

**Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Запорожского государственного медицинского университета**

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

**Лекция
профессора Туманского Валерия Алексеевича**

ПАТОЛОГИЯ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

КЛИНИКО-ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

- 1. АМИЛОИДОЗ**
- 2. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**
- 3. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ**
- 4. АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ**
- 5. ОПУХОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ**

АМИЛОИДОЗ

представляет собой не контролируемый иммунной системой синтез клетками аномальных протеинов, который завершается замещением специализированных микроструктур органов патологическим белком (амилоидом) с развитием полиорганной недостаточности

МОРФОГЕНЕЗ АМИЛОИДОЗА

- 1. Синтез клетками APP протеинов про-амилоида, которые не разрушаются в протеасомах.**

Синтез полипептидов происходит на полирибосомах в цитозоле и в гранулярной эндоплазматической сети. Образованный полипептид подвергается первичной сортировке: он либо транспортируется в органеллы (сигналом для транспорта является определенная последовательность аминокислот на его концах), либо остается в цитозоле (если такой сигнал для транспорта отсутствует). В цитозоле и в органеллах полипептиды связывают белки-шапероны, которые предотвращают их агрегацию, а также сворачивают (фолдинг) полипептиды в нужные для клетки третичные и четвертичные макромолекулы.

Чтобы приобрести функциональную активность молекулы вначале проходят процессинг (биохимическое усложнение макромолекул в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи), а затем - управляемый генами селективный протеолиз, т.е. отсечение ферментами «лишних» аминокислот с краев полипептидных цепей, находящихся в неактивной «про-форме». Селективный протеолиз полипептидов в цитозоле осуществляют протеиназы (кальпаины), а протеолиз неправильно свернутых или поврежденных полипептидов осуществляется в протеасомах (макромолекулярных трехкамерных цилиндрах из ферментов) с участием белка убиквитина, связывающегося с такими полипептидами.

В протеасомах ферменты отсекают аминокислоты от полипептидов и «открывают» их активные центры, усеченные полипептиды вновь сворачиваются шаперонами в функционально активные макромолекулы (рефолдинг) и приобретают функциональную активность ферментов (для лизосом), рецепторов - для плазмолеммы или гормонов для секреции. В протеасомах также разрушаются дефектные копии белков и поврежденные белки.

При амилоидозе имеет место либо неправильное «усечение» полипептидов в протеасомах, либо отсутствует рефолдинг, и в клетках накапливаются несвернувшиеся протеины –предшественники амилоида (*amyloid precursor protein*) APP.

При амилоидозе в клетках накапливаются:

- AL протеины плазмочитов (при злокачественной В-лимфоме),
- печеночные AA протеины (при хроническом воспалении),
- APP и IAPP протеины эндокриноцитов (в опухолях - АПУДОМах).

2. Клетки-продуценты аномальных протеинов не уничтожаются Т-лимфоцитами.

3. Выделяемые клетками-продуцентами аномальные протеины фагоцитируются макрофагами, в которых они превращаются в фибриллы амилоида и выделяются в межклеточный матрикс органов (появляется F- компонент амилоида).

4. На фибриллы адсорбируются мигрировавшие из сосудов плазменные С реактивные белки и гликопротеины (Р- компонент амилоида), фибрин и иммунные комплексы.

5. Специализированные структуры органов замещаются амилоидом, развивается функциональная недостаточность почек, печени, лимфоузлов, селезенки, сердца и других органов с высокой летальностью больных.

АНАТОМИЧЕСКИ при амилоидозе пораженные органы плотные и упругие (как резина), бело-желтого цвета. Амилоид окрашивается Конго-красным и генциановым фиолетовым.

Клинико-анатомическая классификация амилоидоза как болезни

Первичный системный AL амилоидоз развивается у больных злокачественной миеломой и В-лимфомой. Амилоид откладывается в сосудах, нервах, мышцах, коже, миокарде, в стенке желудка и кишечника. Реакция амилоида с конго-красным нередко отрицательна.

Вторичный (реактивный) SAA амилоидоз развивается у больных хроническими инфекционными заболеваниями с разрушением тканей (туберкулез, гнойный остеомиелит, хронический абсцесс и бронхоэктазы легких, эмпиема плевры).

Вторичный AA амилоидоз развивается у больных с аутоиммунными нарушениями (ревматоидный артрит, склеродермия, системная красная волчанка).

Вторичный амилоидоз характеризуется амилоидозом почек, печени, надпочечников, селезенки. Амилоид окрашивается конго-красным и генциановым фиолетовым. Поражение почек у больных завершается смертельной почечной недостаточностью.

Локальный APP и IAPP амилоидоз формируется в нейро-эндокринных опухолях (АПУДомах), амилоид откладывается между опухолевыми клетками.

Старческий амилоидоз охватывает артерии сердца и головного мозга, сосуды и островки поджелудочной железы. У больных прогрессируют сердечная недостаточность, старческая деменция и сахарный диабет.

При болезни Альцгеймера A β -амилоид откладывается в нейрофибриллярных бляшках и в сосудах мозга, развивается распад интеллекта и деменция.

Наследственный амилоидоз регистрируется в семьях евреев и арабов, в Армении, Азербайджане, Португалии, Швеции, Дании, США, Японии.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Классификация:

- **ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ** - неполноценность иммунного ответа из-за врожденного дефекта в иммунной системе (чаще всего - дефекта гистогенеза иммуноцитов или нарушения эмбриогенеза тимуса)
- **ВТОРИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ** - приобретенная неполноценность иммунного ответа из-за истощения или повреждения нормально сформированной иммунной системы

ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Инфицирование вирусом-ВИЧ с развитием СПИДа.
- Ионизирующее облучение, инкорпорация радионуклидов
- Длительное и неразумное лечение:
 - а) цитостатиками,
 - б) иммунодепрессантами,
 - в) кортикостероидными гормонами,
 - г) избыточная лучевая терапия.
- Лимфоидные опухоли (лимфолейкоз, лимфома, тимома).
- Вирусные болезни с поражением лимфоцитов и макрофагов (цитомегаловирусная инфекция, герпес, корь, мононуклеоз).
- Нарушение синтеза антител при голодании.
- Утрата антител через почки (при нефротическом синдроме) и через кишечник (при экссудативной энтеропатии).
- Инволюция иммунной системы в старости после 75 лет.
- Недостаточность синтеза антител у новорожденных.

Клинико-патологоанатомические проявления вторичной иммунной недостаточности:

часто рецидивирующие, тяжело и длительно текущие заболевания кожи, миндалин, дыхательных путей и кишечника, вызванные условно патогенными бактериями или сапрофитами.

ЭВОЛЮЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА В ИМУННУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:

- 1. Вначале иммунный ответ на инфекцию нормальный (отмечается период увеличения лимфоузлов и селезенки).**
- 2. Затем наступает дисбаланс в гуморальных и клеточных иммунных реакциях.**
- 3. В финале нарастает истощение иммунного ответа:**
 - Стойкое снижение титра антител.**
 - Лейкопения и лимфопения.**
 - Делимфатизация и уменьшение размеров лимфоузлов и селезенки.**
 - Панмиелофтиз – исчезновение из костного мозга клеток миелопоэза и лимфоцитопоэза.**
 - Антигенная инволюция и уменьшение тимуса у детей.**

ПЕРВИЧНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ при врожденной тимомегалии

Тимико-лимфатическое состояние (описал Paltauf в 1889г)

В эмбриональном периоде возникает комплекс врожденных пороков: тимомегалия, гипоплазия коры надпочечников, гипоплазия аорты и другие пороки сердца, после рождения увеличиваются лимфоузлы (вторичная лимфаденопатия).

Сейчас стало известно, что у больных:

- Снижен уровень тимических гормонов.**
- Гипоглобулинемия (дефицит IgG, IgA) из-за малого числа плазмоцитов в увеличенных лимфоузлах.**
- Снижен уровень АКТГ и снижена секреция глюкокортикоидов в недоразвитой коре надпочечников.**
- Из-за сочетания иммунных и эндокринных нарушений снижены адаптационные возможности организма.**

Чаще всего больные умирают внезапно на операции (при болевом стрессе во время первого операционного разреза) или от острой иммунной недостаточности в начале инфекционного заболевания («тимусная» смерть).

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ

1. Комбинированный иммунодефицит с недостаточностью клеточного и гуморального иммунитета.

- **Гипоплазия тимуса - маленький эпителиально-эмбриональный тимус без тимоцитов.**
- **Отсутствие лимфоцитов в лимфоузлах и в селезенке.**
- **Лимфопения.**
- **Рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции со смертью детей на I-II году жизни.**

2. Недостаточность клеточного иммунитета.

- **Гипоплазия тимуса.**
- **Отсутствие лимфоцитов в Т- зонах селезенки и лимфоузлов, а также в крови.**
- **Характерны тяжело текущие инфекционные болезни, вызванные грибами, вирусами, микобактериями и простейшими.**

3. Недостаточность гуморального иммунитета.

- **Нарушена посткостномозговая дифференцировка В- лимфоцитов в плазмоциты и нарушено антителообразование (дефицит или грубые отклонения спектра синтезируемых антител).**
- **Гипогаммаглобулинемия или изолированное отсутствие определенных иммуноглобулинов (А, М, G).**
- **Малое число плазмоцитов в лимфоузлах и селезенке.**
- **Тимус обычных размеров.**
- **Характерны инфекционные болезни, вызванные гноеродными бактериями (стафилококки, стрептококки, менингококки, пневмококки, гонококки, синегнойная палочка).**

4. Генетический дефицит факторов комплемента (C1q, C3, C5-C-8)
– у больных повышен риск развития иммунокомплексных заболеваний, менингококковых, гонококковых и пневмококковых инфекций.

5. Генетическая недостаточность фагоцитоза

Дефект НАДФ-зависимой оксидазы в макрофагах, нейтрофилах и эозинофилах. – У детей нарушено разрушение фагоцитированных бактерий, формируются гнойники и гранулемы, увеличиваются лимфоузлы и селезенка, прогрессирующий гранулематоз приводит к смерти в первые 10 лет жизни.

Дефицит адгезивных молекул (интегринов, селектинов).

– нарушена адгезия и активация цитокинами нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов. Характерны грибковые и бактериальные поражения кожи, а также слизистых оболочек органов.

Синдром Чедиака-Хигаши.

Из-за дефекта микрофиламентов и актинсвязывающих белков снижена дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов. Характерны замедление и неполноценность фагоцитоза, часто рецидивируют инфекции кожи и ЛОР-органов, вызываемые грамположительными бактериями

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

– это индивидуальная реакция на повторное поступление антигенов (химических веществ, пыльцы растений, медикаментов, пищевых продуктов), которая по выраженности и по конечному результату превышает меру биологической целесообразности.

В отличие от физиологически протекающих иммунных защитных механизмов организма, реакции гиперчувствительности характеризуются:

- **или избыточной мощностью** с повреждением собственных тканей, органов и нередкими смертельными исходами,
- **или стойким нарушением функций специализированных клеток,**
- **или необычными временными параметрами:** они возникают или очень быстро, в течение минут (реакции гиперчувствительности немедленного типа) или наоборот – затягиваются на многие недели и месяцы (реакции гиперчувствительности замедленного типа).

I ТИП (немедленная реакиновая гиперчувствительность)

Механизм развития:

- При первом поступлении антигена против него в 1-ю неделю синтезируются IgE (реагины), которые фиксируются на плазматической мембране базофилов, эозинофилов и тромбоцитов, а также фиксируются к периваскулярным лаброцитам кожи, легких, слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника.
- У лиц, склонных к такой гиперчувствительности, после первичной сенсибилизации, IgE (реагины) фиксируются на плазмолемме перечисленных клеток на длительный срок (на год и более).
- Повторно поступающий антиген реагирует с IgE на поверхности тканевых лаброцитов и базофилов, и вызывает немедленную и избыточную их дегрануляцию (в меньшей мере – дегрануляцию эозинофилов и тромбоцитов).

- При контакте антигена с IgE тучные клетки и базофилы мгновенно высвобождают медиаторы, депонированные в цитоплазматических гранулах (гистамин, гепарин, кислые гидролазы, нейтральные протеазы, фактор Хагемана, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов).
- Одновременно из мембранных фосфолипидов интенсивно образуются и мгновенно высвобождаются вторичные медиаторы – продукты арахидоновой кислоты (тромбоксаны, простагландины, лейкотриены, кинины, факторы активации тромбоцитов).

При реактивной гиперчувствительности, в отличие от обычного иммунного ответа, имеет место немедленное (в течение минут!), генерализованное (одновременно из большинства клеток) высвобождение медиаторов расширенного спектра (ранее депонированных в гранулах и вновь образованных из мембранных фосфолипидов).

Немедленная реагиновая гиперчувствительность проявляется местными и системными аллергическими реакциями

- **При употреблении рыбы, моллюсков, крабов, орехов, яичного белка (пищевая аллергия),**
- **при попадании в кожу ядов пчел, ос, змей,**
- **при вдыхании пыльцы растений (поллиноз) или лекарств-аллергенов,**
- **при вдыхании домашней пыли с клещами-кератофагами, перхоти и шерсти домашних животных,**
- **при парентеральном введении сывороток (противостолбнячной), вакцин или анаток- сина (противодифтерийного), белковых гормонов и растворов, антибиотиков, местных анестетиков.**

Проявления гиперчувствительности I типа:

Избыток медиаторов повышает проницаемость сосудов, вызывает отек тканей, сокращение гладких мышц артериол, бронхиол и кишки.

Кожные проявления: зуд, гиперемия и отек; волдыри кожи. Острый нейродермит, дерматит или экзема.

Анафилактические реакции: аллергический ринит, аллергический отек гортани, спазм бронхиол, аллергический гастроэнтерит

Системные проявления гиперчувствительности I типа (анафилаксия) ЧРЕЗВЫЧАЙНО ОПАСНЫ ДЛЯ ЖИЗНИ !!!

- **спазм бронхиол, удушье и острая дыхательная недостаточность,**
- **кишечные расстройства (спастические боли в животе, рвота, понос, мелена),**
- **внезапное нарушение работы сердца (аритмия и падение сократимости миокарда) или системной гемодинамики (спазм сосудов и повышение давления сменяется стойким расширением сосудов и падением артериального давления),**
- **внезапный глубокий кардиоваскулярный коллапс (анафилактический шок) с потерей сознания и остановкой сердца.**

II ТИП (антителоопосредованная гиперчувствительность)

антитела не могут селективно устранить антигены на поверхности клеток или во внеклеточном матриксе.

Проявляется деструктивными и цитокинетическими реакциями.

1. ДЕСТРУКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ:

Повторно поступающий антиген фиксируется на поверхности клеток, к нему прикрепляются своими Fab-фрагментами антитела, которые запускают 3 механизма разрушения клетки:

А. они активируют каскад комплемента с образованием C5-C9 "мембраноатакующего" комплекса, который перфорирует мембрану и лизирует клетку-мишень.

Б. Антитела опсонизируют (покрывают) клетки с антигенами на их поверхности и вызывают их фагоцитоз.

В. С антителами на поверхности клетки контактирует Fc- рецептор нейтрофила, активирует комплемент, C3-C5 фрагменты которого вызывают дегрануляцию нейтрофилов и разрушение клетки-мишени.

По сценарию гиперчувствительности II типа протекают трансфузионные антиэритроцитарные реакции.

Если у реципиента имеются - IgM против антигенов системы АВО эритроцитов, то переливание ему иногруппной крови вызовет агглютинацию эритроцитов, активацию комплемента и внутрисосудистый гемолиз.

Г. Антитела разрушают базальные мембраны.

Они реагируют с антигенами, фиксированными в базальных мембранах капилляров, альвеол, синовиальных оболочек, активируют комплемент и привлекают новые поколения моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов (К-клетки) с Fc-рецепторами. Контакт Fc-рецепторов с антителами стимулирует выброс этими клетками деструктивных молекул, разрушающих базальные мембраны. Так разрушаются базальные мембраны канальцев и сосудов при отторжении трансплантированной почки.

2. ЦИТОКИНЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ АНТИТЕЛ С КЛЕТОЧНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ

А. Стимуляция антителами рецепторов клеток-мишеней.

При болезни Грейвса (первичном гипертиреозе) образуются IgG-антитела, которые связываются с рецепторами тиреоцитов к тиреостимулирующему гормону. Это увеличивает уровень цАМФ в тиреоцитах и повышает секрецию тиреоидных гормонов.

Б. Ингибирование антителами рецепторов клеток-мишеней.

При тяжелой миастении появляются IgG-антитела против ацетилхолиновых рецепторов, которые блокируют эти рецепторы на моторной концевой пластинке, вызывая нарушение нервно-мышечной передачи, блокаду сокращения мышц и постоянную мышечную слабость.

**АНИМАЦИЯ – ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
1-го и 2-го типа**

III ТИП (иммунокомплексная гиперчувствительность)

Системная иммунокомплексная гиперчувствительность развивается, если иммунные комплексы, вместо инактивации, фиксируются в базальной мембране сосудов и активируют комплемент с образованием анафилатоксинов С-5а и С-3а, которые привлекают макрофаги и нейтрофилы.

- Нейтрофилы освобождают на фиксированные иммунные комплексы протеазы (катепсины, коллагеназы, эластазы) и вызывают фибриноидный некроз стенки сосуда.**
- Активированные тромбоциты запускают тромбоз, а тромбоцитарные факторы роста вызывают пролиферацию фибробластов и склероз поврежденной стенки сосуда.**

Иммунокомплексная гиперчувствительность лежит в основе аллергических васкулитов:

- при аутоиммунных болезнях,**
- иммунокомплексный васкулит и альвеолит после вдыхания антигенов, который проявляется кашлем, диспноэ и лихорадкой. В дальнейшем в легких возникает хроническое гранулематозное воспаление и фиброз.**
- Некротизирующий васкулит возникает при повторном введении большой дозы антигена (чужеродных белков сыворотки, лекарств, микробных антигенов).**

Местная реакция Артюса возникает в зоне повторного введения антигена.

При многократном введении вакцины от бешенства в крови накапливается большое количество преципитирующих антител и формируются крупные иммунные комплексы, которые фиксируются в сосудах кожи в зоне введения антигена и активируют комплемент. Привлекаемые нейтрофилы выбрасывают протеазы и вызывают локальный некроз сосуда и периваскулярной ткани кожи с острым воспалением и кровоизлияниями.

IV ТИП - клеточно-опосредованная гиперчувствительность

опосредуется сенсibilизированными Т-лимфоцитами, иммунный ответ возникает через 24 – 72 часа после повторного введения антигена и в дальнейшем затягивается на несколько дней или месяцев.

Известны три реакции гиперчувствительности IV типа:

1. КОНТАКТНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ.

В зоне прямого контакта кожи с антигеном (никель, лекарства, красители) происходит дегрануляция лаброцитов и в дерму мигрируют Т-лимфоциты и эозинофилы (возникает контактный (экзематозный) дерматит): гиперемия и отек кожи с пузырьками. Через 2-4 суток дерматит стихает.

2. ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

А) При первом поступлении антигена появляются Th-1-клетки памяти, которые длительно (месяцами) циркулируют в крови.

Б) При повторном поступлении антигена они секретируют интерлейкины и интерфероны, которые в ткани с антигеном трансформируют моноциты в макрофаги, в эпителиоидные клетки и в гигантские многоядерные макрофаги.

В) Эпителиоидные клетки секретируют интерлейкин-2 и ТНФ α , привлекающие естественные киллеры повышенной цитотоксичности. Все в совокупности приводит к появлению казеозных эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем (узелков).

Такой тип гиперчувствительности имеет место при инфекционных заболеваниях, вызванных факультативными внутриклеточными инфектами, например, грибами и микобактериями (туберкулез, проказа).

3. КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУННЫЙ КИЛЛИНГ
возникает при повторном инфицировании клеток вирусным антигеном:

Th-1-клетки памяти и макрофаги продуцируют цитокины и стимулируют появление новых поколений цитотоксических CD8+Т-киллеров, уничтожающих клеточные антигены.

В таких случаях выявляется очаговая лимфоцитарная инфильтрация, киллинг и уменьшение числа инфицированных вирусом специализированных клеток.

ТУБЕРКУЛИНОВАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ IV ТИПА

используется в диагностических кожных тестах (туберкулиновая, лепроминовая, гистоплазминовая и кокцидиоидиновая пробы), при которых внутрикожно вводятся ослабленные растворимые микробные или грибковые антигены.

При положительной реакции через 48 – 72 часа в зоне введения антигена развивается клеточный инфильтрат из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов с образованием красной папулы (бугорка). Через 5-7 суток папула в коже исчезает.

Это указывает на наличие отсроченной гиперчувствительности против введенного антигена и свидетельствует о том, что организм ранее встречался с этим антигеном.

Если же в организме содержится тестируемый антиген, то в месте введения антигена прогрессирует гранулематозная реакция, папула имеет большие размеры и длительно персистирует в коже.

РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Реакции отторжения могут быть обусловлены донорскими антигенами в составе молекул ГКГС 1 и 2 класса, а также антигенами системы АВ0, присутствующими на почечных клетках.

- СВЕРХОСТРАЯ РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ**
возникает после пересадки и реваскуляризации почки реципиенту, у которого уже имеются антитела к антигенам АВ0 донора.
- Антитела в кровеносных сосудах реагируют с антигенами АВ0 клеток донорской почки, активируют комплемент, привлекают и активируют нейтрофилы и тромбоциты, которые вызывают разрушение базальных мембран капилляров и сосудов, а также базальных мембран канальцев донорской почки.**

ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

При несовместимости реципиента и донора по антигенам молекул ГКГС 1 и 2-го класса антигены распознаются антигенпредставляющими клетками, которые в лимфоузлах инициируют появление новых поколений CD8+ Т-киллеров и CD4+ Т-хелперов.

□ Киллеры:

- уничтожают эндотелий и повреждают сосуды почек , а также вызывают их тромбоз,**
- уничтожают эпителий почечных канальцев и вместе с активированными макрофагами разрушают канальцы почек.**

□ CD4+ Т-хелперы обеспечивают появление новых поколений В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазмочиты, синтезирующие антитела отторжения.

- Антитела фиксируются к эндотелию сосудов почки и вызывают антитело-опосредованное их разрушение.**

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

обусловлены появлением в организме аутоантител или аутоагрессивных иммуноцитов против нормальных антигенов собственного организма.

Проявляются аутоиммунным разрушением или блокадой специализированных клеток органов человека (в норме к компонентам собственного организма существует иммунологическая толерантность и ареактивность).

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

- Деструктивный или цитокинетический эффект аутоантител.**
- Эффект, опосредованный аутоиммунными комплексами.**
- Т-клеточные аутоиммунные реакции.**
- Комбинированные механизмы.**

ОРГАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

- 1. Аутоиммунные реакции развиваются с Ag определенного органа.**
- 2. Органы-мишени: щитовидная железа, надпочечники, желудок, поджелудочная железа.**
- 3. Развивается антителоопосредованная реакция или клеточная иммунная реакция, в органах возникает инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с последующим склерозом. Так развивается:**
 - Тиреоидит Хашимото,**
 - Болезнь Аддисона,**
 - Инсулинзависимый сахарный диабет,**
 - Аутоиммунный атрофический гастрит**
 - Первичный билиарный цирроз печени**
 - Аутоиммунный хронический гепатит**

При рецепторных аутоиммунных болезнях (тиреотоксикоз Грейвса, микседема) аутоантитела не вызывают иммунноклеточной инфильтрации органов.

Тиреоидит Хашимото: диффузное увеличение щитовидной железы у женщин с постепенным развитием гипотиреоза.

Патогенез:

- 1. Т-лимфоциты распознают тиреоциты как антигены в комплексе молекул ГКГС.**
- 2. Лимфоциты инфильтрируют железу и образуют в ней лимфатические фолликулы, цитотоксические Т-лимфоциты разрушают тиреоциты.**
- 3. Плазмоциты вырабатывают аутоантитела против TSH-рецепторов и транспортеров йода в тиреоцитах, против тиреоглобулина: падает йодирование тиреоглобулина и синтез тиреоидных гормонов.**

Нарастает гипотиреоз. В крови больных – высокие титры антител к тиреоглобулину и к тиреоидным микросомам.

- При микроскопии – инфильтрация щитовидной железы лимфоцитами, образующими лимфатические фолликулы, аутоиммунное разрушение тиреоцитов и фолликулов щитовидной железы.**

ОРГАНОНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ:

- ❑ Системная красная волчанка.
- ❑ Склеродермия.
- ❑ Дерматомиозит.
- ❑ Синдром Шегрена.

1. Аутоантитела реагируют с компонентами многих тканей, часто появляются аутоантитела против ДНК и других компонентов ядра.

2. Поражается кожа, почки, суставы и мышцы.

3. Появляются иммунные комплексы, активирующие комплемент и фагоцитоз.

4. Вокруг сосудов в коже, печени, легких, почках появляются инфильтраты из лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, вызывающие склероз и гиалиноз тканей.

При системной красной волчанке аутоантитела против ядерной ДНК образуют иммунные комплексы, которые:

- ☐ откладываются в коже, вызывая ее иммунное повреждение (симптом бабочки на лице),
- ☐ вызывают иммуннокомплексный артрит и плевроперикардит,
- ☐ фиксируются в базальных мембранах клубочков почек, вызывая гломерулонефрит и в БМ сосудов, вызывая иммуннокомплексный васкулит в коже и в селезенке

Ревматоидный артрит: аутоантитела против IgG (ревматоидный фактор) образуют иммунные комплексы с IgG, которые стимулируют секрецию Т-хелперами цитокинов, привлекающих в синовиальную оболочку и в полость суставов иммунocyты.

- Активированные макрофаги разрушают поверхность, хрящ и кость сустава (возникают эрозии), цитокины активируют пролиферацию синовиоцитов и продукцию фибробластами коллагеновых волокон (возникает паннус, приводящий к деформации и облитерации полости сустава).
- В финале развивается анкилоз (неподвижность сустава).

Аутоиммунная гемолитическая анемия:

обусловлена появлением и фиксацией аутоантител на эритроцитах, с последующим их комплемент-опосредованным лизисом или фагоцитозом

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура:

- тромбоцитопения обусловлена появлением аутоантител к тромбоцитам, их опсонизацией и фагоцитозом макрофагами в селезенке .

Идиопатическая лейкопения - обусловлена аутоантитело-опосредованным разрушением лейкоцитов.

При синдроме Гудпасчера:

– появляются IgG-аутоантитела к гликопротеинам базальных мембран капилляров почек и легких, которые связываются с базальной мембраной капилляров, активируют комплемент, привлекают нейтрофилы, выбрасывающие протеазы, которые вызывают некроз капилляров.

Развивается гломерулонефрит, в дальнейшем клубочки склерозируются. Таким же образом аутоантитела вызывают повреждение капилляров и кровоизлияния в легких.