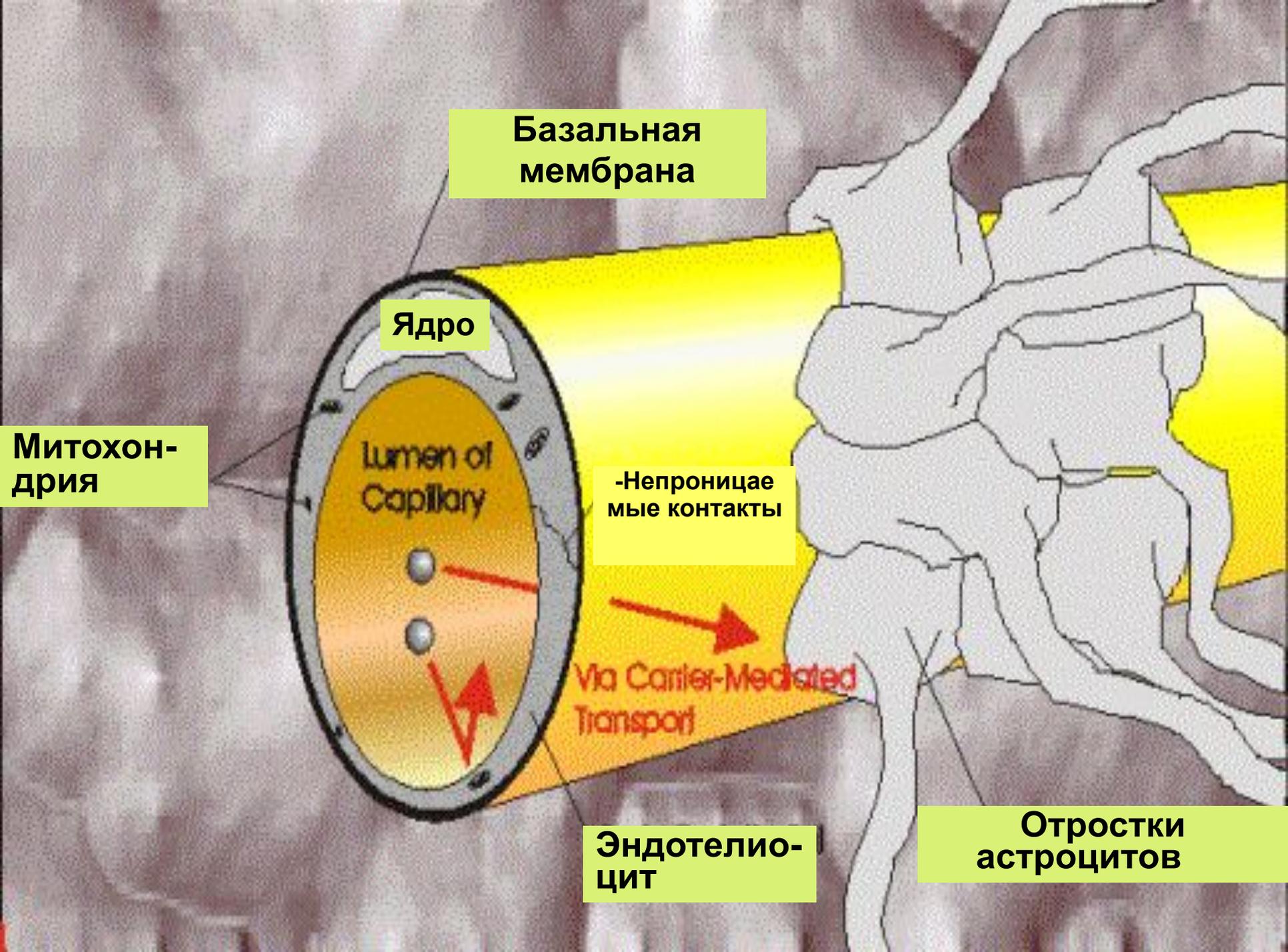
Cilia

- 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

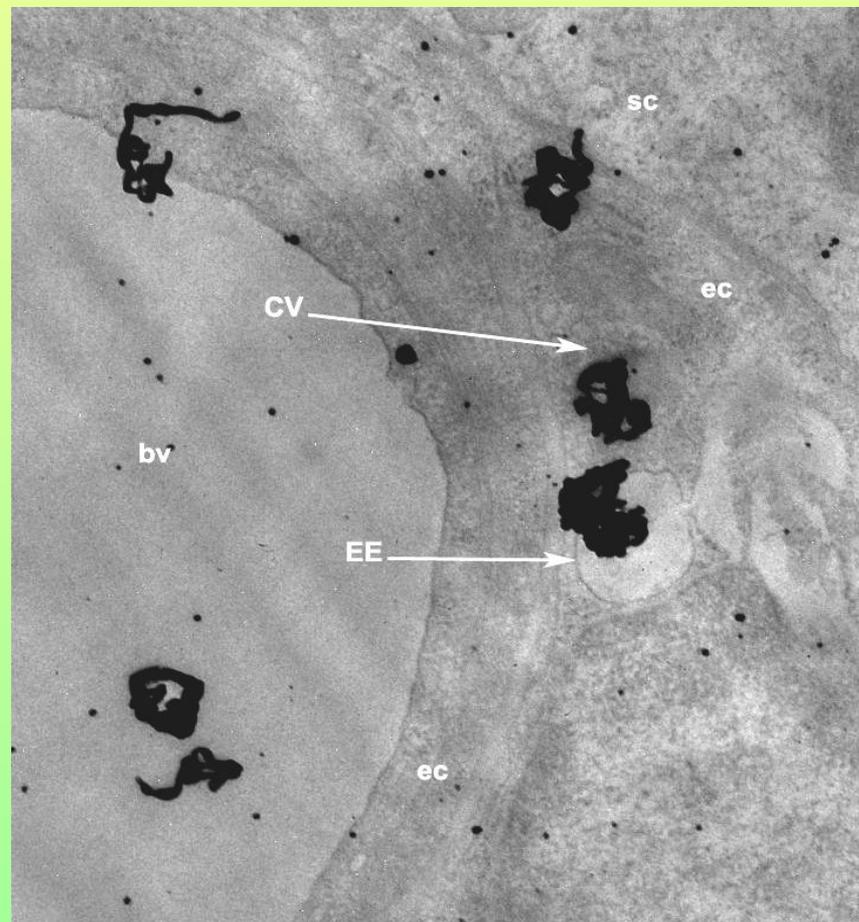
Вещества, проникающие через ГЭБ

- 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)**

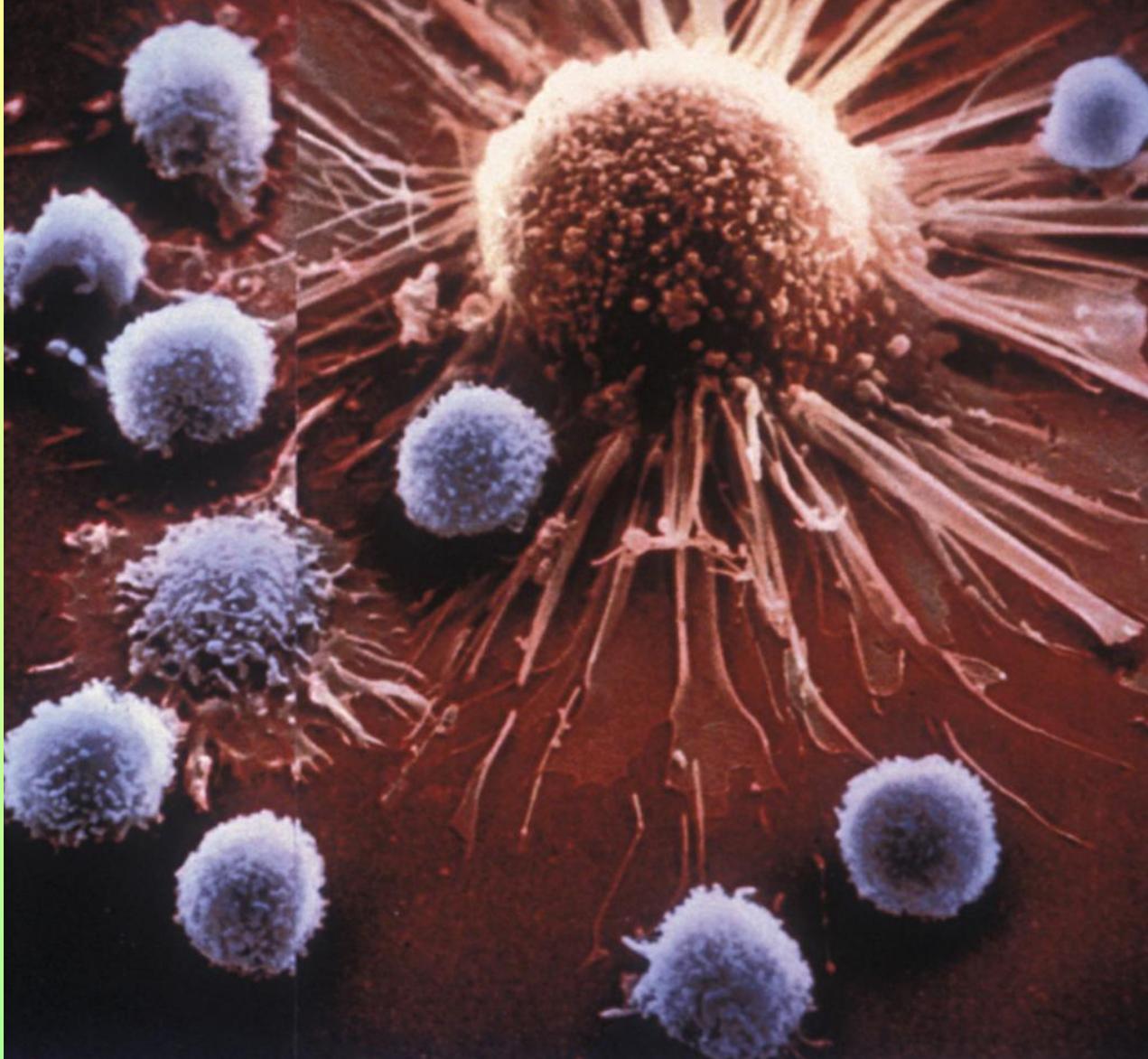
Трансцитоз цитокинов через ГЭБ



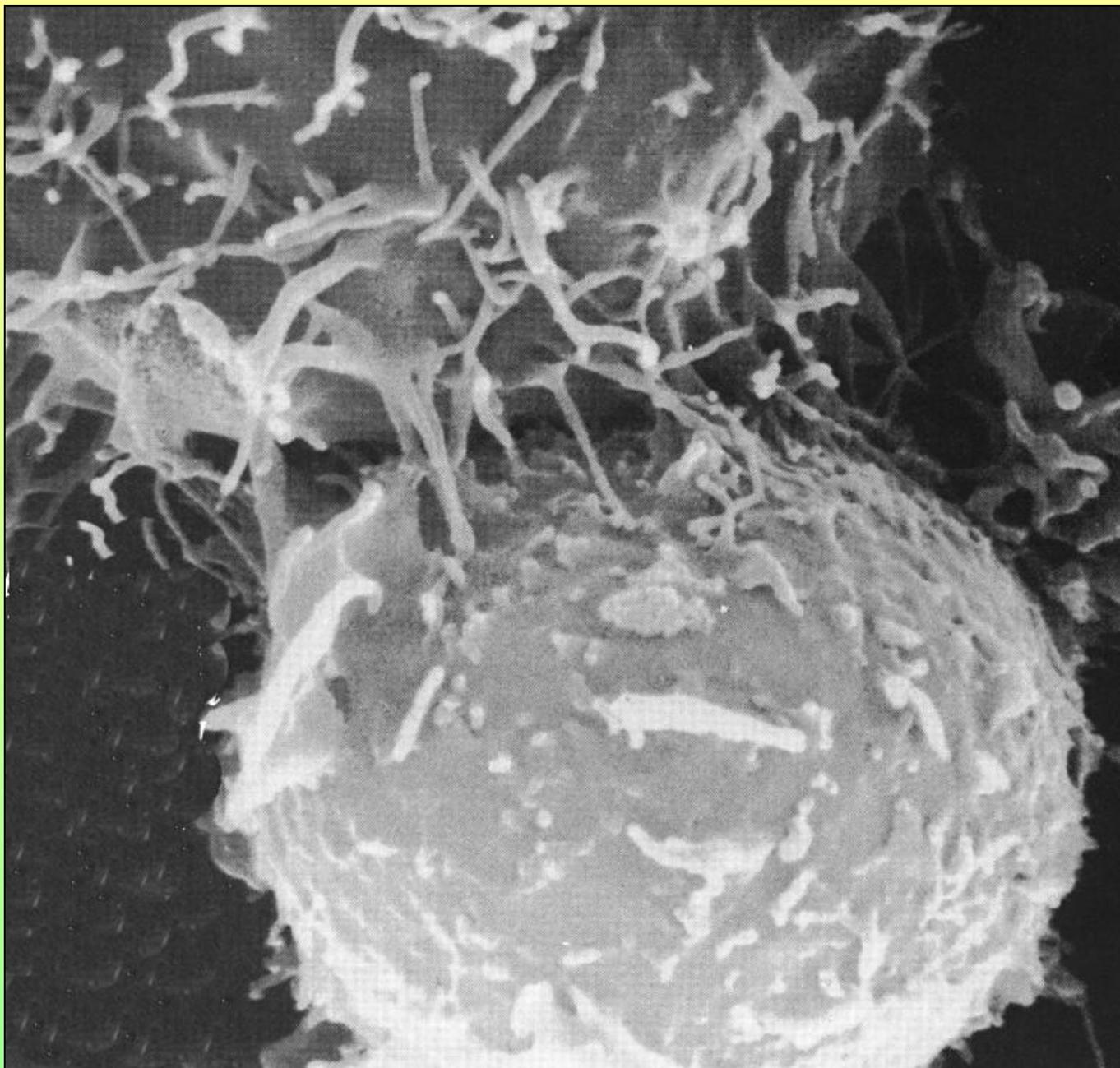
Эффекторная активность

1. Физические барьеры
2. Система естественной цитотоксичности (NK-клетки и интерфероны)
3. Неспецифическое воспаление: острофазная реакция белков, активация комплемента и неспецифический фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами.

Если патогену удастся миновать неспецифическую защиту, на него развивается иммунный ответ



НК-киллер и опухолевая клетка.



NK-клетка

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

Антигены

- *Антиген* - генетически чужеродное вещество (белок, полисахарид, липополисахарид, липопротеин, нуклеопротеин), способное, при введении в организм или при образовании в организме, вызывать специфический иммунный ответ и взаимодействовать с антителами и антигенраспознающими клетками.
- Антиген содержит несколько различных или повторяющихся *эпитопов*. *Эпитоп* (антигенная детерминанта) - отличительная часть молекулы антигена, обуславливающая специфичность антител и эффекторных Т-лимфоцитов при иммунном ответе. Эпитоп комплементарен активному центру антител или Т-клеточному рецептору.

Антигены



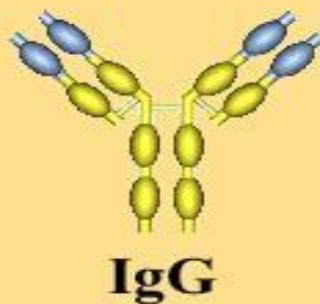
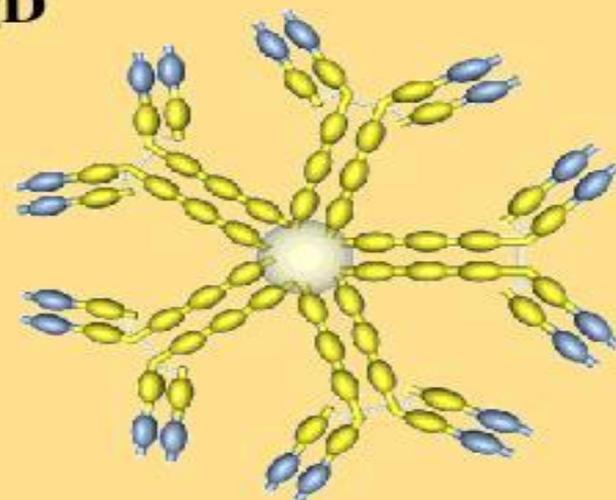
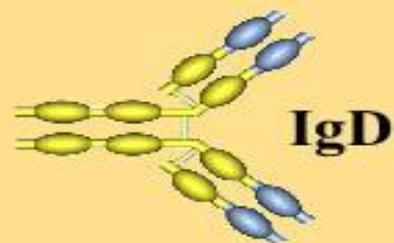
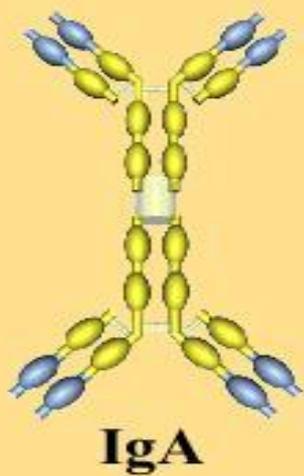
Антигены

- **Гаптен** - неполноценный антиген в виде небольшой химической группы; обуславливает специфичность антител при иммунизации комплексом «белок-гаптен». Самостоятельно гаптен не вызывает образования антител, но может взаимодействовать с антителами.
- **Суперантигены** - антигены микробов, взаимодействующие с МНС II класса антигенпрезентирующих клеток (АПК) и Т-клеточным рецептором (ТсR) Т-лимфоцитов, вне антигенсвязывающей щели, т.е. не в активных центрах. Суперантигены присоединяются как бы сбоку молекул МНС II и ТсR. Они блокируют возможный специфичный иммунный ответ и вызывают поликлональную активацию, выброс цитокинов и, затем, гибель Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита.

Антигены МНС

- **Антигены главного комплекса гистосовместимости** (МНС - Major histocompatibility complex). МНС у человека называются HLA (англ. Human leucocyte antigene).
- Антигены МНС I класса имеют все ядродержащие клетки,
- МНС II класса - только антигенпрезентирующие клетки.
- Антигены МНС I и II классов участвуют в презентации (представлении) клетками антигенного пептида Т-лимфоцитам:
- продукты МНС I класса презентируют (представляют) антигенный пептид Т-хелперов $CD8^+$ Т-лимфоцитам, а МНС II класса Т-хелперов $CD4^+$ Т-лимфоцитам.

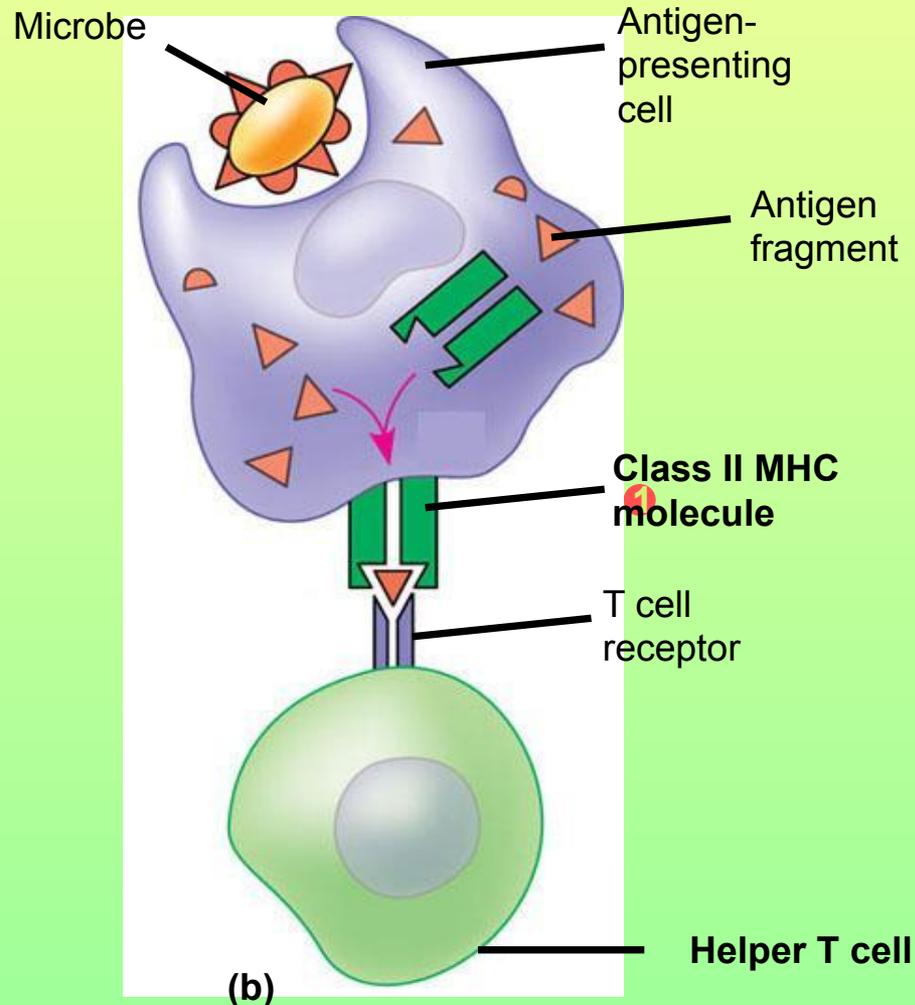
Иммуноглобулины



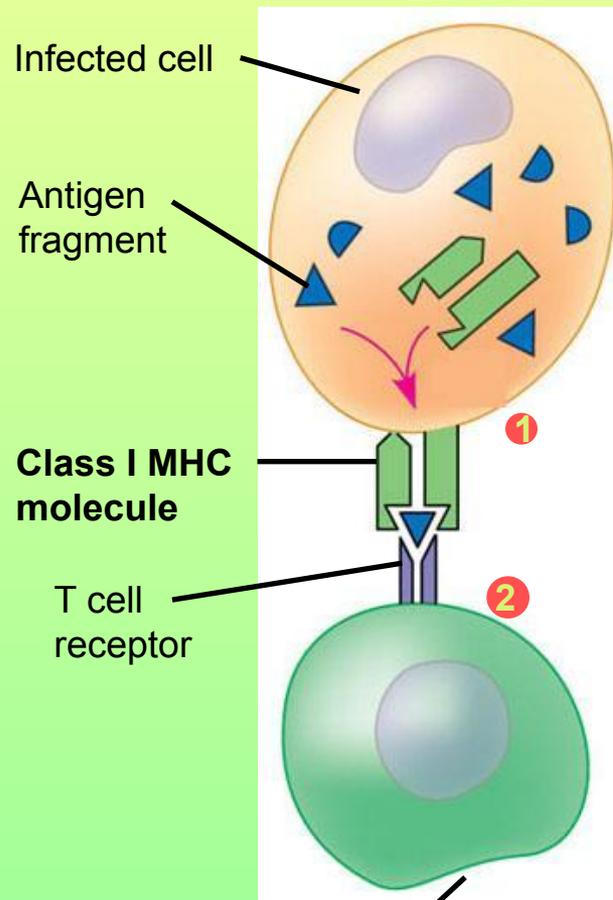
Молекулы HLA II, преимущественно расположенные на дендритных клетках, макрофагах и В-лимфоцитах, презентируют экзогенные АГ Т-хелперам (гуморальный иммунитет)

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)

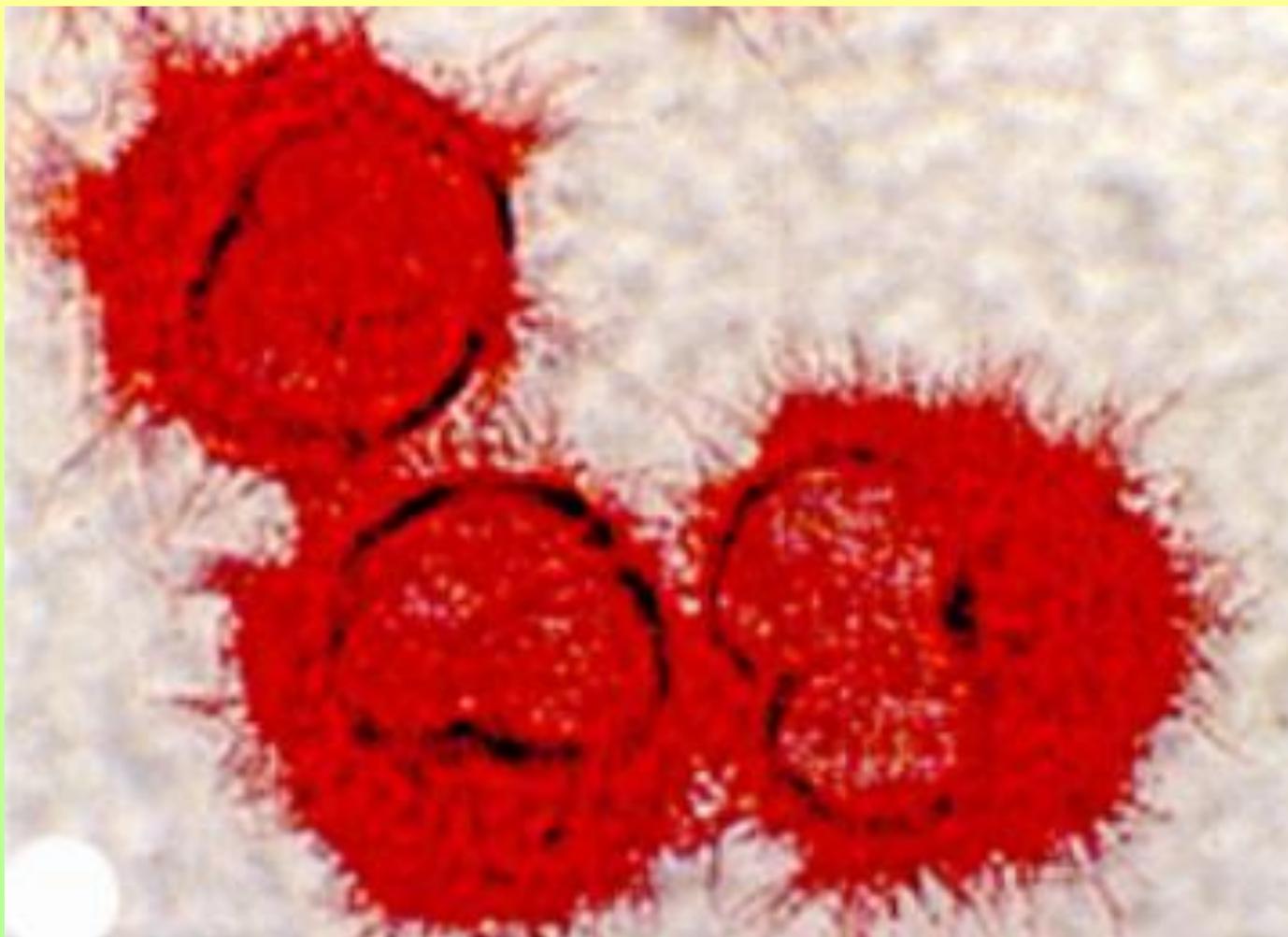


1 A fragment of foreign protein (antigen) inside the cell associates with an MHC molecule and is transported to the cell surface.

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

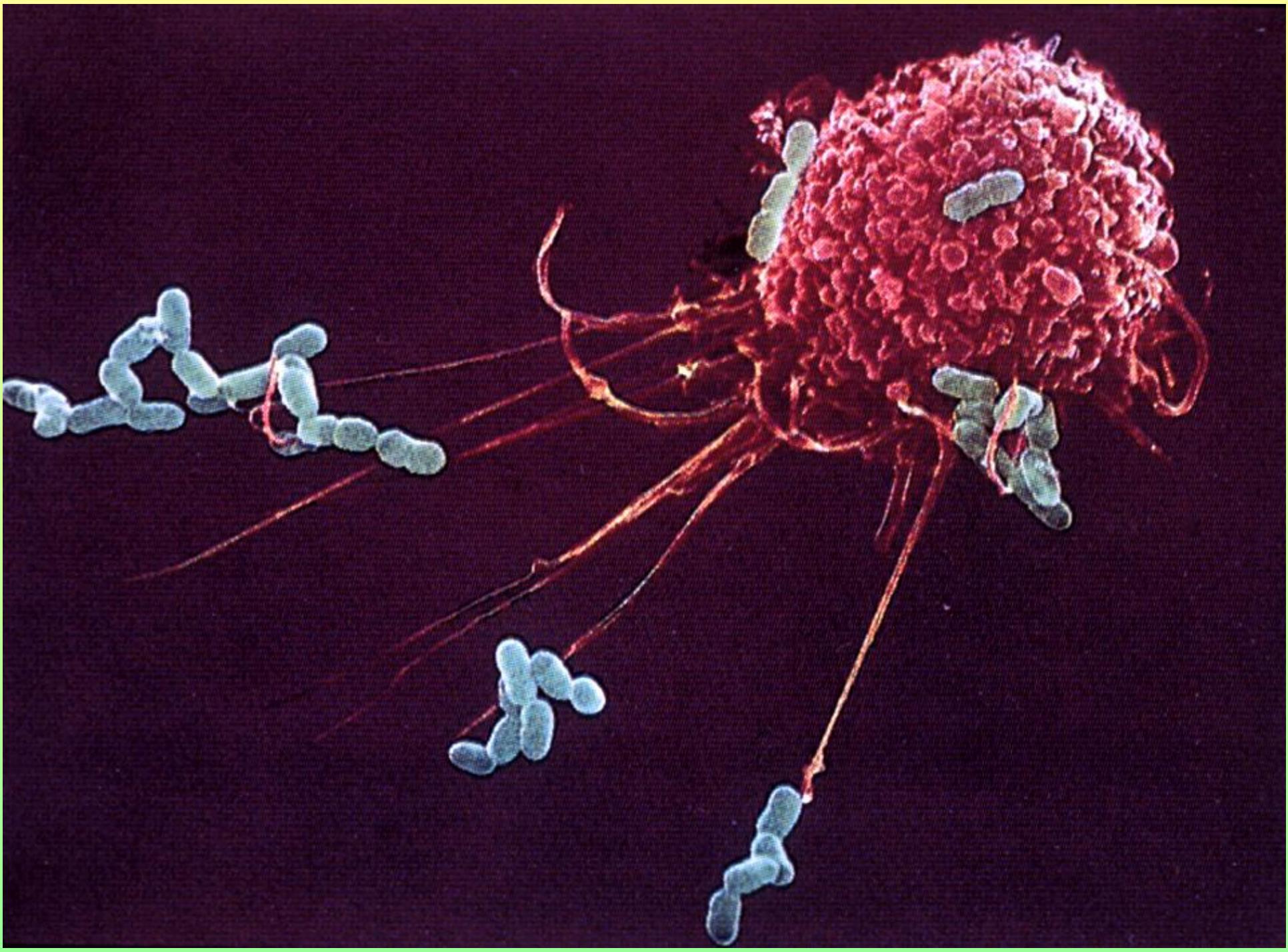
Figure 43.9a

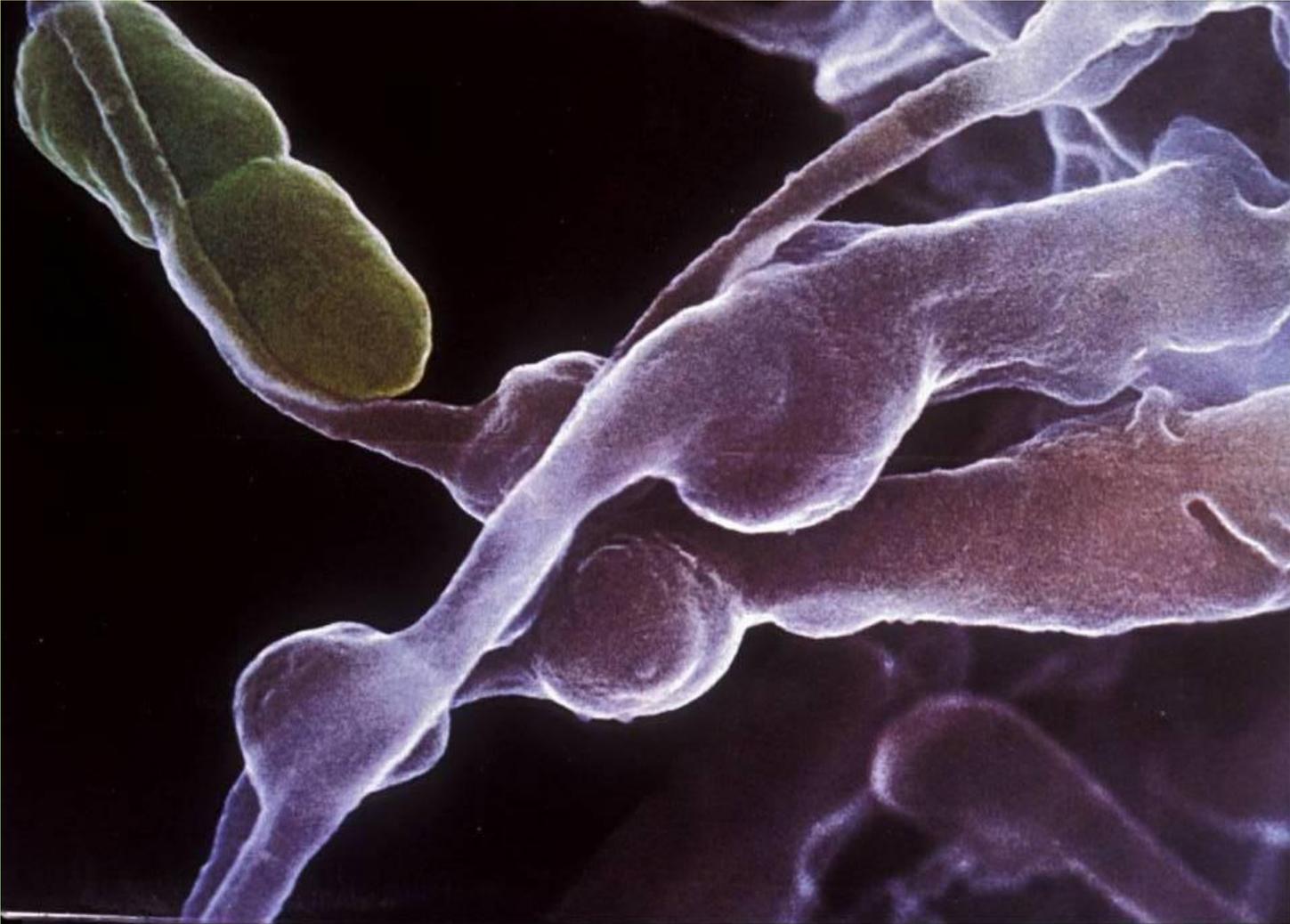
(a) Cytotoxic T cell

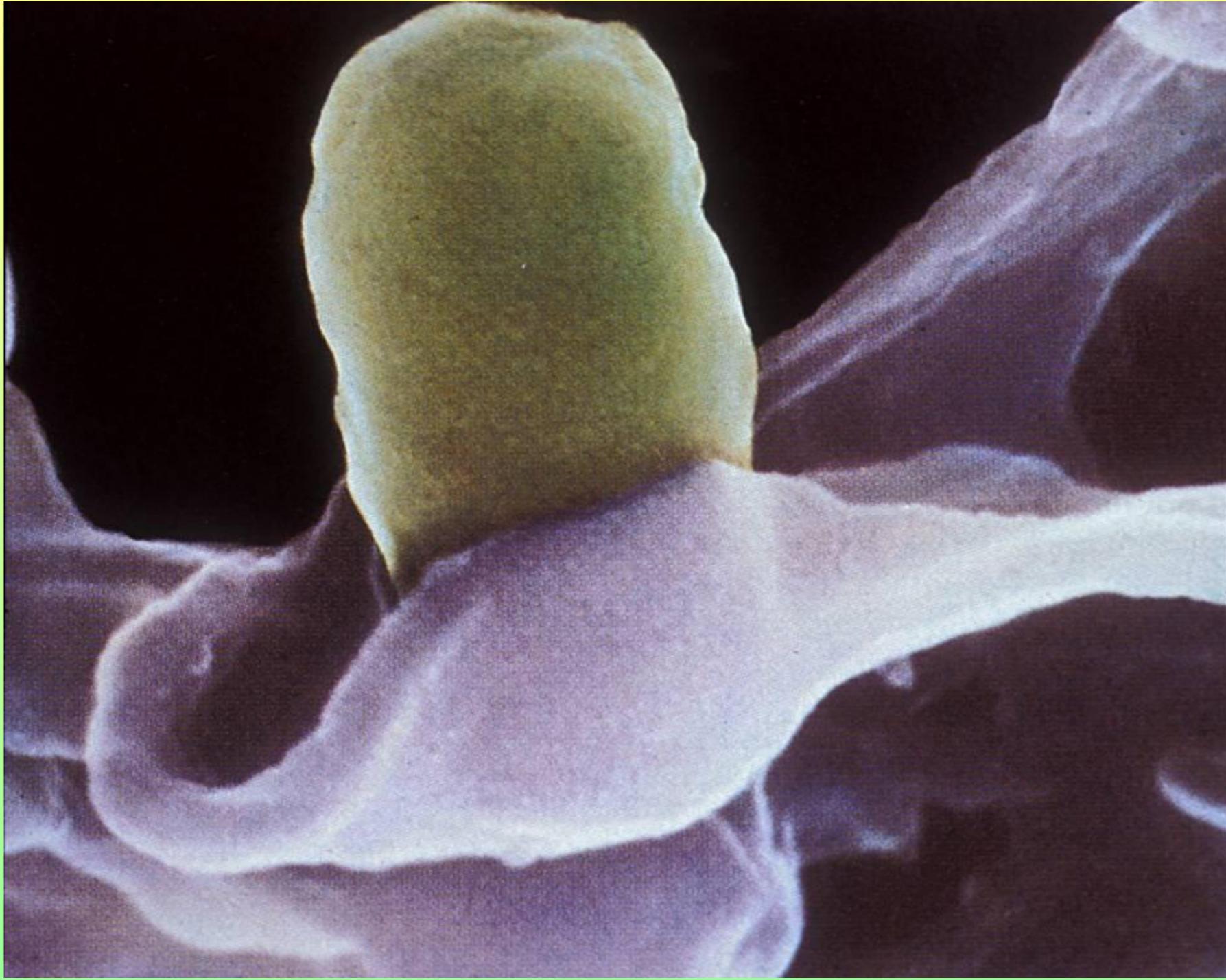


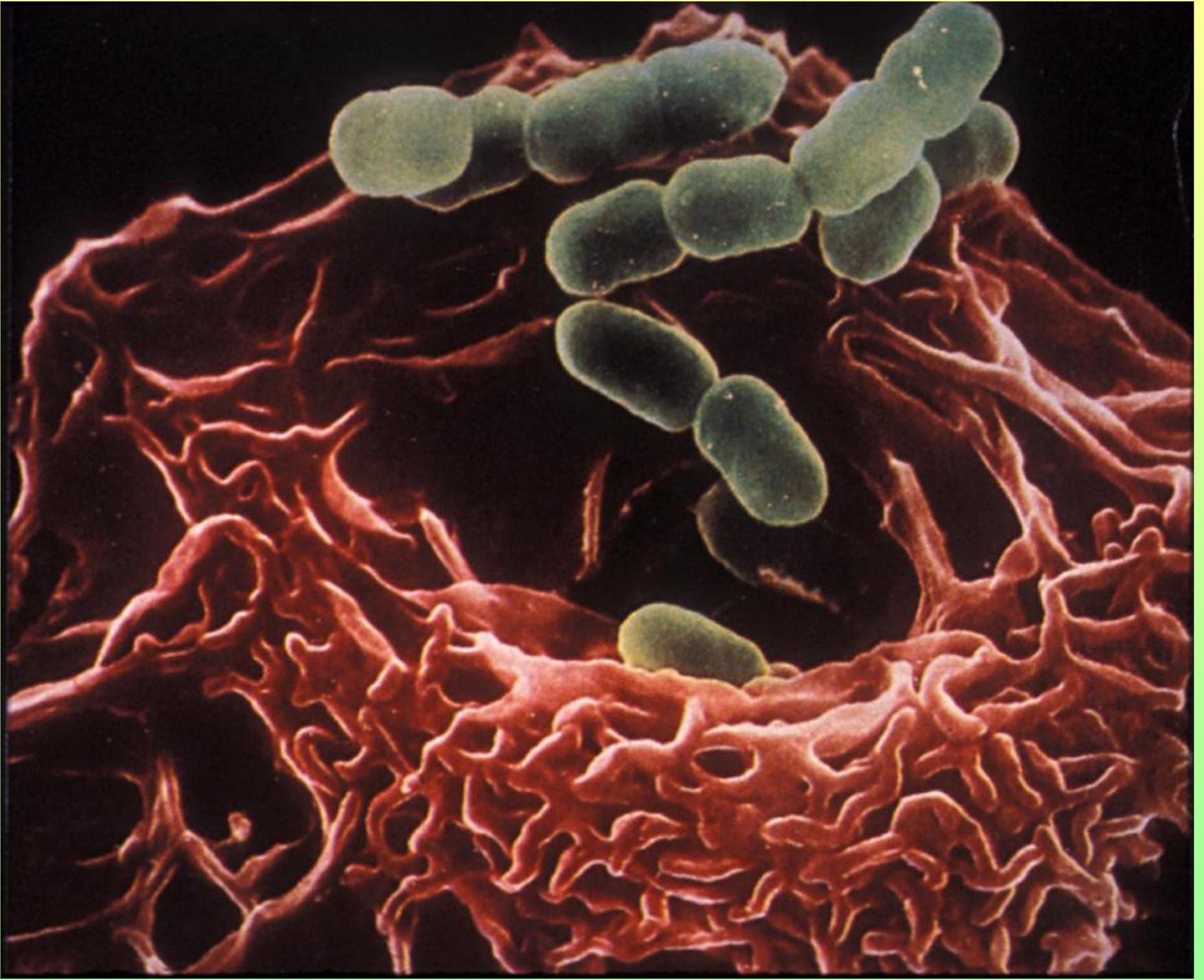
Дендритная клетка

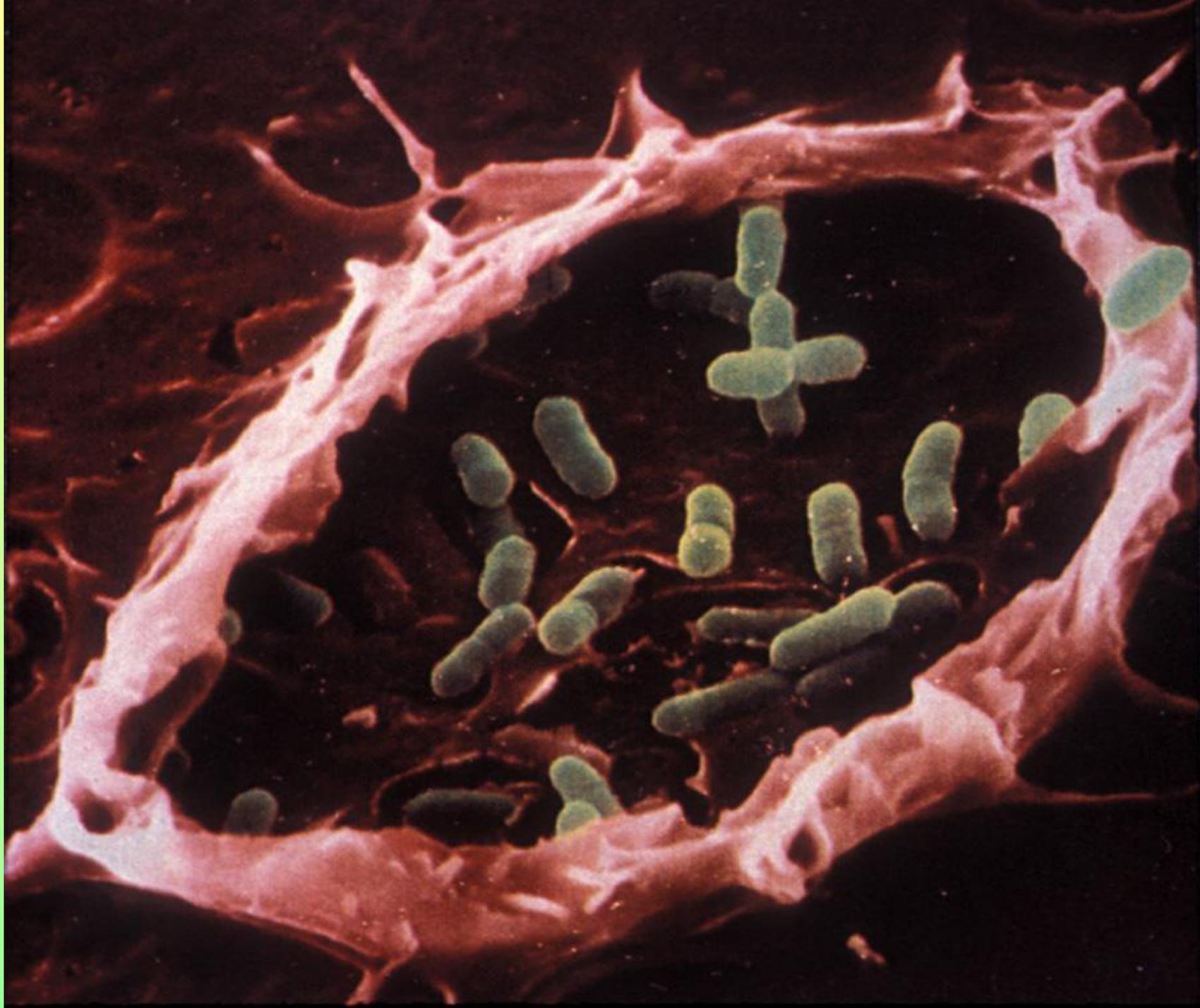






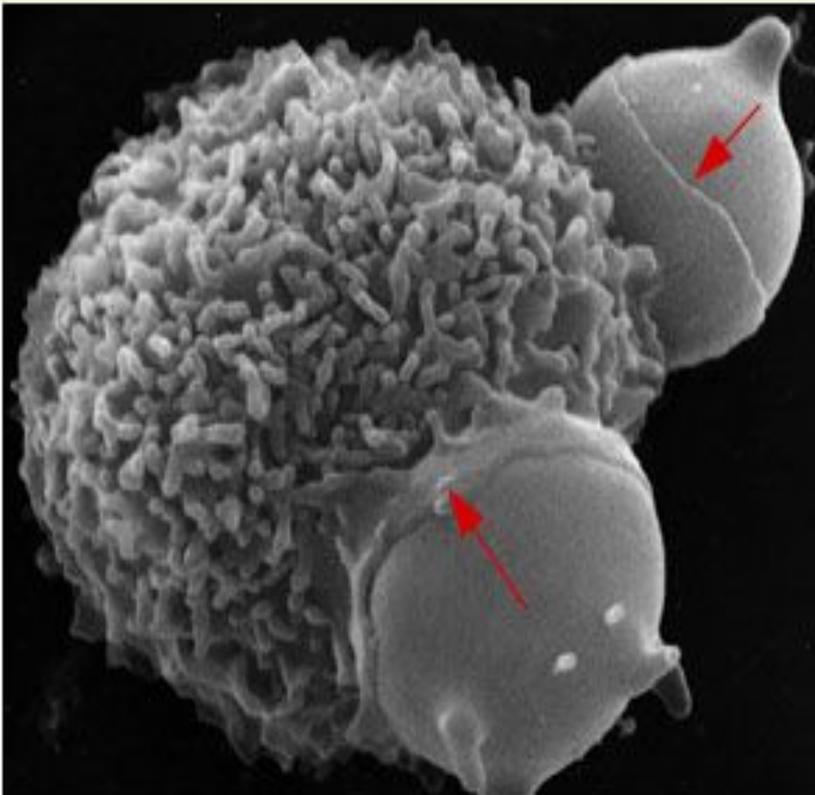




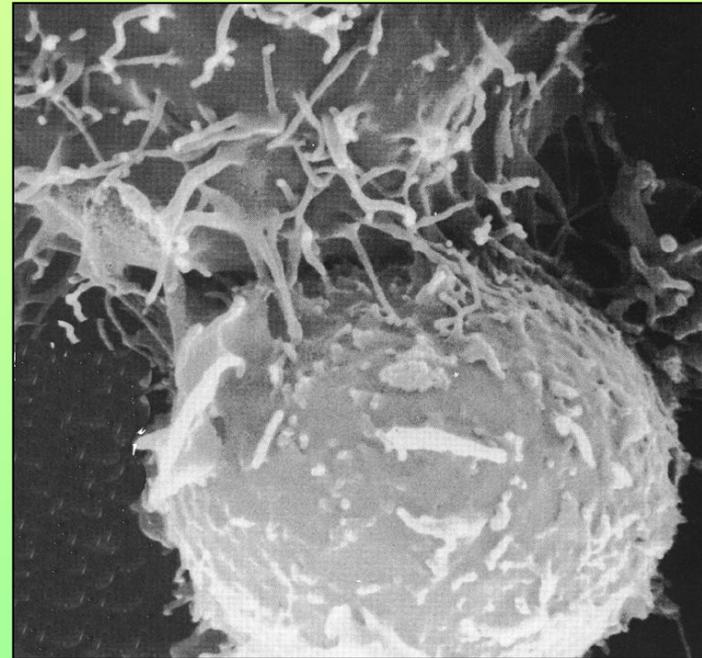


Клеточные механизмы защиты

- Неспецифический фагоцитоз



- Система натуральных киллеров

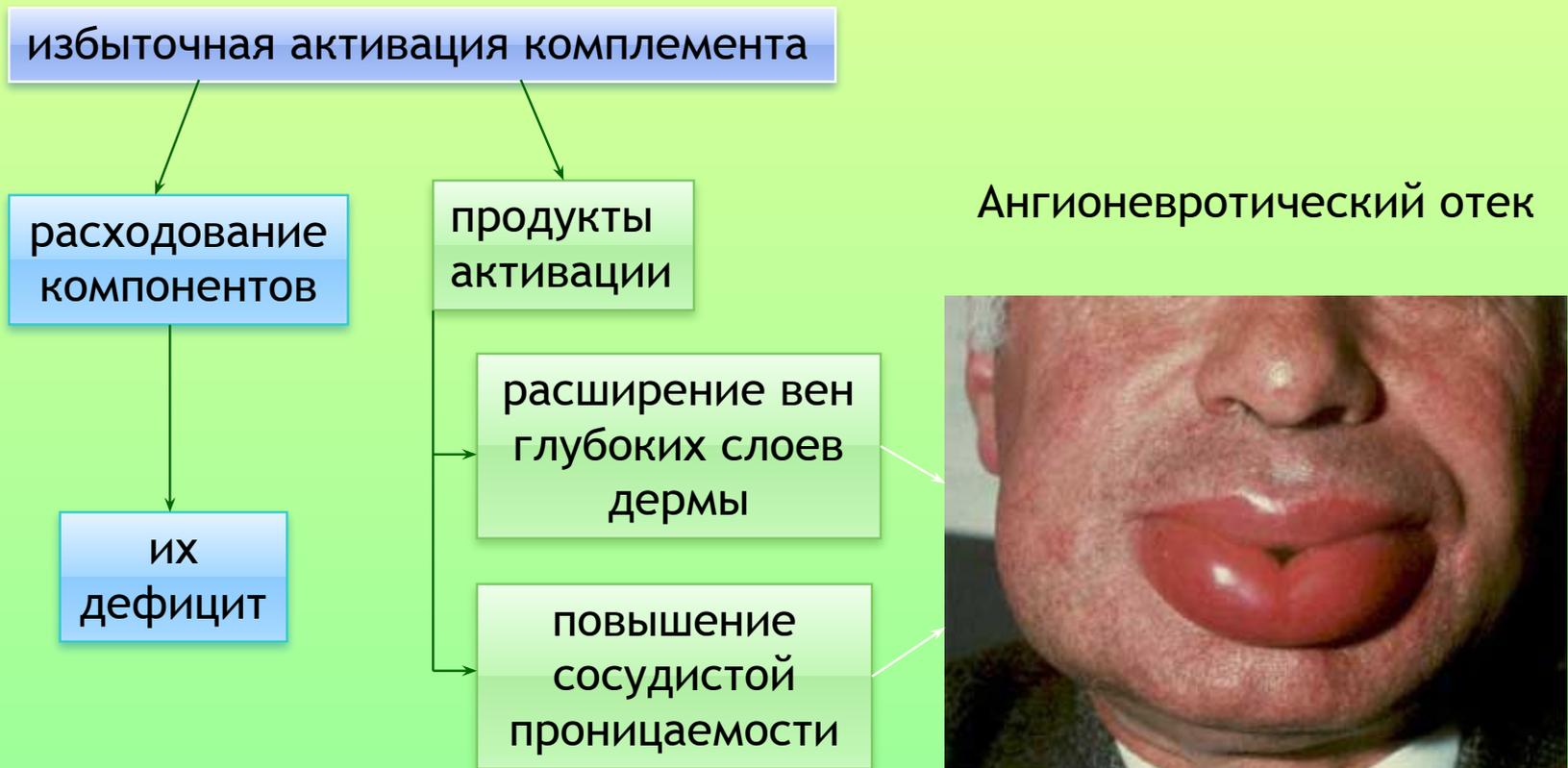


Классификация иммунодефицитов, принятая ВОЗ

- 1) иммунодефициты, обусловленные преимущественным нарушением продукции антител (В-звено);
- 2) иммунодефициты, обусловленные преимущественным нарушением Т-звена иммунной системы.
- 3) комбинированные иммунодефицитные состояния (ИДС);
- 4) недостаточность фагоцитоза;
- 5) недостаточность системы комплемента.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПЛЕМЕНТА

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



Нарушения фагоцитоза

- 1. Снижение продукции или ускоренный распад гранулоцитов**
- 2. Нарушение подвижности и хемотаксиса гранулоцитов** (наблюдается при циррозе печени, ревматоидном артрите (хемотаксис тормозят иммунные комплексы), сахарном диабете, кандидозе слизистых и кожи (нарушение полимеризации актина и метаболизма АТФ).
- 3. Нарушение адгезивных свойств (опсонизации)**, что может быть связано с отсутствием мембранного гликопротеина, влияющего на адгезию нейтрофилов, дефектом системы пропердина и дефицитом потребления комплемента. Проявляется частыми инфекциями: отитами, периодонтитами, пневмониями.
Нарушение внутриклеточного процесса переработки антигена (врожденный дефицит миелопероксидазы в первичных гранулах нейтрофилов и макрофагов и отсутствие лизоцима), что может проявляться кандидозом и бактериальным инфекциям ротовой полости.
- 4. Нарушение процессов переваривания (незавершенность фагоцитоза)**. В результате возникают тяжелые рецидивирующие инфекции: дерматит, стоматит, глоссит, деструктивные процессы в легких, гепатоспленомегалия. В пораженных органах и тканях обнаруживаются гранулематозные изменения, иногда с абсцедированием.

Дефекты фагоцитарной системы

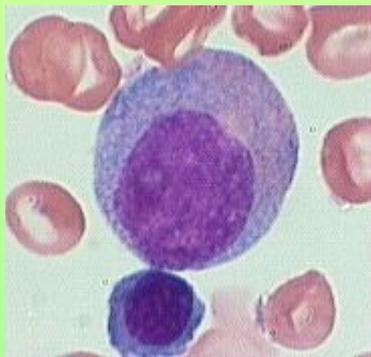
- Хронический агранулоцитоз с аутосомно-рецессивным типом наследования



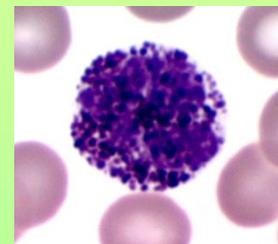
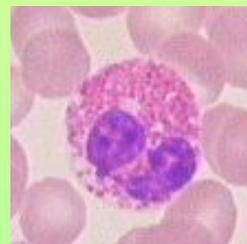
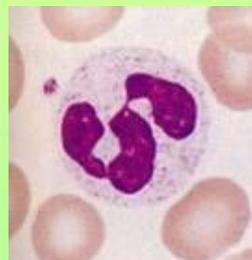
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

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

Дефекты фагоцитарной системы

- Нарушение подвижности и хемотаксиса гранулоцитов – повышенная чувствительность к бактериальным инфекциям

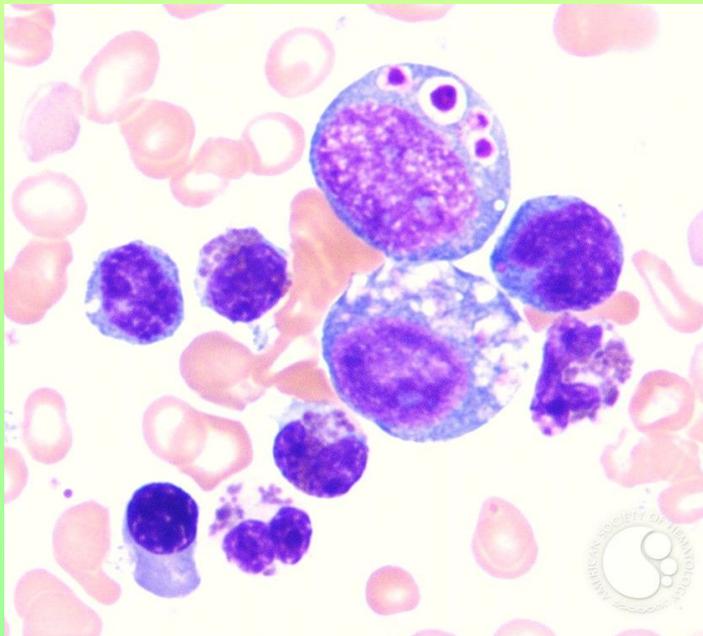


НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

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:

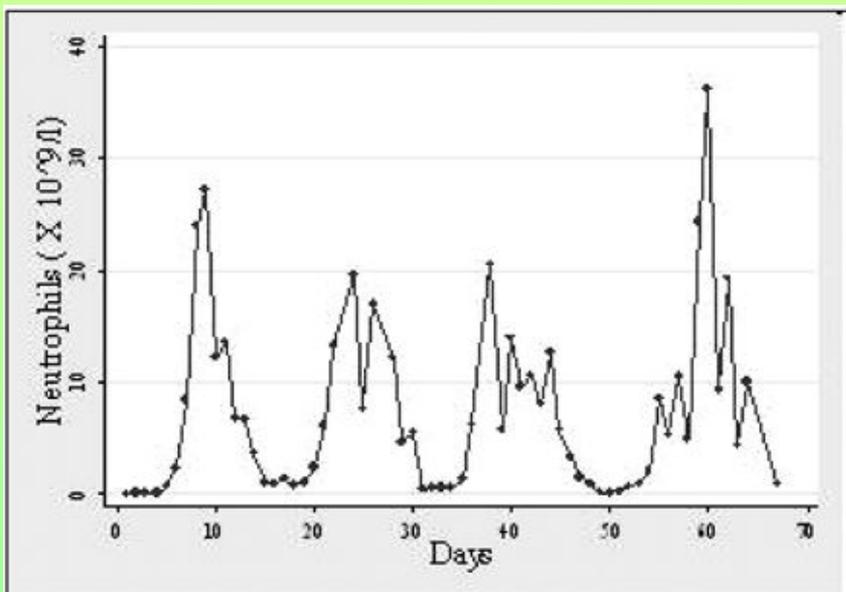
- тяжелые рекуррентные гнойные инфекции,
- парциальный альбинизм,
- прогрессирующая нейропатия,
- склонность к кровотечениям,
- лимфопролиферативный синдром

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Циклическая нейтропения

Чередование периодов нейтропении и периодов с нормальным количеством нейтрофилов.

Причина: гетерозиготная мутация гена *ELA-2*, кодирующего эластазу нейтрофилов



Дефекты фагоцитарной системы

- Нарушение адгезивных свойств (опсонизации)
- Нарушение процессинга (врожденный дефицит миелопероксидазы)

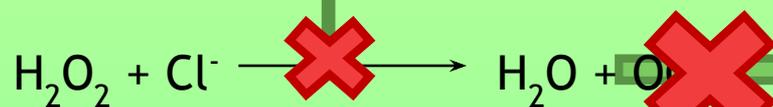
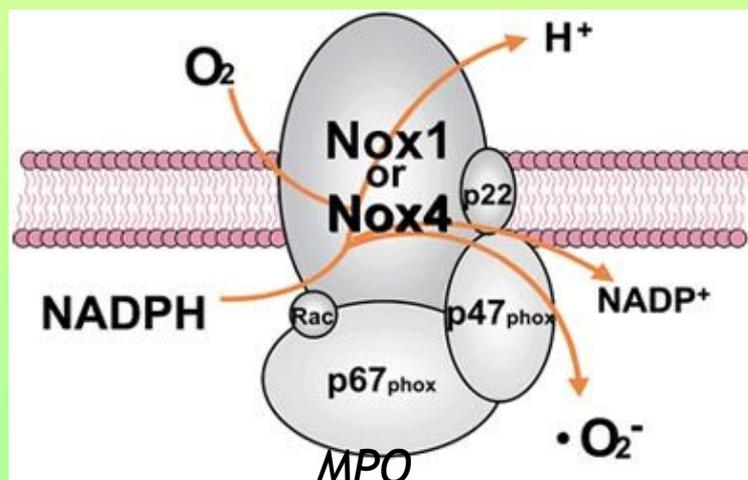


НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

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

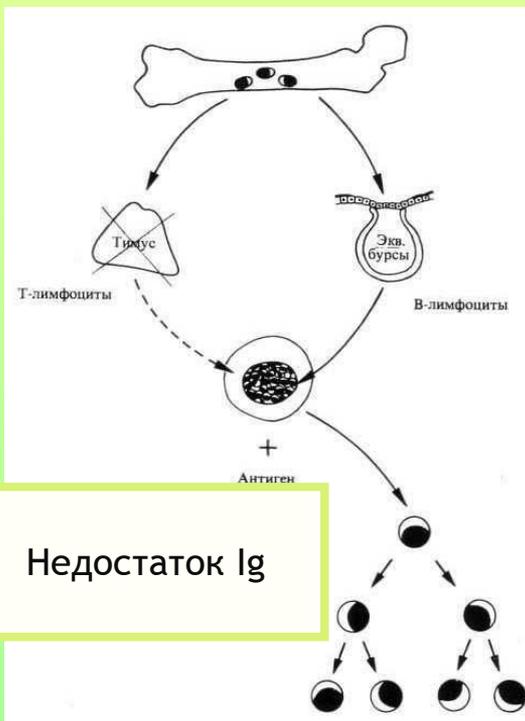
Дефекты фагоцитарной системы

- Незавершенный фагоцитоз (развитие рецидивирующих инфекций, гранулематозные изменения с абсцедированием)



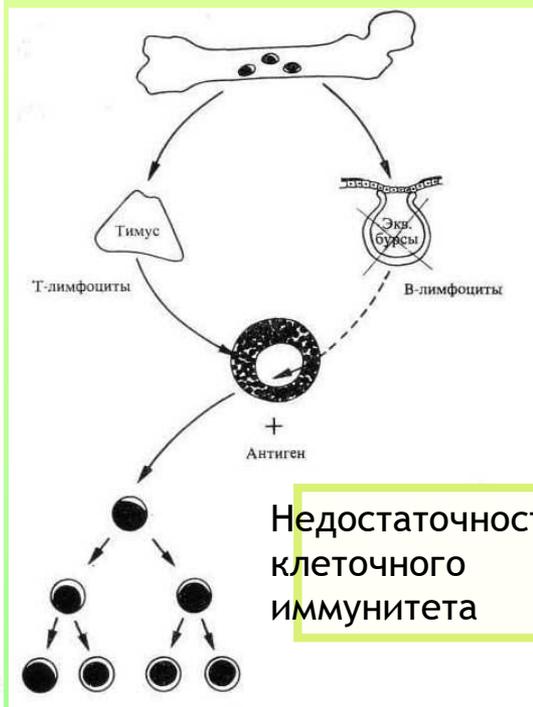
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

В-клеточные



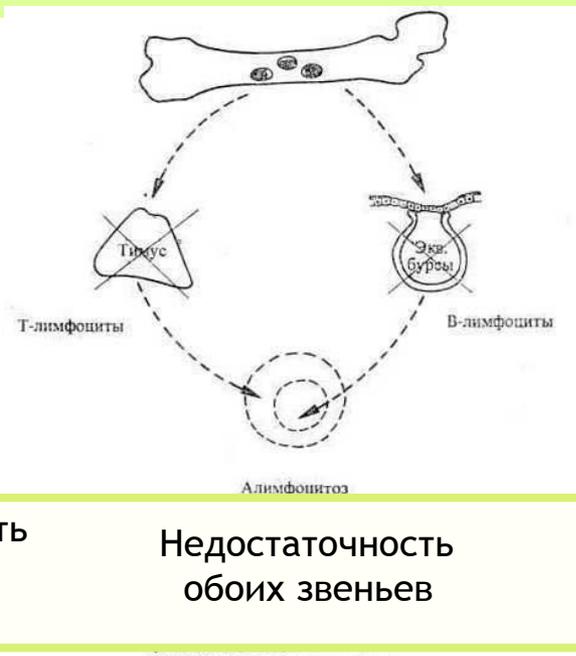
↑ **восприимчивость к бактериальным инфекциям**

T-клеточные



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

Тяжелые комбинированные



↑ **восприимчивость к вирусным и грибковым 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.

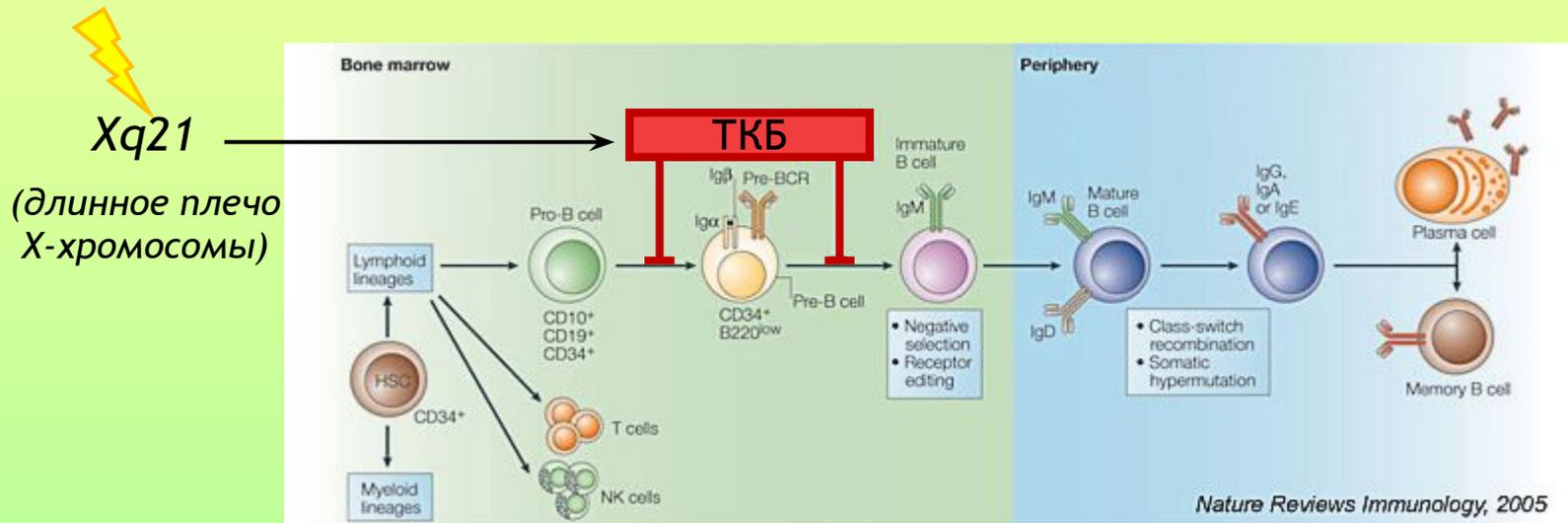
Первичные иммунодефициты

- Агаммаглобулинемия Брутона
- Синдром ди Джорджи

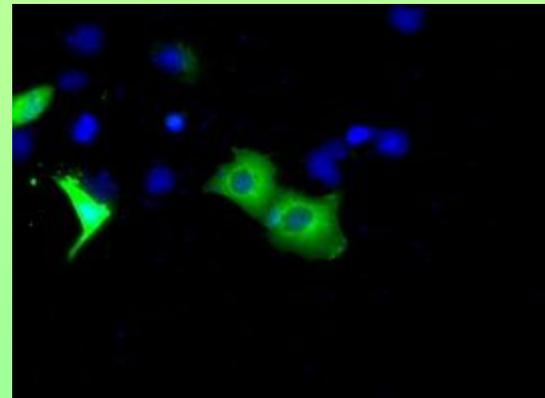
ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

(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

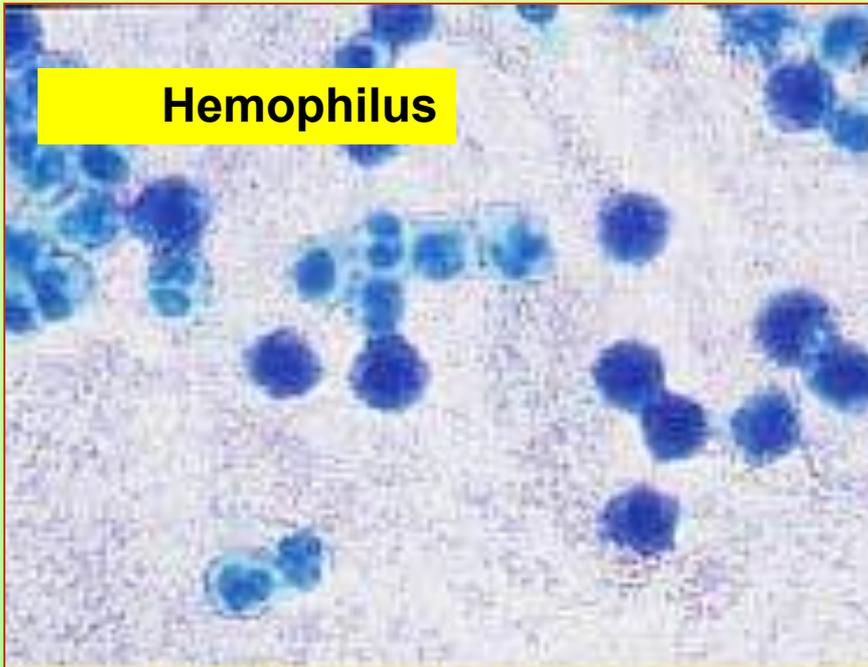


4 years old boy
Failure to thrive
Recurrent pneumonia
Arthritis

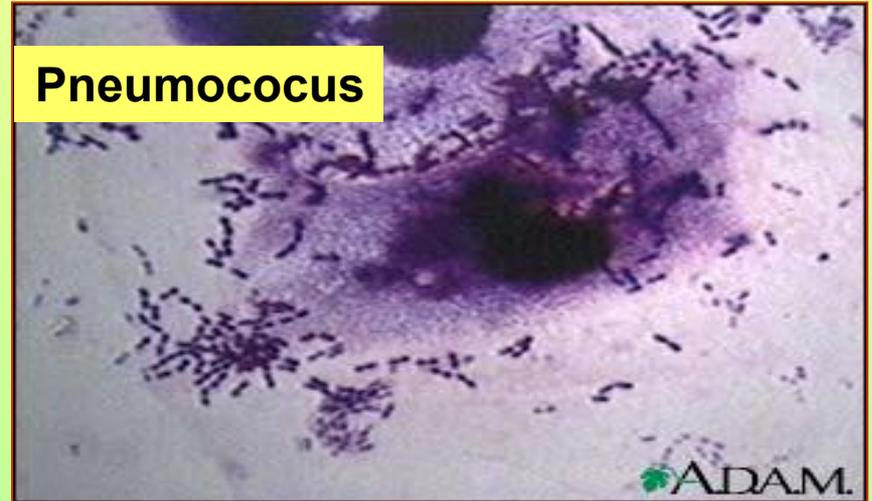
Bruton's Disease

Болезнь Брутона: наиболее распространенные инфекции

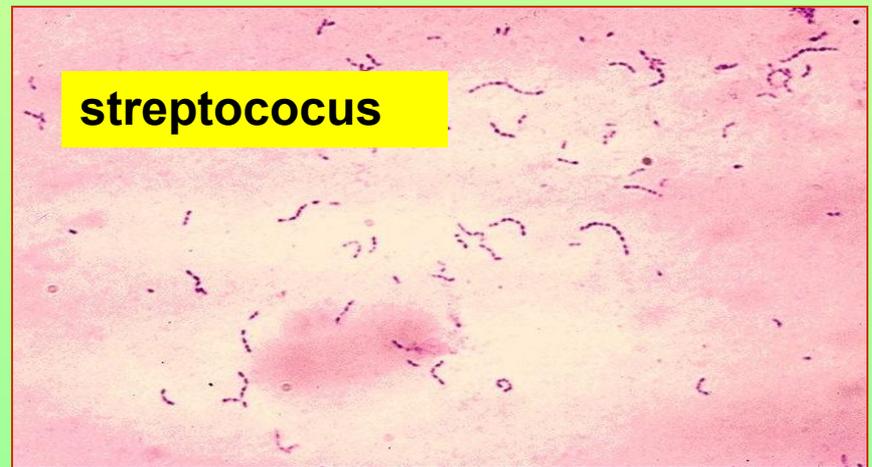
Hemophilus



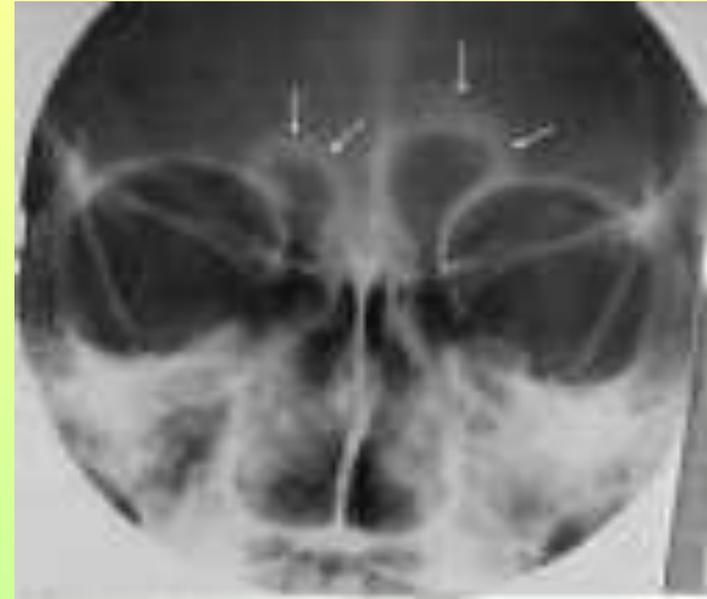
Pneumococcus



streptococcus



Синусит



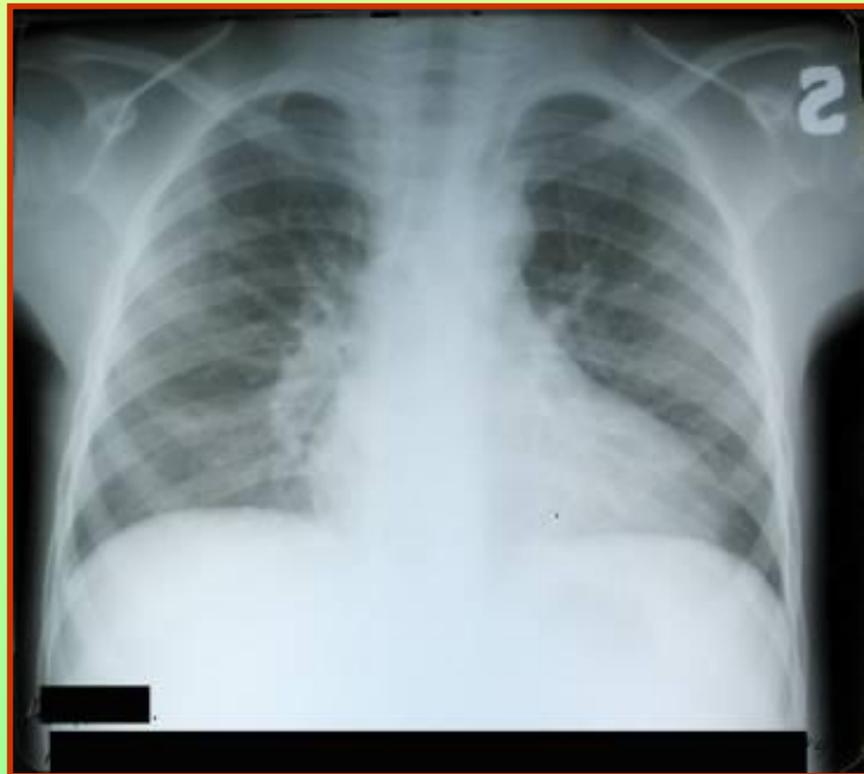
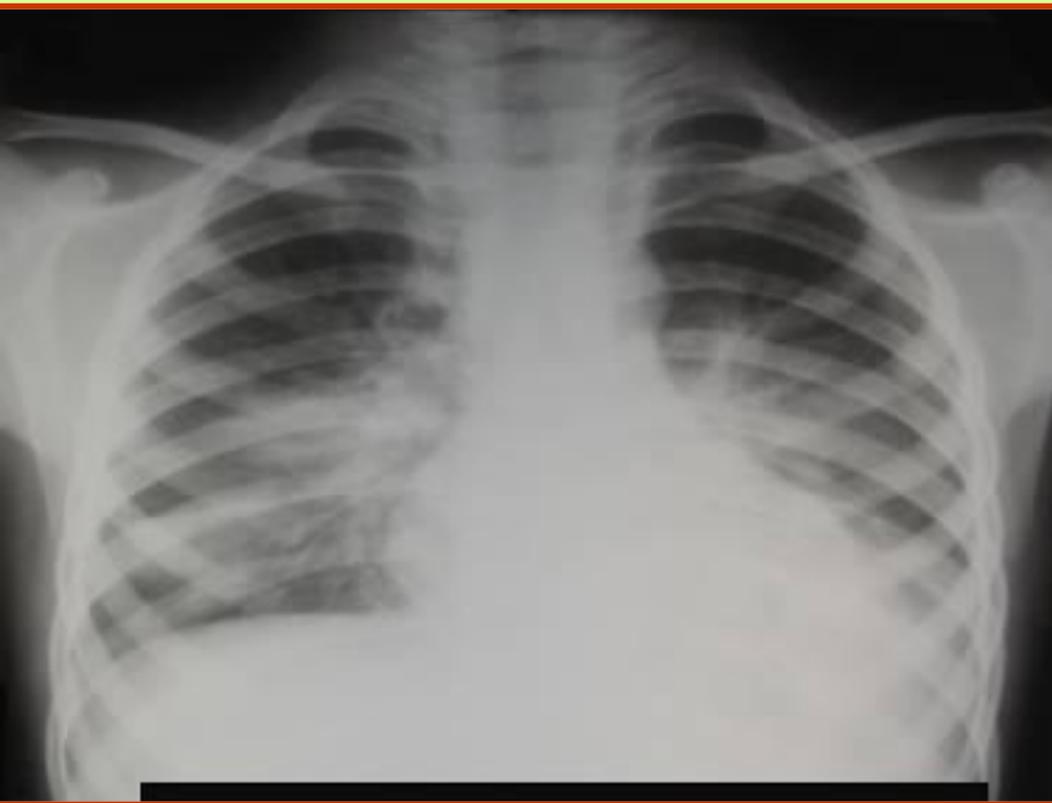
Пневмония



Отит

История болезни

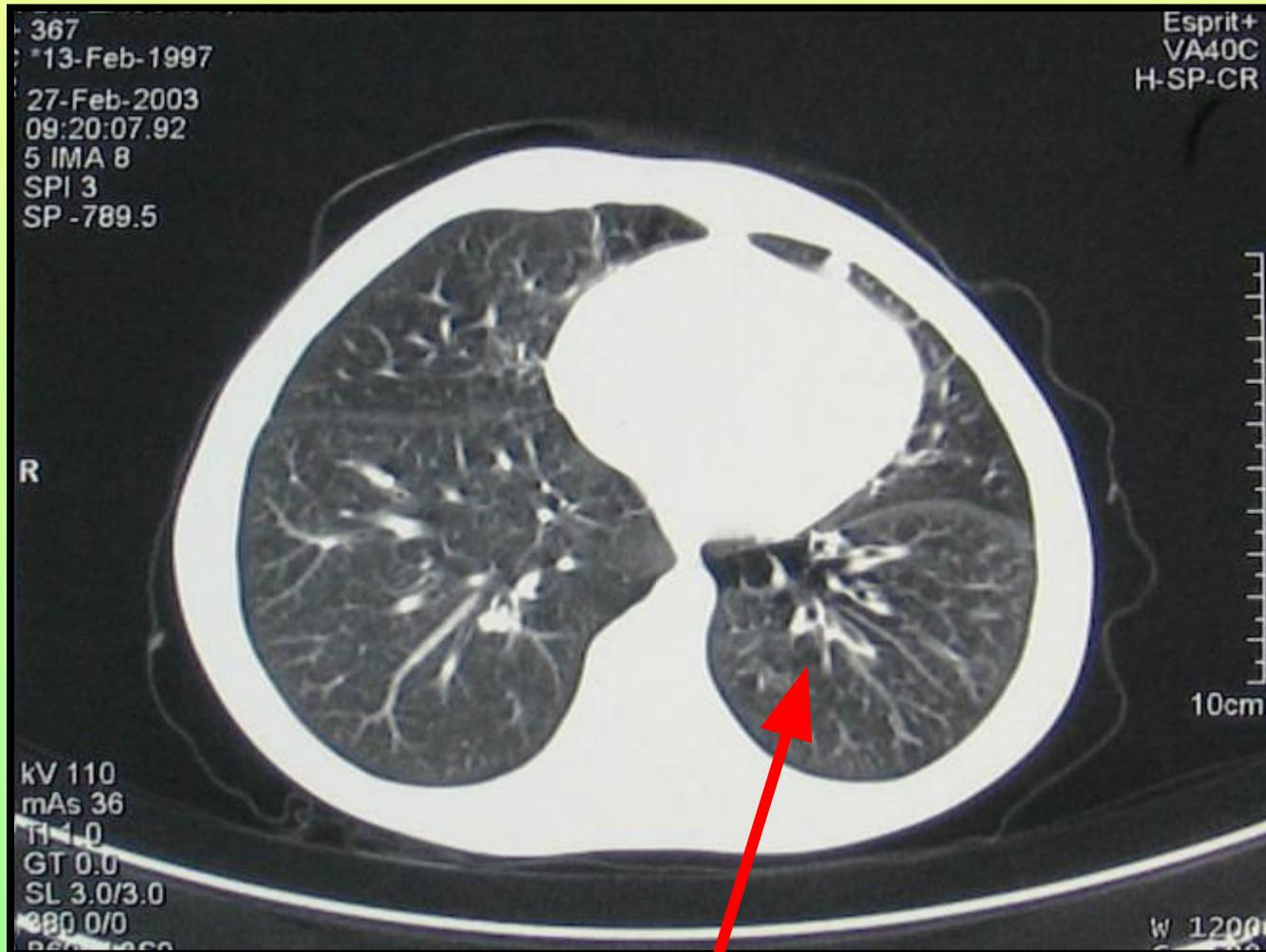
- В период от 3 до 6 лет – пневмонии несколько раз в год.



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

Рубец
после
абсцесса

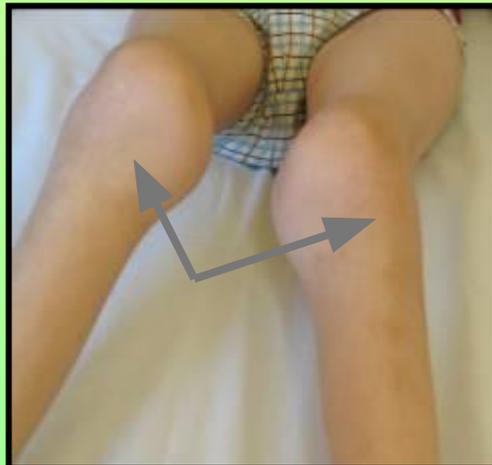


История болезни

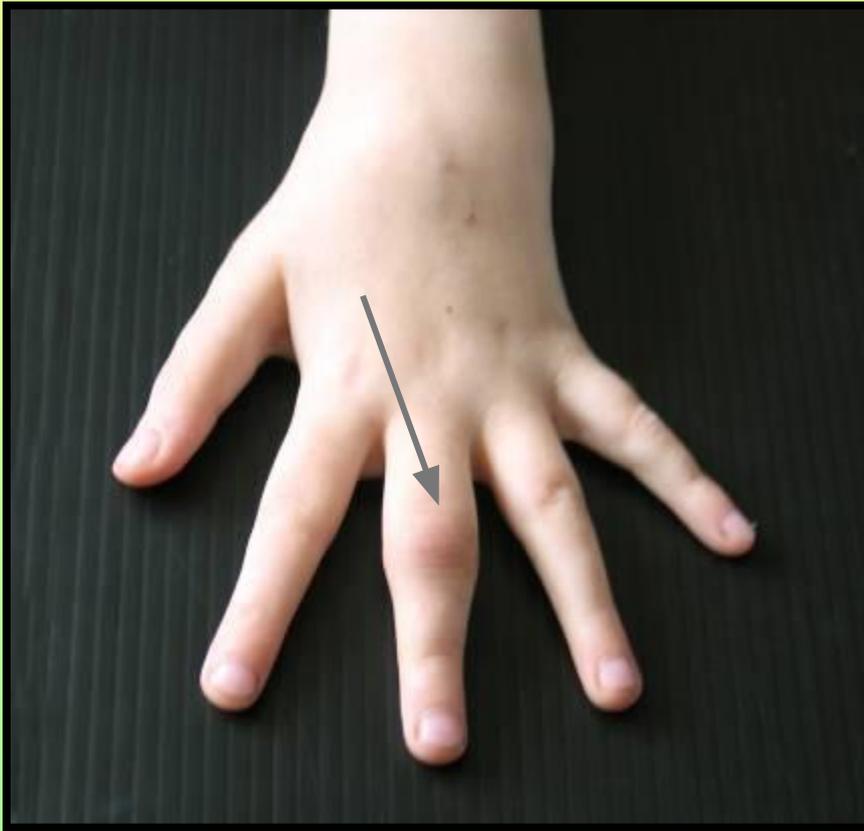
- 6 лет – моноартрит
- 7 лет – полиартрит.



История болезни



История болезни



Коленный сустав



Отек мягких тканей

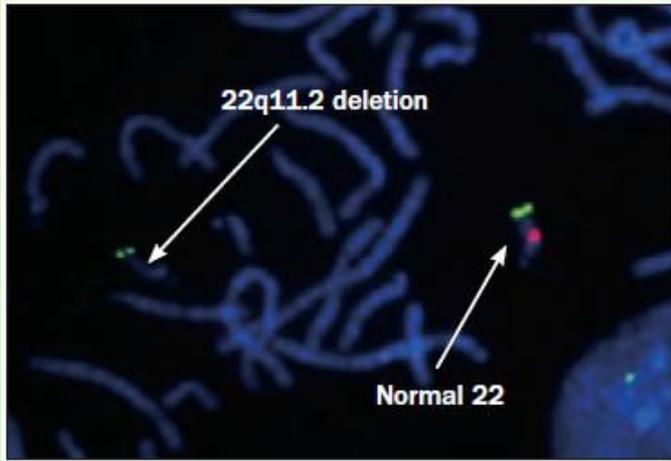
Остеопороз



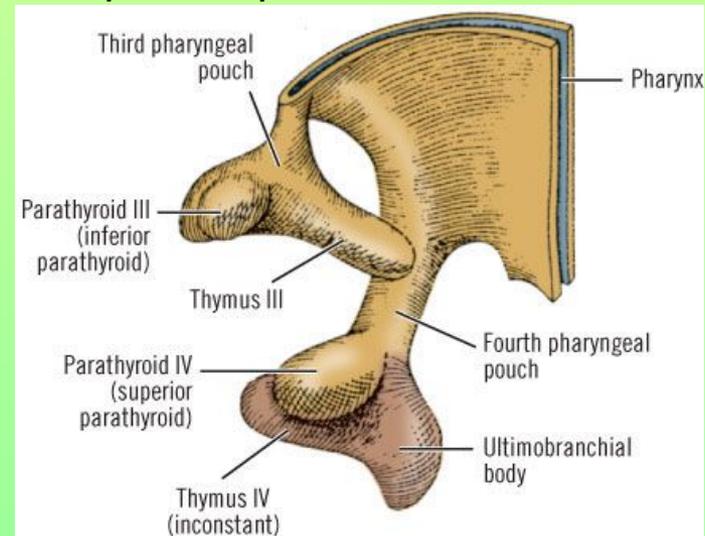
T-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Ди Джорджи

- Эмбриопатия, обусловленная несбалансированной транслокацией или делецией участка 22 хромосомы (22q11.2)
- нарушение эмбриогенеза 3-4 жаберных карманов:
 - аплазия тимуса;
 - отсутствие паращитовидных желез;
 - нарушение формирования лицевого скелета;
 - пороки аорты.



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





**Синдром Ди Джорджи
(делеция 22q11) –
аплазия щитовидных
желез, гипоплазия
тимуса,
кардиоваскулярные
аномалии,
микрогнатия,
гипертелоризм,
короткий фильтр,
низкое расположение
ушных раковин**

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Ди Джорджи

■ Проявления со стороны иммунной системы:

эпителий тимуса не может обеспечить нормальное развитие Т-клеток



снижение популяции Т-лимфоцитов

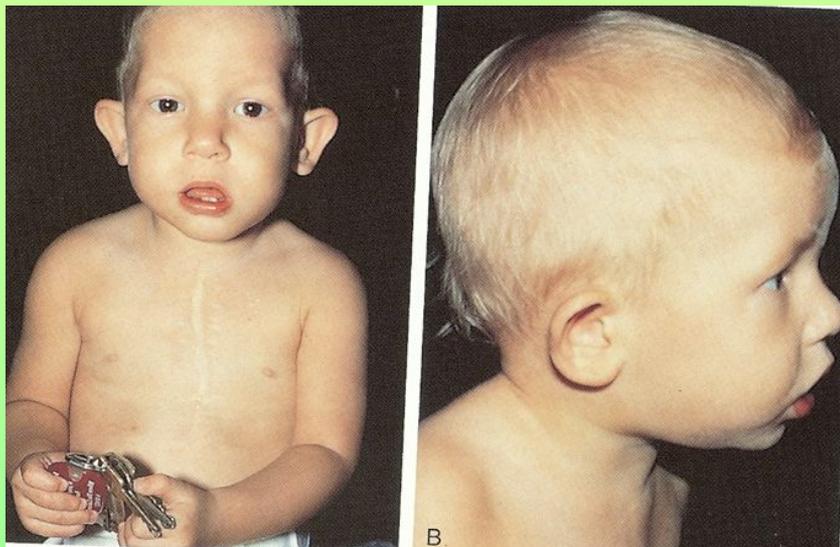


страдает как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ

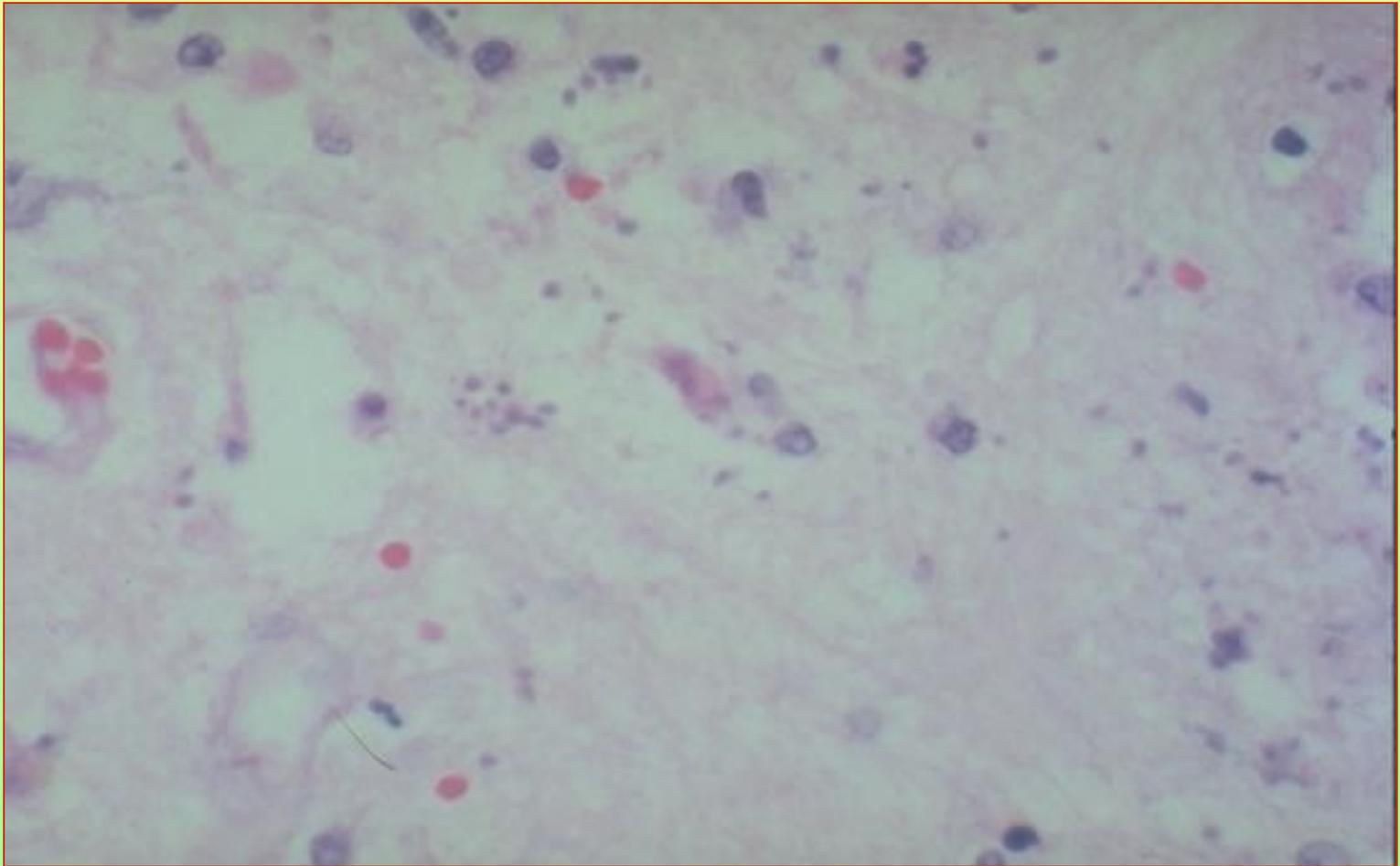


↑ чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям и некоторым бактериальным инфекциям

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



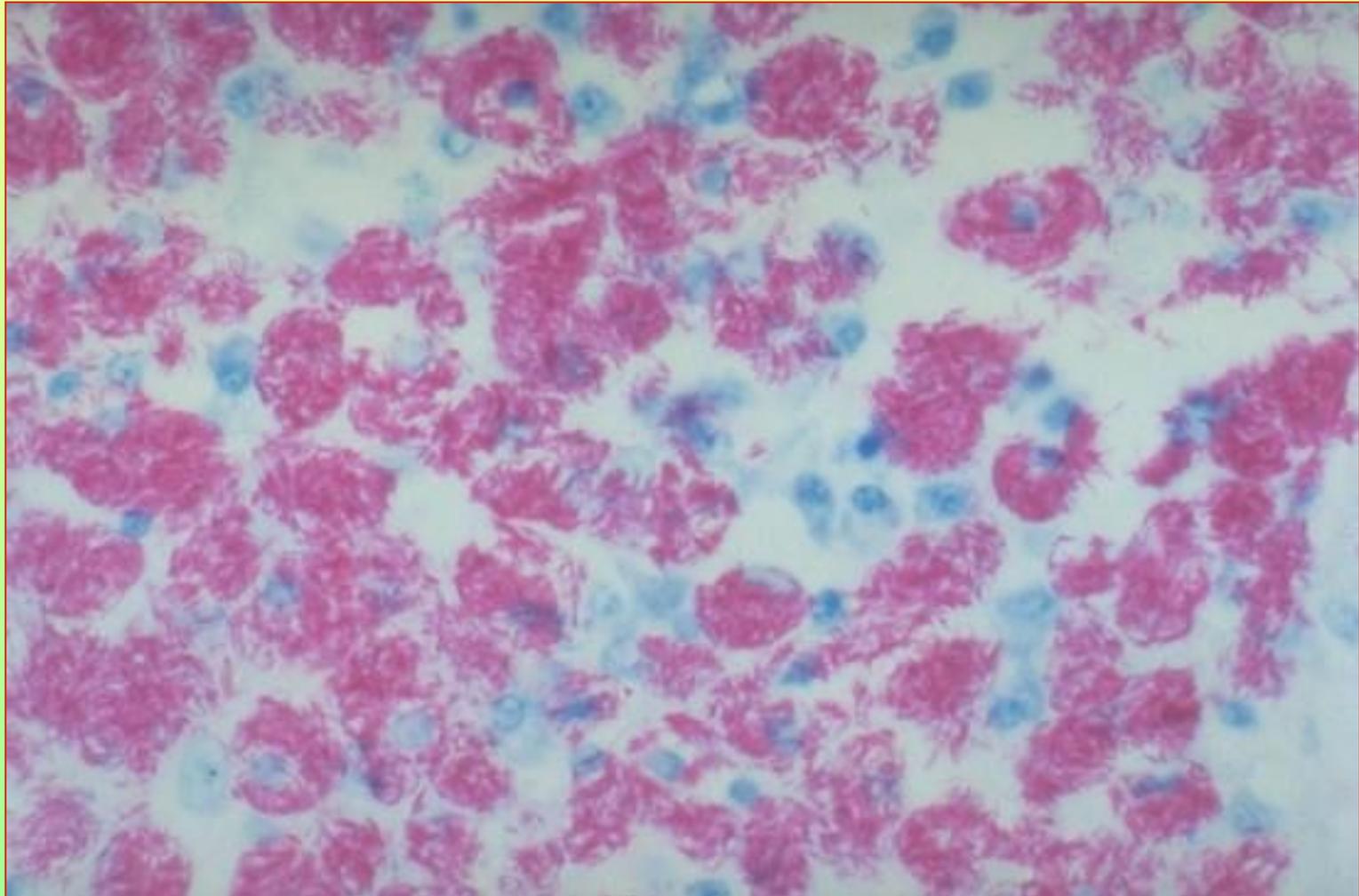
Toxoplasmosis - Brain



Anorectal Herpes simplex



Atypical Mycobacteria



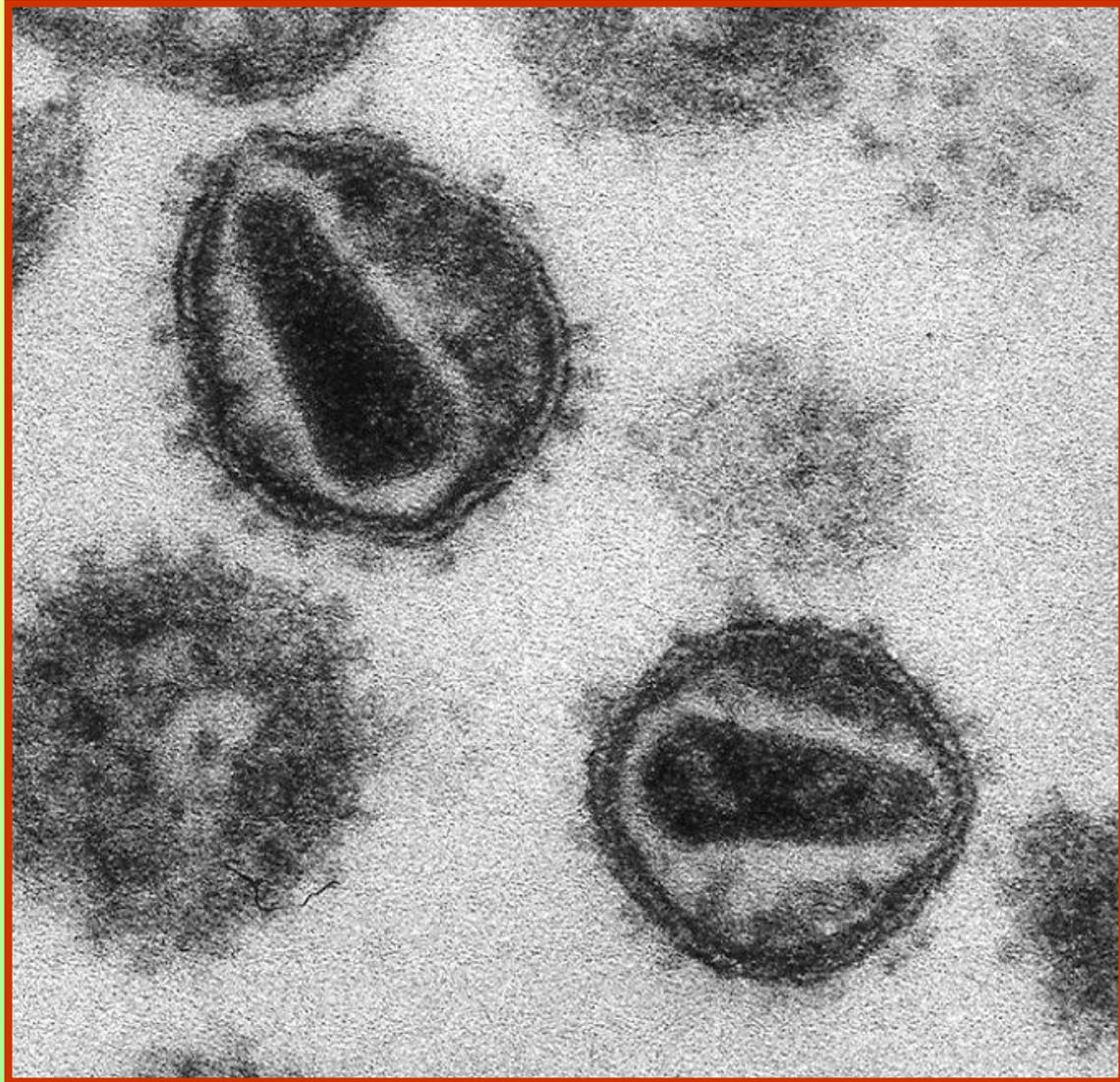
Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

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. 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 Т-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.
- 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

Классификация аутоантигенов

Обычные

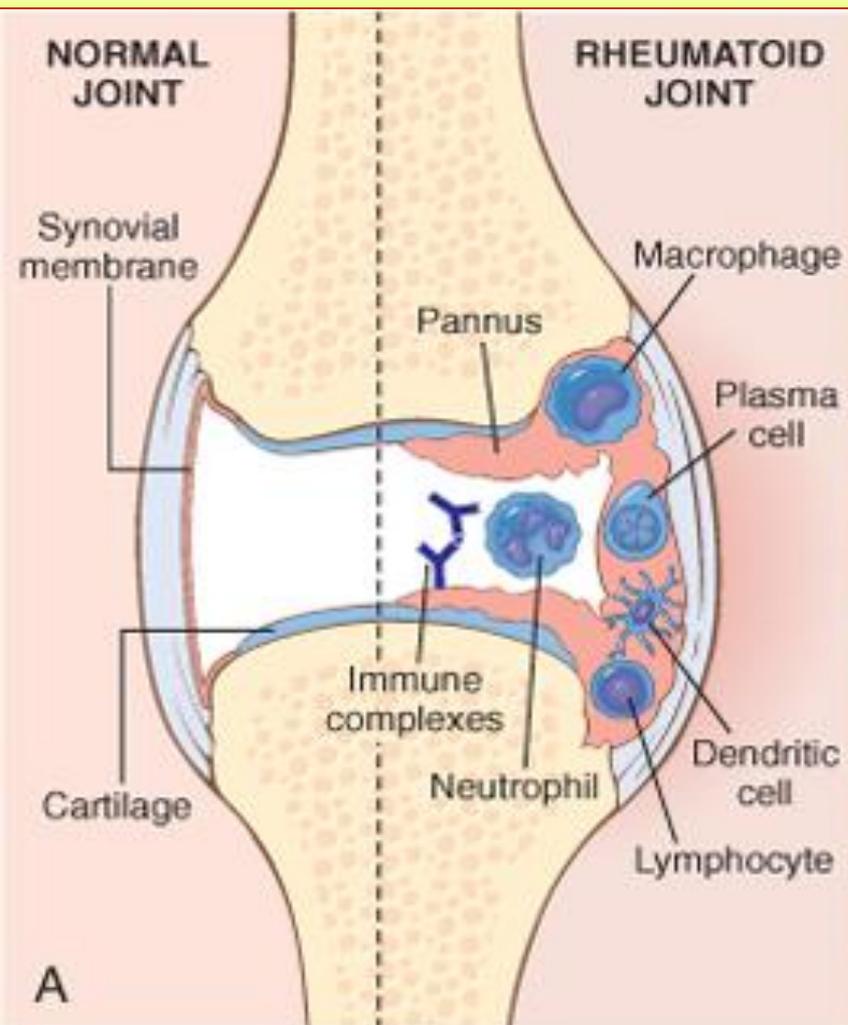
«Секвестрированные» (присутствующие в тканях, недоступных для лимфоцитов – мозг, передняя камера глаза, половые железы)

Модифицированные (образующиеся при повреждениях, мутациях, опухолевом росте)

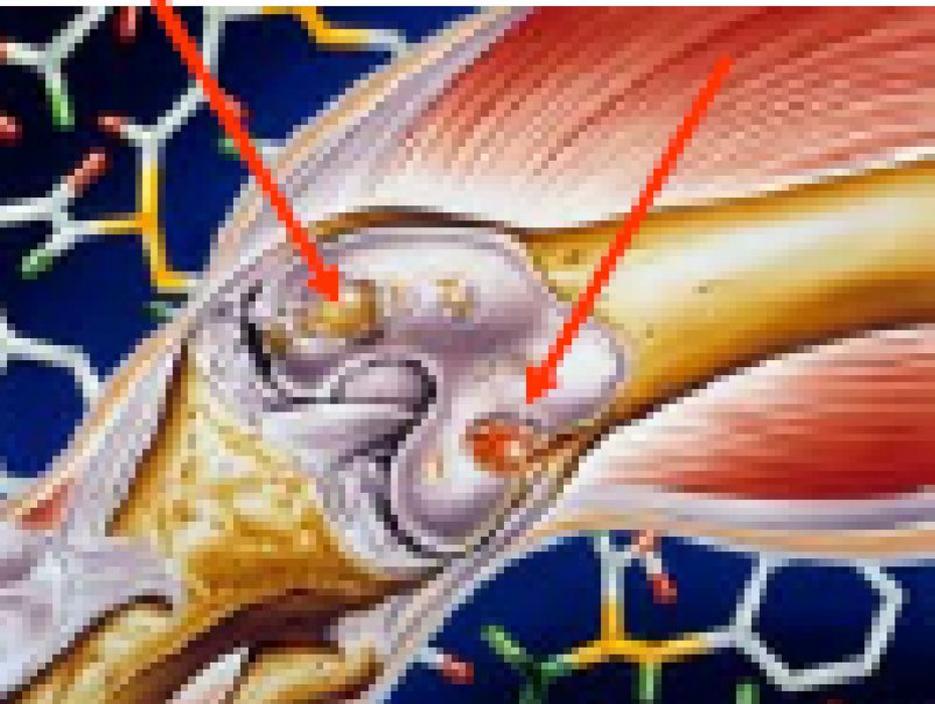
Перекрестно реагирующие

Дополнительные условия:

- Хронические вирусные, прионовые и др. инфекции
- проникновение возбудителей с перекрестно реагирующими антибиотиками
- Наследственные или приобретенные молекулярные аномалии важнейших структурных или регуляторных молекул иммунной системы
- Индивидуальные особенности конституции и обмена веществ, предрасполагающие к вялотекущему характеру воспаления
- Пожилой возраст



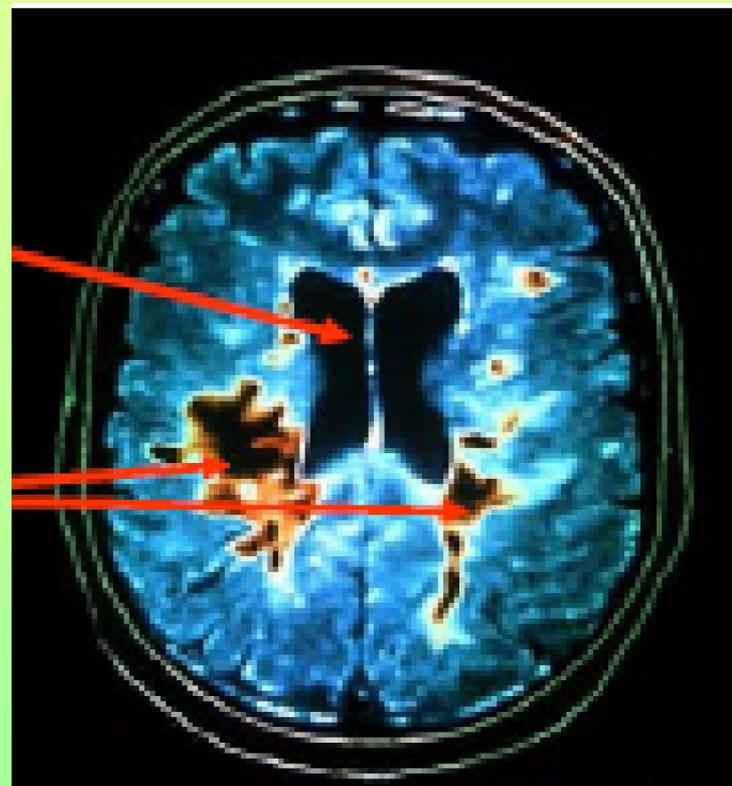
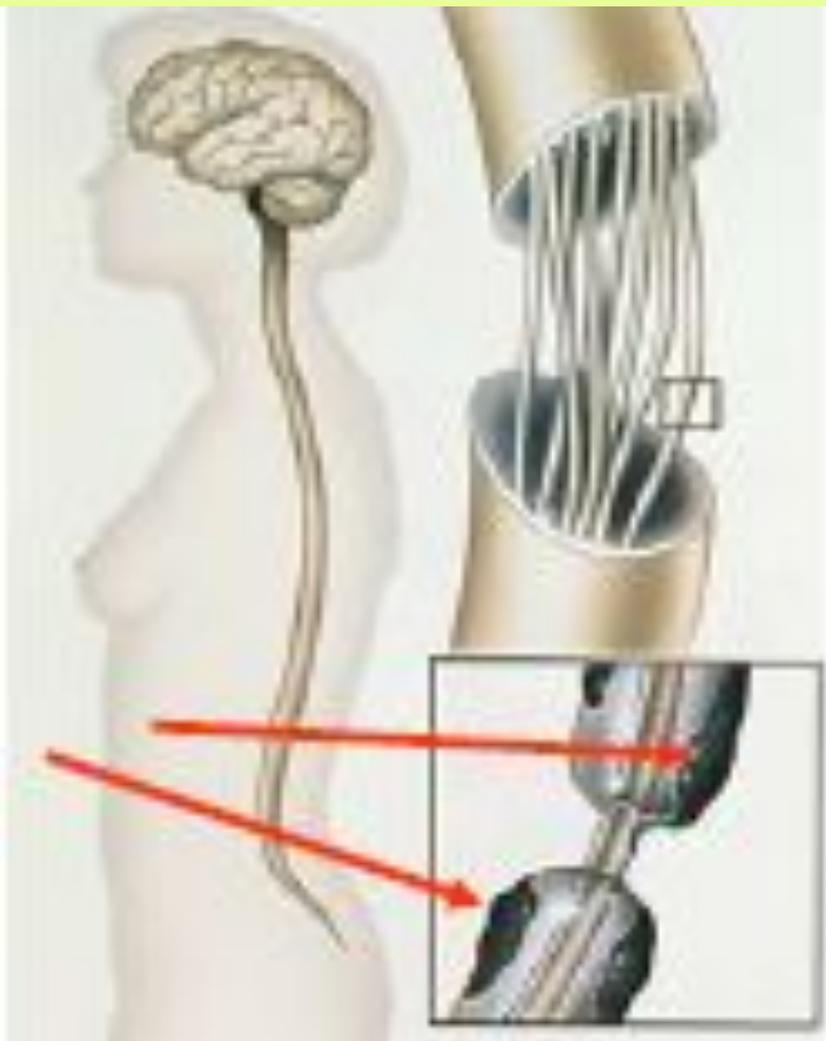
- Ревматоидный артрит – дефект гликозилирования Fc- фрагмента собственных антител класса IgG, когда отмечается дефицит сиаловой кислоты и галактозы.



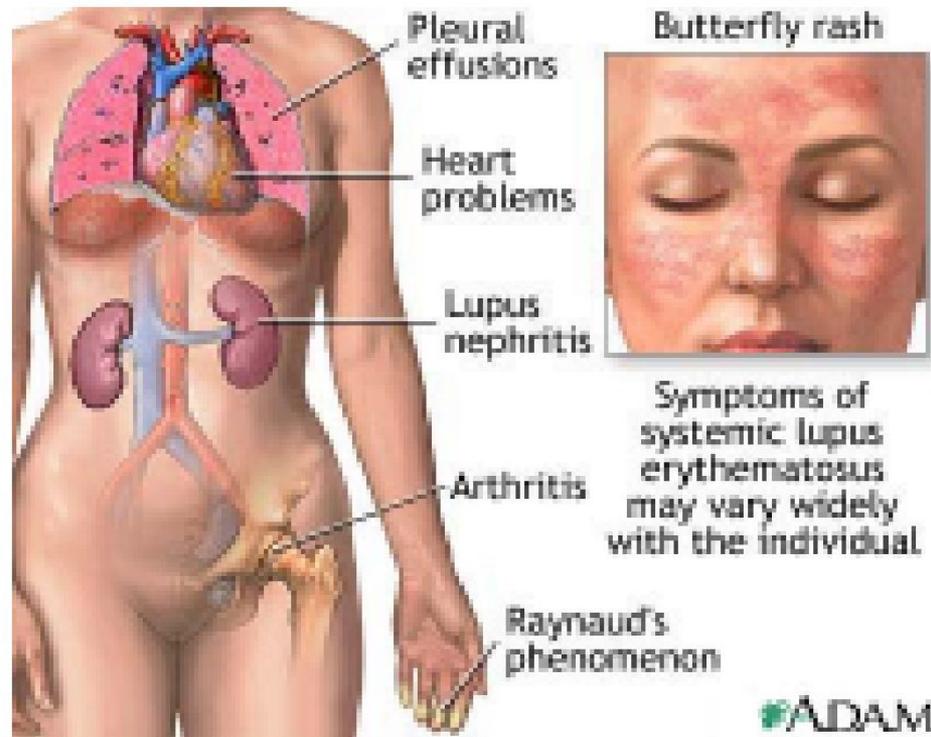




Рассеянный склероз



CKB



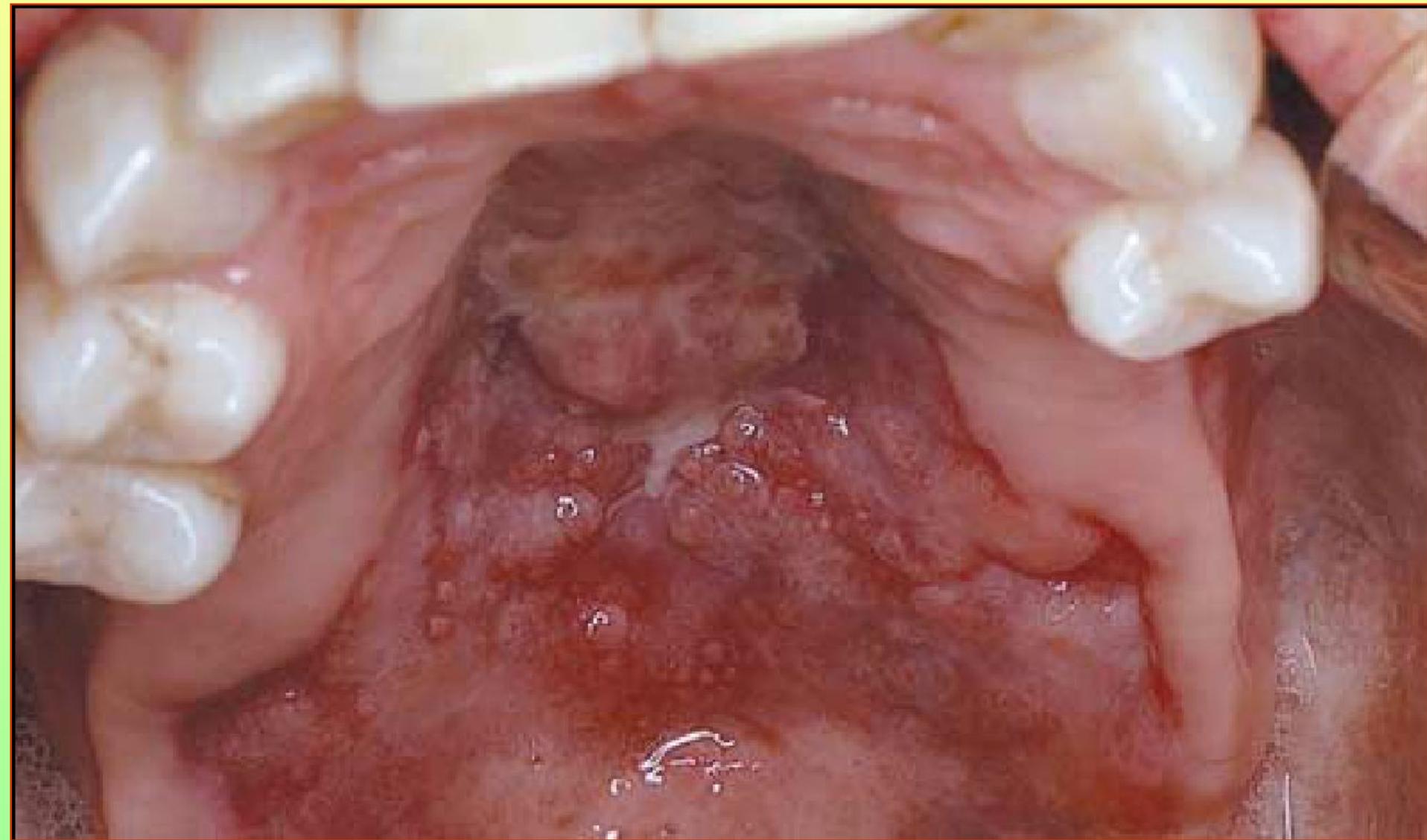




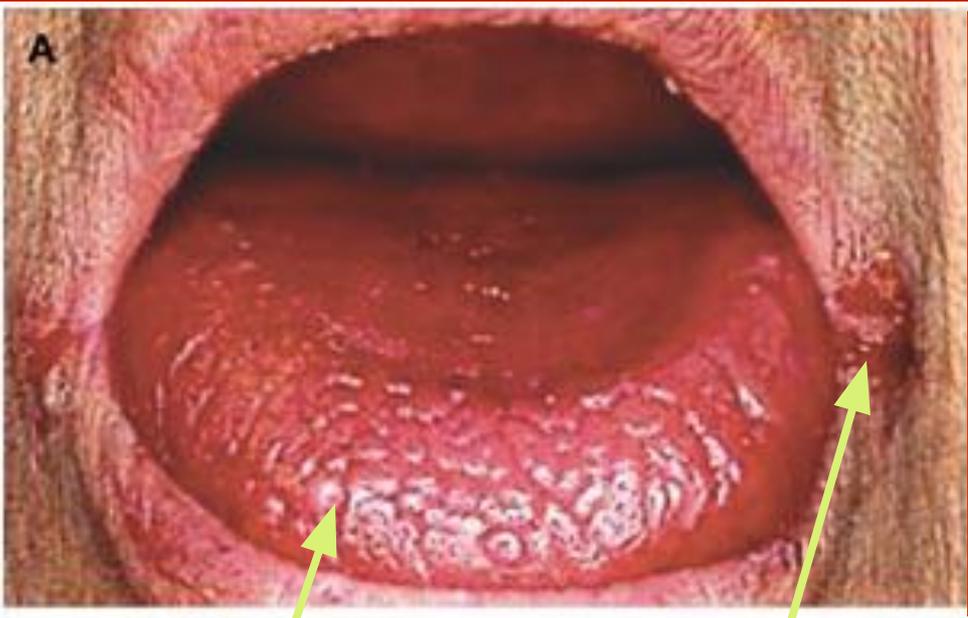








Синдром Шегрена



atrophic papillae,
deeply fissured
epithelium

angular cheilitis



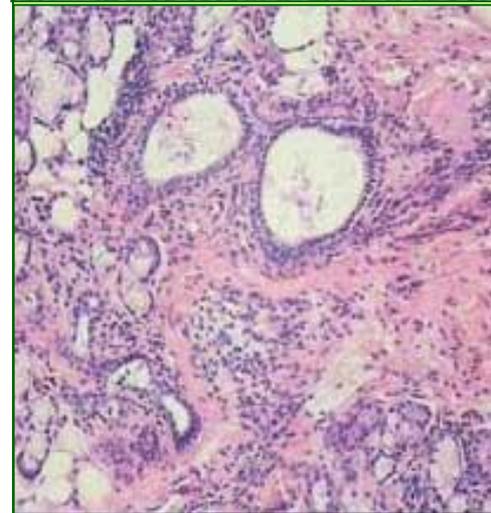
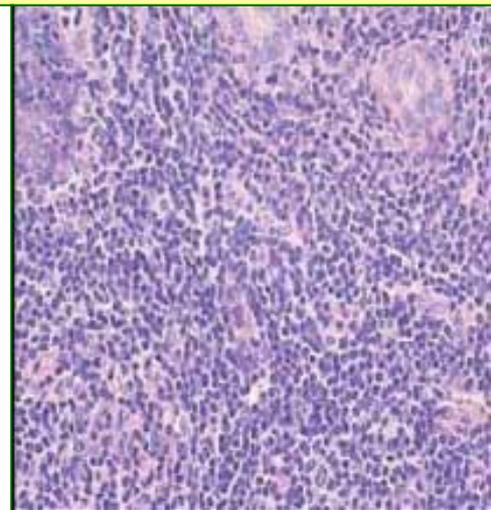
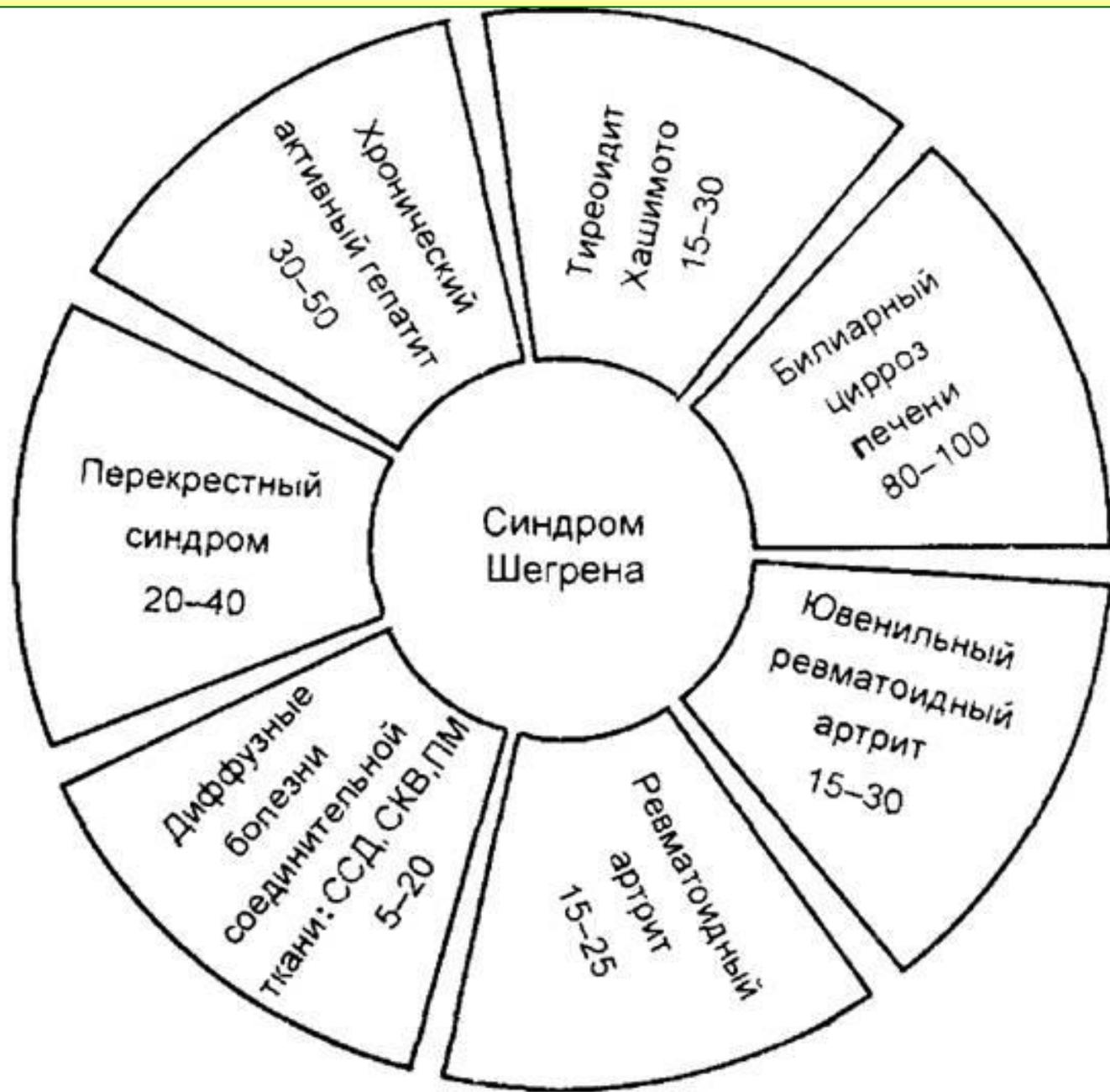
missing teeth and
multiple caries

Кератоконъюнктивит при синдроме Шегрена





A



Системная склеродермия











