

Болезни иммунной системы.

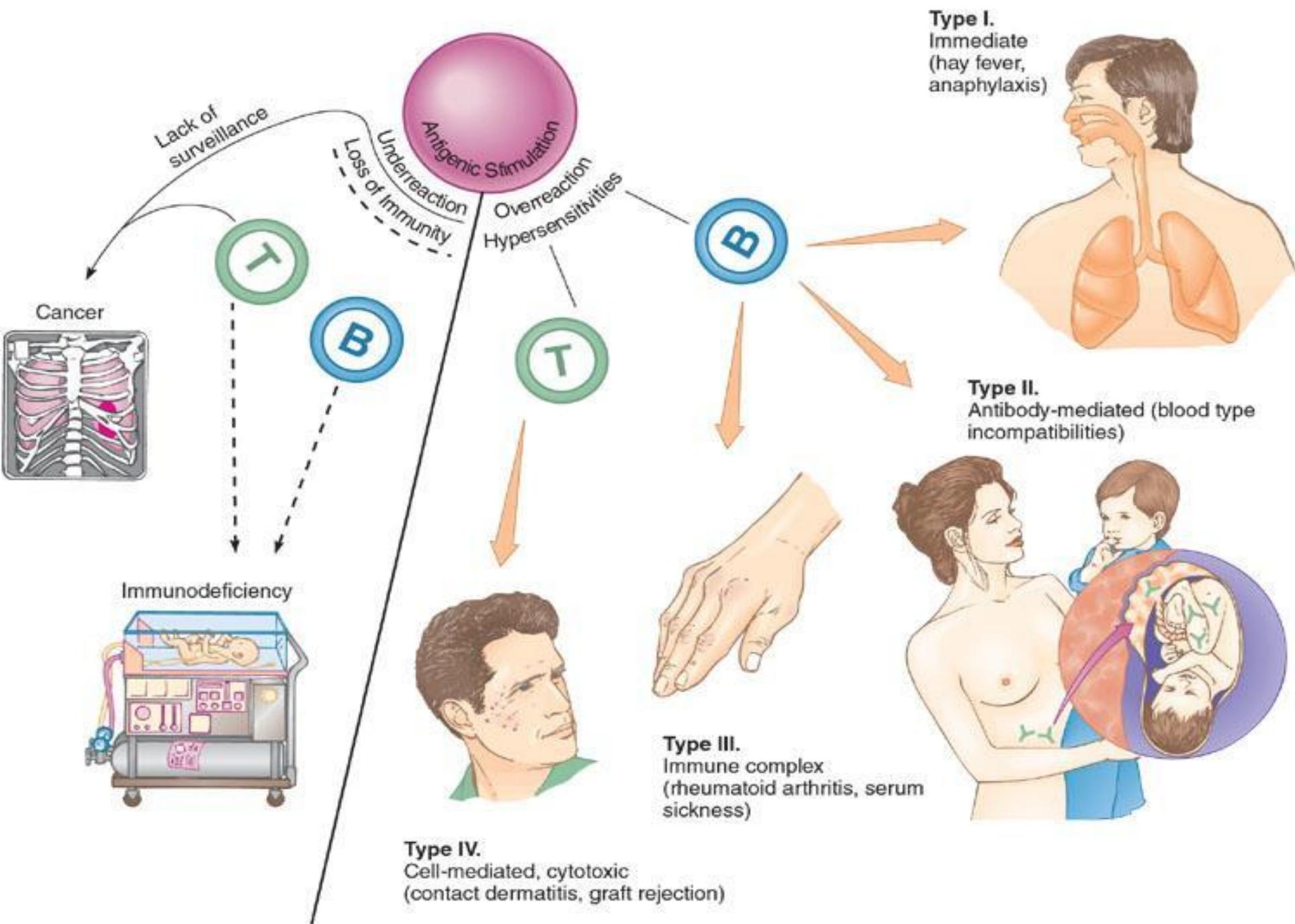
Гиперчувствительность

к.м.н. Петровская Ю.А.

каф. фармакологии, клинической фармакологии
с курсом клинической иммунологии и аллергологии
ХМГМА

Болезни иммунной системы

- Нормальный И.О. способен нейтрализовать токсины, инактивировать вирусы, разрушать трансформированные клетки и элиминировать патогенные возбудители
- Неадекватный И.О. ведет к поражению тканей (гиперчувствительность), реакциям на собственные АГ (аутоиммунные заболевания) или ослаблению защиты (иммунодефицит)



Гиперчувствительность

- Повторный контакт с тем антигеном, которым организм был ранее примирован, приводит к развитию вторичного иммунного ответа. При некоторых условиях эта реакция м.б. чрезмерно сильной, вызывающей повреждение тканей, в таком случае ее характеризуют как **гиперчувствительность**

Гиперчувствительность

Тип I. Анафилактическая ГЧ (немедленного типа)

Тип II. Гиперчувствительность, обусловленная антителозависимой цитотоксичностью

Тип III. Гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами

Тип IV. Клеточноопосредованная ГЧ (замедленного типа)

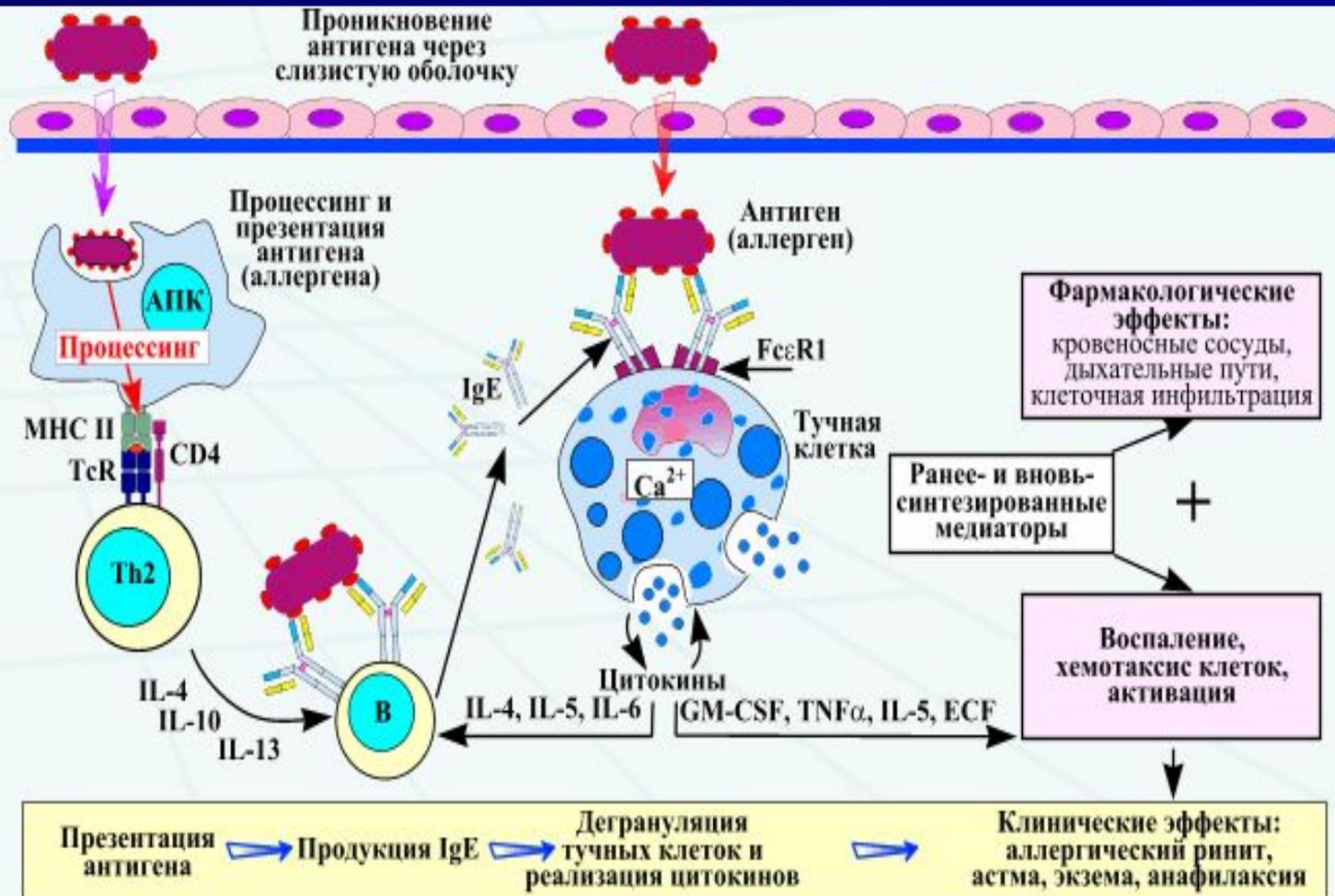
Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- Атопические – это расстройства, возникающие у лиц с наследственной предрасположенностью к гиперпродукции IgE
- Локальные атопические реакции (аллергический ринит, БА)
- Системные (анафилактический шок)

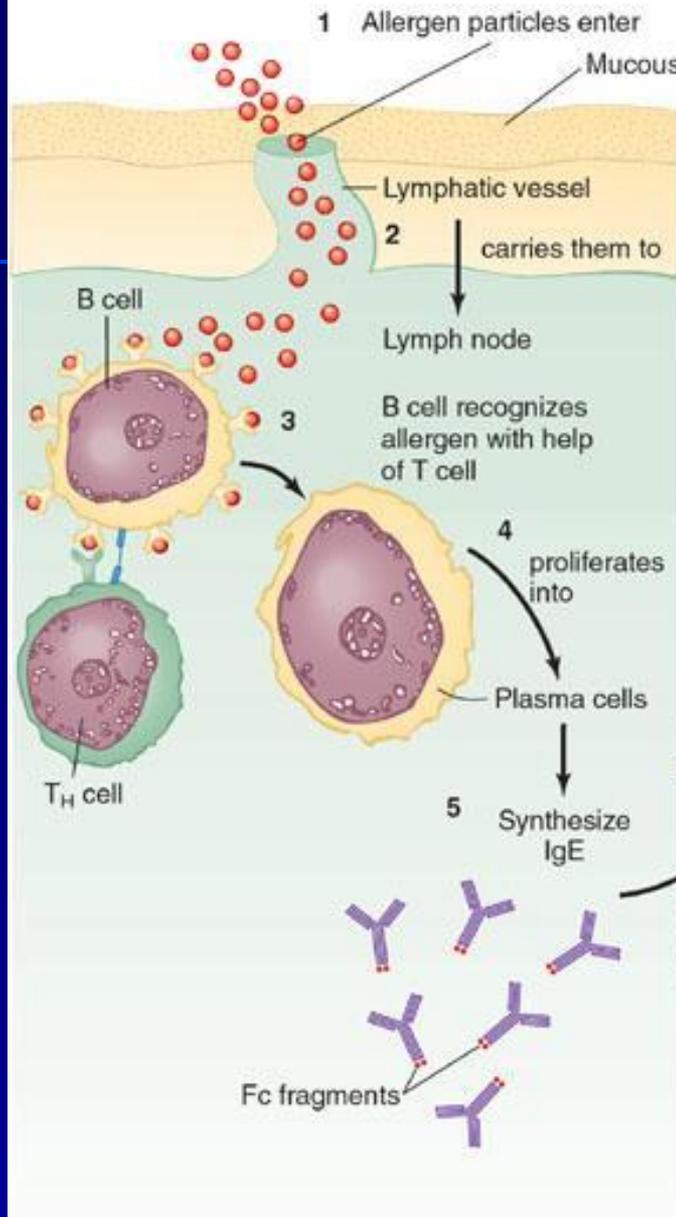
Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- В основе анафилаксии лежит взаимодействие АГ с АТ класса Е, связанными посредством Fc-фрагмента с тучными клетками
- Перекрестное связывание и кластеризация рецепторов IgE вызывают высвобождение из тучных клеток различных медиаторов
- Проявлениями анафилаксии являются сокращение гладкой мускулатуры и расширение капилляров

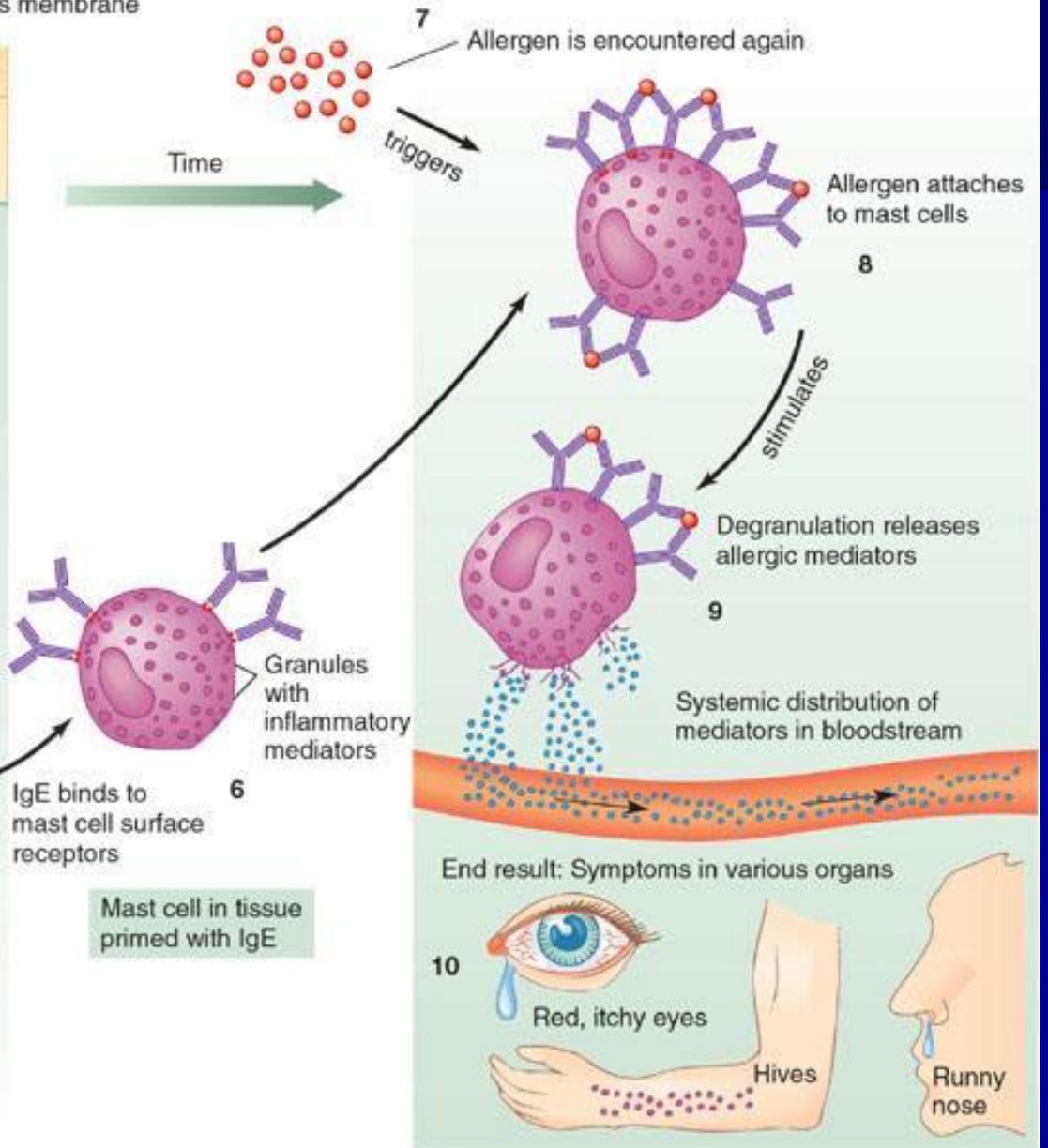
Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность



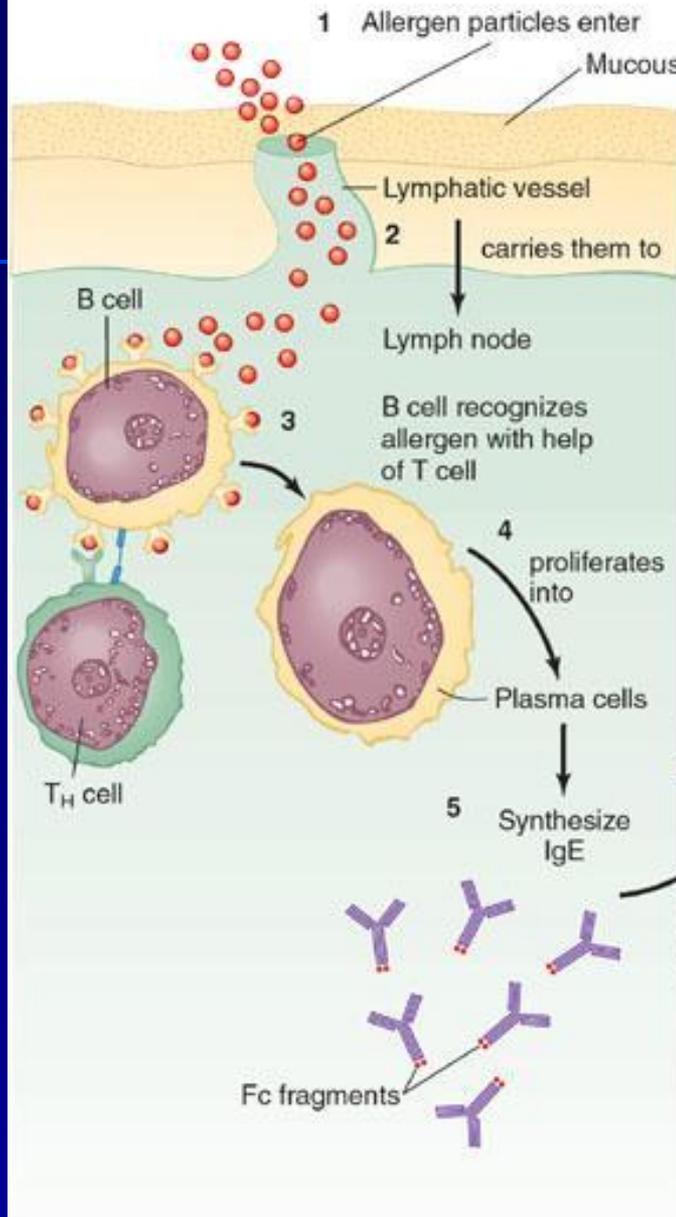
(a) Sensitization/IgE Production



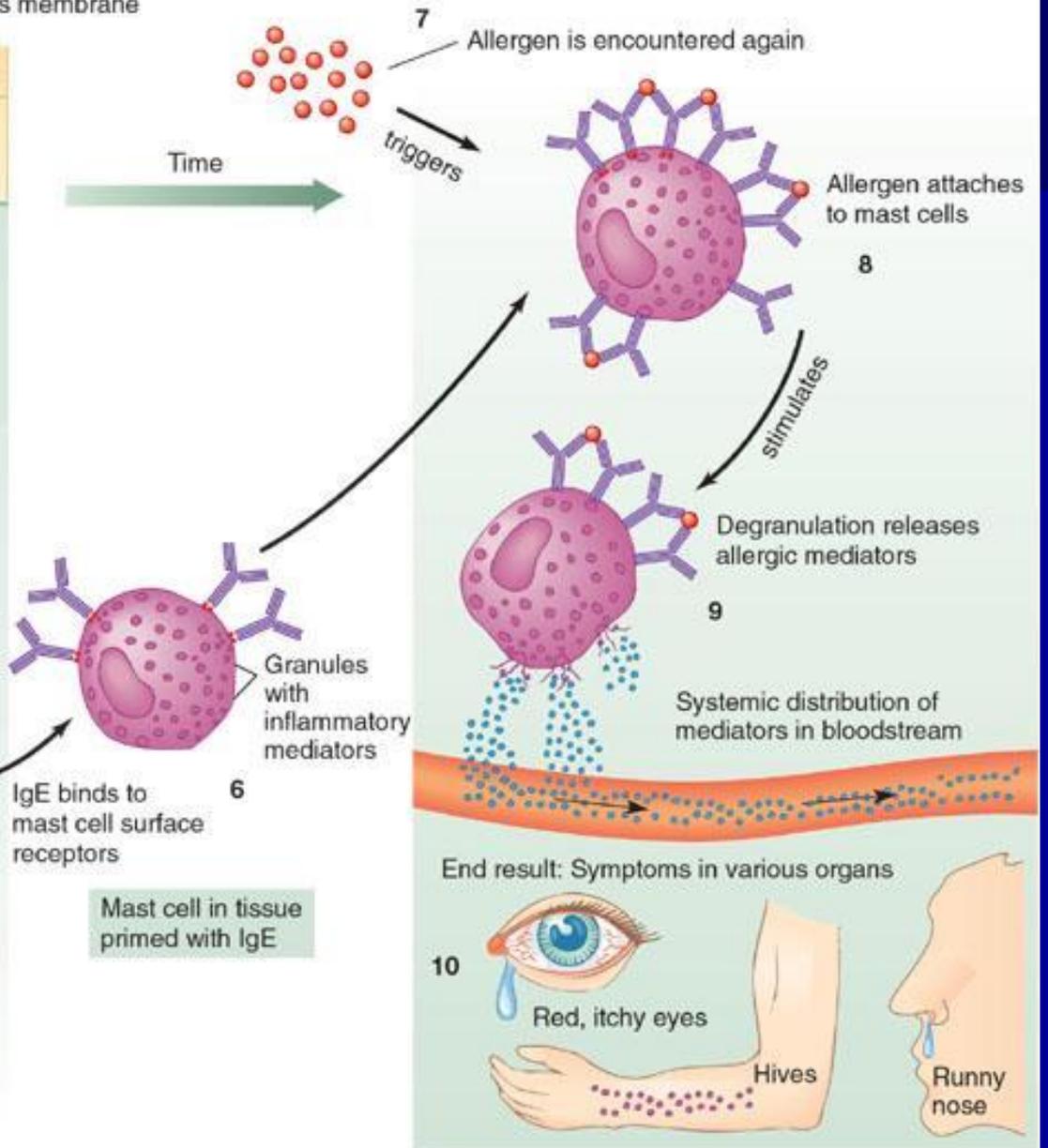
(b) Subsequent Exposure to Allergen



(a) Sensitization/IgE Production



(b) Subsequent Exposure to Allergen



Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

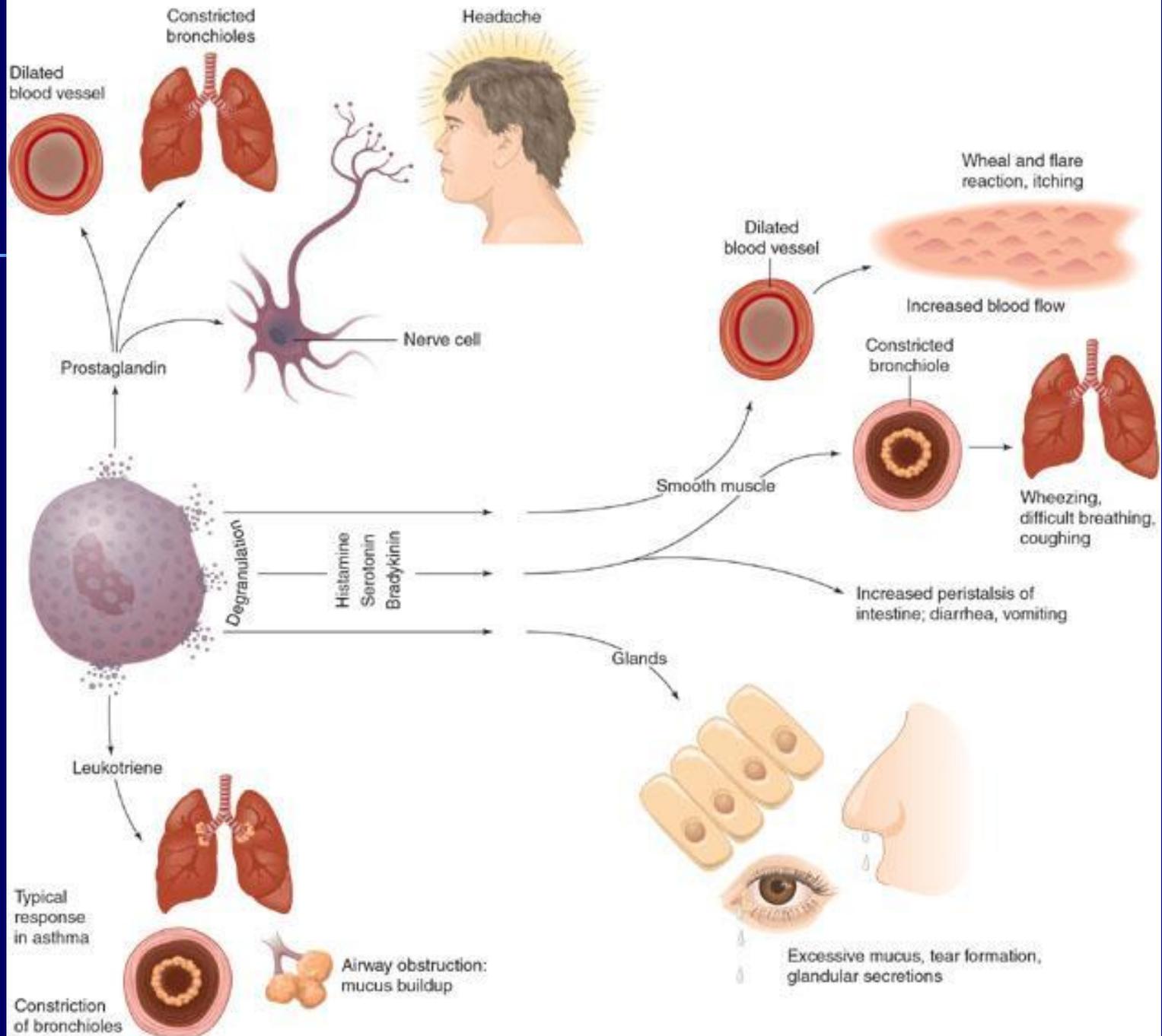
- Тучные клетки присутствуют во всех органах (наибольшее количество в легких, коже, ЖКТ)
- Медиаторы (гистамин, ЛТ, ФАТ, хемотаксические факторы для эозинофилов и нейтрофилов, цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ГМ-КСФ)
- ИЛ-4 участвует в переключении изотипа Ig-переходе отвечающих В-клеток на синтез IgE

Первичные. 1. Предсуществующие

Гистамин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение секреции слизи
Фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ-А)	Хемотаксис эозинофилов
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН-А)	Хемотаксис нейтрофилов
Базофильный калликреин	Образование брадикинина из кининогена
Гепарин	Антикоагулянт, антикомплементарная активность

2. Вновь синтезируемые

Лейкотриены C_4 и D_4	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов
Лейкотриен B_4	Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов
Простагландин D_2	Сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры
Тромбоксан A_2	Сокращение гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов



Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- Гистамин (сокращение гладких мышц бронхов, отек слизистой дыхательных путей и увеличение выработки слизи, сокращение гладких мышц ЖКТ, снижение тонуса сосудов и увеличение их проницаемости, эритема, крапивница, отек Квинке, снижение ОЦК из-за уменьшения венозного возврата)

Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- Лейкотриены (спазм гладких мышц бронхов и усиление действия гистамина на органы- мишени)
- Кинины (повышают проницаемость сосудов и снижают АД)
- ФАТ (стимулирует выброс тромбоцитами гистамина и серотонина)
- Простагландины (повышают тонус гладких мышц и повышают проницаемость сосудов)

Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- Аллергены идентифицируют
- 1) кожное аалерготестирование; действующий в качестве аллергена АГ вызывает немедленную реакцию в виде эритемы с образованием волдыря
- 2) с помощью провоцирующих тестов
- 3) с помощью метода ELISA



(a)

Environmental Allergens

No. 1 Standard Series		No. 2 Airborne Particles	
ID 8/85		ID 8/85	
+++	1. Acacia gum	+++	1. Ant
+++	2. Cat dander	++++	2. Aphis
++++	3. Chicken feathers	++++	3. Bee
++++	4. Cotton lint	++++	4. Housefly
++	5. Dog dander	×	5. House mite
+	6. Duck feathers	+++	6. Mosquito
+	7. Glue, animal	++++	7. Moth
++	8. Horse dander	+++	8. Roach
×	9. Horse serum	++	9. Wasp
+++	10. House dust #1	0	10. Yellow jacket
+	11. Kapok		Airborne mold spores
+	12. Mohair (goat)	++	11. <i>Alternaria</i>
+	13. Paper	+++	12. <i>Aspergillus</i>
++++	14. Pyrethrum	++	13. <i>Cladosporium</i>
+++	15. Rug pad, ozite	+++	14. <i>Hormodendrum</i>
+	16. Silk dust	0	15. <i>Penicillium</i>
+	17. Tobacco dust	+	16. <i>Phoma</i>
+	18. Tragacanth gum	+++	17. <i>Rhizopus</i>
+++++	19. Upholstery dust		18.
+++	20. Wool		

× - not done ++ - mild reaction
0 - no reaction +++ - moderate reaction
+ - slight reaction ++++ - severe reaction

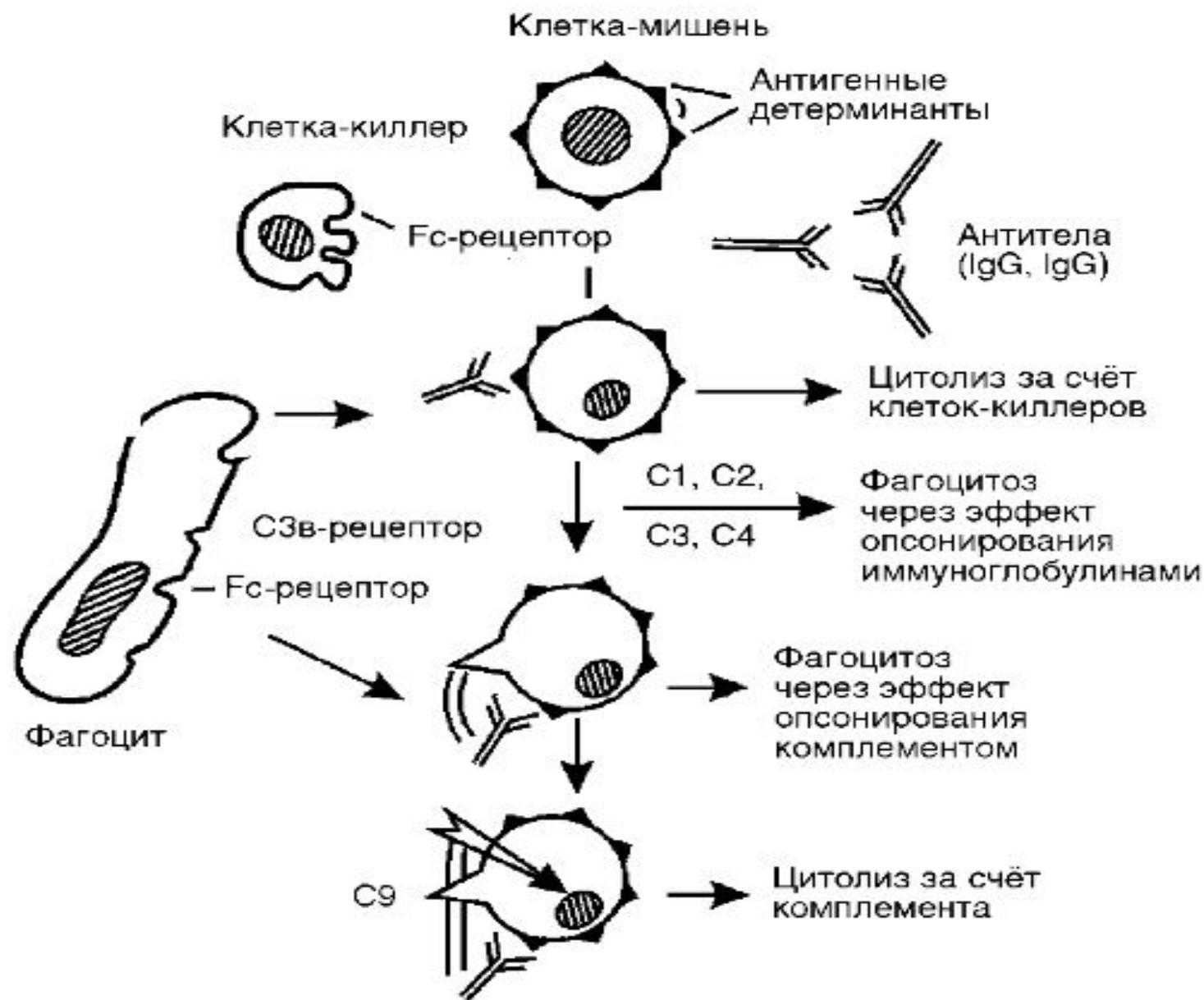
(b)

Тип II. Антителозависимая цитотоксичность

- Гибель клеток провоцируется связыванием АТ с поверхностными клеточными АГ
- Клетки, связавшие IgG или C3b, могут подвергаться лизису под действием комплемента или фагоцитозу
- Связавшие IgG клетки могут также уничтожаться полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами и НК-клетками по механизму АЗКЦ

Развитие аллергических реакций цитолитического (цитотоксического) типа (II тип)





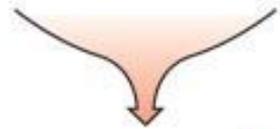
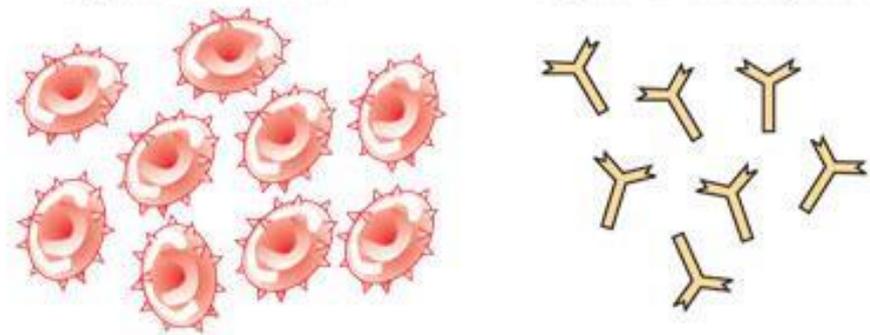
Тип II. Антителозависимая цитотоксичность

- Реакции гиперчувствительности II типа:
 - трансфузионные реакции
 - гемолитическая болезнь новорожденных при резус-несовместимости
 - опосредуемое АТ разрушение трансплантатов
 - аутоиммунные реакции, направленные против форменных элементов крови и базальной мембраны почечных клубочков
 - гиперчувствительность, возникающая как результат связывания эритроцитов или тромбоцитов с лекарственными веществами

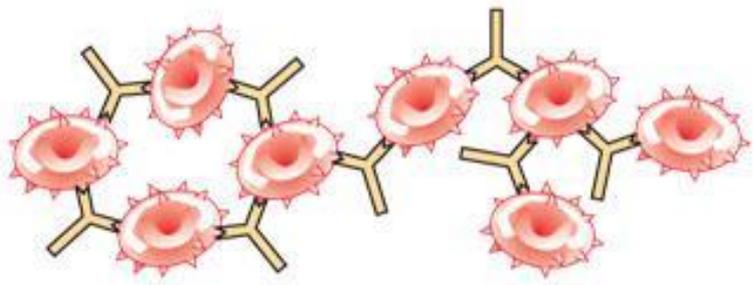
Type A Donor

Type B Recipient

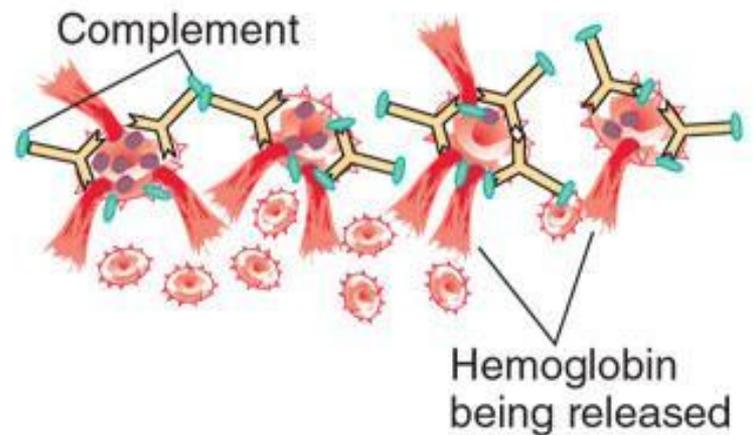
(a)



(b)

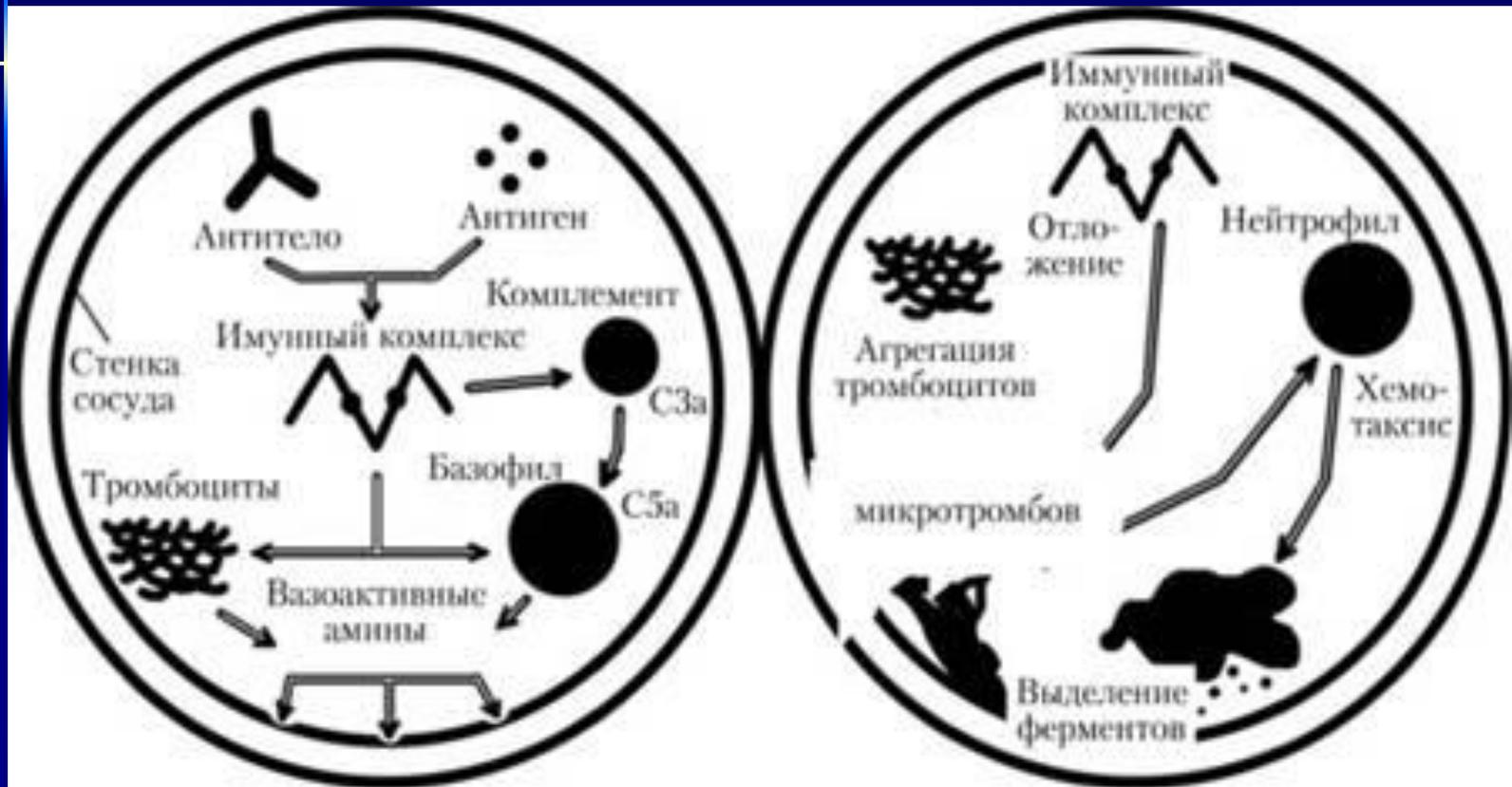


(c)



Тип III. Иммунокомплексный

- активация комплемента и привлечение ПЯЛ, высвобождающих при контакте с комплексами медиаторы, повреждающие ткани
- агрегация тромбоцитов с образованием микротромбов и высвобождением вазоактивных аминов



Тип III. Иммунокомплексный

- При высоком уровне циркулирующих АТ антиген осаждается ими в участке его проникновения в организм. Реакция, возникающая в коже, характеризуется инфильтрацией ПЯЛ, отеком и эритемой, достигающего максимального развития через 3-8 ч (реакция Артюса)

Тип III. Иммунокомплексный

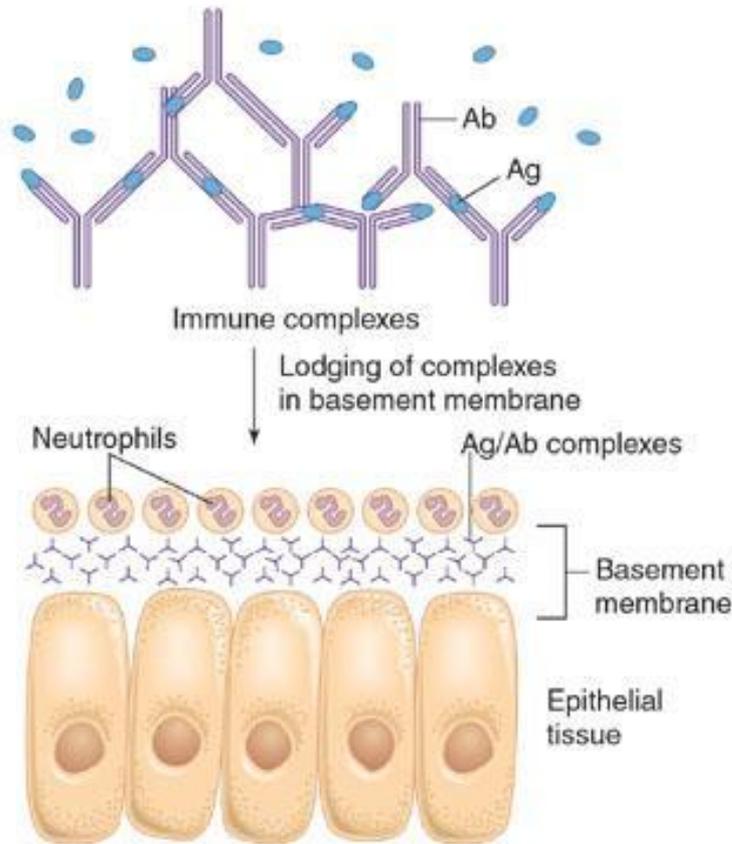
- Примеры:
 - болезнь легкое фермера
 -  болезнь птицеводов
 -  аспергиллез легких
 -  реакция на резкое повышение количества АГ, вызванное гибелью микробов при химиотерапии проказы или сифилиса
 -  поражение синовиальной ткани при ревматоидном артрите

Тип III. Иммунокомплексный

- При относительном избытке АГ образуются растворимые ИК, удаляемые связыванием с рецепторами CR1 (C3b) на эритроцитах. При перегрузке этой системы и при дефиците компонентов системы комплемента комплексы в свободной форме циркулируют с кровью и в случае повышенной сосудистой проницаемости откладываются в почечных клубочках, суставах, коже и сосудистом сплетении

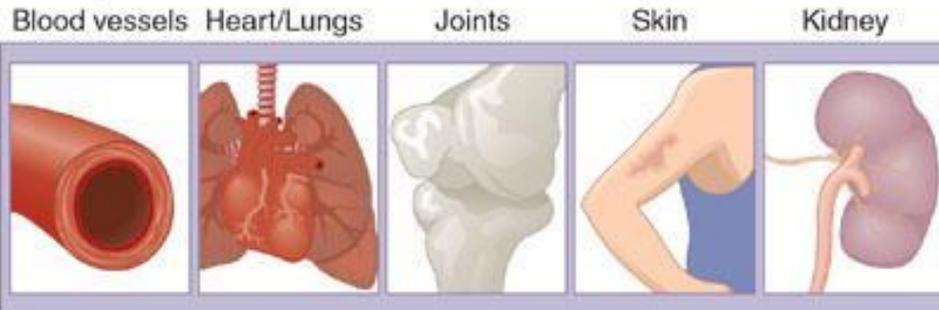
Тип III. Иммунокомплексный

- Примеры патогенного действия растворимых ИК:
- 📧 сывороточная болезнь после введения большого количества чужеродного белка
- 📧 гломерулонефрит при СКВ и инфекциях, вызываемых стрептококками либо возбудителями малярии и др. паразитами
- 📧 неврологические нарушения при СКВ и подостром склерозирующем панэнцефалите



Steps:

1. Antibody combines with excess soluble antigen, forming large quantities of Ab/Ag complexes.
2. Circulating immune complexes become lodged in the basement membrane of epithelia in sites such as kidney, lungs, joints, skin.
3. Fragments of complement cause release of histamine and other mediator substances.
4. Neutrophils migrate to the site of immune complex deposition and release enzymes that cause severe damage in the tissues and organs involved.



Major organs that can be targets of immune complex deposition

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

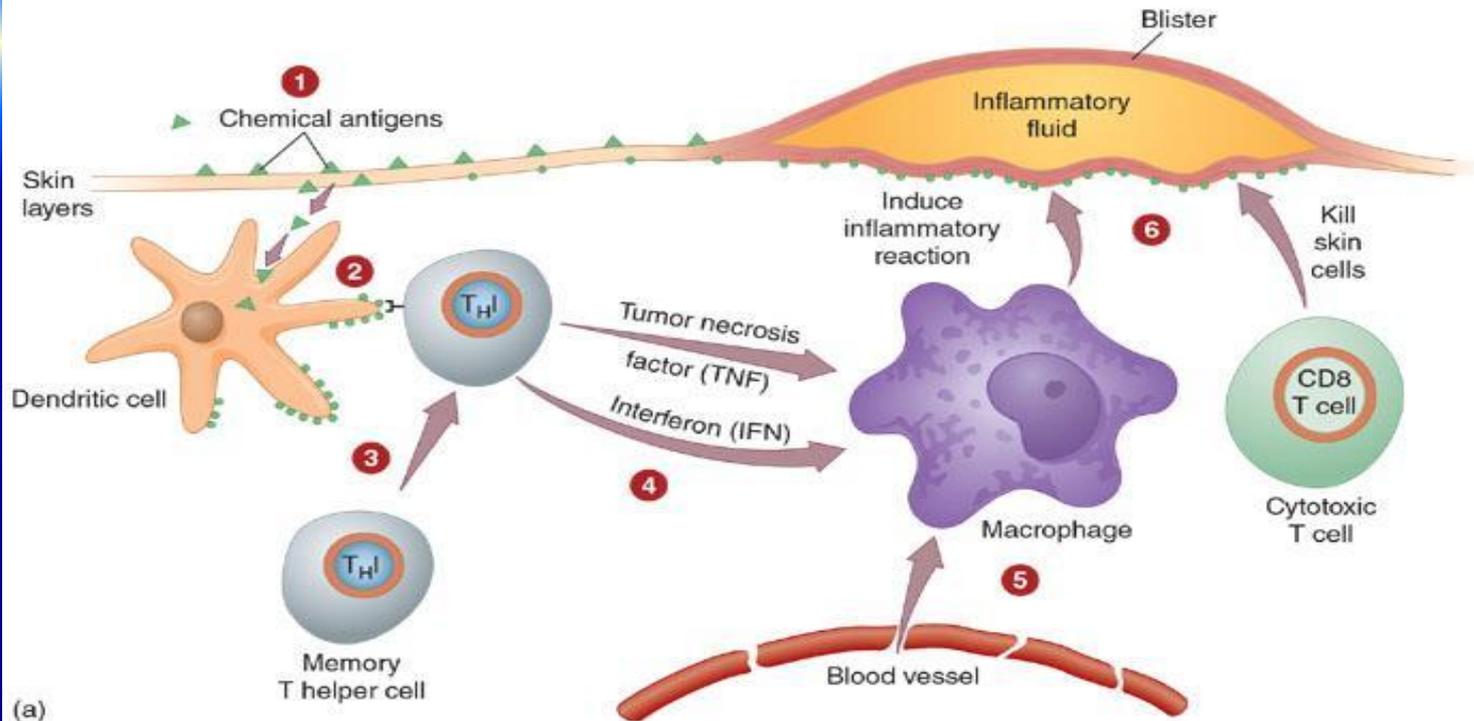
- Развиваются в результате взаимодействия АГ с примированными Т-клетками; тканевые повреждения возникают вследствие неадекватных реакций клеточного иммунитета

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

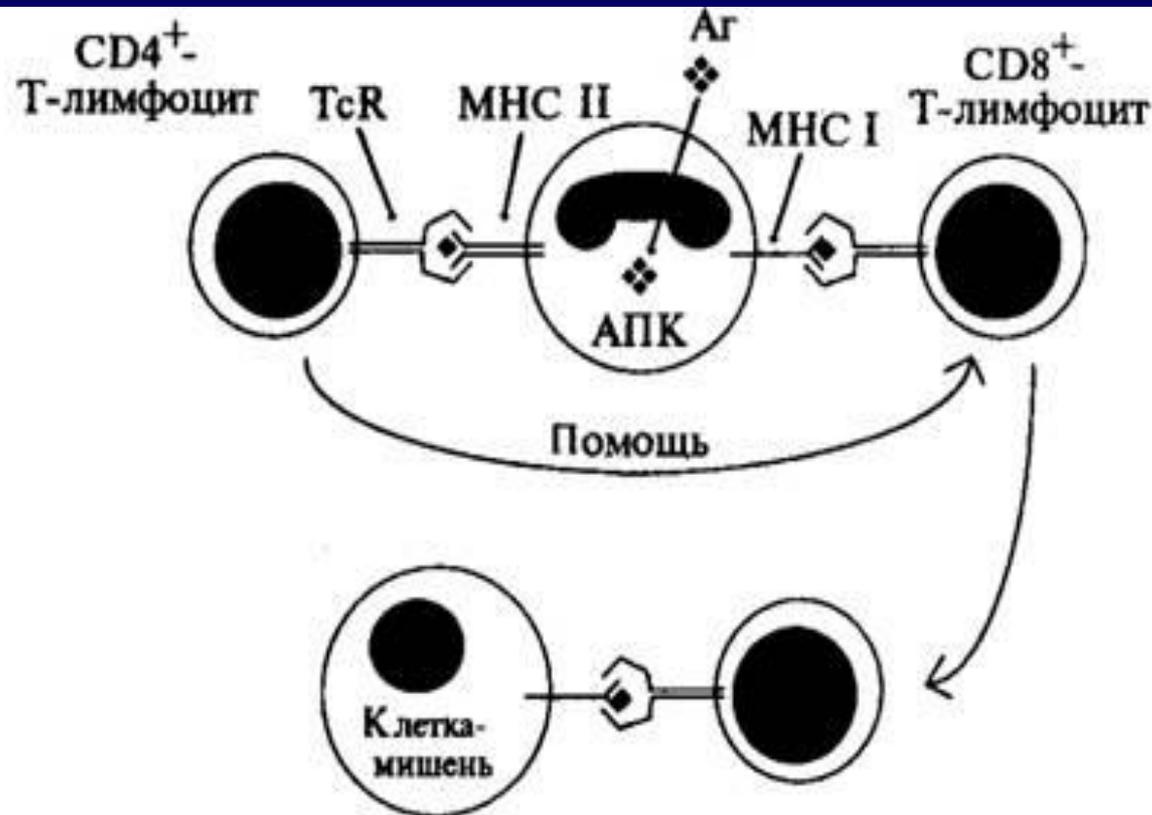
- растворимые цитокины (γ ИНФ, ФНО, ИЛ2), высвобождаемые Th1, активируют макрофаги и ЦТЛ, вызывают реакцию ГЗТ
- постоянная стимуляция реакции ГЗТ в случае персистенции АГ ведет к образованию хронических гранулем
- р. Манту на туберкулин, развивается в течение 24-48 ч, характеризуется уплотнением тканей и эритемой; гистологически – наличие инфильтрата, состоящего из мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



- 1** Lipid-soluble chemicals are absorbed by the skin.
- 2** Dendritic cells close to the epithelium pick up the allergen, process it, and display it on MHC receptors.
- 3** Previously sensitized T_H1 cells recognize the presented allergen.
- 4** Sensitized T_H1 cells are activated to secrete cytokines (IFN, TNF) that attract macrophages and cytotoxic T cells to the site. **5**
- 6** Macrophage releases mediators that stimulate a strong, local inflammatory reaction. Cytotoxic T cells directly kill cells and damage the skin. Fluid-filled blisters result.



Зрелые цитотоксические Т-лимфоциты распознают клетки, несущие ту же комбинацию Аг с молекулами МНС класса I, первоначально распознанную на АПК цитотоксическим Т-лимфоцитом, из которого образуется клон. Затем происходит лизис клетки-мишени.

Рис. 1-10. Цитотоксические Т-лимфоциты. АПК — антигенпредставляющая клетка.

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

- Примеры:

-  тканевые повреждения при заболеваниях, вызываемых бактериями (туберкулез, проказа), вирусами (оспа, корь, герпес), грибами (кандидоз, гистоплазмоз) и паразитами (лейшманиоз, шистосомоз)
-  контактный дерматит
-  укусы насекомых
-  аутоиммунные заболевания (псориаз, тиреоидит Хашимото и др.)

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



(b)

Иммунный статус

- Иммунный статус – это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени

Иммунный статус

- Двухэтапная система оценки иммунного статуса
- Тесты 1 уровня (ориентирующие, позволяют выявить грубые дефекты в клеточном, гуморальном иммунитете и в системе фагоцитов)
- Тесты 2 уровня (аналитические, для углубленного анализа состояния иммунной системы, определения уровня и выраженности нарушений)

Иммунный статус 1 уровня

- Определение относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов
- Тесты иммунофенотипирования для определения отн. и абс. количества Т- и В-лимфоцитов
- Определение концентрации сывороточных Ig (A, M, G)
- Определение фагоцитарной активности лейкоцитов

Иммунный статус 2 уровня

- Определение субпопуляций регуляторных Т-л/ф с помощью МАТ
- Тест торможения миграции лейкоцитов с ФГА
- Оценка пролиферативной активности Т- и В-л/ф на митогены, АГ, аллогенные клетки
- Оценка киллерных клеток (К- и НК-)

Иммунный статус 2 уровня

- Определение различных компонентов комплемента
- Оценка различных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов
- Определение медиаторов иммунной системы, в т.ч. продукции и рецепции цитокинов

Общее число лимфоцитов

- при рождении – 20-28%
- на 5-6 день – 40-45%
- 2-3 месяц до 5-6 лет – 55-65%
- 6-15 лет – снижение до уровня взрослых 22-30%

Общее количество Т-л/ф

Т-лимфоциты (CD2+; CD3+ - клетки)

- новорожденные – 40-48%
- ранний детский возраст 50-60%
- взрослые – 55-70% (1000-1500 клеток на 1 мм³)

Общее количество В-л/ф

В – лимфоциты (CD19-CD22, CD72)

- 20-30% всех лимфоцитов

Уровень Ig

возраст	IgG г/л	IgM г/л	IgA г/л	IgE МЕ/л
1-2 нед	8-12	0,1-0,35	0,1-0,5	0-20
ранний возраст	5-12	0,5-1,2	0,5-1,0	5-20
6-14 лет	7-12,5	0,8-1,3	1,2-2,6	20-100
взрос- лые	8-13	0,9-1,3	1,3-3,1	20-100

Содержание субклассов IgG (г/л)

возраст	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
ранний возраст	3-7,2	0,9-3,8	0,25-1,0	0,05-0,3
6-14 лет	3,6-8,9	1,2-4,4	0,3-1,2	0,1-0,8
взрос- лые	5-9	1,8-4,5	0,5-1,5	0,2-0,8

Содержание субклассов IgG (г/л)

Дефицит IgG1 – рецидивирующие
бронхиты, бронхоэктатическая болезнь,
синуситы

Дефицит IgG3 (совместно с IgG1) –
рецидивирующие обструктивные
заболевания

Дефицит IgG2 (совместно с IgA) –
рецидивирующие респираторные
бактериальные инфекции (пневмококк,
гемофильная палочка)

Фагоцитарная активность

- Фагоцитарный индекс – количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе (60-80%)
- Фагоцитарное число – среднее количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците (норма 3-8)

Оценка показателей в динамике (через 45, 60, 90 мин) демонстрирует поглотительную и переваривающую активность фагоцитов

Определение субпопуляций Т-л/ф

- Т-х CD4+ 36-45%
- Т-цитотоксические CD8+ 19-28%
- Иммунорегуляторный индекс
(Тх/Тц) 1,5-1,8
- CD25+ л/ф (ранняя фаза активации лимфоцитов, рецептор ИЛ2) 6-12 %
- CD71+ (рецептор трансферрина, поздняя фаза активации лимфоцитов)

Функциональные показатели Т-л/ф

- РБТЛ – характеристика пролиферативной активности после стимуляции АГ или митогеном (ФГА)
- РПМЛ (реакция подавления миграции лимфоцитов)
- Определение ИЛ2 - продуцируется активированными Т-л/ф, поддерживает пролонгированную пролиферацию

Система комплемента

- Гемолитическая активность комплемента, CH_{50} – количество комплемента, вызывающее 50%-ный лизис 0,5 мл стандартной суспензии сенсibilизированных эритроцитов при $t\ 37^{\circ}C$ в течение 60 МИН

Система комплемента

- Оценка количества компонентов комплемента, норма в сыворотке, мг/л:

C1q – 190

C3 - 130

C1s – 120

C5 - 75

C2 – 30

C6 - 60

C4 – 430

C7 – 55

C8 – 60

C9 - 160

C1 ингибитор - 180

Критические периоды формирования иммунной системы

1. Период новорожденности (физиологическая иммунодепрессия)
 - дисбаланс регуляторных Тл/ф с преобладанием функции супрессорных клеток
 - дефицит Ig М, А
 - дефицит факторов неспецифической резистентности (γИНФ, НК, компонентов С, опсонической активности сыворотки)

Критические периоды формирования иммунной системы

- слабая резистентность к условно-патогенной, гноеродной грам(-) флоре;
- склонность к генерализации микробно-воспалительного процесса;
- повышение чувствительности к вирусным инфекциям, а также вызванным внутриклеточными микроорганизмами
- риск развития дисэмбриональных опухолей

Критические периоды формирования иммунной системы

2. Период физиологической гипогаммаглобулинемии (2-6 мес.)

- Уровень материнского IgG ↓, а свой IgG еще не нарабатывается в достаточном количестве
- Нарбатывается низкоаффинный IgM
- Режим гиперсупрессии, ↑ активности Тл/ф
- Выраженный лимфоцитоз

Критические периоды формирования иммунной системы

- Склонность к бактериальным инфекциям
- Дисбиоз кишечника
- Риск развития пищевой аллергии (особенно при отмене грудного вскармливания)

Критические периоды формирования иммунной системы

3. 2-ой год жизни

- IgG 60-80%, IgA 30-40% от уровня взрослых

Уровень Ig M достигает уровня взрослых к 3-5 годам, IgA – к 7-10 годам

Критические периоды формирования иммунной системы

- ↑ интенсивности антигенной нагрузки
- формирование очагов инфекции ЛОР-органов
- ↑ частоты инфекций ЛОР-органов, респираторных и кишечных

Критические периоды формирования иммунной системы

4. 4-6 годы жизни

- Перестройка гемопоэза (второй гематологический перекрест).
Активация нейтрофильного звена, ↓ количества лимфоцитов

Критические периоды формирования иммунной системы

- ↑ риска развития лейко- и лимфопролиферативных заболеваний
- формирование хронических atopических заболеваний, связанных с чувствительностью к аэроаллергенам; частота пищевой аллергии, напротив, снижается
- проявление поздних иммунодефицитов
- формирование хронических заболеваний полигенной природы

Критические периоды формирования иммунной системы

5. Пубертатный период

(девочки 12-14 лет, мальчики 13-15 лет)

- Резко ↑ процессы роста
- ↓ массы лимфоидных органов
- Выработка половых гормонов
- Воздействие ксенобиотиков
- Дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета

Критические периоды формирования иммунной системы

- Склонность к вирусным, внутриклеточным инфекциям
- Дебют аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований
- Изменение течения atopических заболеваний (возможно как спонтанное избавление, так и, наоборот, ухудшение течения)

Критические периоды формирования иммунной системы

6. Климактерический период и старение (метаболическая иммунодепрессия)

- ↓ активности Т и В л/ф, ↓ супрессорной активности иммунокомпетентных клеток
- отмена толерантности к собственным АГ
- гипергаммаглобулинемия
- высокое содержание ЦИК
- эндокринные изменения

Критические периоды формирования иммунной системы

- ↑ риска системных аутоиммунных процессов
- риск злокачественных новообразований
- изменение течения хронической соматической патологии
- ↓ частоты и активности аллергических заболеваний