



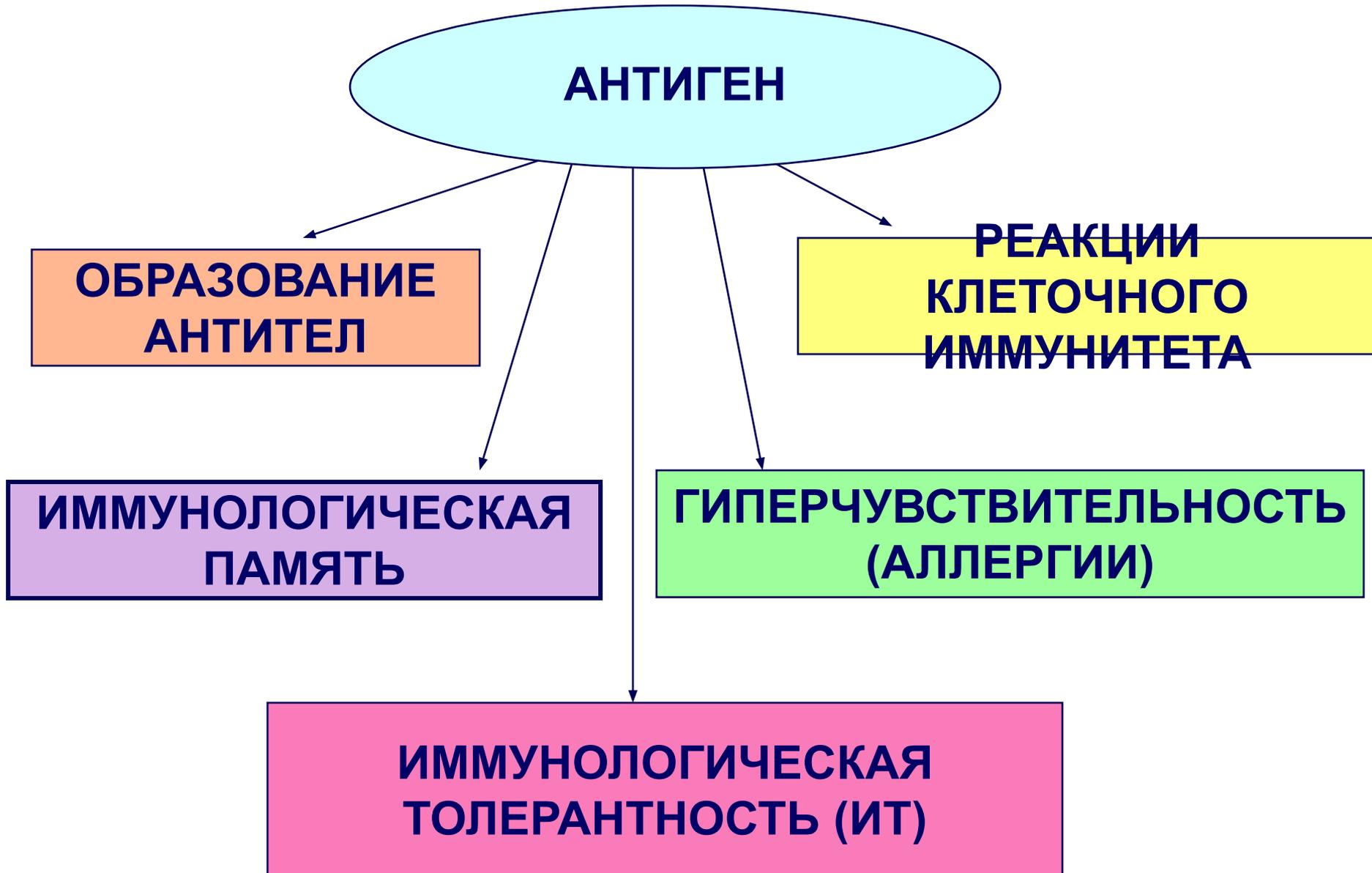
**Оренбургский государственный медицинский университет
Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии**

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

**Азнабаева Лилия Мидехатовна
К.М.Н., доцент**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ



организменный уровень:

Иммунологическая толерантность

**состояние ареактивности в отношении
определенного антигена,
индуцированное предшествующим
контактом с этим антигеном.**

клеточный уровень:

Иммунологическая толерантность

**отсутствие активации лимфоцитов
(и продукции ими эффекторных молекул)
при наличии в доступном им
пространстве специфического антигена.**

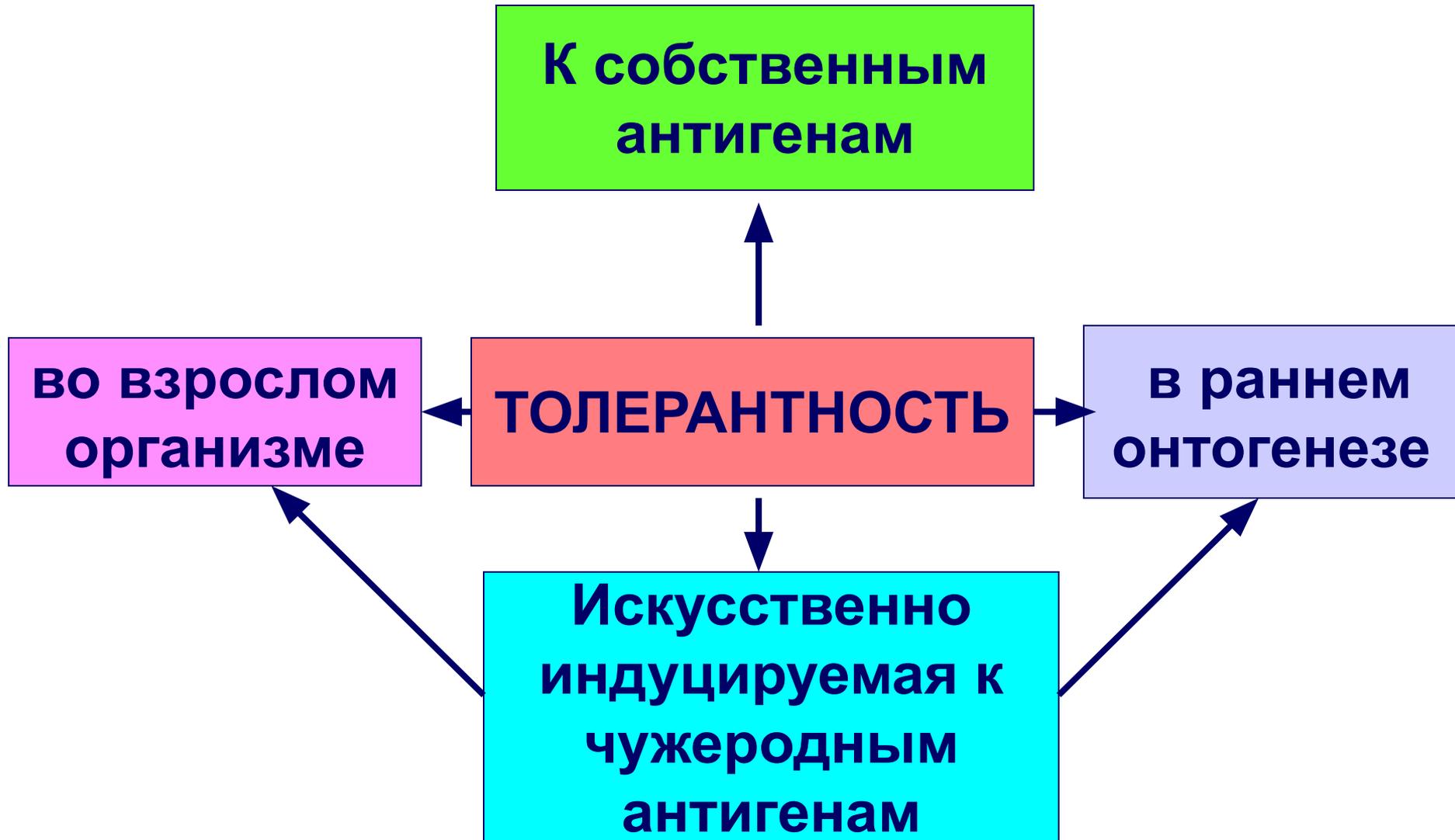
Виды ИТ

Иммунологическая толерантность

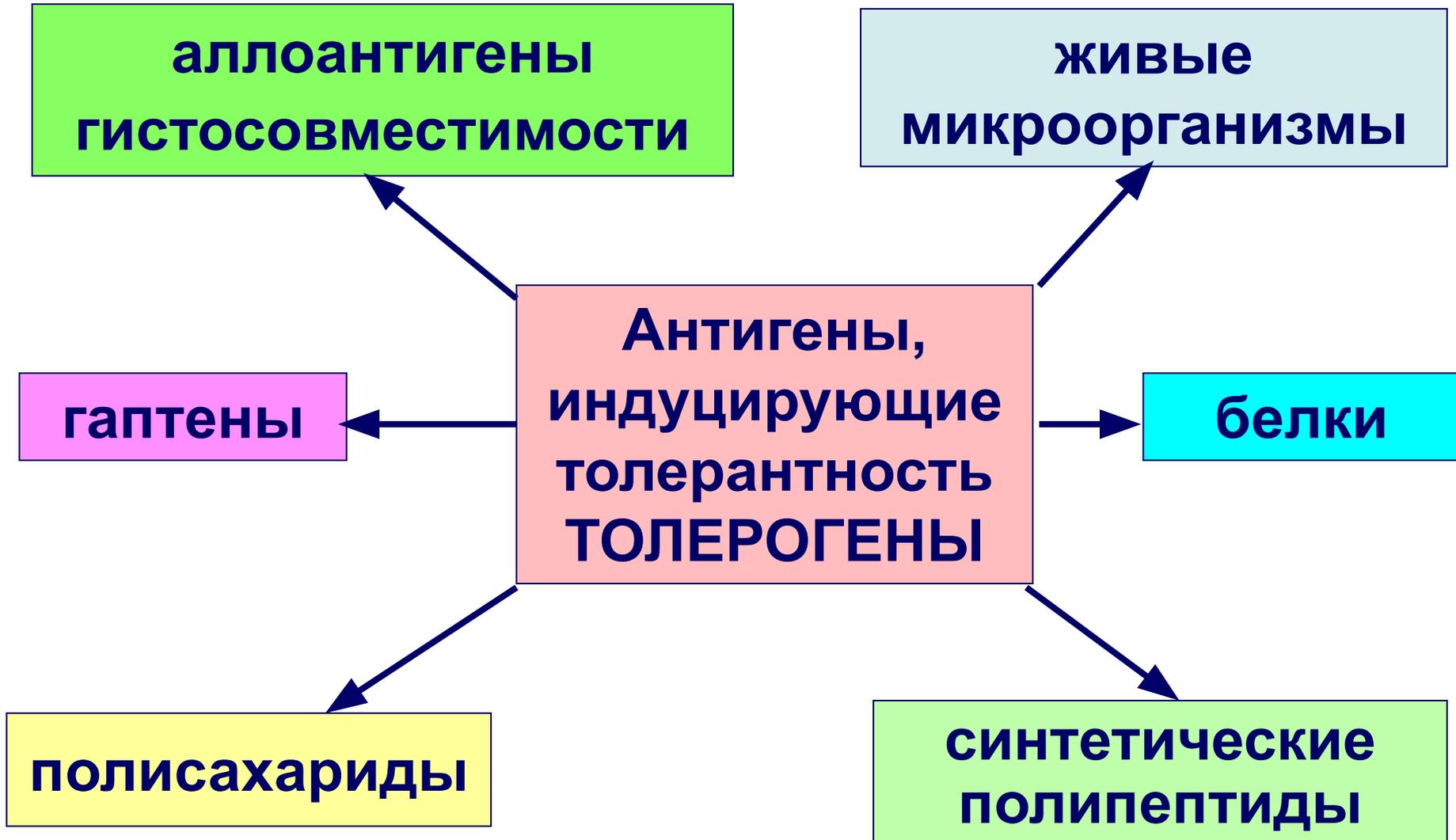
- Врожденная (аутоотолерантность)
- Приобретенная к трансплантатам

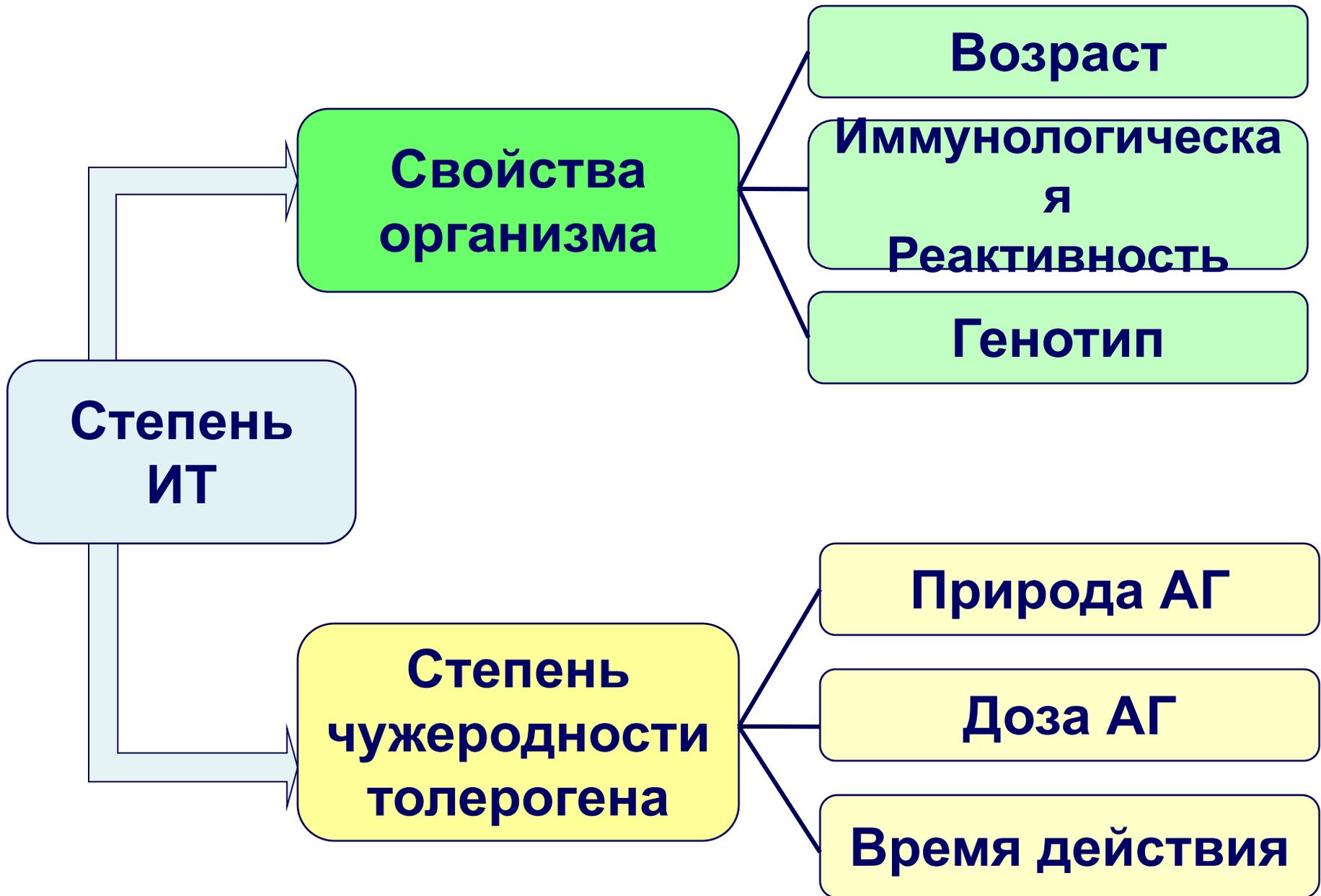
- Поливалентная
- Моновалентная (расщепленная)

Формирование ИТ



Индукторы ИТ





ФАКТОРЫ, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ В ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ

- 1. Стадии дифференцировки лимфоцитов в момент встречи с антигеном**
- 2. Место (сайт) встречи**
- 3. Природа антигенпрезентирующих клеток**
- 4. Количество лимфоцитов способных ответить на антиген**
- 5. Микросреда (экспрессия молекул клеточной адгезии, влияние цитокинов и др.)**

Роль ИТ

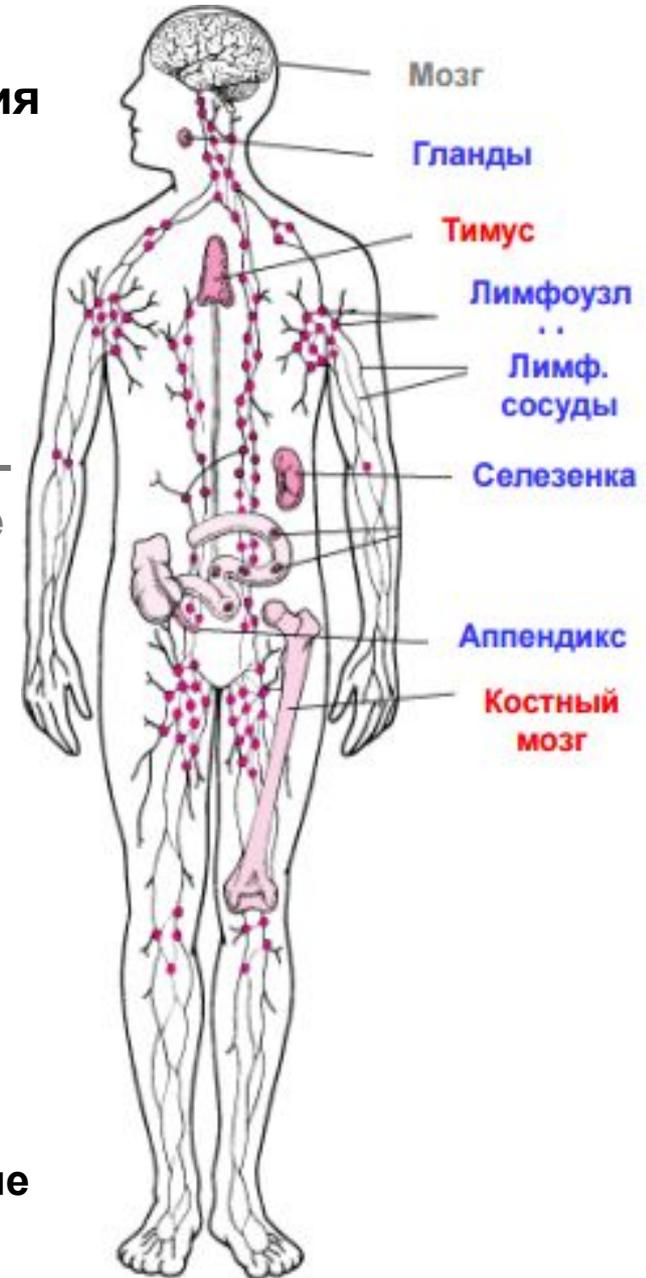
```
graph TD; A[Роль ИТ] --> B[Предупреждение воспалительных реакций в ответ на безвредные антигены]; A --> C[Толерантность к собственным антигенам организма];
```

**Предупреждение
воспалительных
реакций в ответ
на безвредные
антигены**

**Толерантность к
собственным
антигенам
организма**

Типы и механизмы ИТ

Тип	Механизм	Место действия
Центральная толерантность	Делеция клона или редактирование рецептора	Костный мозг, тимус
Сегрегация антигена	Физическая изоляция аутоантигена	Иммунопривилегированные органы
Периферическая анергия	Инактивация клеток сигналом "1" в отсутствие костимуляции	Вторичные лимфоидные органы
Регуляторные Т-клетки и другие механизмы локальной иммуносупрессии	Супрессия цитокинами и внутриклеточными сигналами	Очаги воспаления, барьерные ткани, злокачественные опухоли



Механизмы толерантности

Центральная

Тимус для Т клеток

Костный мозг для В клеток

Механизм – клональная делеция

Перифери-
-
ческая

В любом месте организма

Клетки – наивные Т и В
лимфоциты

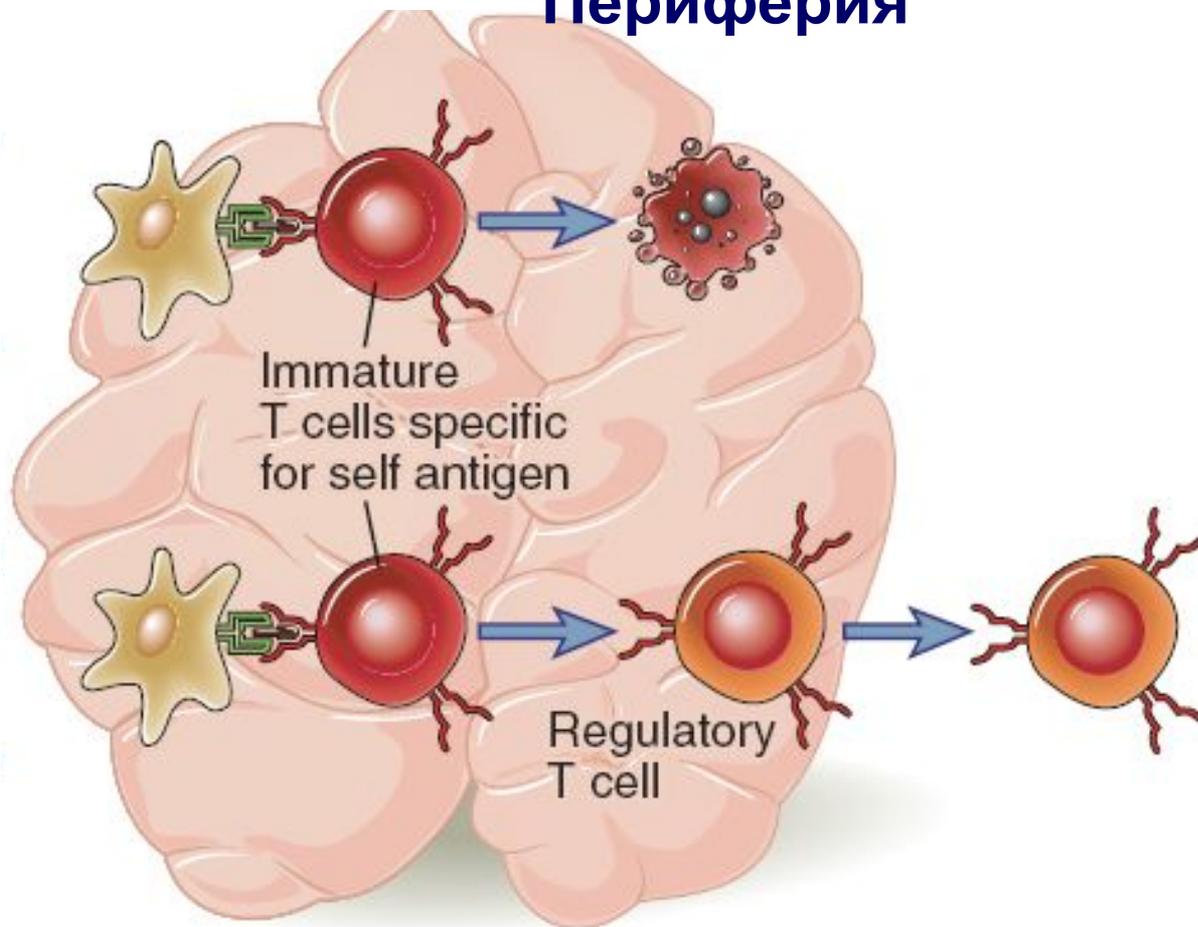
Механизмы – анергия, апоптоз
(делеция, клеточная гибель),
иммунное уклонение

Центральная толерантность

Тимус
Периферия

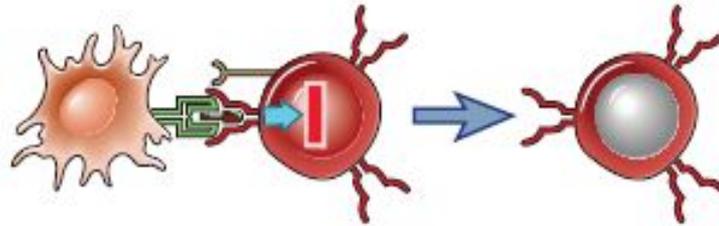
Отрицательная
селекция:
удаление

Формирование
регуляторных
Т-клеток



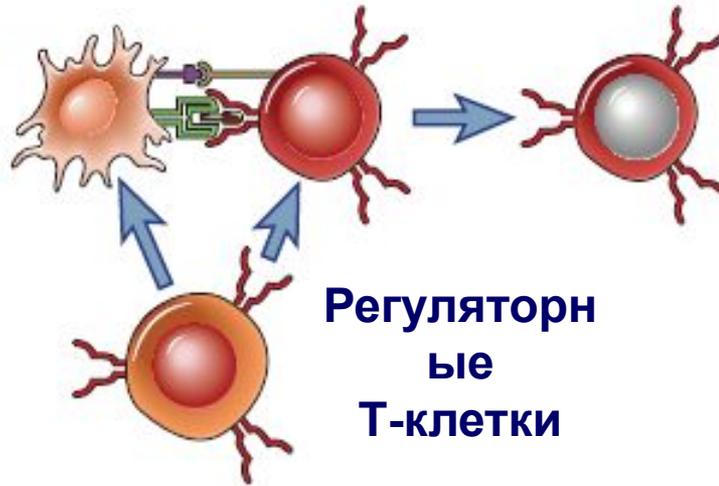
Механизмы периферической толерантности Т-клеток

Анергия



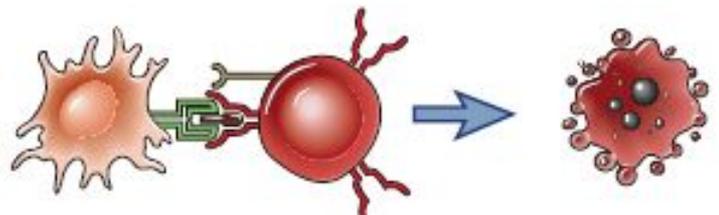
Функциональная
невосприимчивос
ть

Супрессия



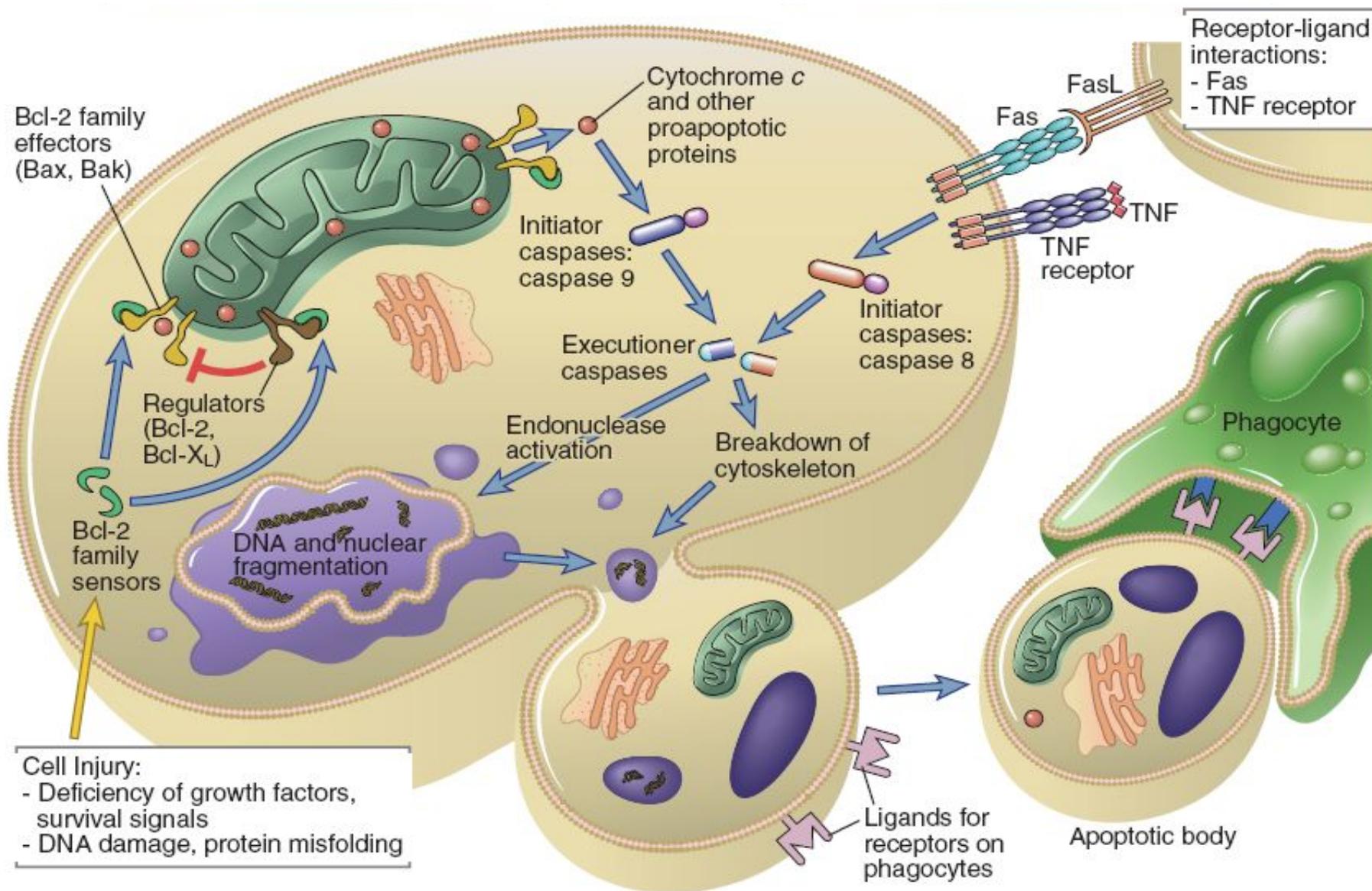
Блок в
активации

Делеция



Апоптоз
(активация
индуцированной
клеточной гибели)

Индукция апоптоза



Толерантность В-клеток

Распознавание
высокоавидных
собственных антигенов

Распознавание
низкоавидных
собственных антигенов

Собственный
антиген

Распознающ
ие
свое В-
клетки

Собствен
ный
антиген

Экспрессия новых
генных регионов

Апоптоз

Снижение экспрессии
рецепторов,
сигнальный блок
→ анергия

Редактиров
ание
рецепторов

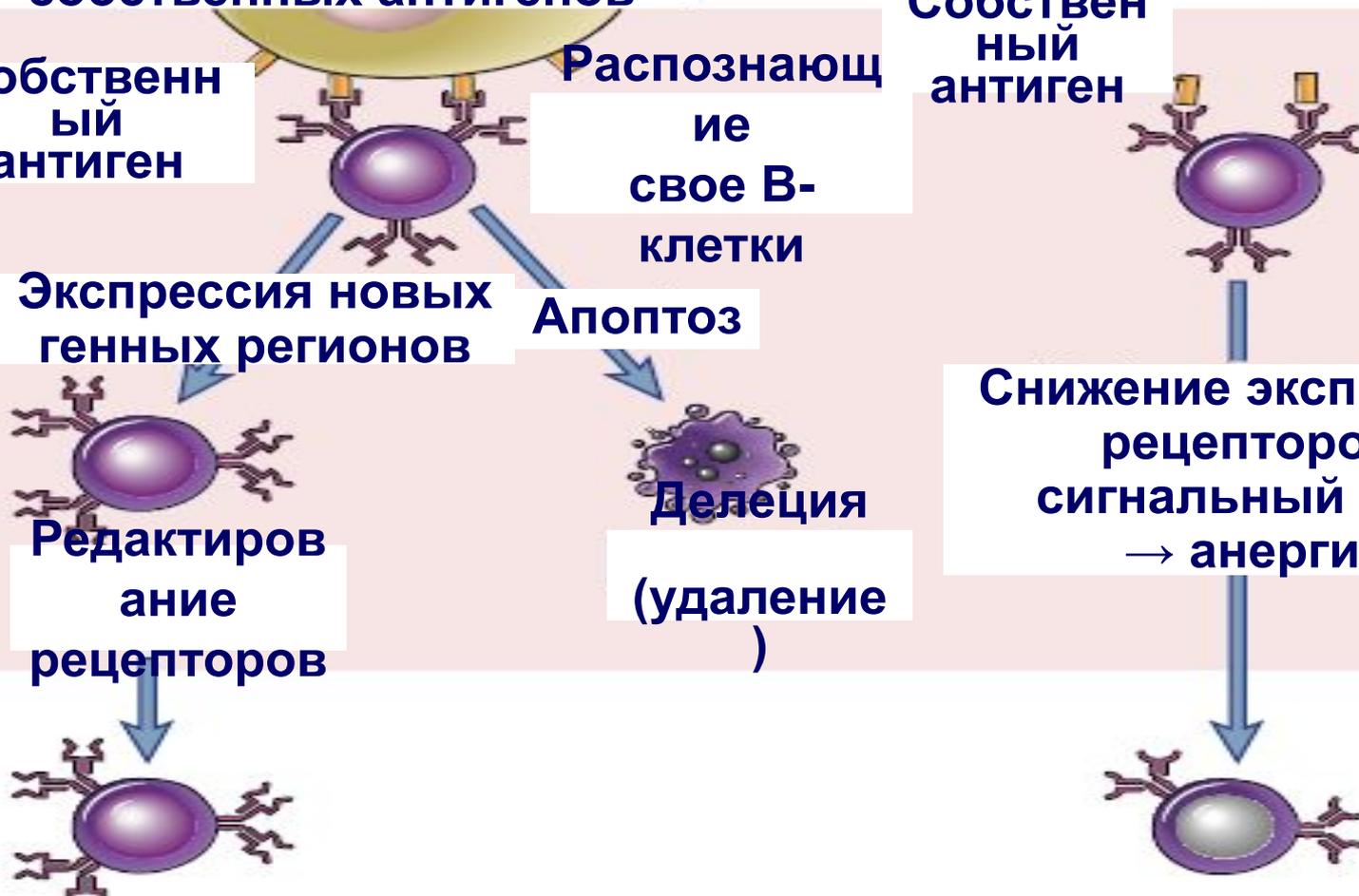
Делеция
(удаление)

Нераспознающиеся
В-клетки

Анергия
В-клеток

Костный мозг

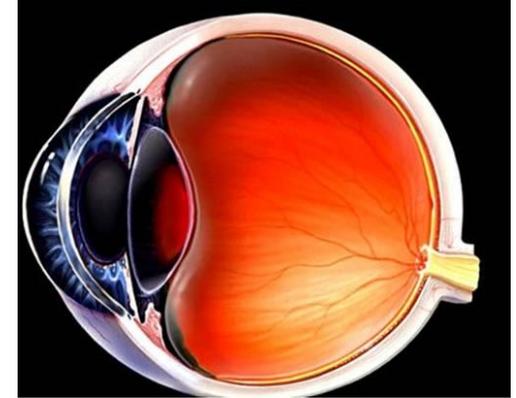
Периферические
ткани



Иммунологически привилегированные органы



Головной мозг



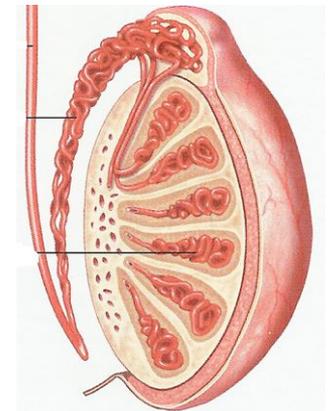
**Внутренняя камера глаза,
хрусталик**



**волосяные
фолликулы**



плод



семенники

Иммунологические привилегии

Эффекты	Место действия	Природа	Механизмы
Изоляция	местное	пассивная	Тканевой барьер Отсутствие лимфотока
Иммуно- супрессия	местное	активная	Дефицит АПК Наличие растворимых и клеточных супрессорных факторов
Иммуно- регуляция	системное	активная	Системная толерантность Регуляторные Т-клетки

Иммунопатология

**раздел иммунологии, изучающий
иммунопатологические реакции
и иммунопатологические
заболевания человека.**

Аллергии

**Аллоиммунные
реакции**

**Нарушения
иммунного
ответа**

**Аутоиммунные
заболевания**

**Иммунодефицит
ы**



Аутоиммунные заболевания

патологические процессы, в основе которых самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены.

Известно **1000 аутоиммунных** заболеваний чаще болеют женщины

Общие черты АИЗ

в основе - иммунные процессы

проявление зависит от локализации аутоАГ
в организме

проявление зависит от характера иммунных
механизмов, преобладающих при ответе на
аутоантиген

имеют затяжной характер - персистенция
аутоантигена

Причины развития аутоиммунных процессов

Нарушение аутоотолерантности

Генетическая предрасположенность

Экспрессия HLA-DR на неантигенпрезентирующих клетках

Модификация аутоАГ химическими веществами и вирусами

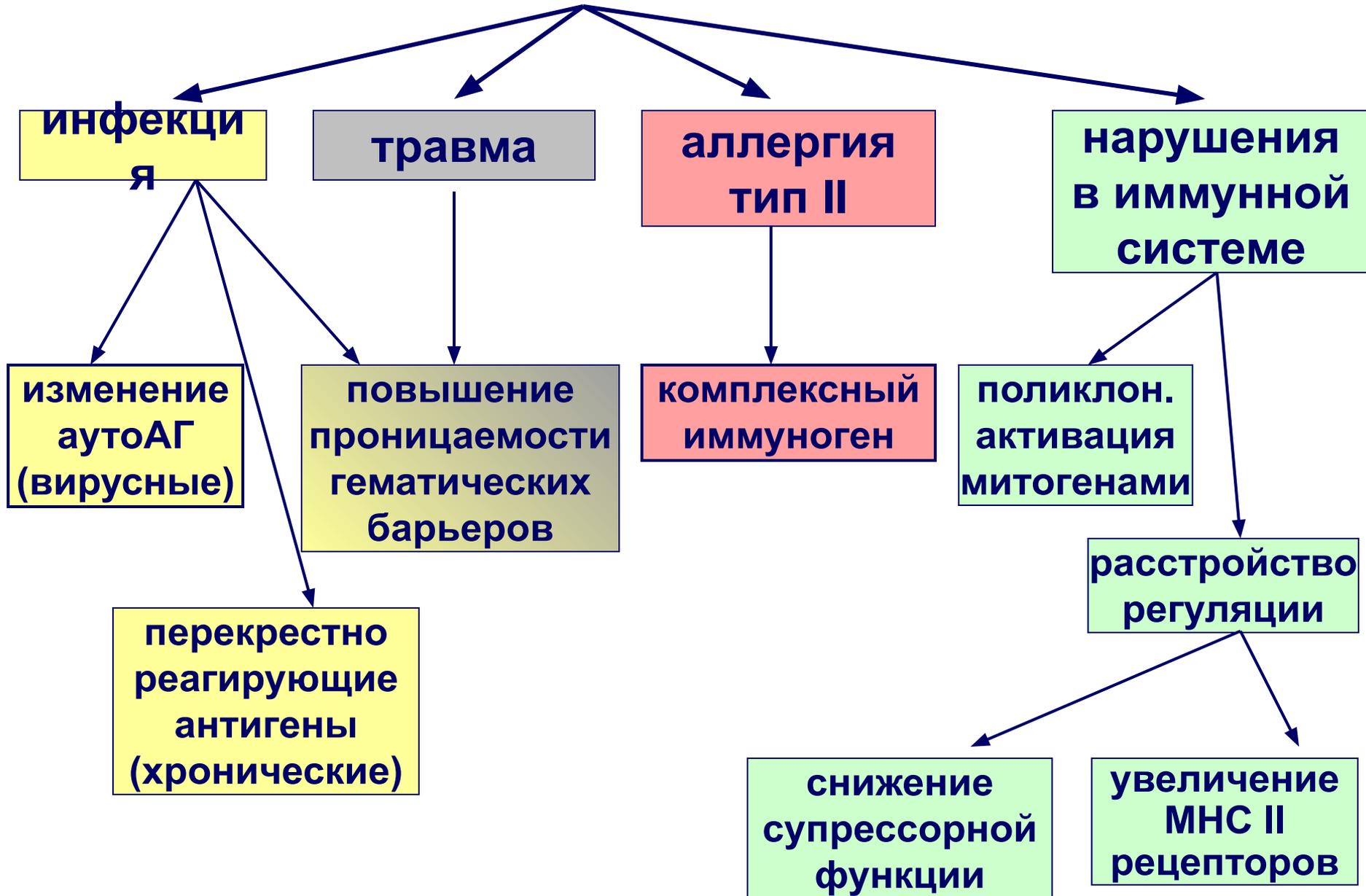
Повреждение тканевых барьеров, изолирующих некоторые ткани от контакта с иммунными клетками

Развитие перекрестных реакций к АГ, общих между микроорганизмами и клетками хозяина

HLA и аутоиммунные заболевания

Аутоиммунная болезнь	HLA-фенотип	Риск заболевания
Ревматоидный артрит	DR4, DR1	10-12%
Системная красная волчанка	B5, B8, DR3, DR2	2-12%
Системная склеродермия	DR5	2-10%
Рассеянный склероз	A3, B7, B18 DR3, DR4	2-12%
Тяжелая миастения	DR3	—
Болезнь Бехтерева	B7, ФНО	90-95%
Дерматомиозит	DQB1	—
Аутоиммунный гепатит	DR4, B8	8-13%
Инсулинозависимый сахарный диабет	DR3, DR4, DRB1, ФНО, B8, B15	2-6%
Зоб Хашимото	DR3, DR5, A2	—
Синдром Рейтера	B27	36-49%
Синдром Бехчета	B51, DRw52	15%
Синдром Шегрена	Dw3	19%
Аддисонова болезнь	B8, Dw3	6-12%
Тиротоксикоз	B8, D3, DR5	3-4%
Синдром Кушинга	A1, A3	2-3%
Пернициозная анемия	B7, DR5	3-5%

Механизмы развития АИЗ



Роль инфекционных агентов и факторов внешней среды в развитии основных АИЗ

Заболевание	Фактор
Острая ревматическая лихорадка, ревматизм, постстрептококковый гломерулонефрит	β-гемолитические стрептококки группы А
Аутоиммунный тиреоидит	Высокое потребление иода
Диффузный токсический зоб	<i>Yersinia enterocolica</i>
Сахарный диабет 1 типа	Сохакіе группы В
СКВ	Вирус Эпштейна-Барр, инсоляция
Анкилозирующий спондилит	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Реактивный артрит	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Ревматоидный артрит	Курение

Формы аутоиммунных заболеваний

Механизм	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	инсулинозависимый сахарный диабет, язвенный колит	Нет
Клеточный (Th 17/Th1-зависимый)	тиреодит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный биллиарный цирроз	ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоантителами	тяжёлая миастения, токсический зоб, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура	системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный	микседема	синдром Шегрена, дерматомиозит

Терапия АИЗ

Идеально - специфическое блокирование начальных этапов аутоиммунного процесса

1. Регуляцию метаболических процессов в тканях.
2. Подавление воспалительной и иммунной реакции в тканях и органах (нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты (циклоспорин-А, FK-506)).
3. Замена плазмы (плазмоферез).

Иммунодефициты (ИДС) -

**нарушения иммунного статуса,
обусловленные дефектом одного или
нескольких механизмов иммунного
ответа.**

Физиологические иммунодефициты

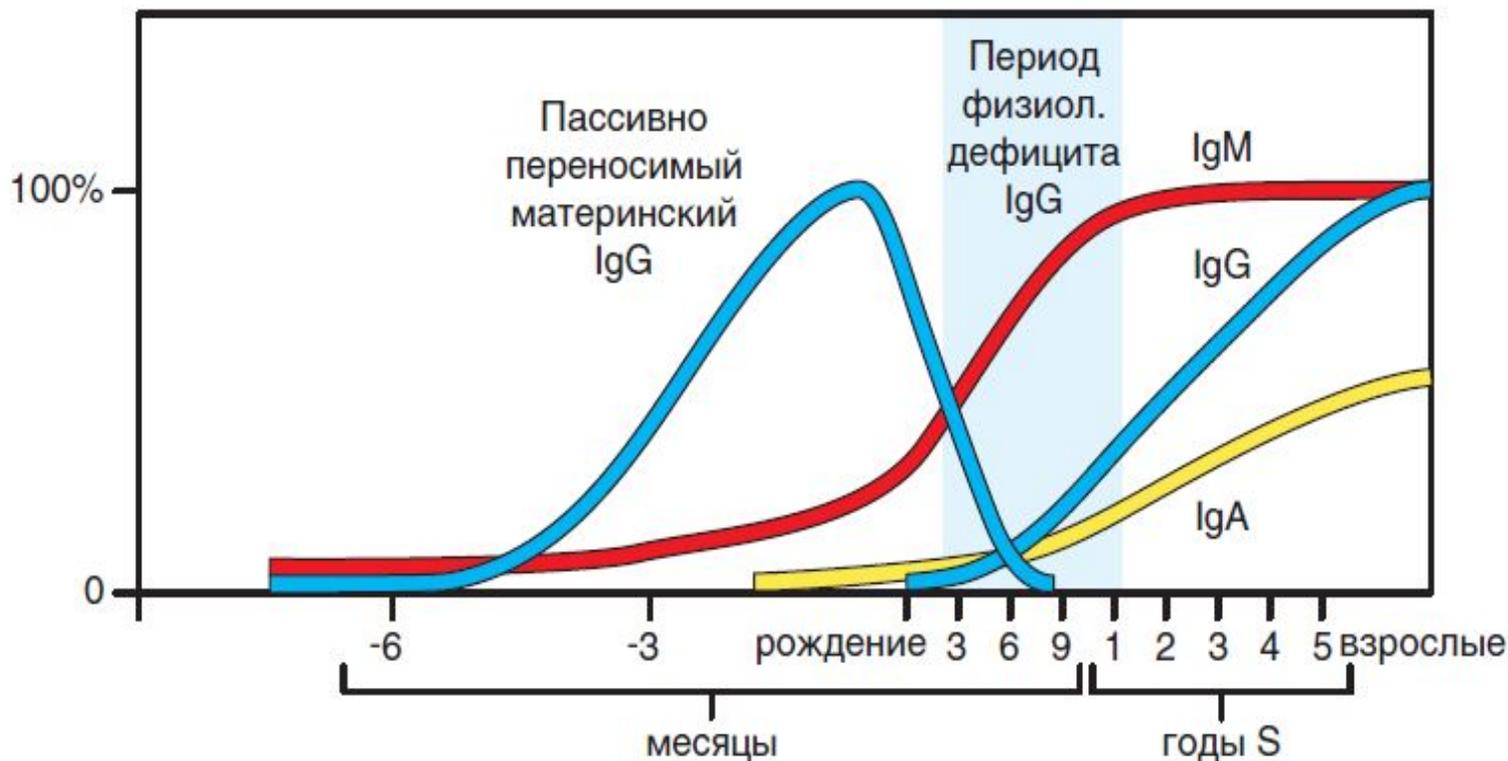
← **Возраст**

Стресс →

← раннего
постнатального
возраста

инволюция
тимуса

↑↑↑ [глюкокортикоиды]
⇒ апоптоз Т-клеток



Иммунодефициты

Первичные
(врожденные)

Генетические
дефекты

Вторичные
(приобретенные)

Эндогенные и
экзогенные
факторы

гуморальные

клеточны
е

комбинированны
е

Первичные иммунодефициты (ПИД)

**генетически детерминированные
заболевания, возникающие в
результате различных дефектов
иммунной системы.**

**Клинически значимая «поломка» в иммунной
системе → дефицит/дисбаланс →
клинический синдром (ИДС)**

World primary immunodeficiency week 23 - 29 April 2018 (bubble boy week)



the prevalence of PID
1 person per 10 000 population.

рецидивирующие инфекционные поражения (75-100%)

аутоиммунная патология

**Проявления
иммунодефицита**

злокачественные (в основном лимфопролиферативные)
новообразования

аллергические проявления

изменения со стороны лимфоидных и
кроветворных органов (гипо- или
гиперплазия лимфатических узлов)

Рецидивизирующие инфекционные поражения

Этиология

Классические патогены

Оппортунистические микроорганизмы:

 *Pneumocystis carinii*,

 *Candida*,

 Цитомегаловирус

 Герпесвирус

 Криптоспоридии

 токсоплазмы

Локализация

Респираторный тракт
и ЛОР-органы

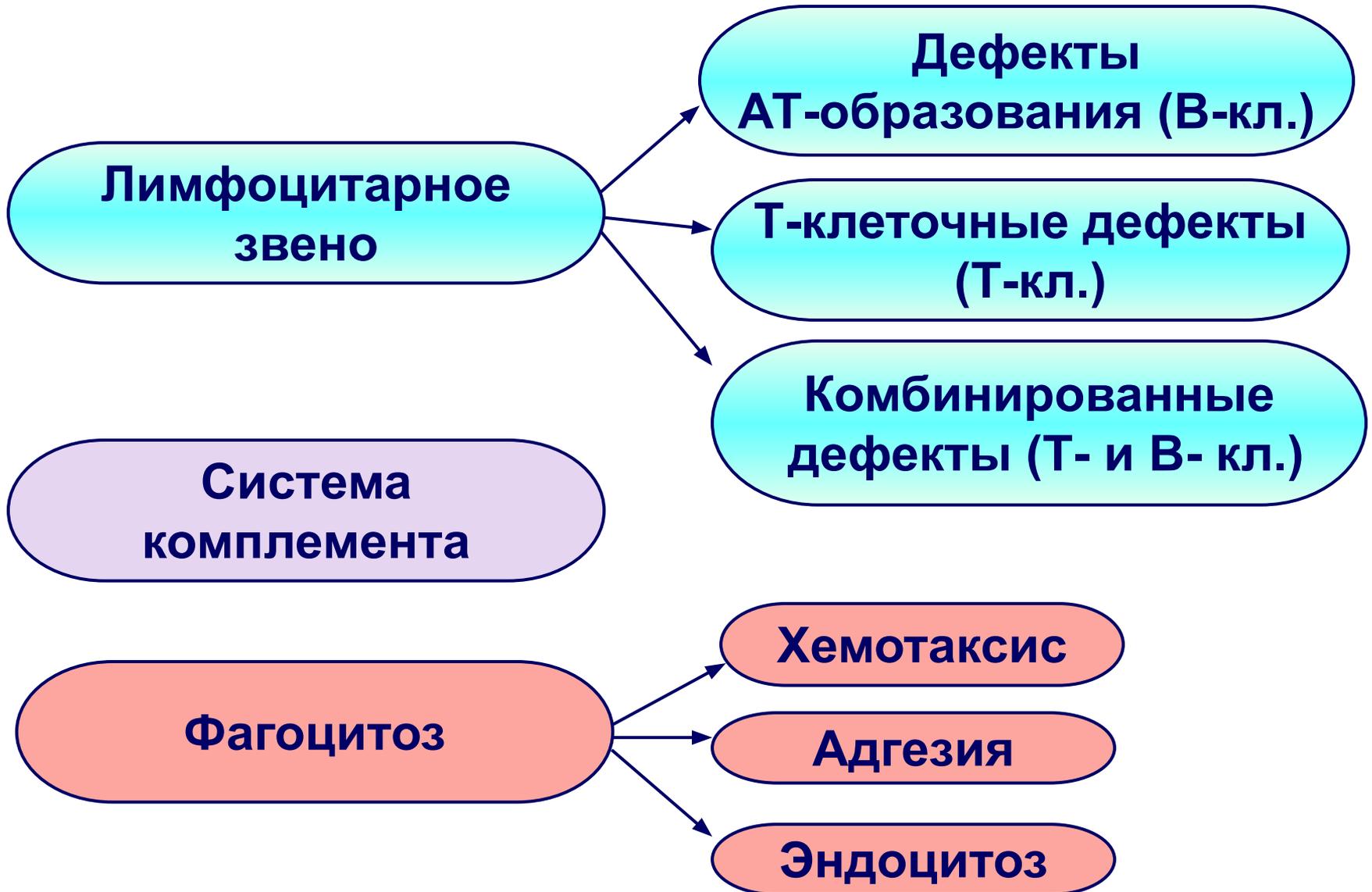
Ротовая полость

Кожа

Пищеварительный тракт

Септицемия (реже)

ПИД: систематика по типу дефекта



Принципы лечения ПИД

- **Заместительная терапия**
 - Введение иммуноглобулинов (при В-клеточных ПИД, кроме селективного IgA-дефицита)
 - Пересадка костного мозга при ТКИН
- **Противоинфекционная терапия**
- **Генотерапия**

Вторичные иммунодефициты

нарушения иммунной защиты
организма вследствие действия
ненаследственных индукторных
факторов

Факторы, приводящие к ВИД



Механизмы развития ВИН

гибель клеток иммунной системы —
тотальная или избирательная (при действии
ионизирующей радиации и цитотоксических
веществ)

нарушение функции иммуноцитов
(при росте опухоли, хронических инфекциях)

несбалансированное преобладание
активности регуляторных клеток и
супрессорных факторов.

Формы ВИН

Индукцированная возникает в результате воздействия внешних причин, вызвавших её появление

Спонтанная характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунной реактивности.

Приобретенная (СПИД).

ВИД по клинической форме

Аутоиммунная

Аллергическая

Иммунопролиферативная

Паранеопластическая

Нейрогенная

Смешанная

Лечение ВИД

Консервативное лечение

1. Устранение этиологического фактора.
2. Антимикробная терапия.
3. Заместительная иммунотерапия.
4. Профилактика инфицирования.
5. Иммунокорригирующая терапия.
6. Противорецидивная иммунотерапия и иммунореабилитация.

Дополнительная терапия

1. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ);
2. Плазмаферез;
3. Иммуносорбция



Спасибо за внимание