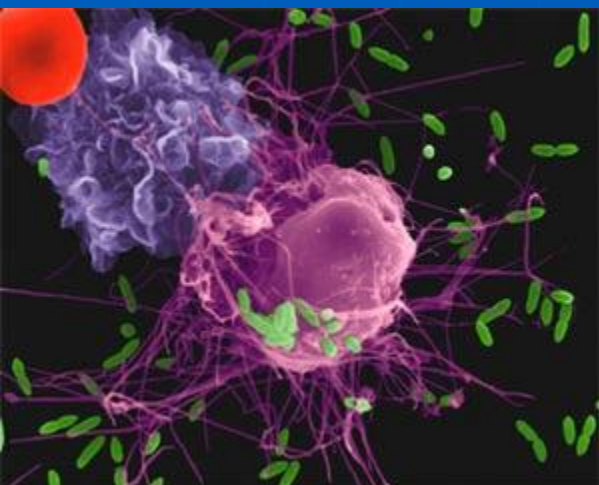




ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

*Кафедра патологической
анатомии*



ЛЕКЦИЯ

Иммунопатологические процессы.

Основные типы патологических состояний иммунной системы

- 1) **реакции гиперчувствительности**, которые представляют собой иммунологическое повреждение тканей;
- 2) **аутоиммунные болезни**, являющиеся иммунными реакциями, направленными против собственного организма;
- 3) **синдромы иммунного дефицита**, возникающие вследствие врожденного или приобретенного дефекта нормального иммунного ответа;
- 4) **амилоидоз.**

Иммунное повреждение тканей (реакции гиперчувствительности)

- Контакт организма с антигеном -> развитие не только защитного иммунного ответа, но и реакций, повреждающих ткани.
- Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием:
 - а) антигена с антителом,
 - б) клеточными иммунными механизмами.
- Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны с:
 - а) экзогенными антигенами,
 - б) эндогенными антигенами.

Типы реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу)

- **Реакция гиперчувствительности I-го типа**
(анафилактический тип);
- **Реакция гиперчувствительности II-го типа**
(антитело-опосредованный тип);
- **Реакция гиперчувствительности III-го типа**
(иммунокомплексный тип);
- **Реакция гиперчувствительности IV-го типа**
(клеточно-опосредованный тип).

Основные компоненты реакции гиперчувствительности I типа:

1. аллерген (антиген),
2. реагины (антитела класса IgE),
3. тучные клетки и базофилы.

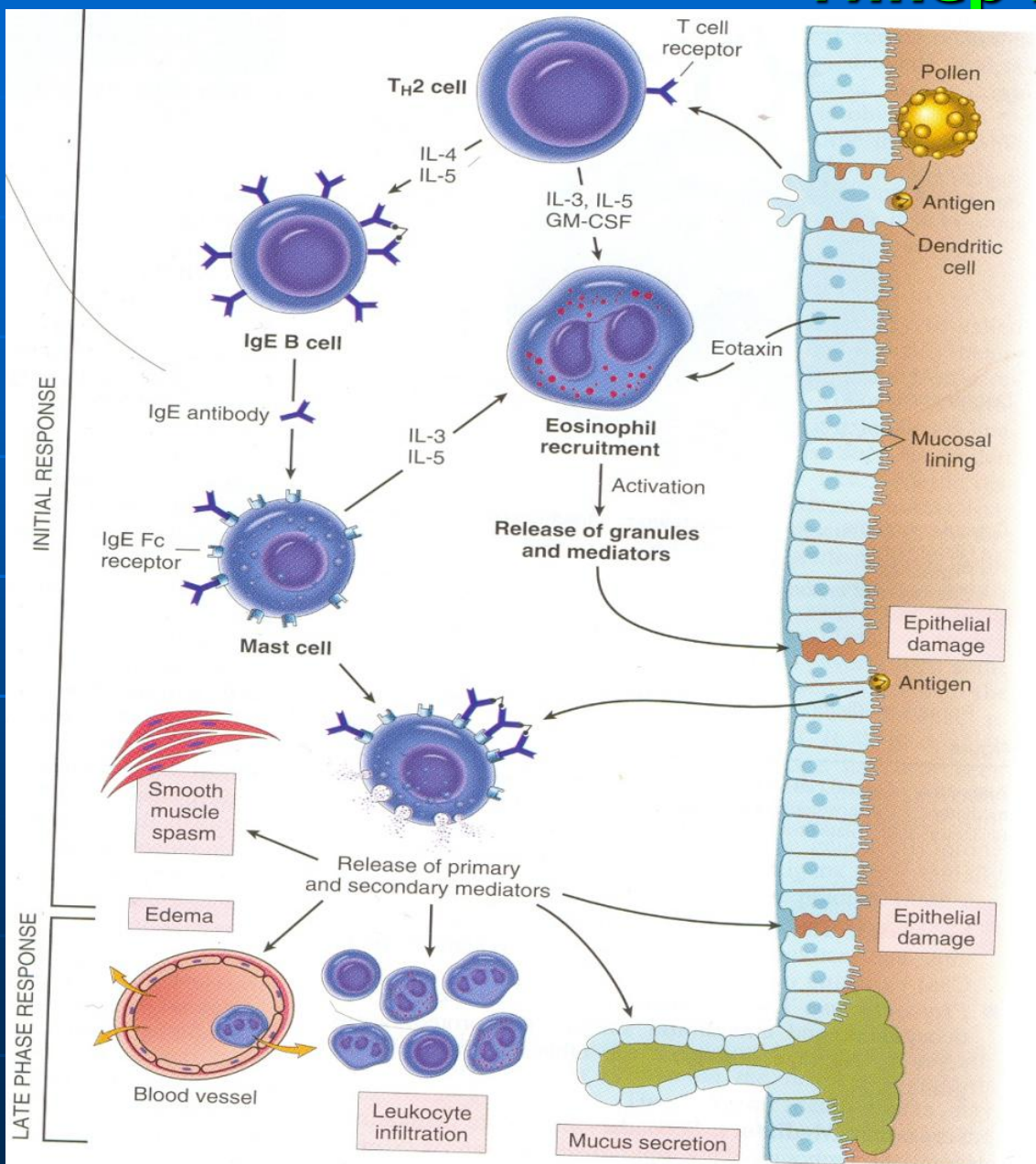
Реакция гиперчувствительности I-го типа

- Обеспечивается IgE - антителами, образованными в ответ на аллерген,

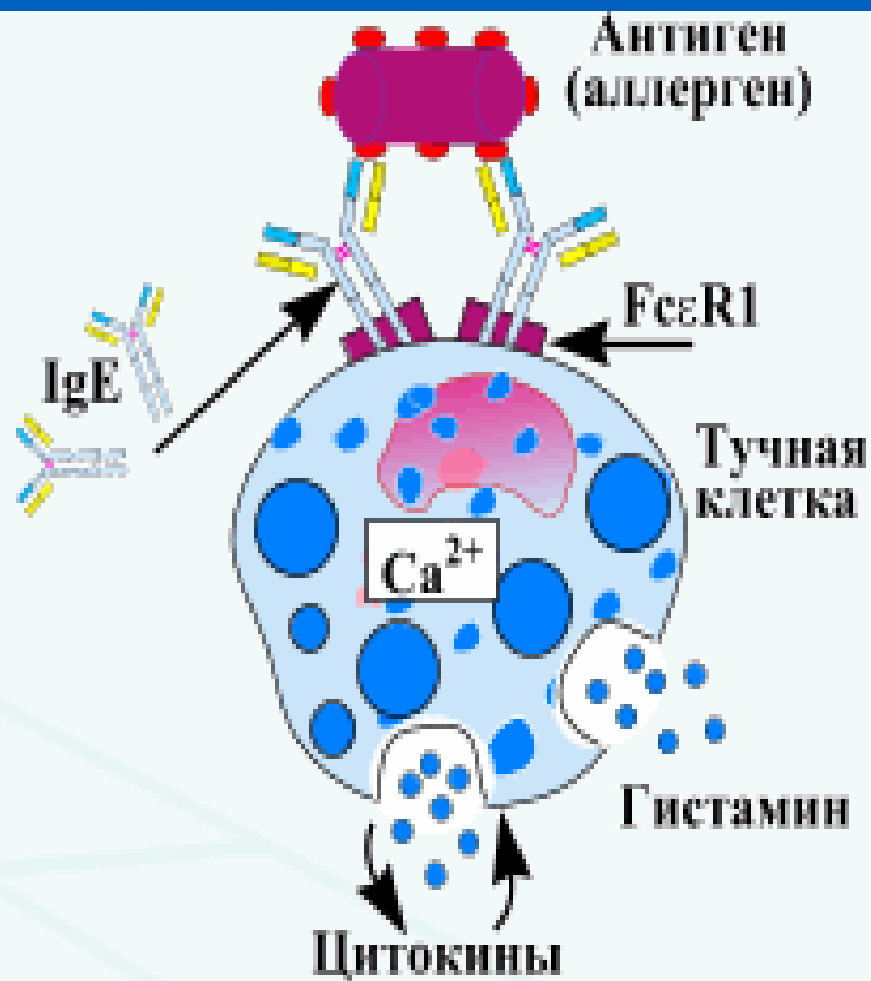
Этапы реакции:

- 1) **Первичный контакт с антигеном** (аллергеном) => презентация Т-лимфоцитам => воздействие на В-лимфоциты => образование IgE, IgE => тучные клетки и базофилы, обладающие высокочувствительными Fc-рецепторами => фиксация IgE на поверхности клеток;
- 2) **Повторный контакт с антигеном** => антиген «сшивает» антитела на поверхности сенсibilизированных тучных клеток и базофилов => выброс медиаторов.

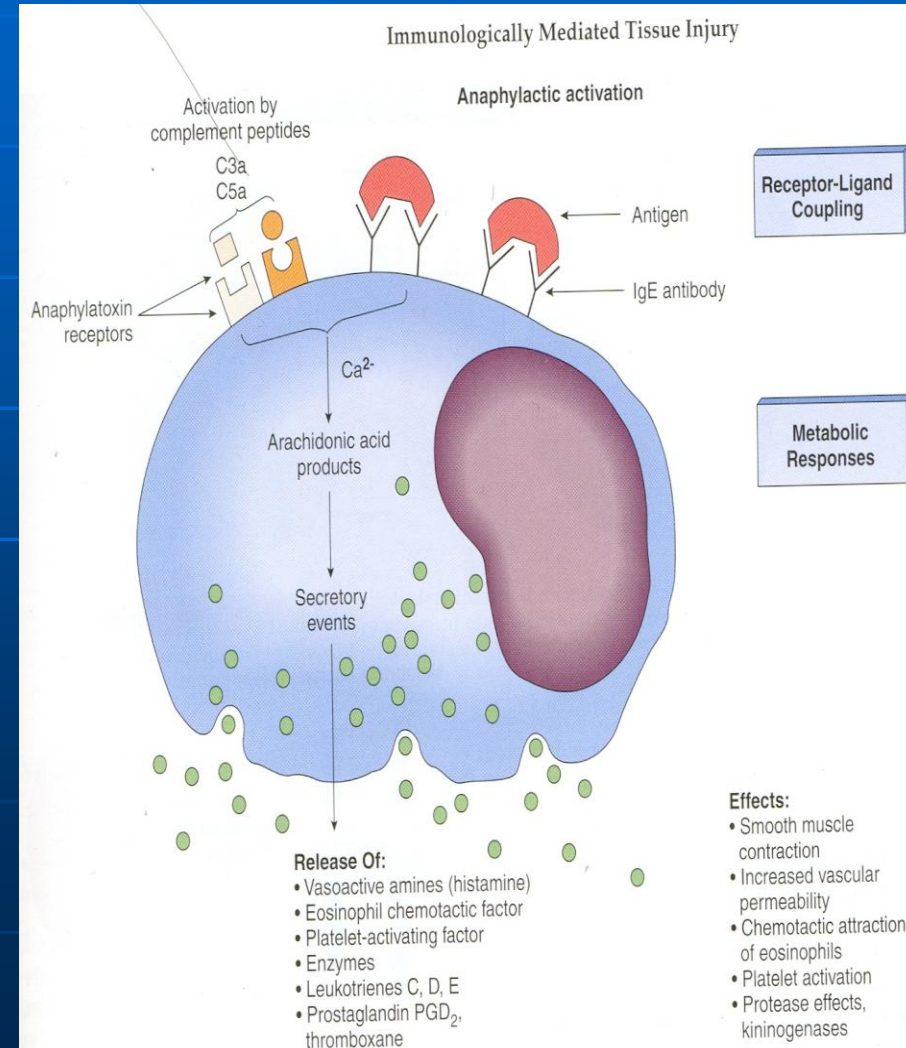
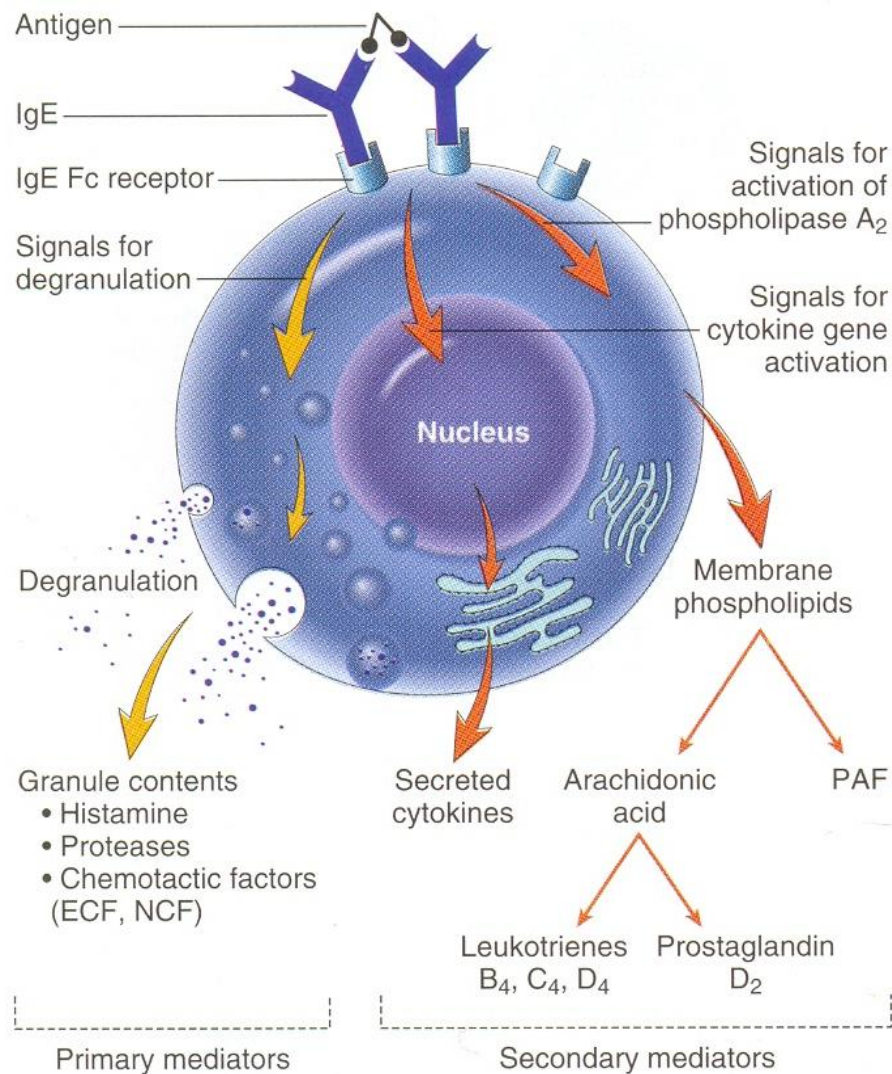
Реакция гиперчувствительности I-го типа



Реакция гиперчувствительности I-го типа



Реакция гиперчувствительности I типа: активация тучных клеток и выделение медиаторов воспаления



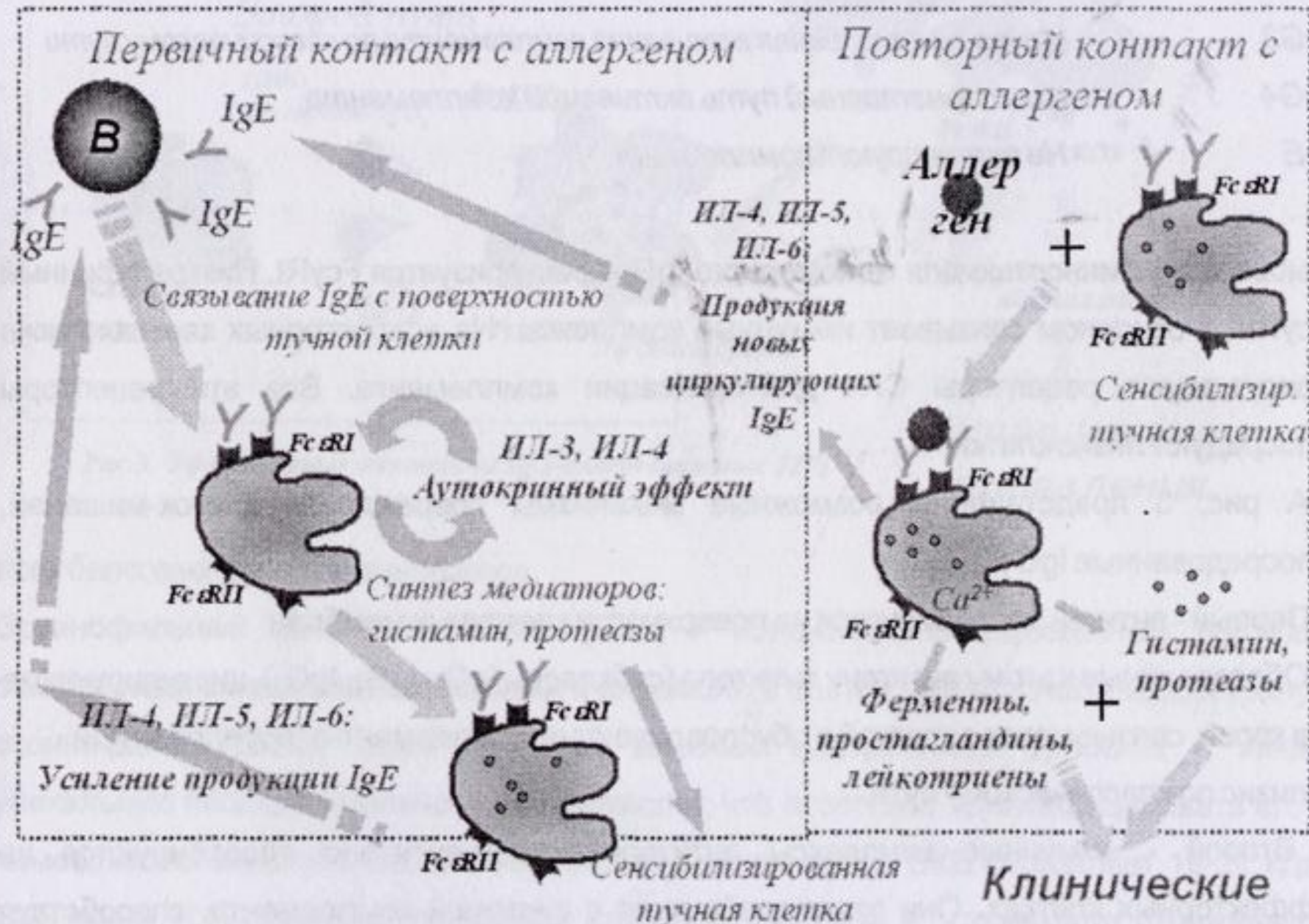


Рис.2. Эффекторные механизмы гиперчувствительности I типа

Реакция гиперчувствительности I-го типа (анафилактический тип)

Системная реакция

- возникает в ответ на внутривенное введение антигена, к которому организм хозяина был предварительно sensibilized.
- развивается после введения гетерологичных белков, например антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых лекарств, например пенициллина.
- Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсibilизации.
- При патологическом исследовании у одних больных - отек и кровоизлияния в легких, у других — острую эмфизему легких с дилатацией правого желудочка сердца.

Местные реакции

- зависят от места проникновения антигена,
- = атопическая аллергия

Клинические проявления:

- ограниченный отек кожи (кожная аллергия, крапивница),
- выделения из носа и конъюнктивы (аллергический ринит и конъюнктивит),
- сенная лихорадка,
- бронхиальная астма,
- аллергический гастроэнтерит (пищевая аллергия).

Реакция гиперчувствительности I-го типа (анафилактический тип)

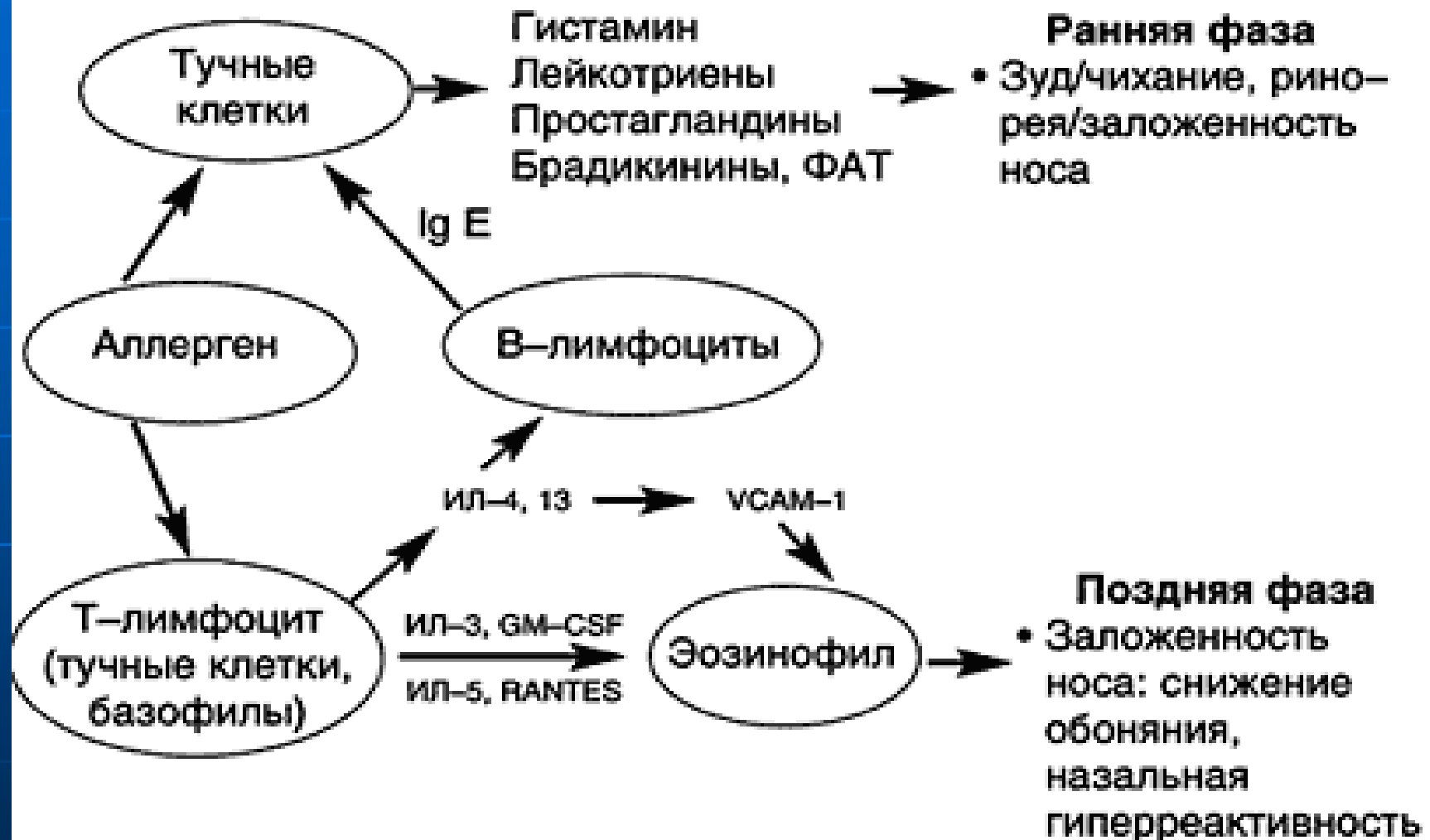
■ Ранняя фаза

- расширение сосудов и повышение их проницаемости,
- в зависимости от локализации - спазм гладкой мускулатуры или секреция желез.
- Эти признаки появляются через 5-30 мин после экспозиции аллергена.

■ Поздняя фаза

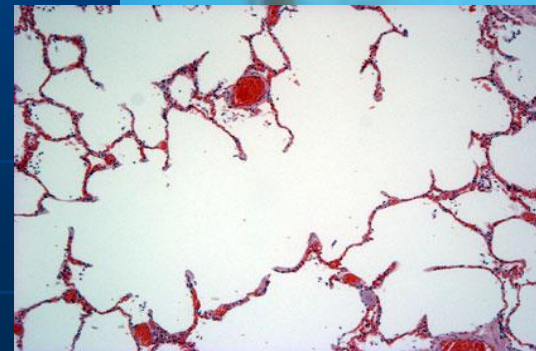
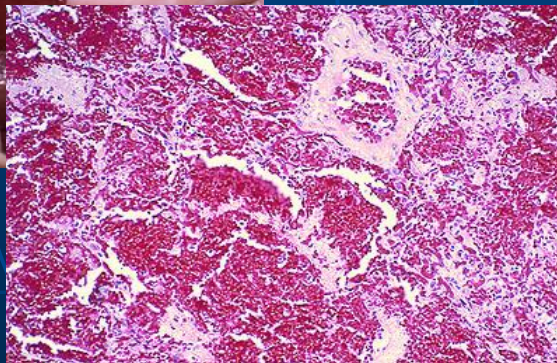
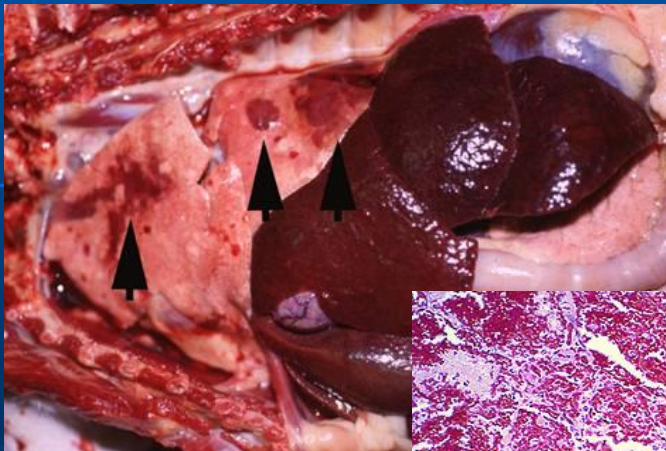
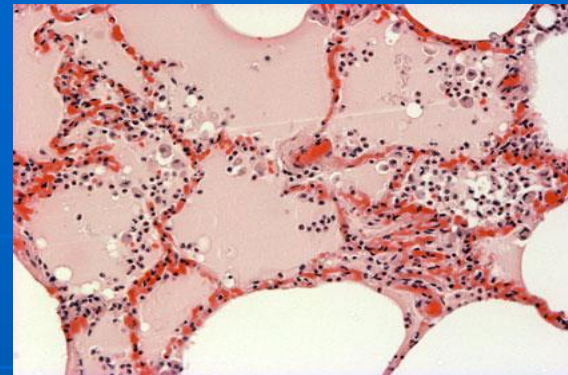
- развивается через 2—8 ч, без дополнительной экспозиции антигена и продолжается несколько дней.
- интенсивная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, деструкция ткани в виде повреждения эпителиальных клеток слизистых оболочек

Реакция гиперчувствительности I-го типа (анафилактический тип)



Условные обозначения: ИЛ – интерлейкин, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор

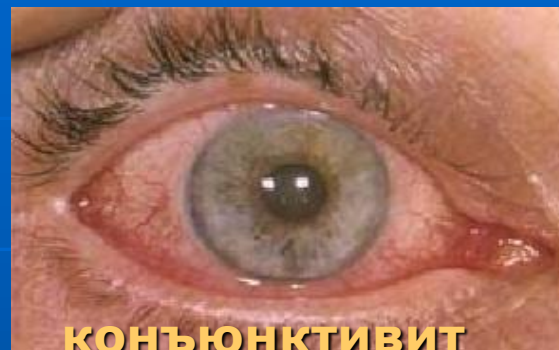
Анафилактический шок



Реакция гиперчувствительности I-го типа



Отек гортани



конъюнктивит

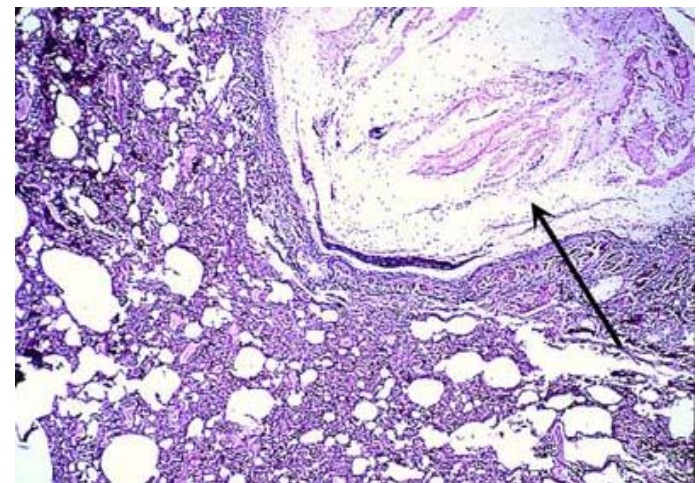
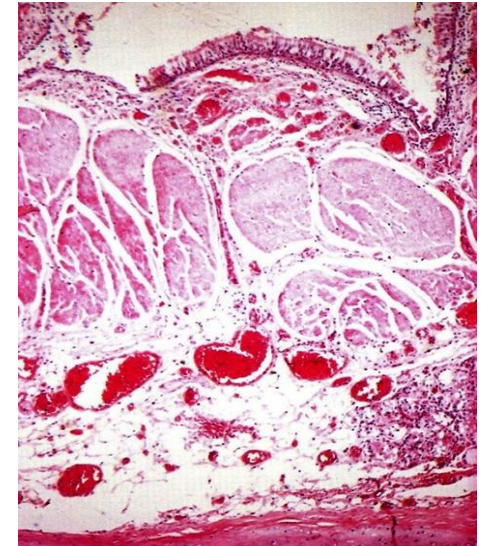
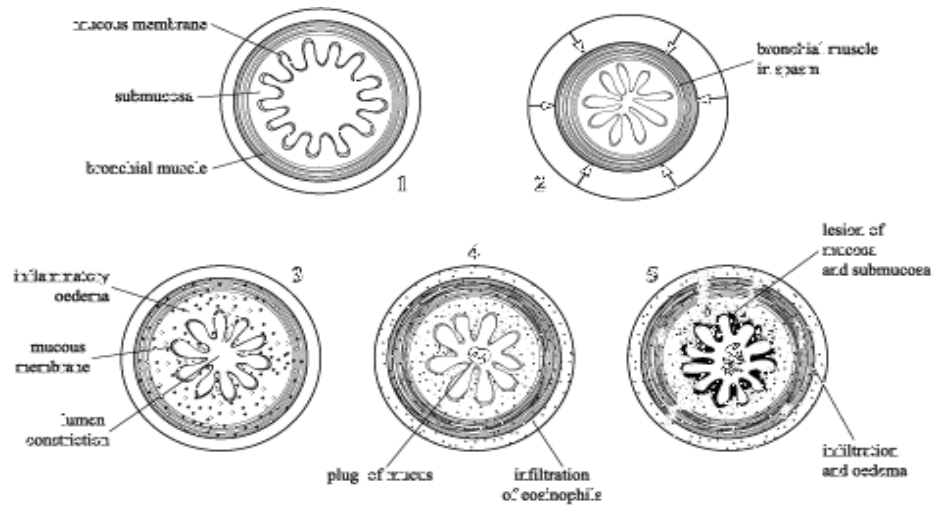


Крапивница

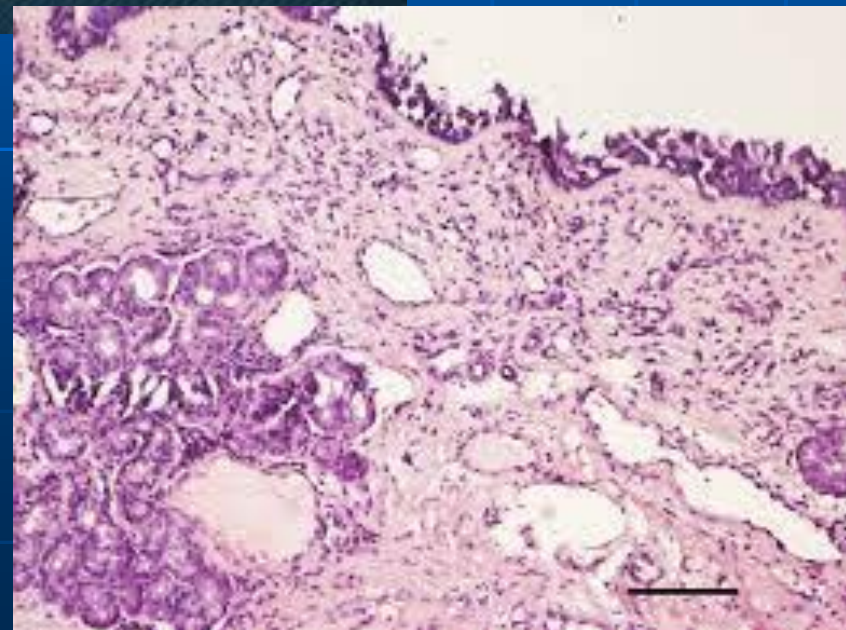


Аллерг.ринит

Бронхиальная астма



Фиброзно-отечный полип носа



Реакция гиперчувствительности II-го типа (антитело-опосредованный)

- характерно появление антител, направленных против собственных тканей, выступающих в роли антигенов.

Механизмы развития реакций гиперчувствительности II типа:

1. **Комплемент-зависимые реакции (прямой лизис; опсонизация);**
2. **Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность;**
3. **Антителоопосредованная дисфункция клеток.**

Реакция гиперчувствительности II-го типа: механизмы развития

Комплемент-зависимые реакции

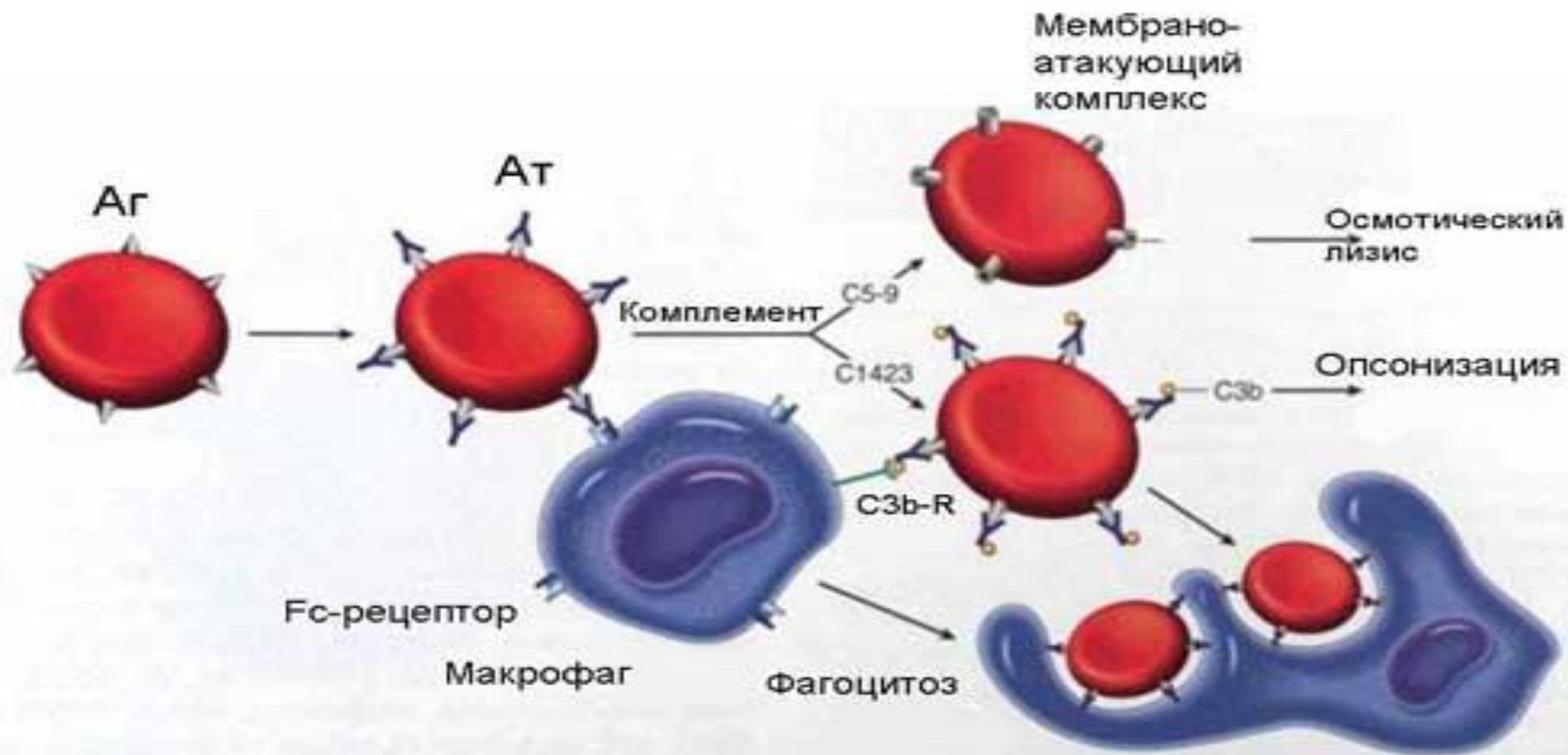
1) Прямой лизис:

- антитело (IgM или IgG) реагирует с антигеном на поверхности клетки -> активация системы комплемента -> активация мембраноатакующего комплекса (МАК) -> нарушение целостности мембраны - "продырявливание" липидного слоя.

2) Опсонизация.

- клетки фагоцитируются после фиксации антитела или C3b-компонента комплемента к поверхности клетки (опсонизация).
- в качестве мишени - чаще всего клетки крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), но антитела могут быть направлены также против внеклеточных структур, например против гломерулярной базальной мембраны.

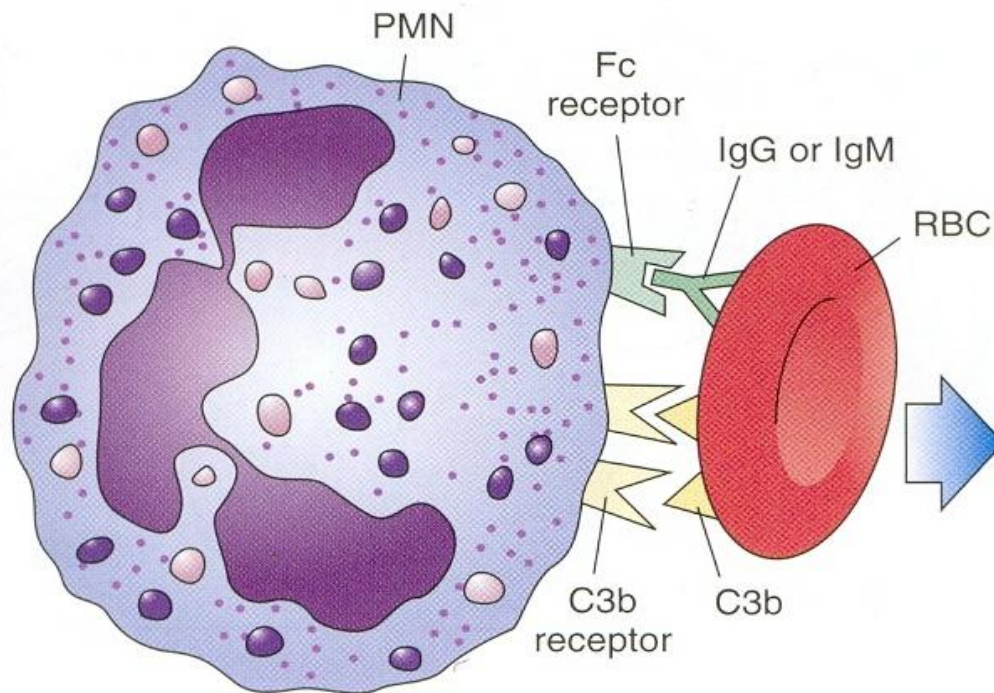
Реакция гиперчувствительности II-го типа



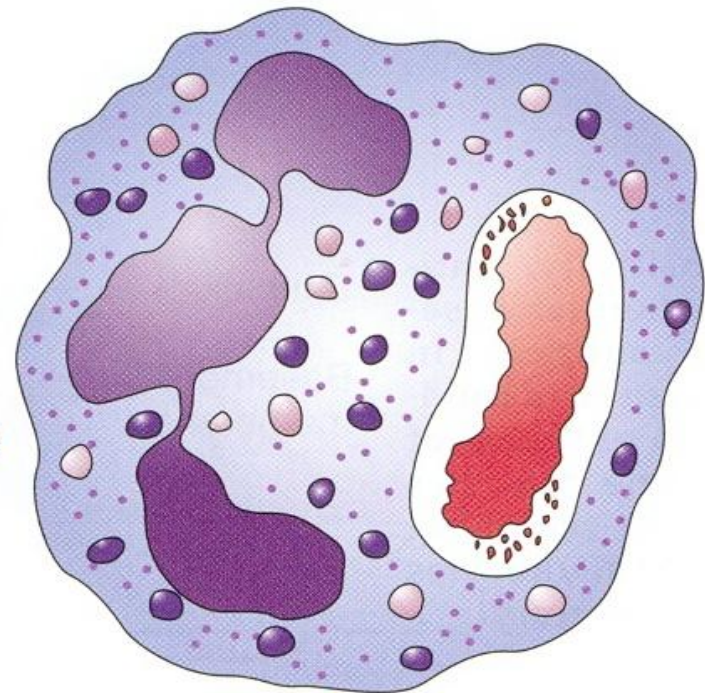
- Комплементзависимая реакция

Реакция гиперчувствительности II-го типа

Opsonization of red blood cell



Phagocytosis and intracellular destruction of red blood cells



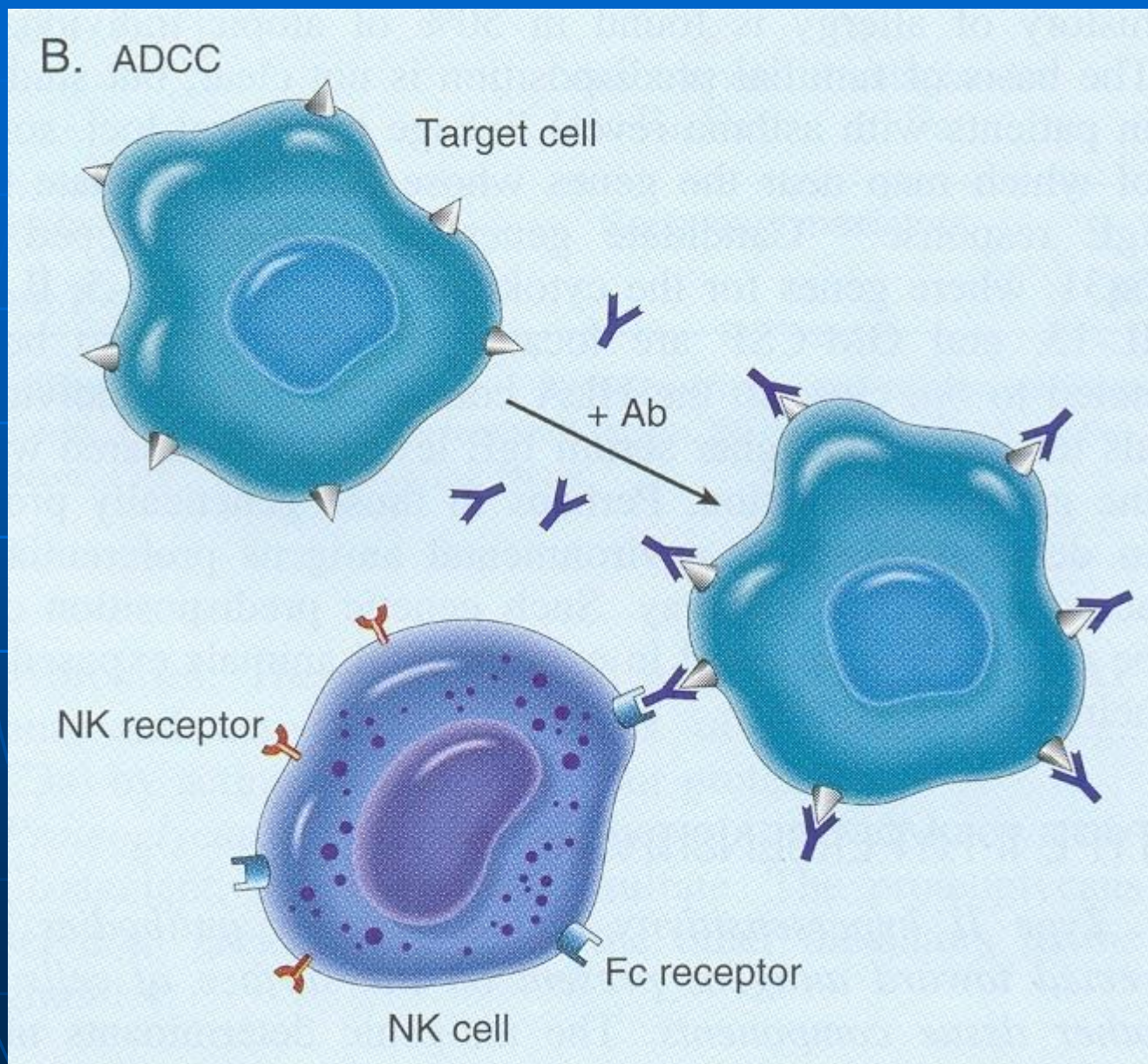
- Антителзависимая и комплементзависимая опсонизация

Реакция гиперчувствительности II-го типа

Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность

1. не сопровождается фиксацией комплемента,
2. вызывает кооперацию лейкоцитов.
3. Клетки-мишени, покрытые IgG-антителами в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, обладающими Fc-рецепторами.
4. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза.
5. В таком виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и NK-клетки.

Реакция гиперчувствительности II-го типа

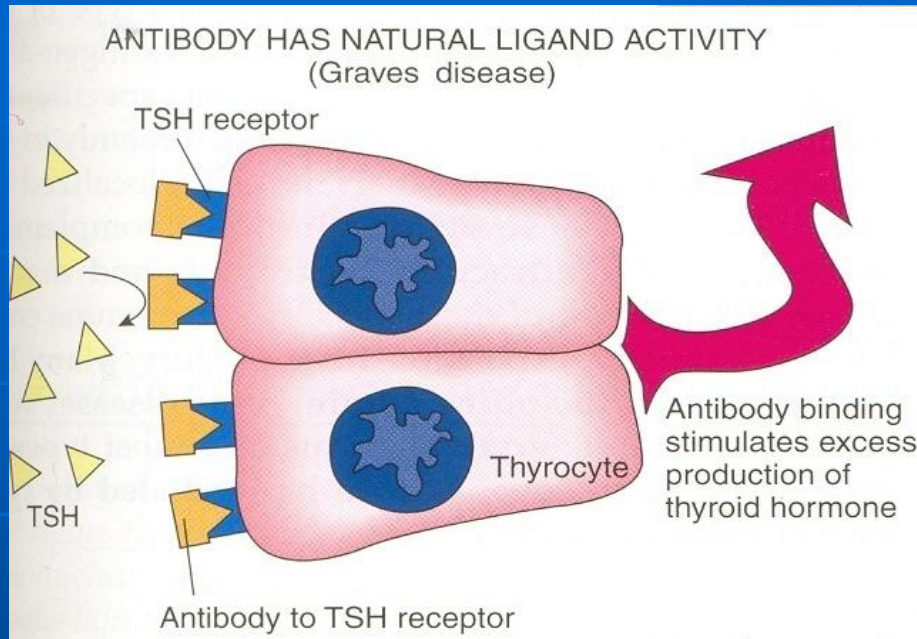


Реакция гиперчувствительности II-го типа

Антителоопосредованная дисфункция клеток

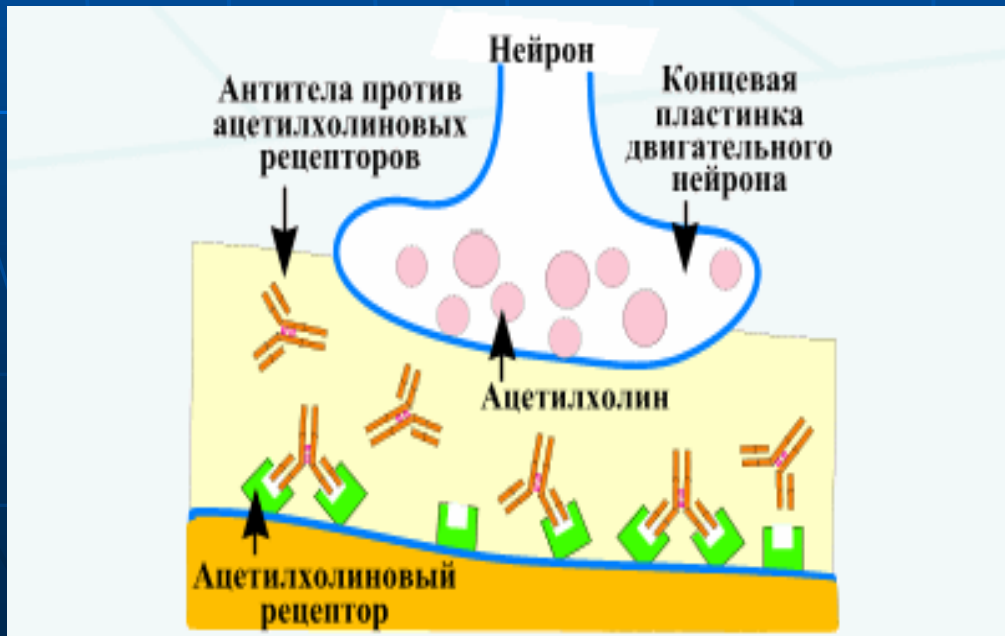
- В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления.
- Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных мышц, повреждая нервно-мышечную передачу и вызывая таким образом мышечную слабость.

Реакция гиперчувствительности II-го типа



Антирецепторные антитела

- Болезнь Грейвса (гипертиреоз, диффузный токсический зоб)

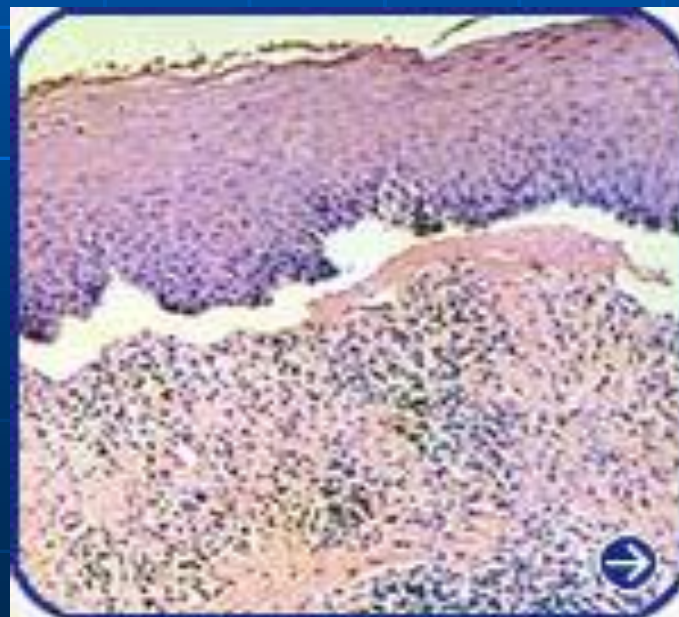


- (миастения).

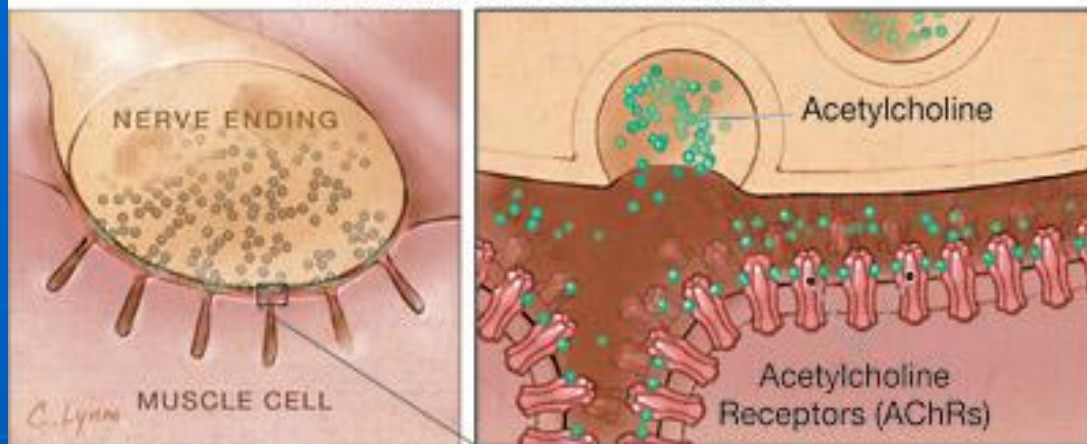
Реакция гиперчувствительности II-го типа

- **Примеры:** некоторые аутоиммунные болезни (аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, злокачественная миастения, аутоиммунный гипертиреозидизм), обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей.
- **Аутоиммунная гемолитическая анемия** - антитела против Rh-антигена эритроцитов; эритроциты разрушаются в результате активации комплемента и фагоцитоза.
- **Вульгарная пузырчатка** (в виде пузырей на коже и слизистой оболочке) - аутоантитела против молекулы межклеточной адгезии.
- **Злокачественная миастения** (выраженная слабость) - антитела (аутоантитела) против рецепторов ацетилхолина на клетках мышц.
- Антитела блокируют связывание ацетилхолина рецепторами, что ведет к мышечной слабости.
- **Аутоиммунный гипертиреозидизм (болезнь Грейвса)** - антитела к рецепторам для ТТГ (тиреотропного гормона), имитируя действие ТТГ, стимулируют функцию щитовидной железы.

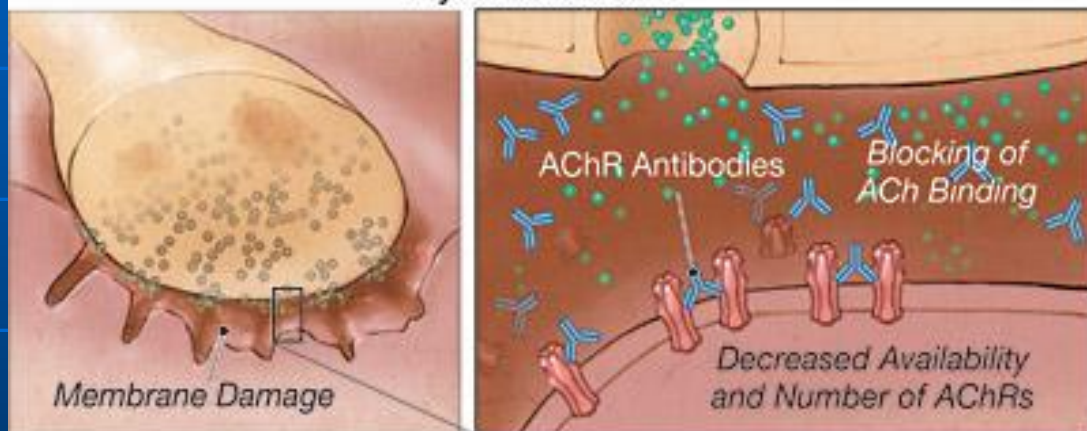
Вульгарная пузырчатка



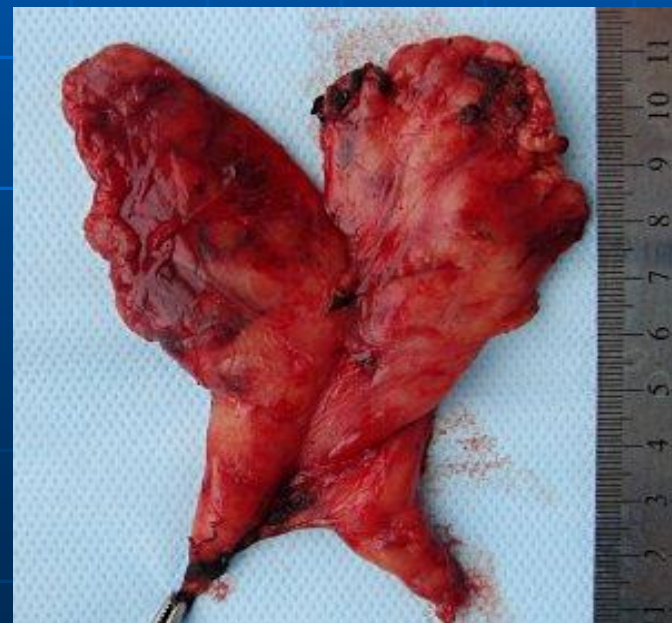
Normal Neuromuscular Junction



Myasthenia Gravis



Миастения

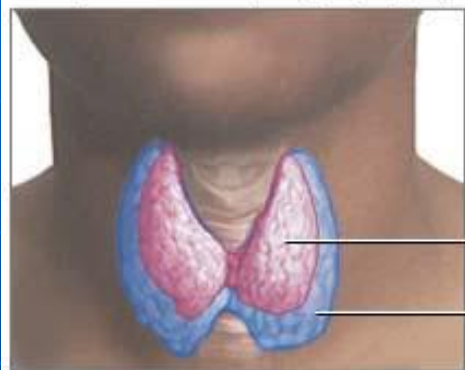


ТИМОМА

Реакция гиперчувствительности II-го типа



Exophthalmos (bulging eyes)

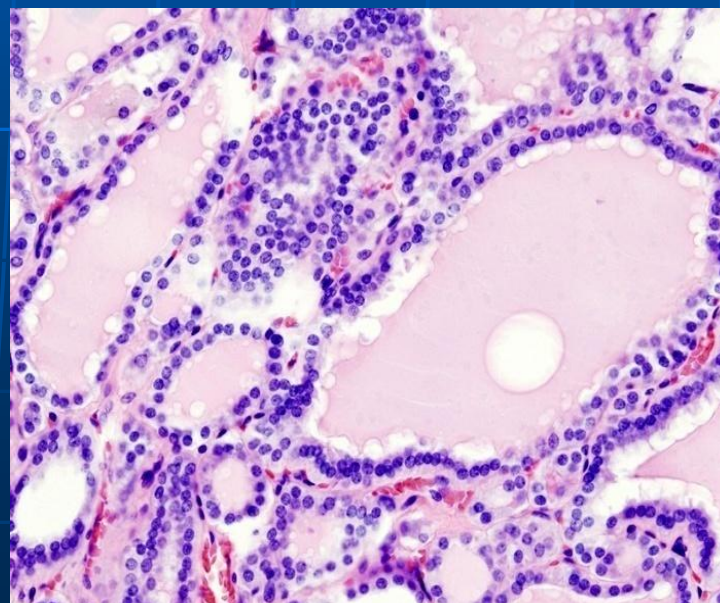


Diffuse goiter

Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety

Normal thyroid

Enlarged thyroid



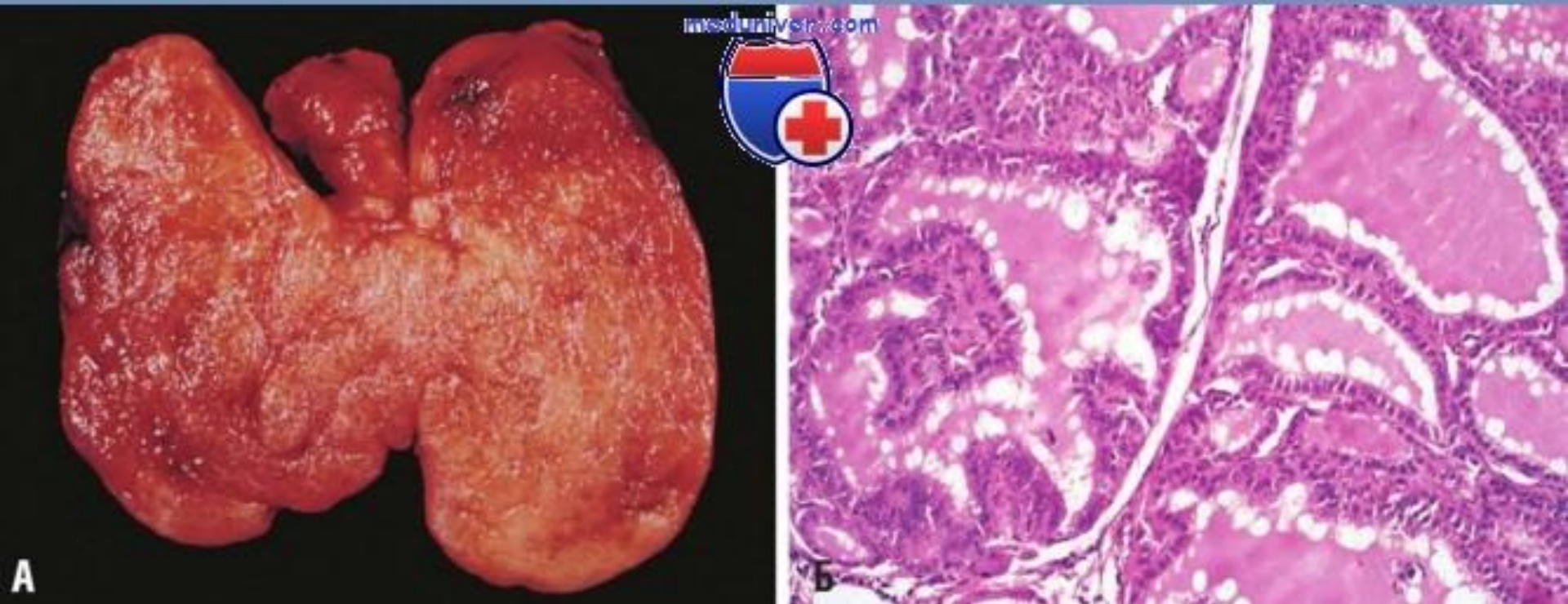
Болезнь Грейвса

- Болезнь Грейвса характеризуется нарушением толерантности к тиреоидным аутоантигенам, прежде всего к рецептору TSH. В результате вырабатываются следующие аутоантитела: - тиреоидстимулирующий иммуноглобулин.
 - Эти антитела класса G связываются с рецептором TSH и имитируют его эффекты, стимулируя аденилатциклазу и увеличивая синтез и выделение тиреоидных гормонов. Практически все пациенты с болезнью Грейвса имеют значимо повышенный титр этих аутоантител. Тиреоидстимулирующий Ig относительно специфичен для болезни Грейвса, в отличие от антител к тиреоглобулину и тиреоидпероксидазе;
 - - иммуноглобулин, стимулирующий рост щитовидной железы. Этот Ig, также действующий на рецептор TSH, стимулирует рост щитовидной железы и влияет на пролиферацию фолликулярного эпителия щитовидной железы;
 - - ингибирующие TSH-связывающие иммуноглобулины. Эти антитела, направленные против рецептора TSH, препятствуют нормальному связыванию TSH с рецептором в эпителиальных клетках щитовидной железы. Некоторые формы ингибирующих TSH-связывающих Ig имитируют эффекты TSH, что стимулирует активность эпителиальных клеток щитовидной железы, тогда как другие формы ингибирующих TSH-связывающих Ig могут действительно подавлять функцию тиреоцитов. Нередко в сыворотке крови у одного и того же пациента обнаруживаются и стимулирующие, и ингибирующие Ig, что объясняет эпизоды гипотиреоза у некоторых пациентов с болезнью Грейвса.
- https://dommedika.com/phisiology/bolezn_greivsa.html Dommedika

Симптомы гипертиреоза

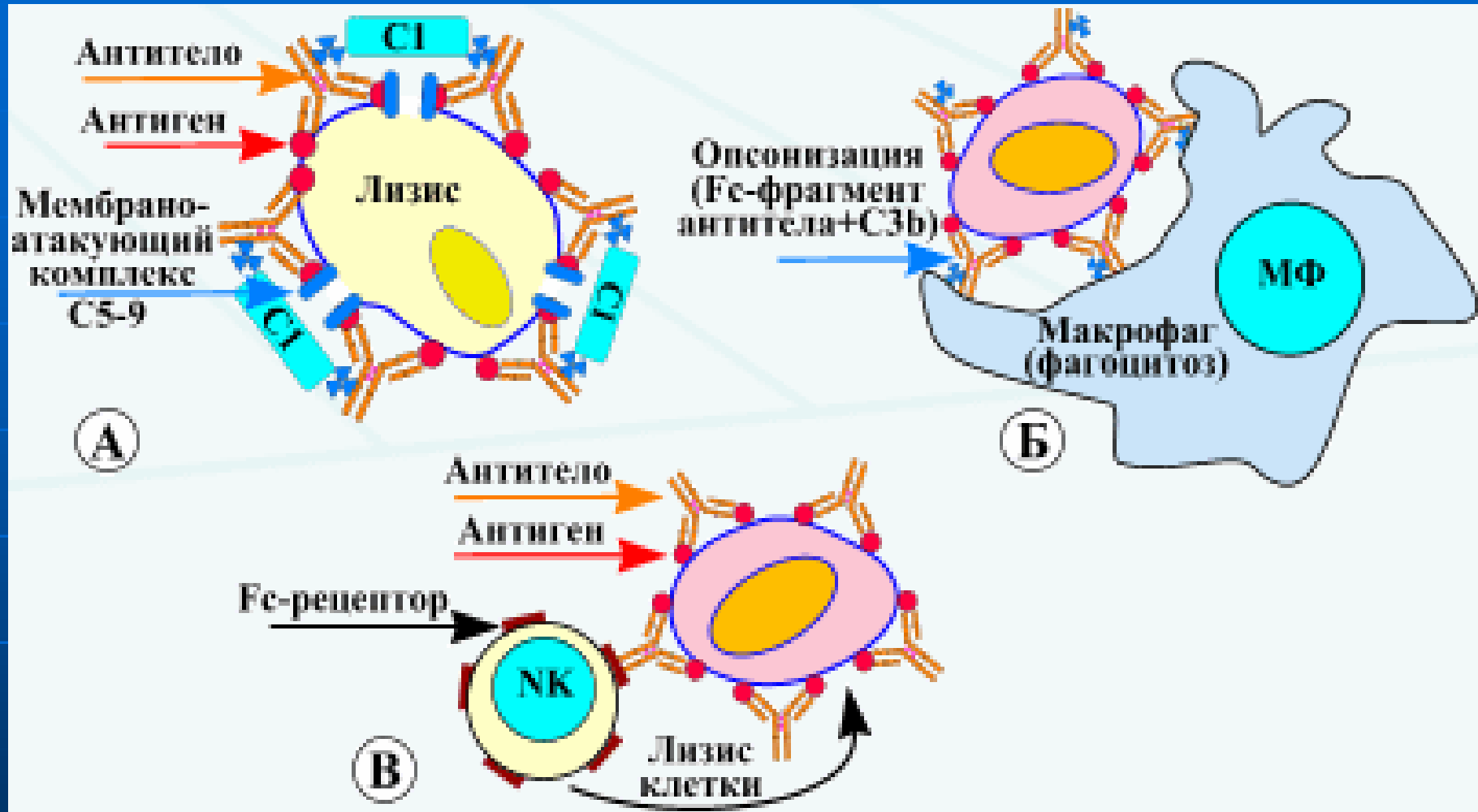


Болезнь Грейвса



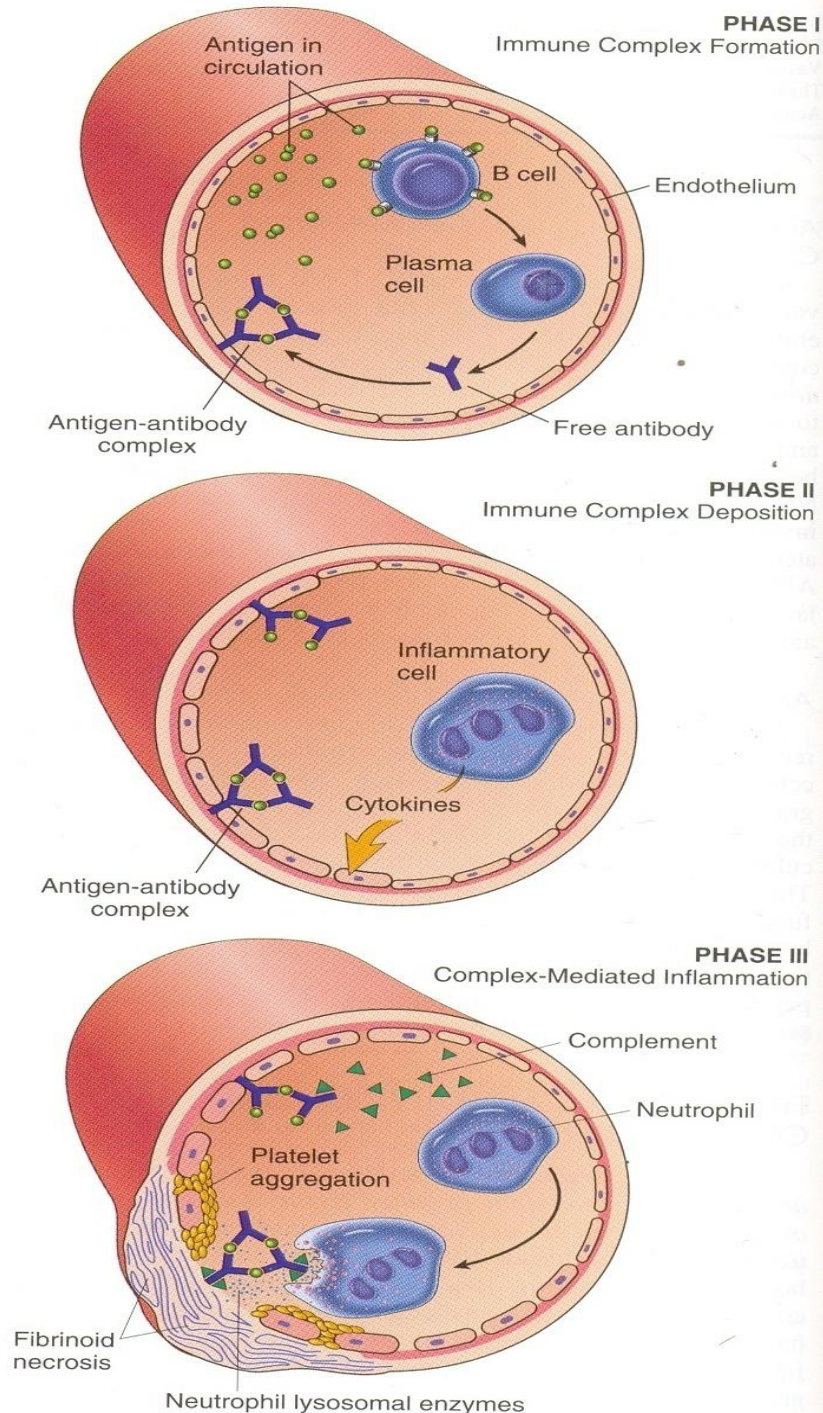
- (А) Диффузное симметричное увеличение щитовидной железы, красная мясистая паренхима.
- (Б) Диффузная гипертрофия и гиперплазия ткани щитовидной железы. Фолликулы выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Скопления тесно прилегающих друг к другу крупных эпителиальных клеток выступают в просвет фолликулов. Эти клетки активно резорбируют коллоид в центре фолликула, что приводит к фестончатости на периферии
- https://dommedika.com/phisiology/bolezn_greivsa.html

Реакция гиперчувствительности II-го типа



- комплемент-зависимый цитолиз (А);
- Фагоцитоз (Б);
- антителозависимая клеточная цитотоксичность (В).

Реакция гиперчувствительности III-го типа



- Развитие реакций гиперчувствительности III типа связано с комплексами антиген—антитело, образующимися в результате связывания антигена с антителом в кровеносном русле (циркулирующие иммунные комплексы) или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*).

- Циркулирующие иммунные комплексы -> повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках).

Реакция гиперчувствительности III-го типа

(иммунокомплексный тип)

Типы иммунокомплексных повреждений:

1. возникающие при поступлении в организм экзогенного антигена (чужеродный белок, бактерия, вирус),
2. Возникающие при образовании антител против собственных антигенов.

Заболевания, обусловленные иммунными комплексами:

1. **Генерализованные**, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах – сывороточная болезнь,
2. **Связанными с отдельными органами**, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи (местная реакция Артюса).

Реакция гиперчувствительности III-го типа

(иммуннокомплексный тип)

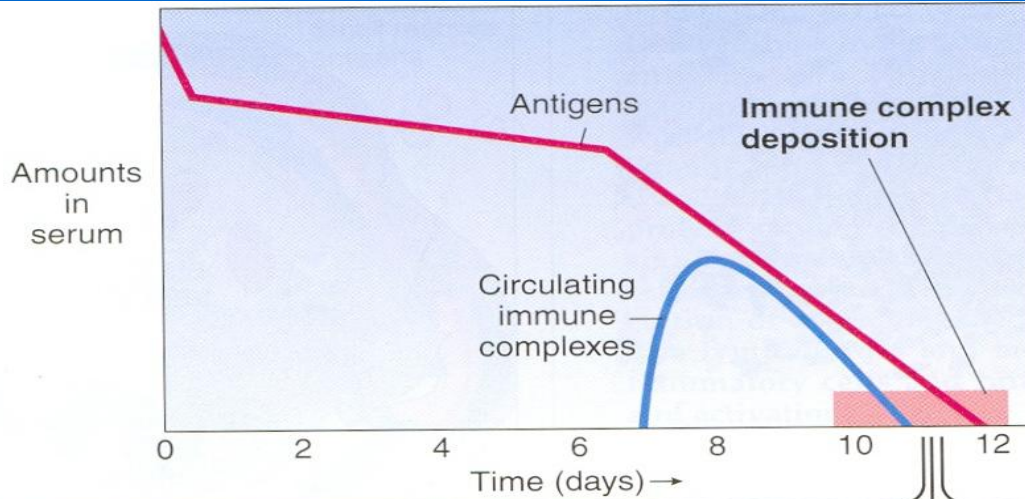
- может быть обусловлена многими микроорганизмами.
- развивается через 3-10 часов после экспозиции антигена, как в реакции Артюса.
- Реакция обусловлена растворимыми иммунными комплексами с участием IgG, реже - IgM.
- **Антиген** может быть **экзогенный** (хронические бактериальные, вирусные, грибковые или протозойные инфекции), или **эндогенный**.
- Антиген растворим и не прикреплен к вовлеченным в процесс органам.

Реакция гиперчувствительности III-го типа (иммуннокомплексный тип)

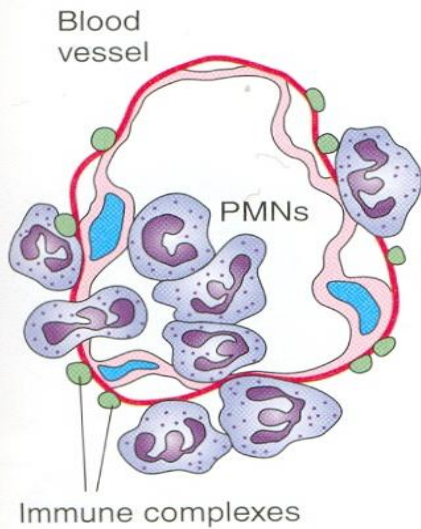
- **Первичные компоненты** - растворимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафилатоксины C4a, C3a, C5a).
- При **избытке антигенов или недостатке комплемента** иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.
- **Повреждения** обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, иммунными комплексами, комплементом.
- Привлекаются провоспалительные цитокины, включая TNF-а и химокины.
- В поздних стадиях - макрофаги.



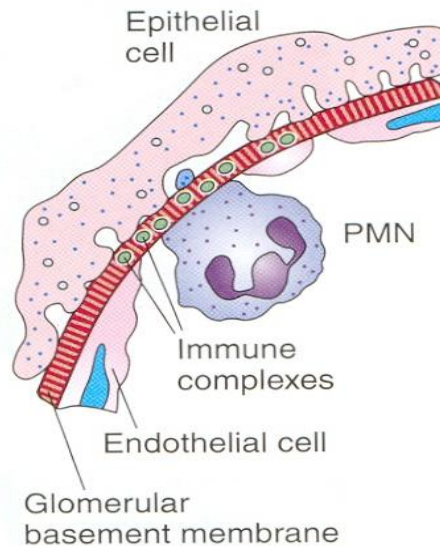
Реакция гиперчувствительности III-го типа



VASCULITIS

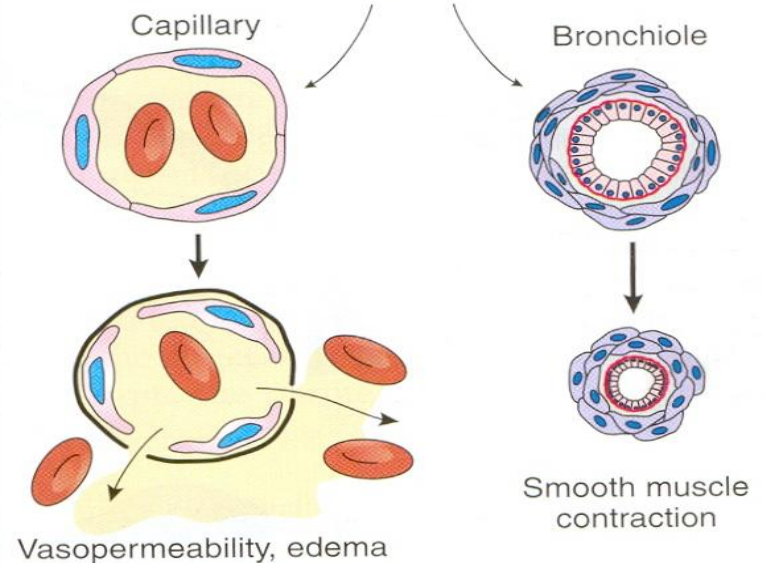


GLOMERULONEPHRITIS



COMPLEMENT ACTIVATION

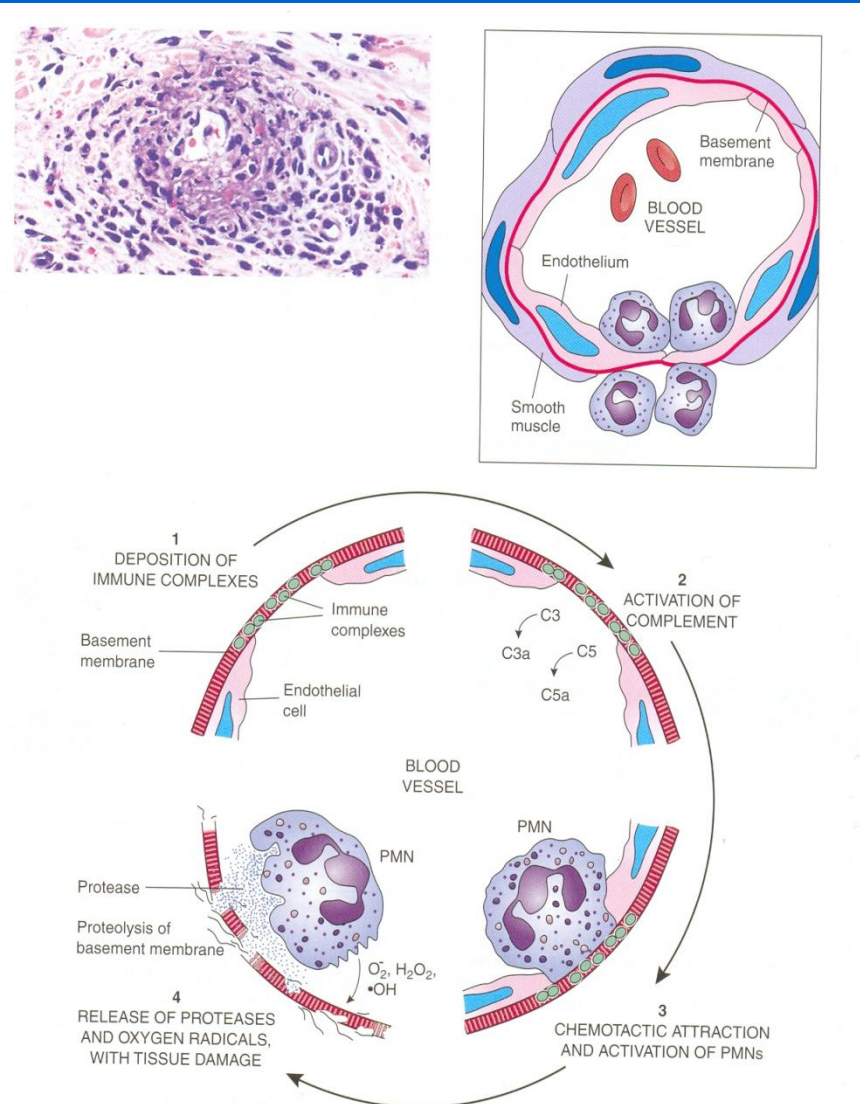
Anaphylatoxins C3a, C5a



Реакция гиперчувствительности III-го типа

Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса)

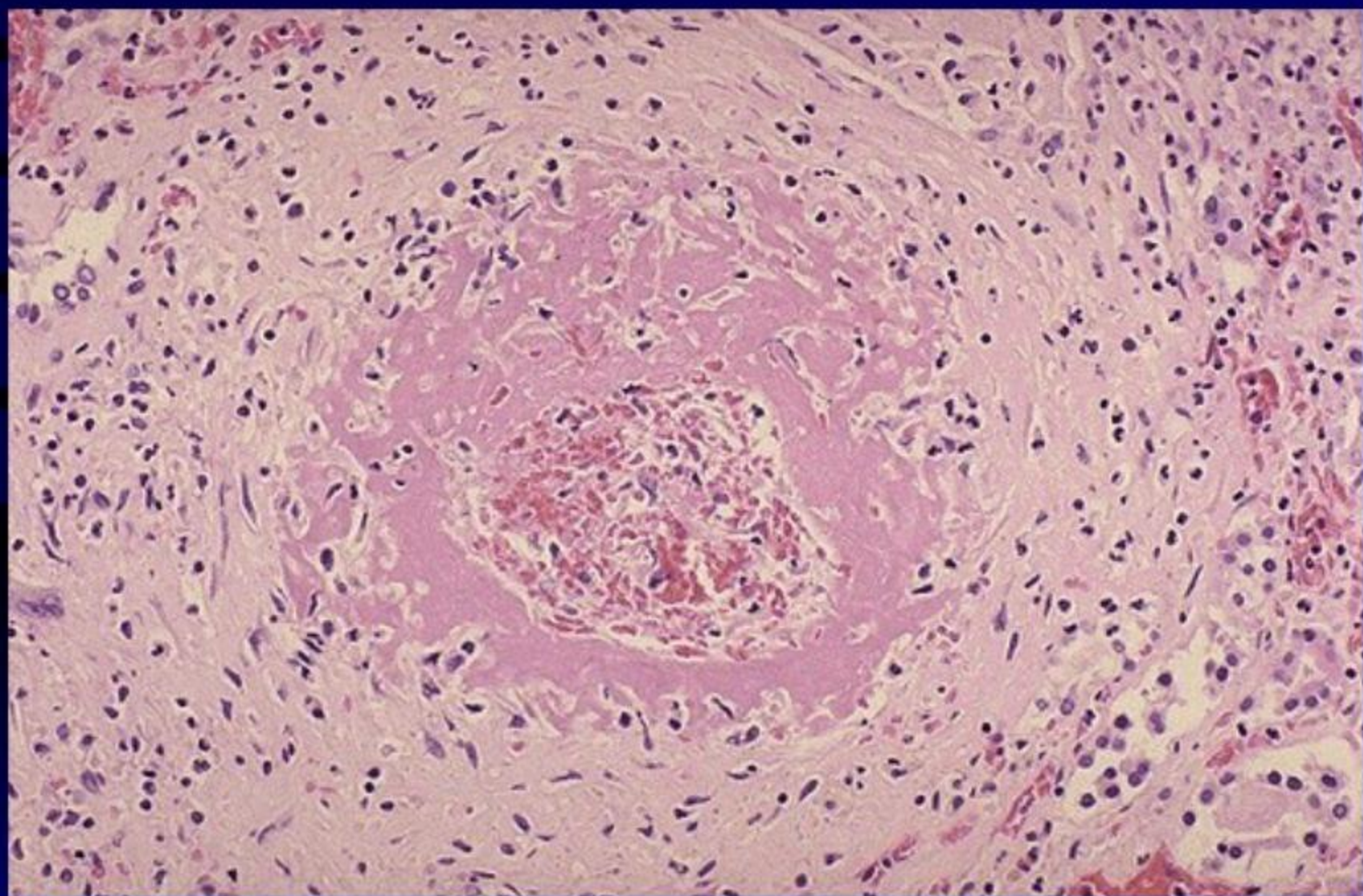
- выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита.
- в эксперименте - путем внутрикожного введения антигена иммунному животному, которое уже имеет циркулирующие антитела против антигена.
- Из-за избытка антител при попадании антигена в стенку сосудов образуются крупные иммунные комплексы, которые вызывают воспалительную реакцию.



Реакция гиперчувствительности III-го типа

Реакция Артюса

- развивается в течение нескольких часов и
- достигает пика через 4—10 ч после инъекции - появляется зона видимого отека с кровоизлияниями.
- При **иммунофлюоресцентной микроскопии** - выявление комплемента, иммуноглобулинов и фибриногена, осажденных в стенках сосудов.
- При **светооптическом исследовании** - фибриноидный некроз сосудов ->
- Разрыв сосудов -> местные кровоизлияния,
- но чаще всего -> тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.



Реакция гиперчувствительности III-го типа

Системная иммунокомплексная болезнь

- Одна из ее разновидностей - *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших доз чужеродной сыворотки крови, используемой для пассивной иммунизации.

Патогенез системной иммунокомплексной болезни (фазы):

1. образование в крови комплексов антиген—антитело;
2. осаждение иммунных комплексов в различных тканях;
3. воспалительная реакция.

Реакция гиперчувствительности III-го типа

Патогенез системной иммунокомплексной болезни:

Первая фаза:

1. попадание антигена в кровь,
2. продукция антител,
3. формирование комплексов антиген-антитело;

Реакция гиперчувствительности III-го типа

Патогенез системной иммунокомплексной болезни:

Вторая фаза:

- увеличение проницаемости сосудистого русла -> выход комплексов из системы кровообращения -> оседание в тканях -> инициация острой воспалительной реакции.
 - на осаждение влияют:
 1. заряд иммунных комплексов (анионный против катионного),
 2. валентность антигена,
 3. авидность (степень сродства антител к антигену) антитела,
 4. аффинность (родство) антигена к компонентам различных тканей,
 5. трехмерная структура комплексов (решетка),
 6. гемодинамические факторы.
- Оседание иммунных комплексов - чаще всего в почечных клубочках, суставах, коже, сердце, серозных оболочках и мелких кровеносных сосудах.

Реакция гиперчувствительности III-го типа

Патогенез системной иммунокомплексной болезни:

Третья фаза:

1. активация системы комплемента с образованием ее биологически активных компонентов + провоспалительные эффекты.
2. Фагоцитоз комплексов антиген—антитело лейкоцитами ->
3. выброс или образование различных дополнительных провоспалительных веществ (простагландинов, сосудорасширяющих белки и хемотаксических веществ) ->
4. васкулит, гломерулонефрит, артрит и т. п.
5. + клинические проявления болезни: лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов и протеинурия.

Реакция гиперчувствительности III-го типа

Хроническая сывороточная болезнь

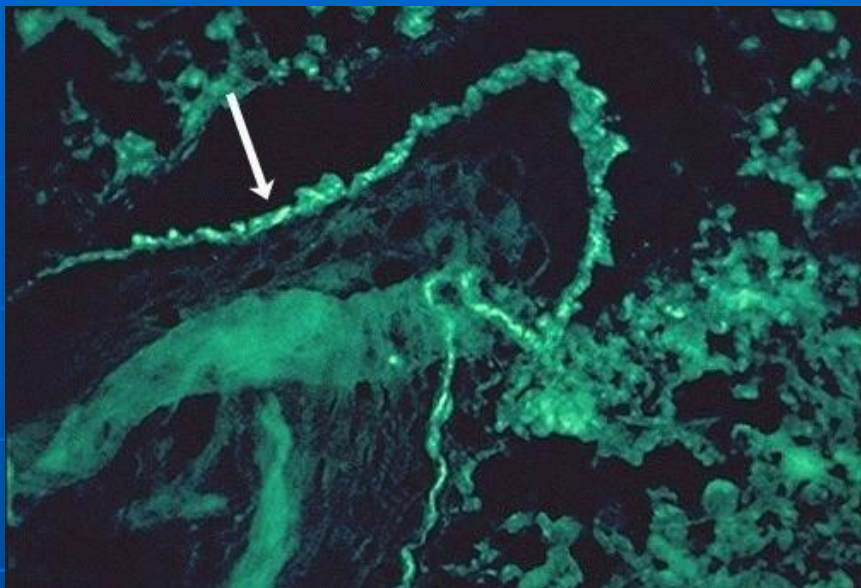
- возникает при повторном или продолжительном контакте с антигеном.
- Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни (иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле).
- Например, системная красная волчанка связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов.
- Часто, однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни, антиген остается неизвестным (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, мембранозная нефропатия и некоторых васкулиты).

Реакция гиперчувствительности III-го типа

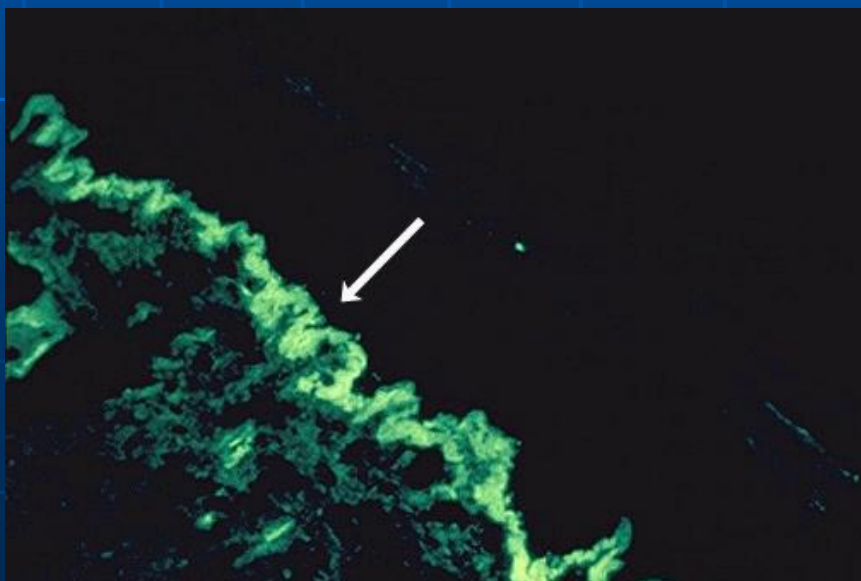
Морфологическая картина иммунокомплексного повреждения:

- *= острый некротизирующий васкулит.*
- Например, для пораженных клубочков почек характерны:
- гиперклеточность (большое количество клеток) в результате набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток,
- инфильтрация нейтрофилами и моноцитами.
- При *иммунофлюоресцентной микроскопии* - иммунные комплексы - в виде гранулярных депозитов иммуноглобулина и комплемента,
- при *электронной микроскопии* — иммунные комплексы - в виде электронно-плотных отложений (депозитов) вдоль гломерулярной базальной мембраны.

Реакция гиперчувствительности III-го типа



- Депозиты иммунных комплексов вдоль эпидермо-дермального соединения (ИФА) при системной красной волчанке



Реакция гиперчувствительности IV-го типа

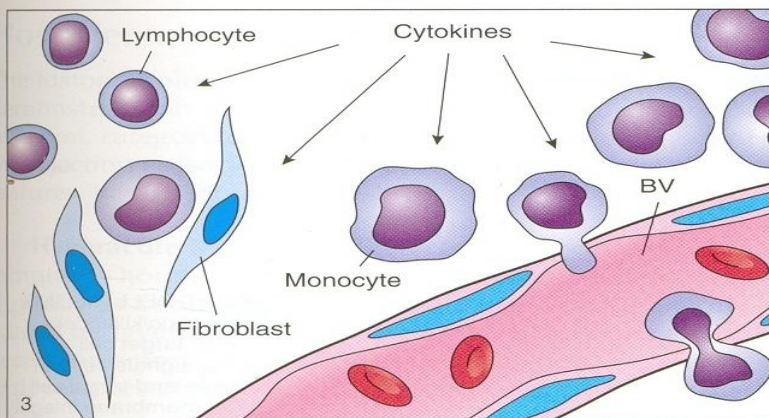
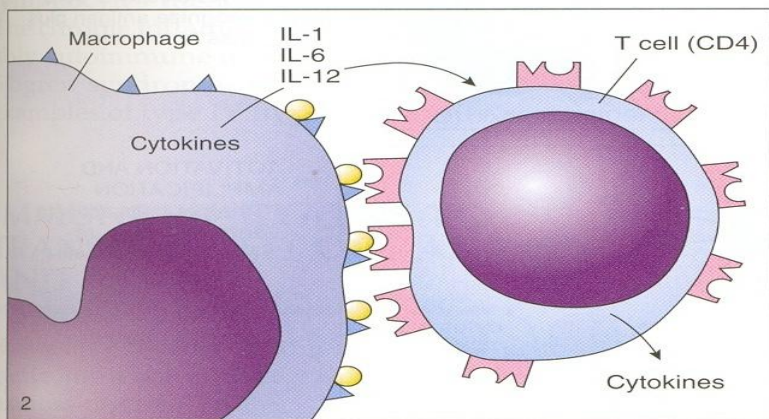
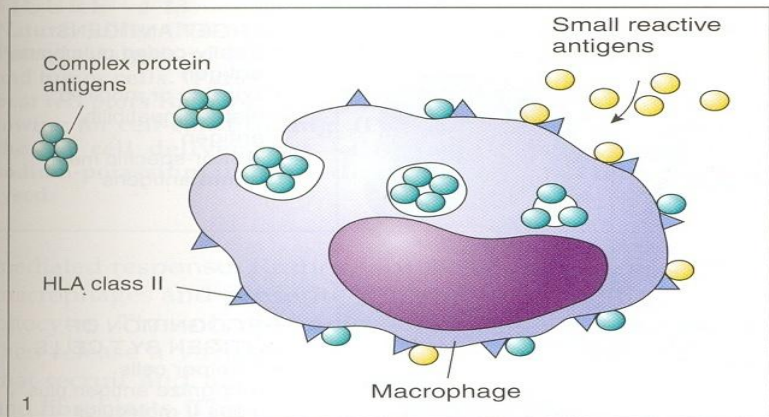
- Эти реакции вызывают специфически сенсibilизированные Т-лимфоциты.

Разновидности:

1. классические *реакции гиперчувствительности замедленного типа*, вызываемые CD4+ Т-клетками, и
 2. *прямая клеточная цитотоксичность*, опосредованную CD8+ Т-клетками.
- это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные инфекционные агенты, особенно микобактерии туберкулеза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты.
 - Другие примеры: контактная кожная чувствительность к химическим веществам и реакция отторжения.

Реакция гиперчувствительности IV-го типа

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)



- Пример - реакция на внутрикожно введенный туберкулин — компонент из стенок микобактерии туберкулеза.
- У сенсibilизированного человека через 8—12 ч - покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции - через 24—72 ч.
- У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции - некроз.

Реакция гиперчувствительности IV-го типа

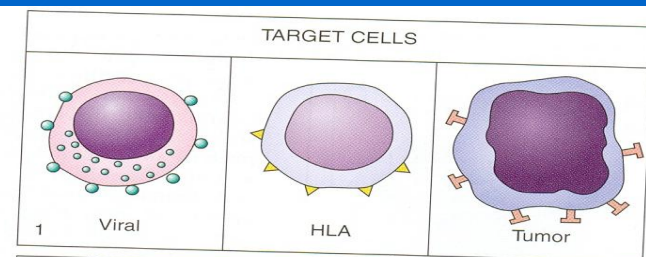
Светоптическая микроскопия

- накопление моноклеарных клеток в подкожной ткани и дерме (преимущественно вокруг мелких вен и венул) ->
- появление характерных периваскулярных манжеток.
- Увеличение сосудистой проницаемости (вследствие образования пор между эндотелиальными клетками),
- выход белков плазмы за пределы сосудистого русла -> увеличение отека дермы + оседание фибрина в интерстиции.
- В участках повреждения преобладают CD4+ Т-клетки.
- При персистенции антигена трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки, окруженные валом из лимфоцитов, —> формирование *гранулемы*.
- Такой вид воспаления характерен для IV типа гиперчувствительности и называется *гранулематозным воспалением*.

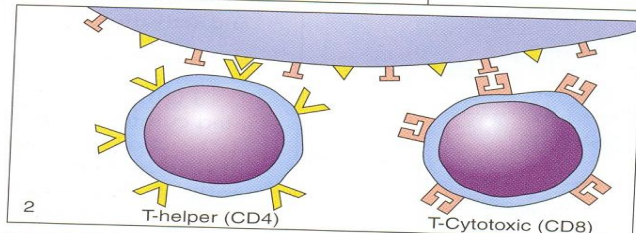
Реакция гиперчувствительности IV-го типа

Форма ГЗТ	Время реакции	Гистология	Клиника
Контактная	48-72ч	Лимфоциты, позднее макрофаги	Экзема. Отеки
Туберкулиновая	48-72ч	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местная индукция
Гранулематозная	21-28сут	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки. Фиброз	Уплотнение в коже, легких и др.

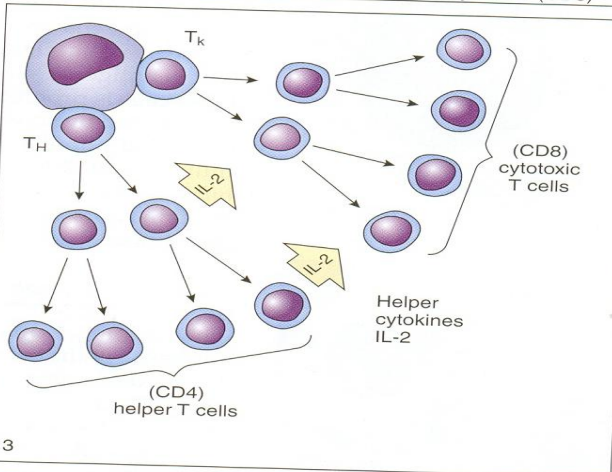
Реакция гиперчувствительности IV-го типа



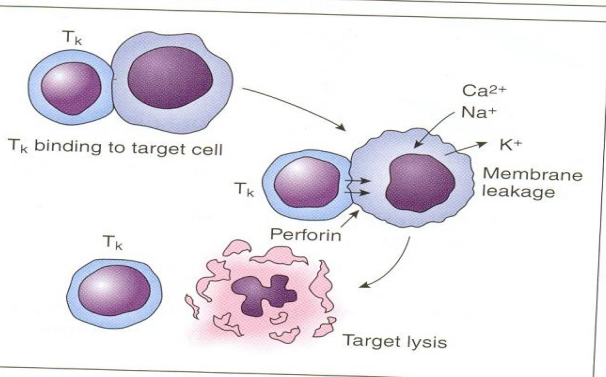
- TARGET ANTIGENS**
- Virally-coded membrane antigen
 - Foreign or modified histocompatibility antigen
 - Tumor-specific membrane antigens



- RECOGNITION OF ANTIGEN BY T CELLS**
- T-helper cells recognize antigen plus class II molecules
 - T-cytotoxic/killer cells recognize antigen plus class I molecules



- ACTIVATION AND AMPLIFICATION**
- T-helper cells activate and proliferate, releasing helper molecules (e.g., IL-2)
 - T-cytotoxic/killer cells proliferate in response to helper molecules



- TARGET CELL KILLING**
- T-cytotoxic/killer cells bind to target cell
 - Killing signals perforin release and target cell loses membrane integrity
 - Target cell undergoes lysis

Т-клеточно-опосредованная цитотоксичность

- Сенсibilизированные CD8+ Т-клетки уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями антигена (цитотоксические лимфоциты — CTL).
- Т-клетки, реагирующие на антигены гистосовместимости, фиксированные на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата.

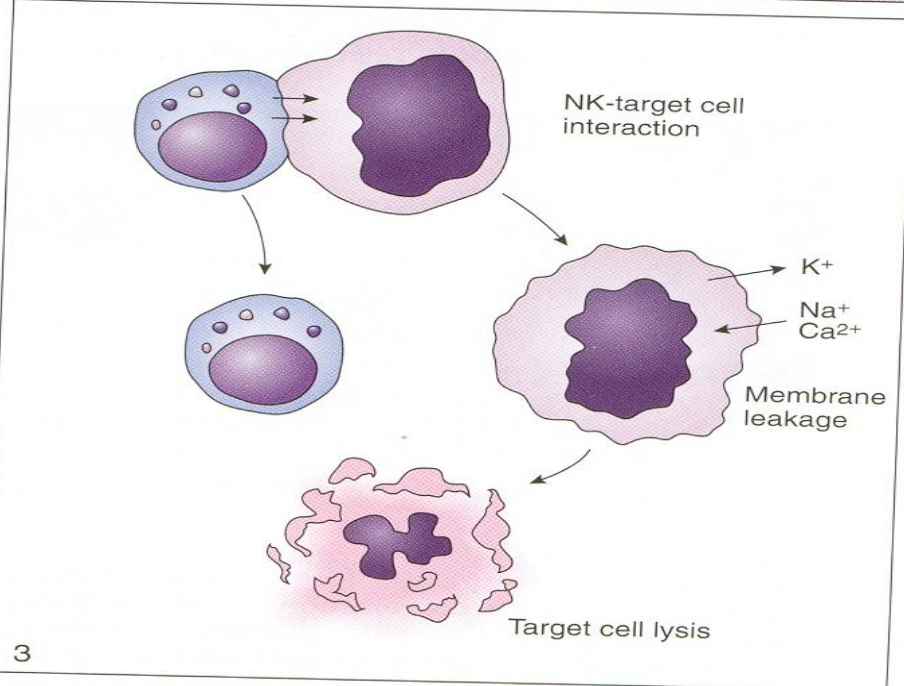
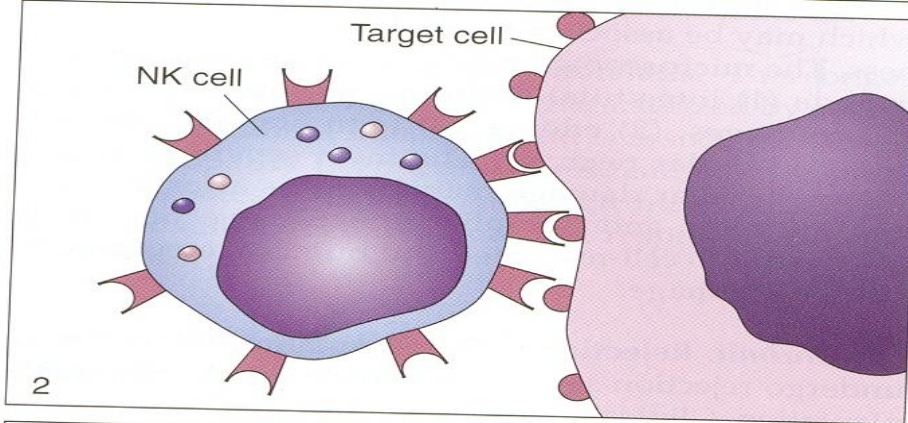
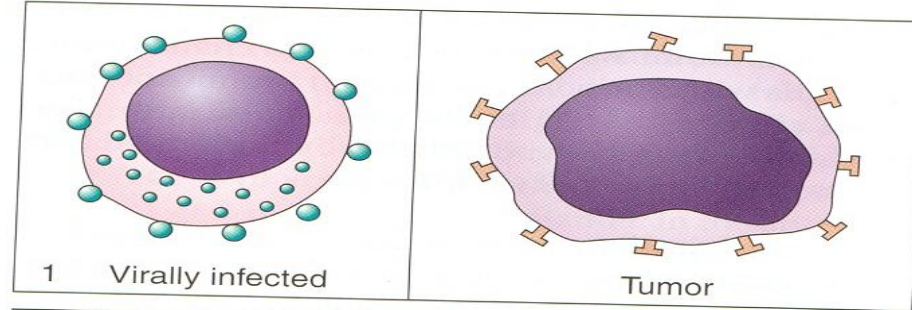
Реакция гиперчувствительности IV-го типа

Т-клеточно-опосредованная цитотоксичность:

1. Т-клетки также участвуют в защите от вирусных инфекций.
 2. В клетках, пораженных вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки.
 3. Этот комплекс распознается цитотоксическими CD8+ Т-клетками.
 4. Лизис зараженных клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению последнего.
- Полагают, что многие опухолевые антигены представлены на поверхности клеток, а CTL участвуют в противоопухолевом иммунитете.

Реакция гиперчувствительности IV-го типа

- НК-клеточно-опосредованная цитотоксичность

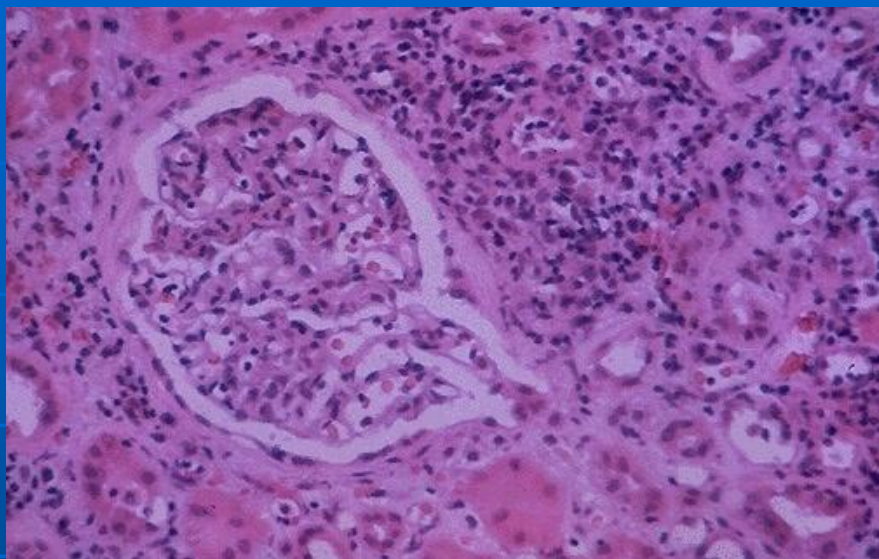


Реакция гиперчувствительности IV-го типа

Реакция отторжения трансплантата

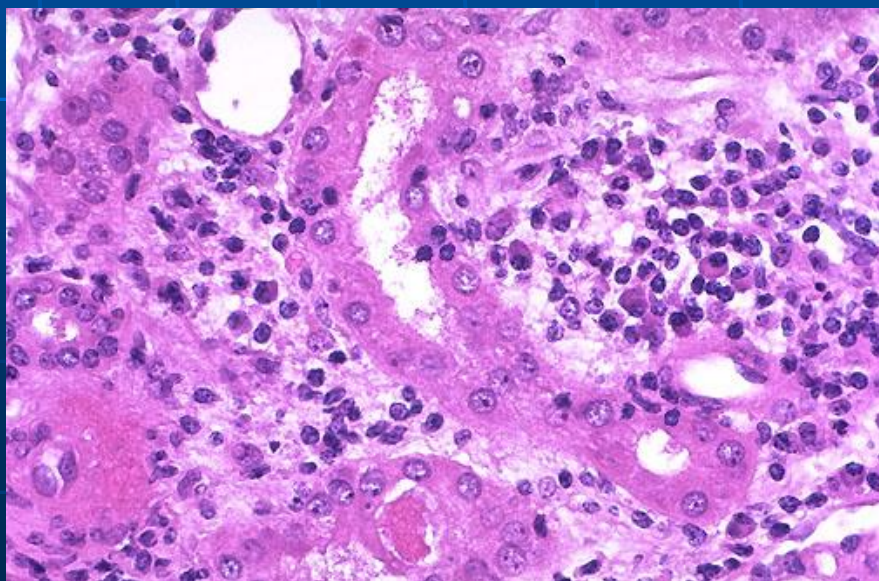
1. связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной.
2. Антигенами, ответственными за отторжение, являются антигены HLA.
3. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела.

Реакция отторжения трансплантата



Острая реакция

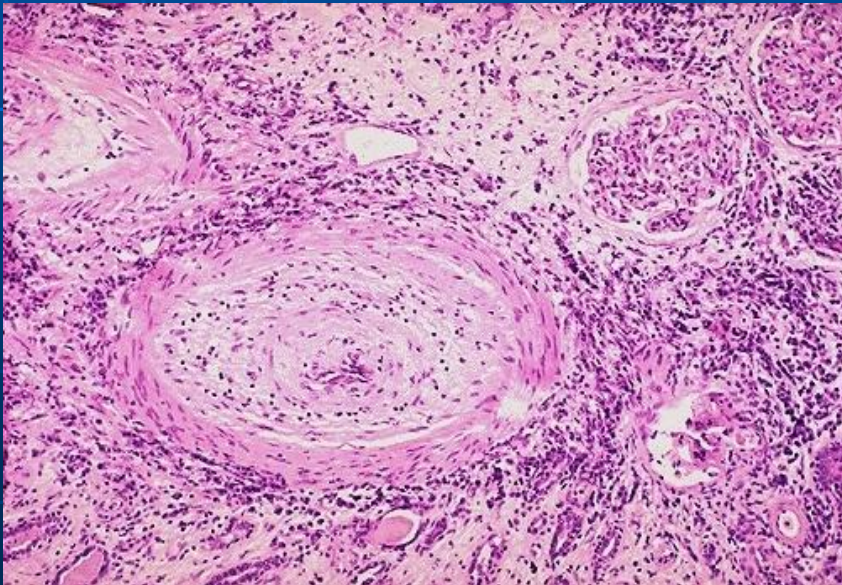
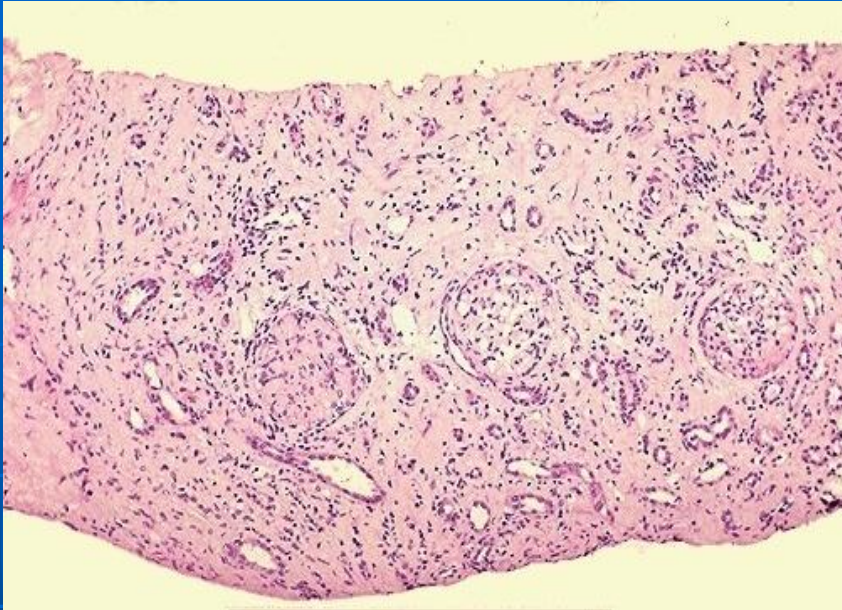
- Инфильтрация интерстиция лимфоцитами;



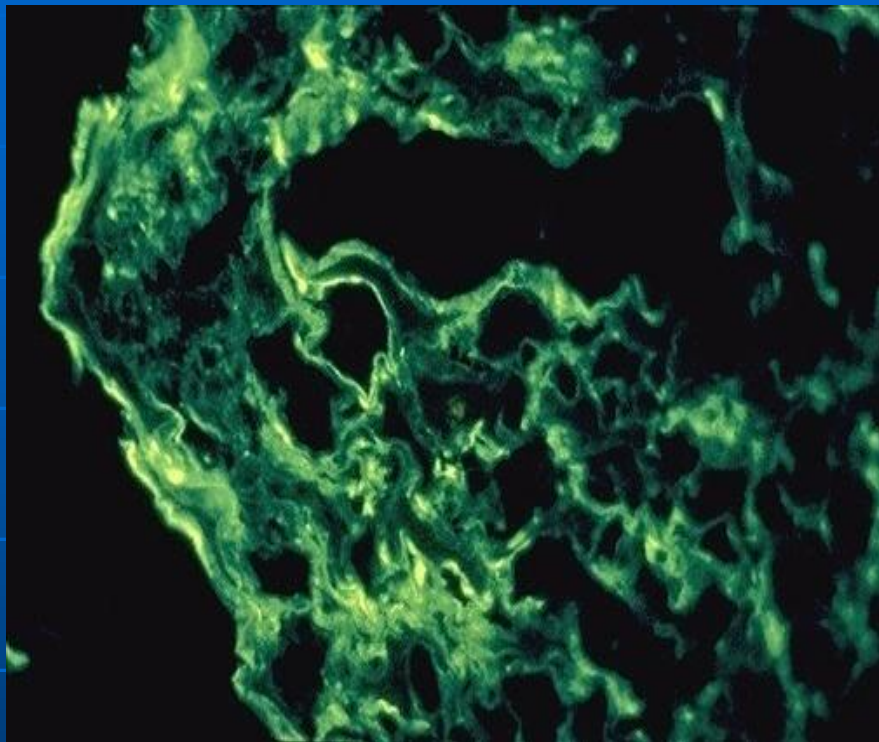
Реакция отторжения трансплантата

Хроническая реакция отторжения трансплантата:

- Интерстициальный фиброз,
- Интерстициальный фиброз и хроническое воспаление

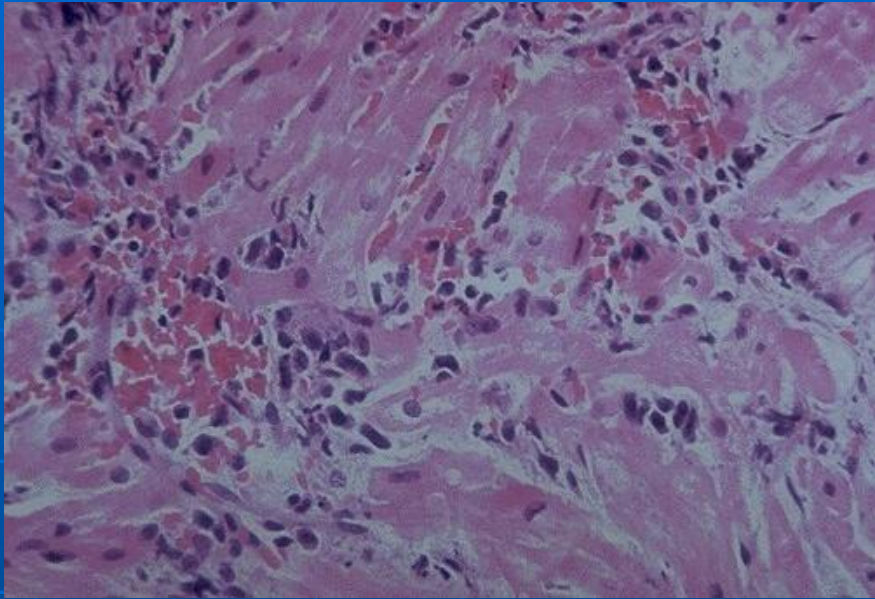


Реакция отторжения трансплантата



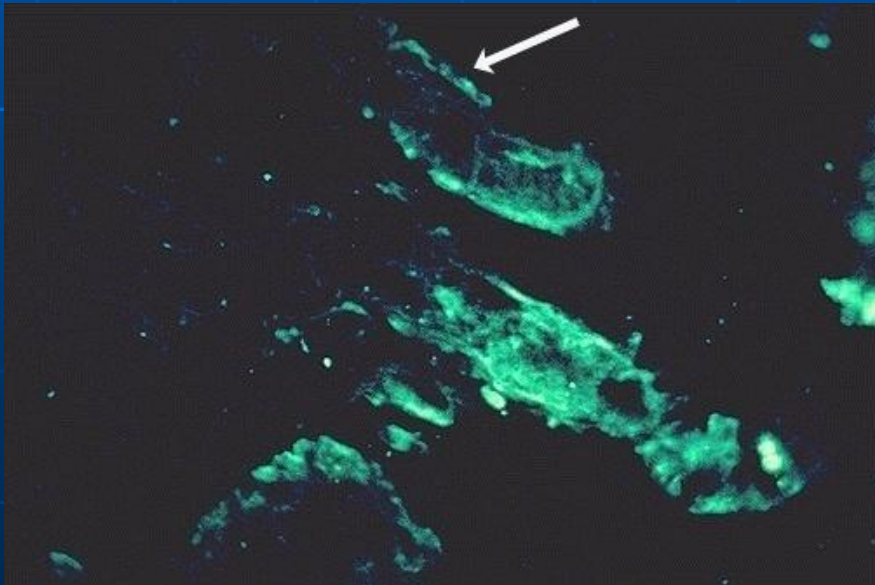
- Иммунные депозиты в интерстиции между клубочками (реакции II и IV типов) – ИФ;

Реакция отторжения трансплантата

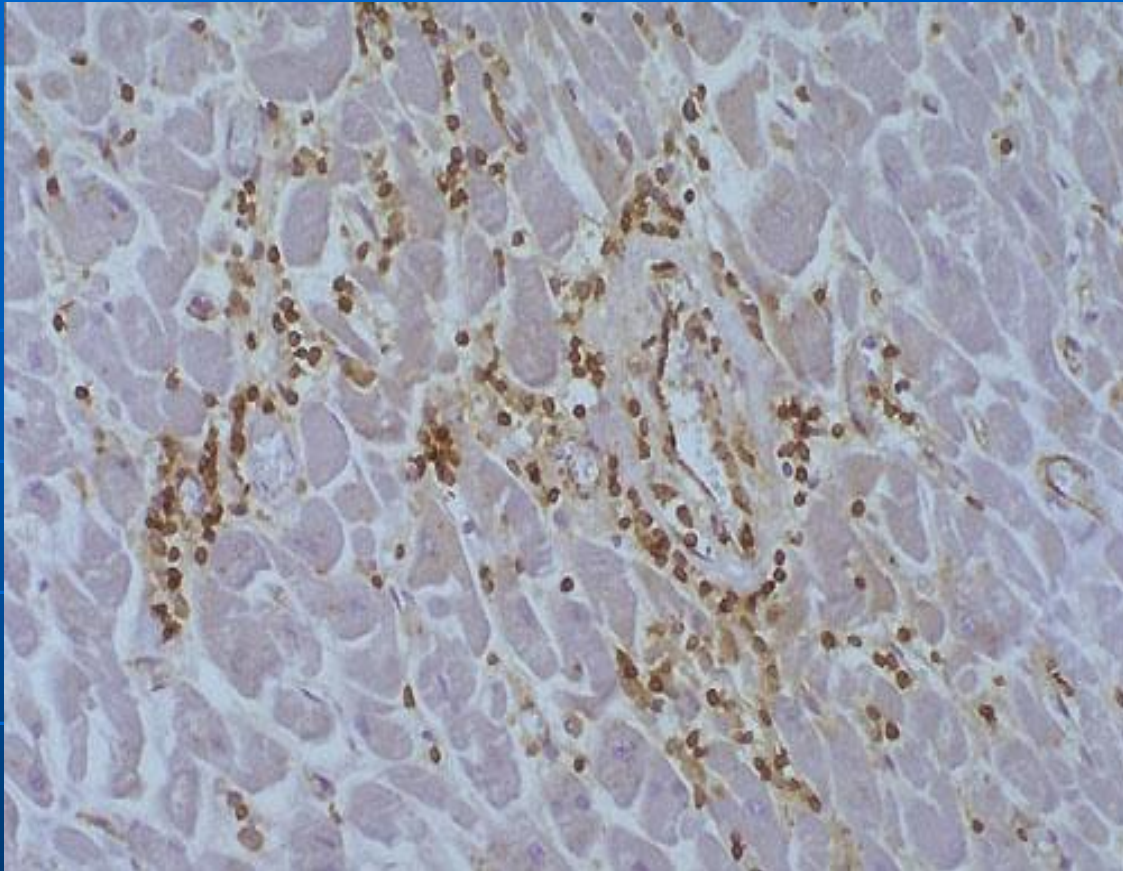


Миокард:

- Инфильтрация лимфоцитами, явления васкулита;
- Ig G в стенке сосуда (ИФ)



Реакция отторжения трансплантата



Миокард:

- CD3 Т-лимфоциты;

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- при антигенной стимуляции (сенсibilизации) организма наиболее выраженные изменения - в лимфатических узлах, прежде всего регионарных к месту поступления антигена.

Лимфатические узлы:

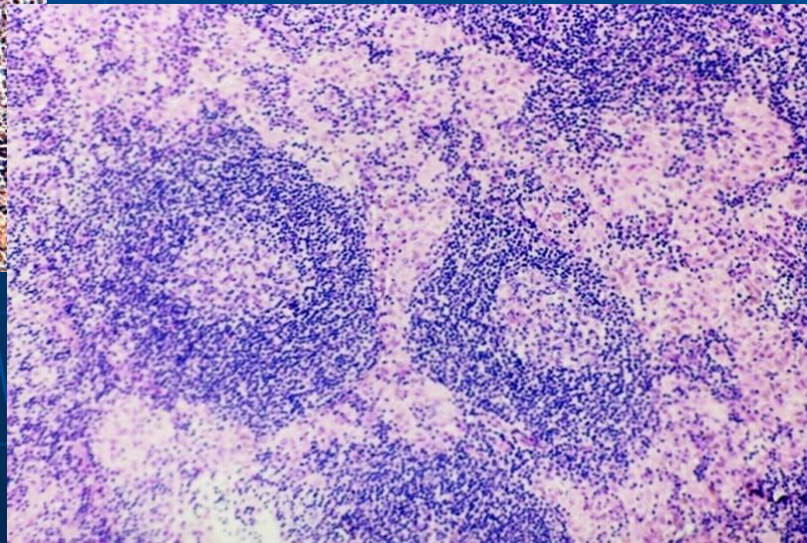
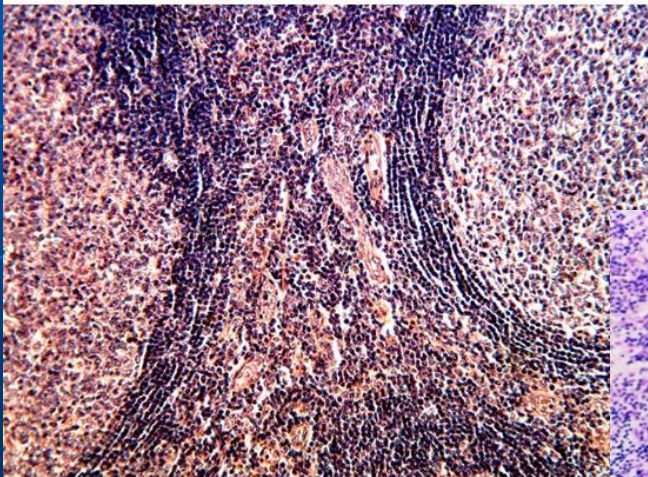
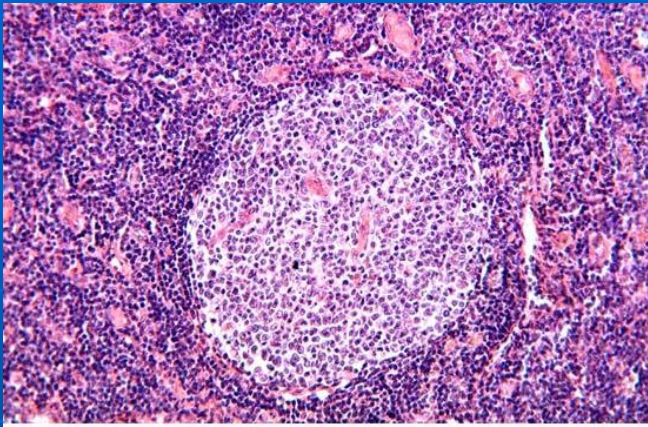
1. увеличены в размерах, полнокровные.
 2. При I-III типах гиперчувствительности в светлых центрах фолликулов коркового и в мякотных тяжах мозгового слоев - обилие плазмобластов и плазматических клеток.
 3. Количество Т-лимфоцитов уменьшено.
 4. В синусах - большое количество макрофагов.
 5. Степень макрофагально-плазмоцитарной трансформации лимфоидной ткани отражает напряженность иммуногенеза и прежде всего уровень выработки антител (иммуноглобулинов) клетками плазмоцитарного ряда.
- Если в ответ на антигенную стимуляцию - преимущественно клеточные иммунные реакции (IV тип гиперчувствительности), то в лимфатических узлах в паракортикальной зоне - пролиферация сенсibilизированных лимфоцитов, а не плазмобластов и плазматических клеток. При этом - расширение Т-зависимых зон.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Селезенка:

- увеличена, полнокровна.
- При I-III типах гиперчувствительности на разрезе - резко увеличенные большие серовато-розовые фолликулы.
- **Микроскопически:** гиперплазия и плазматизация красной пульпы, обилие макрофагов.
- В белой пульпе, особенно по периферии фолликулов - много плазмобластов и плазмоцитов.
- При IV типе гиперчувствительности морфологическая перестройка аналогична изменениям, наблюдаемым в лимфатических узлах в Т-зонах.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

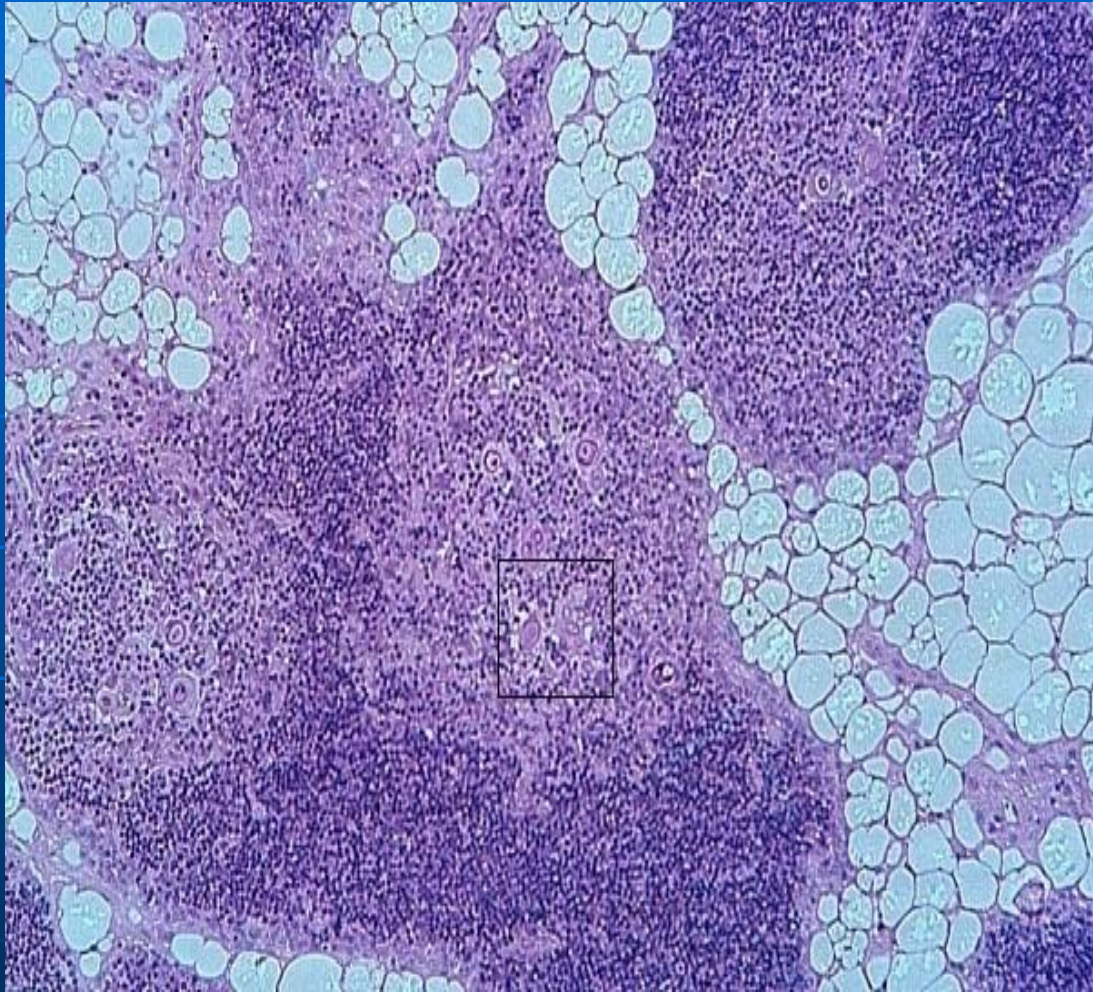


Фолликулярная гиперплазия

Изменения тимуса при нарушениях иммуногенеза

1. Акцидентальная инволюция (трансформация) тимуса;
2. Гиперплазия тимуса (т.н. тимико-лимфатическое состояние);
3. Гипоплазия тимуса (при наследственных иммунодефицитных синдромах).

Возрастная инволюция тимуса



Иммунологическая толерантность

- Состояние ареактивности («терпимости») лимфоидной ткани по отношению к веществам антигенной природы, которая в обычных условиях вызывает развитие иммунного ответа.
- Имеется иммунологическая толерантность ко всем органам, кроме тканей глаза, щитовидной железы, семенников, надпочечников, головного мозга и нервов (эти органы отграничены от лимфоидной ткани специальными физиологическими барьерами).

Аутоиммунные болезни

- Причина - развитие иммунной реакции, направленной против собственных антигенов.
- В основе – агрессия аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов (содержащих аутоантигены), эффекторных иммунных клеток (Т-киллеров) в отношении антигенов собственных тканей организма.
- **Этиология:** 1) хронические вирусные инфекции,
2) генетические нарушения.
- **Патогенез:** 1) нарушение физиологической изоляции органов и тканей, по отношению к которым иммунологическая толерантность отсутствует;
2) первичные нарушения в иммунокомпетентной системе, ведущие к потере способности различать «свои» и «чужие» антигены;
3) появление в организме новых, чужеродных антигенов.

Аутоиммунные болезни

Основные признаки аутоиммунных заболеваний:

- 1) наличие аутоиммунной реакции;
- 2) наличие клинических и экспериментальных данных о том, что такая реакция не вторична к повреждению ткани, а имеет первичное патогенетическое значение;
- 3) отсутствие иных определенных причин болезни.

Аутоиммунные болезни

- Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани и в результате развивается местное повреждение.
- Например, при тиреоидите Хашимото антитела абсолютно специфичны для щитовидной железы.
- При системной красной волчанке аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток.
- При синдроме Гудпасчера антитела против базальной мембраны легких и почек вызывают повреждения только в этих органах.

Классификация аутоиммунных болезней

1. **Органоспецифические аутоиммунные болезни**
(аутоиммунизация в результате повреждения физиологических барьеров иммунологически обособленных органов → выработка аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов на неизменные антигены органов): струма Хашимото, энцефаломиелит, полиневрит, рассеянный склероз, «идиопатическая» Аддисонова болезнь, асперматогения, симпатическая офтальмия.
2. **Органонеспецифические аутоиммунные болезни**
(нарушения контроля иммунологического гомеостаза лимфоидной системой в результате действия генетических факторов, вирусной и бактериальной инфекции, радиации → аутоиммунизация по отношению к антигенам многих тканей): СКВ, РА, ССД, дерматомиозит.
3. **Болезни с аутоиммунными нарушениями**: некоторые формы гломерулонефрита, гепатита, хронического гастрита и энтерита, цирроз печени, ожоговая болезнь, агранулоцитоз, лекарственная аллергия.

Аутоиммунные болезни

Болезни, вызываемые антителами и иммунными комплексами

Органоспецифические аутоиммунные болезни

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная тромбоцитопения

Миастения гравис

Болезнь Грейвса

Синдром Гудпасчера

Системные аутоиммунные болезни

Системная красная волчанка

Заболевания, обусловленные аутоиммунитетом

или реакциями на микробные антигены

Узелковый полиартериит

Болезни, вызываемые Т-клетками

Органоспецифические аутоиммунные болезни

Сахарный диабет типа I

Рассеянный склероз

Системные аутоиммунные болезни

Ревматоидный артрит*

Системный склероз*

Синдром Шегрена*

meduniver.com



Заболевания, обусловленные аутоиммунитетом

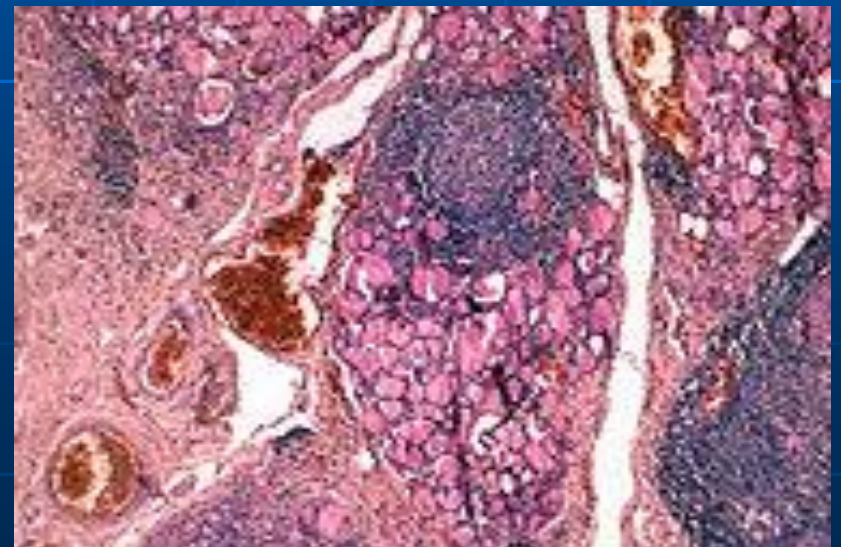
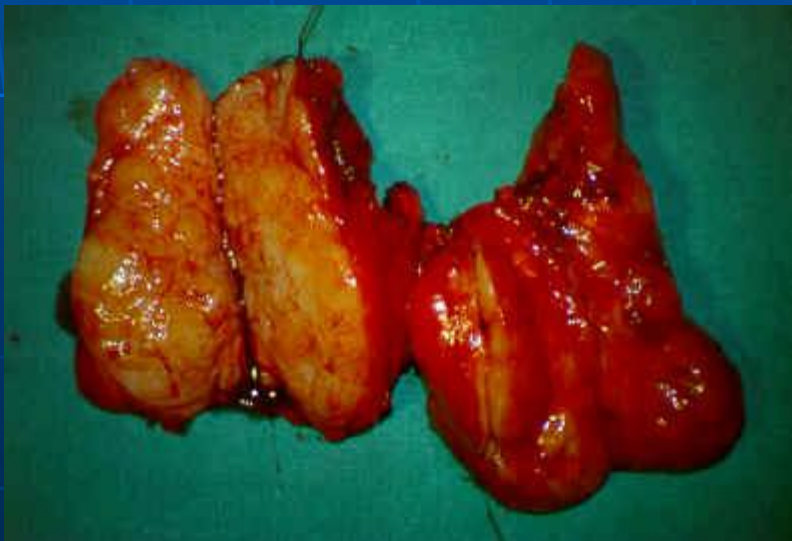
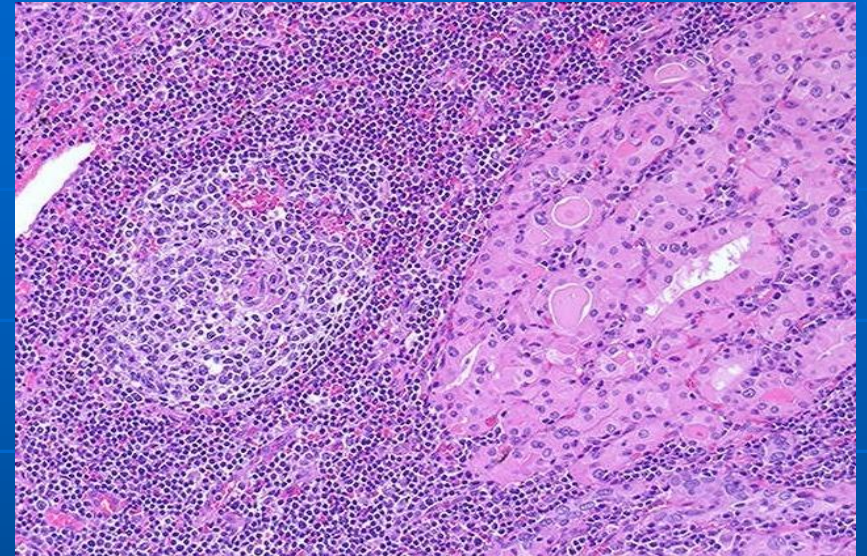
или реакциями на микробные антигены

Воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

Воспалительные миопатии

* При этих заболеваниях определенную роль могут играть и антитела.

Тиреоидит Хашимото

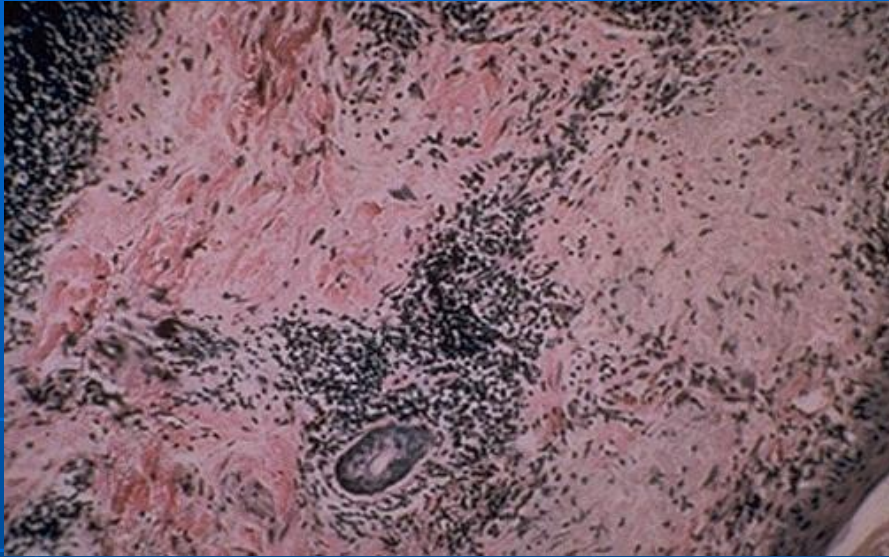


Системная красная волчанка

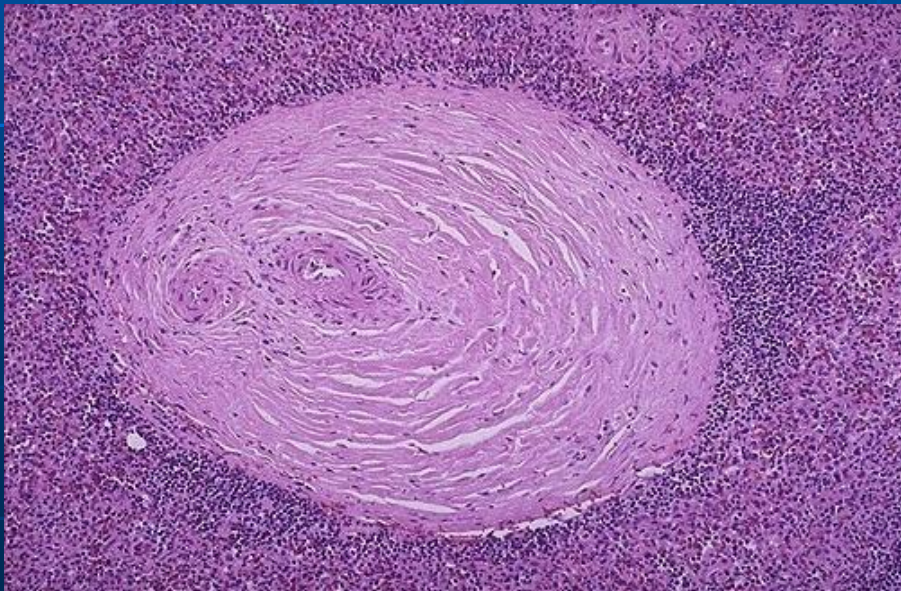


- Кожная эритема («бабочка»)

Системная красная волчанка

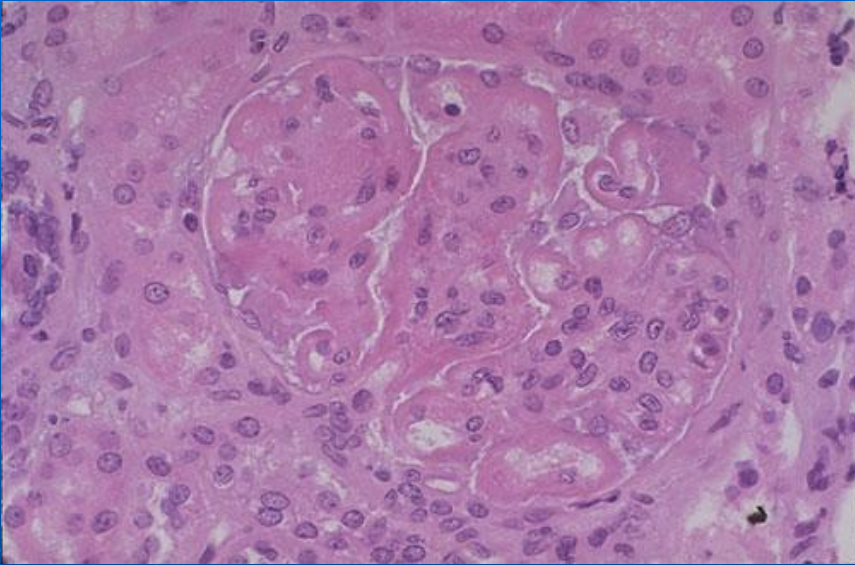


- Поражение кожи (васкулит);

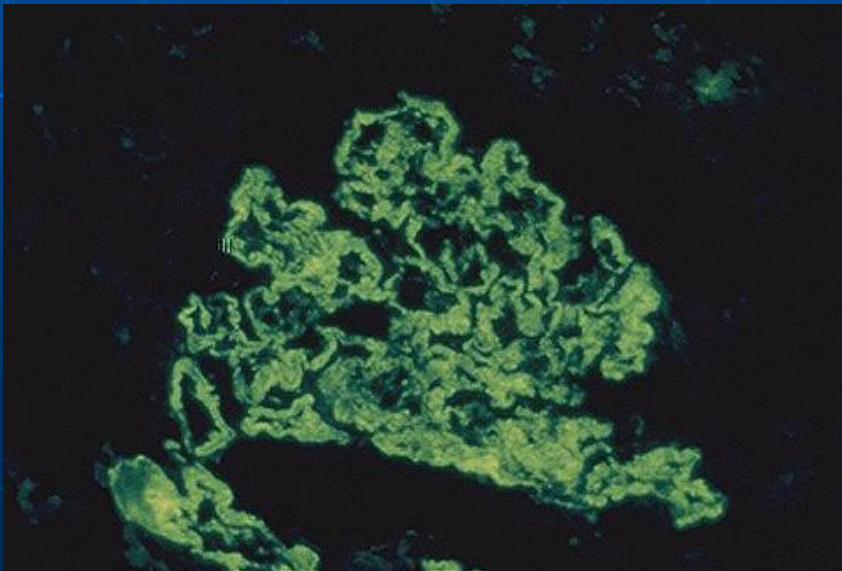


- Периартериальный («луковичный») склероз (селезенка)

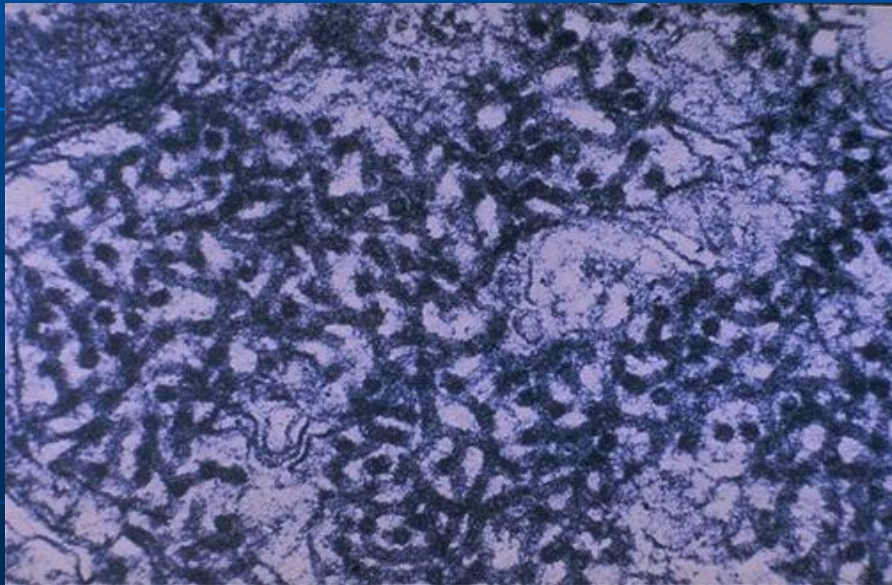
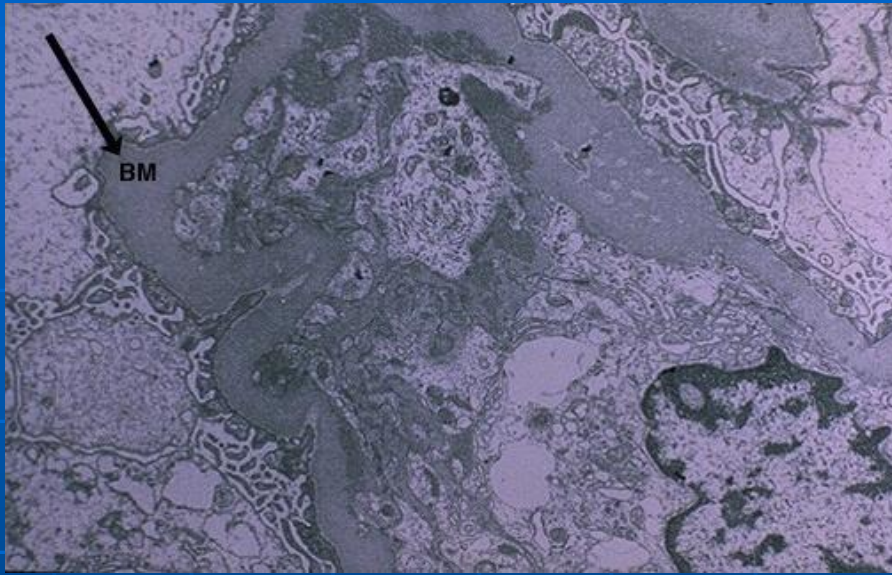
Системная красная волчанка



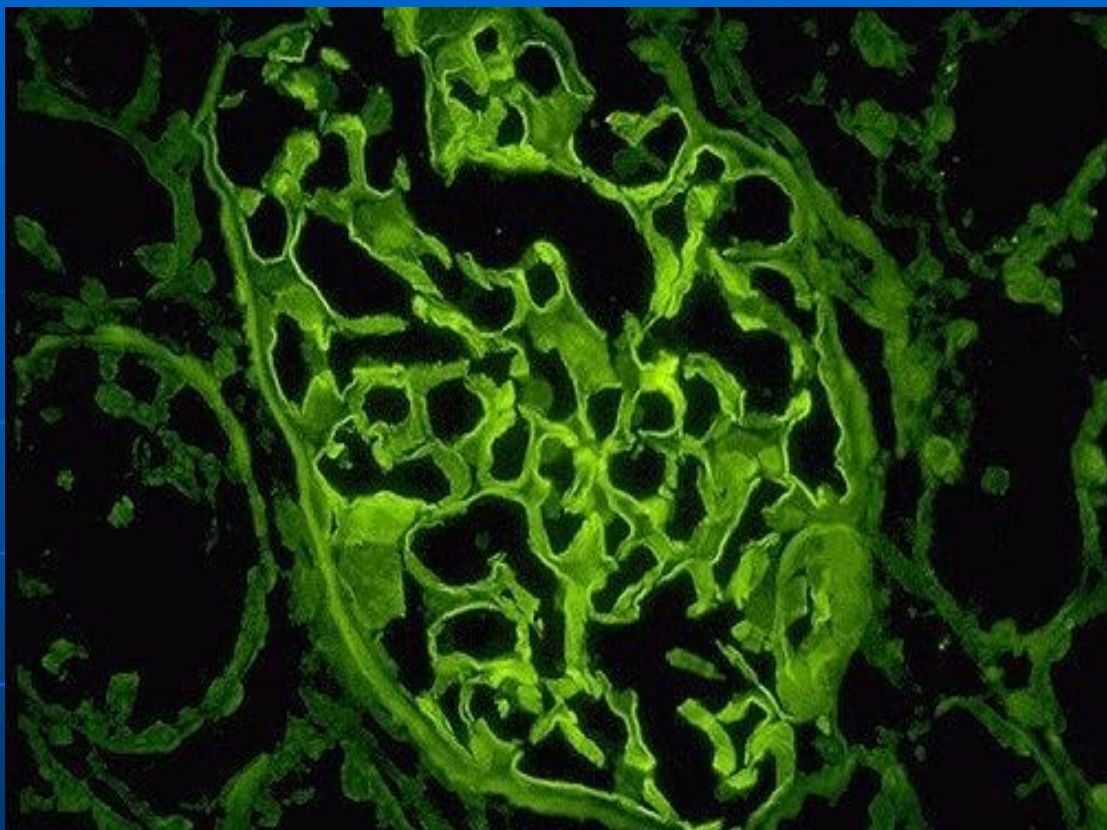
- Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит);



- Депозиты иммунных комплексов (с Ig G) на базальной мембране капилляра клубочка



- Утолщение базальной мембраны как результат отложений иммунных комплексов на базальной гломерулярной мембране;
- Электронно-плотные депозиты

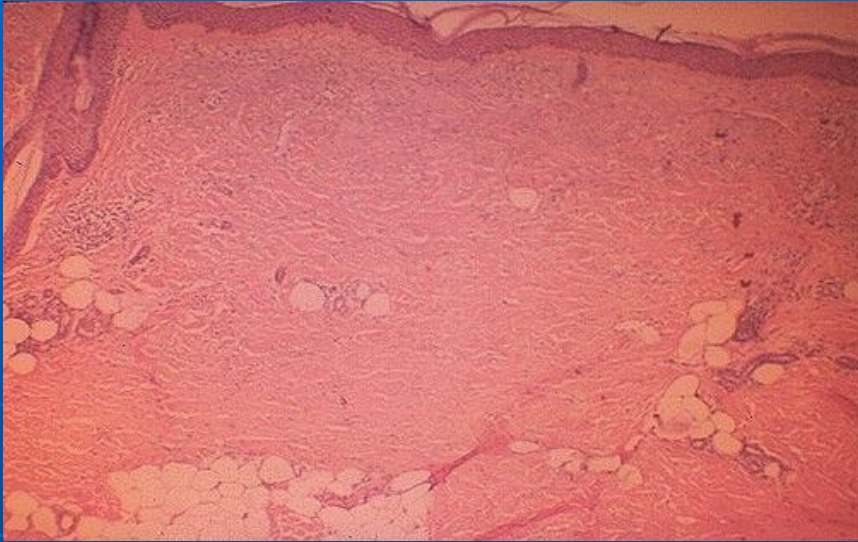


- Антитела к Ig G при синдроме Гудпасчера

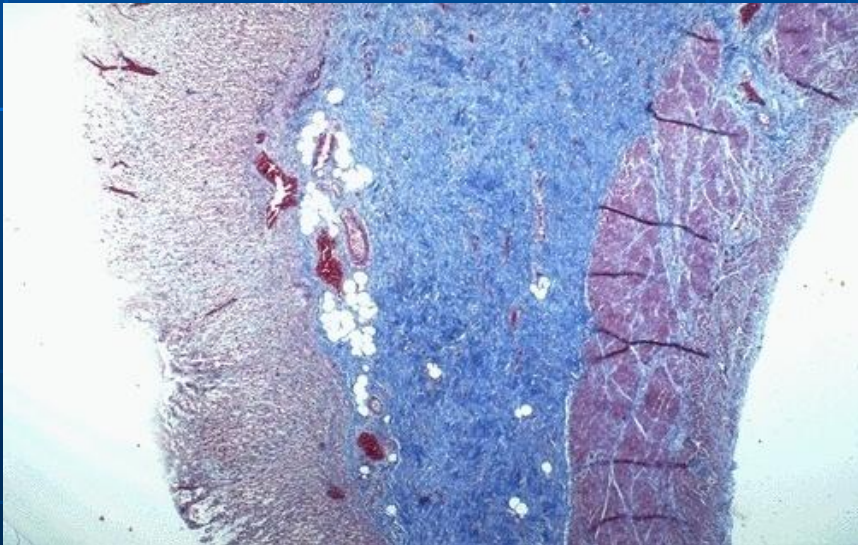
Системная склеродермия



Системная склеродермия

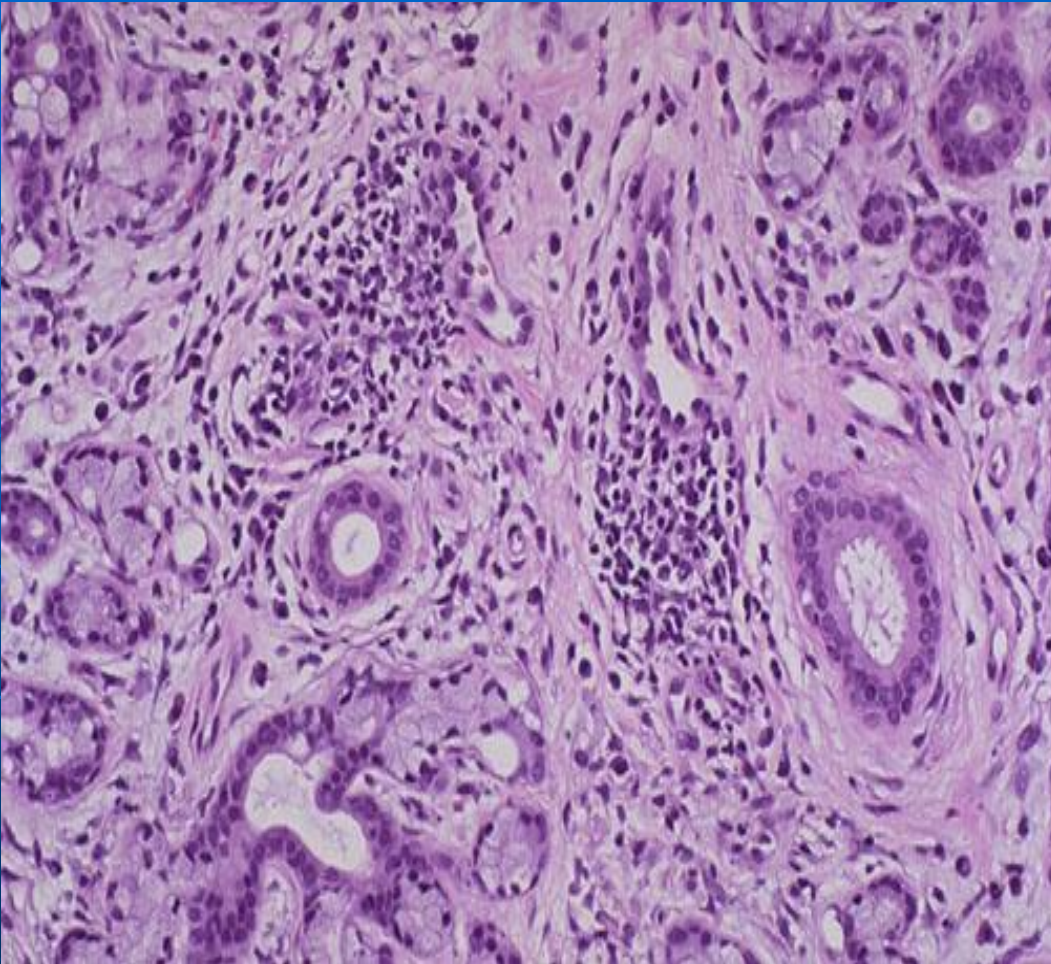


- Поражение кожи;



- Поражение желудка (Р-я Массона)

Синдром Шегрена

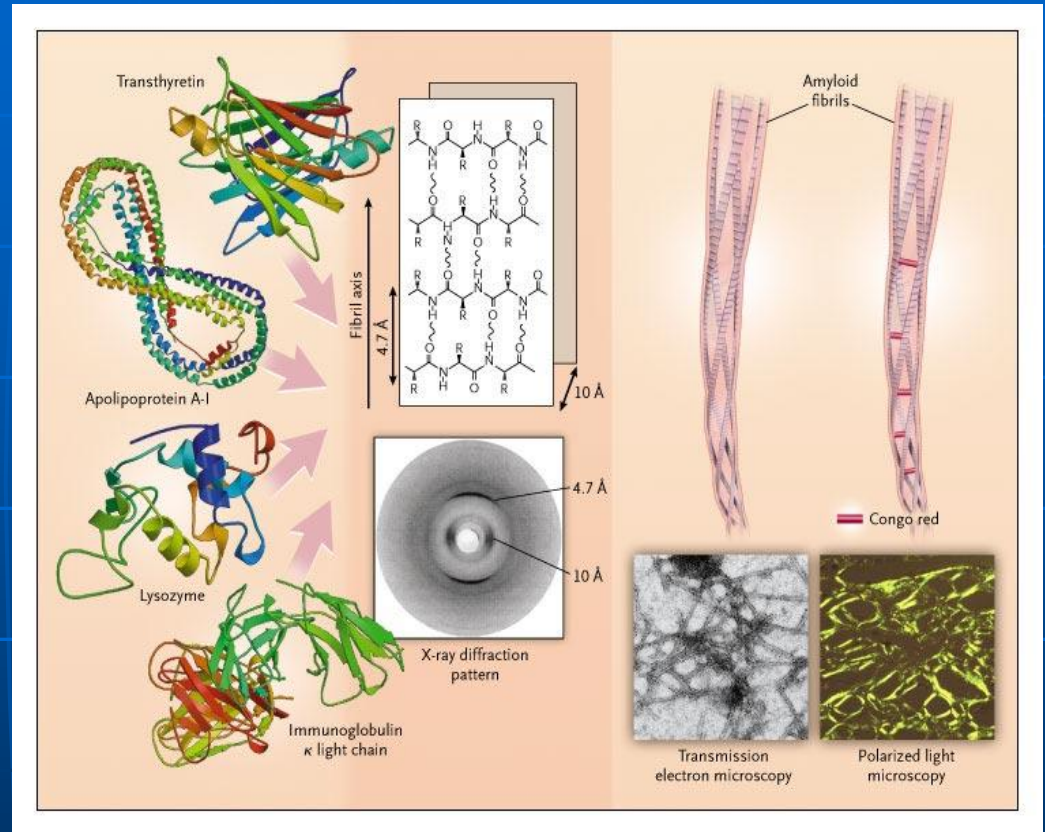
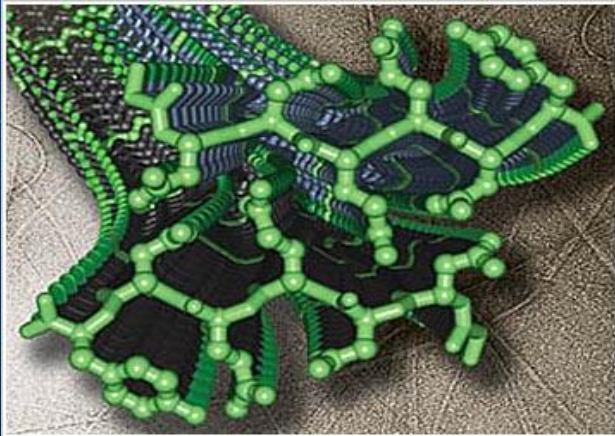
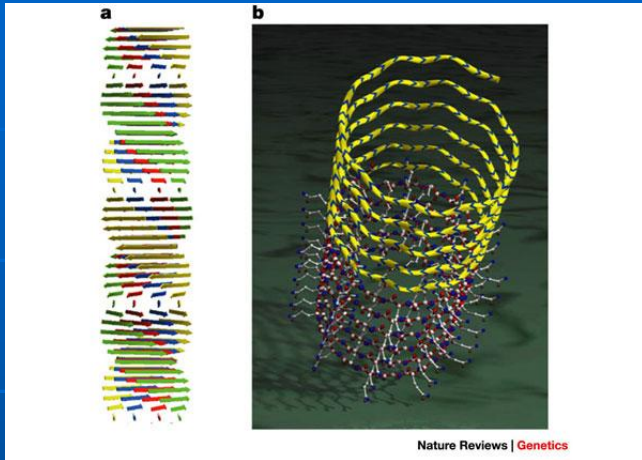


- Инфильтрация лимфоцитами, склероз и атрофия ткани слюнной железы;

Амилоидоз

- Характеризуется появлением в строме органов и в стенках сосудов не встречающегося в норме сложного белка амилоида.
- Амилоид - по ходу ретикулярных (периретикулярный амилодоз) или коллагеновых (периколлагеновый амилоидоз) волокон.
- Выраженный амилоидоз ведет к атрофии паренхимы и склерозу органов, что сопровождается развитием их функциональной недостаточности.
- Амилоид состоит из фибриллярного белка (F-компонент), связанного с плазменными глюкопротеидами (Р-компонент).
- Фибриллы амилоида синтезируются клетками - макрофагами, плазматическими клетками, кардиомиоцитами, гладкомышечными клетками сосудов, апудоцитами и др. из белков-предшественников.
- Выделено несколько видов специфичного фибриллярного белка амилоида: AA, AL, ASC1 (ATTR), FAP (ATTR) и др.
- Для каждого вида фибриллярного белка идентифицированы обнаруживаемые в норме в крови белки-предшественники.
- Гетерогенность амилоида объясняет разнообразие его клинико-морфологических форм, которые могут быть самостоятельными заболеваниями или осложнениями других болезней.

Структура амилоида



Морфологическая диагностика амилоидоза

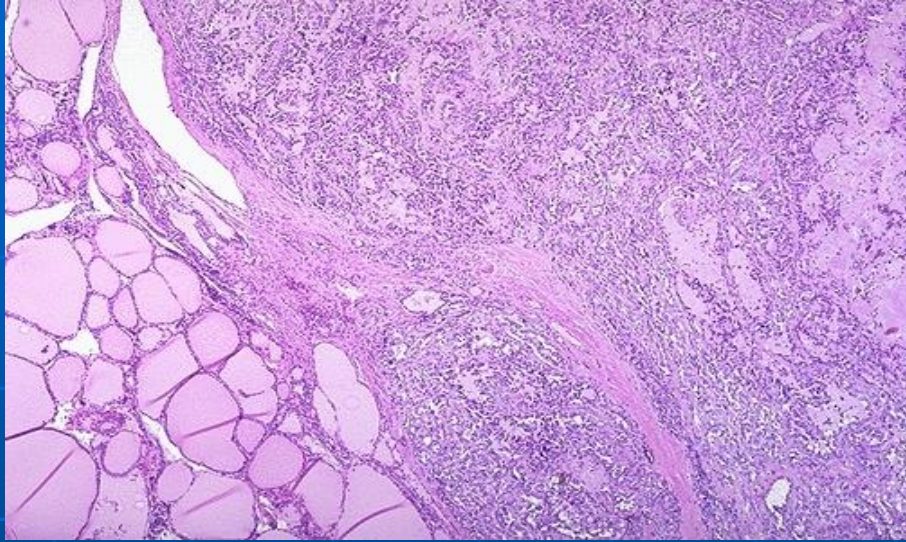
- **Макроскопическая диагностика** амилоидоза: при действии на ткань люголевского раствора и 10% серной кислоты амилоид приобретает сине-фиолетовый или грязно-зеленый цвет.
- При выраженном амилоидозе органы увеличиваются, становятся очень плотными и ломкими, на разрезе приобретают сальный вид.

Морфологическая диагностика амилоидоза

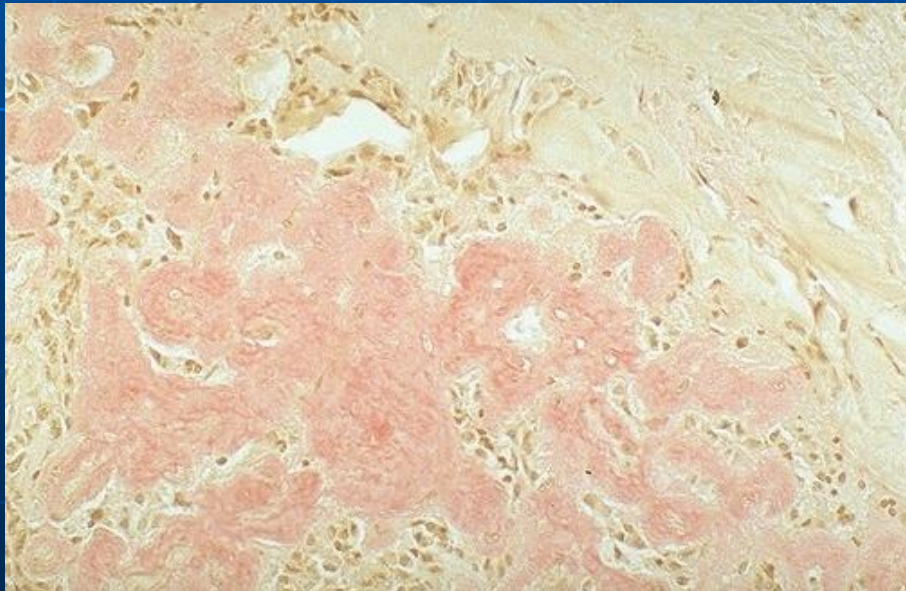
Микроскопическая диагностика амилоидоза:

- 1) при окраске гематоксилином и эозином амилоид – в виде аморфных эозинофильных (розовых) масс;
- 2) при окраске **конго красным** (специфическая окраска на амилоид) амилоид - в кирпично-красный цвет;
- 3) при просмотре окрашенных конго красным препаратов в **поляризационном микроскопе** обнаруживается - двухцветность - дихроизм: зеленоватое свечение на черном фоне;
- 4) при просмотре окрашенных **тиофлавином S или T** препаратов в **люминесцентном микроскопе** - специфическое желтое свечение, окрашенных **тиазиновым красным** - красное свечение.
- 5) иммуногистохимическое исследование.
- 6) электронная микроскопия.

Морфологическая диагностика амилоидоза

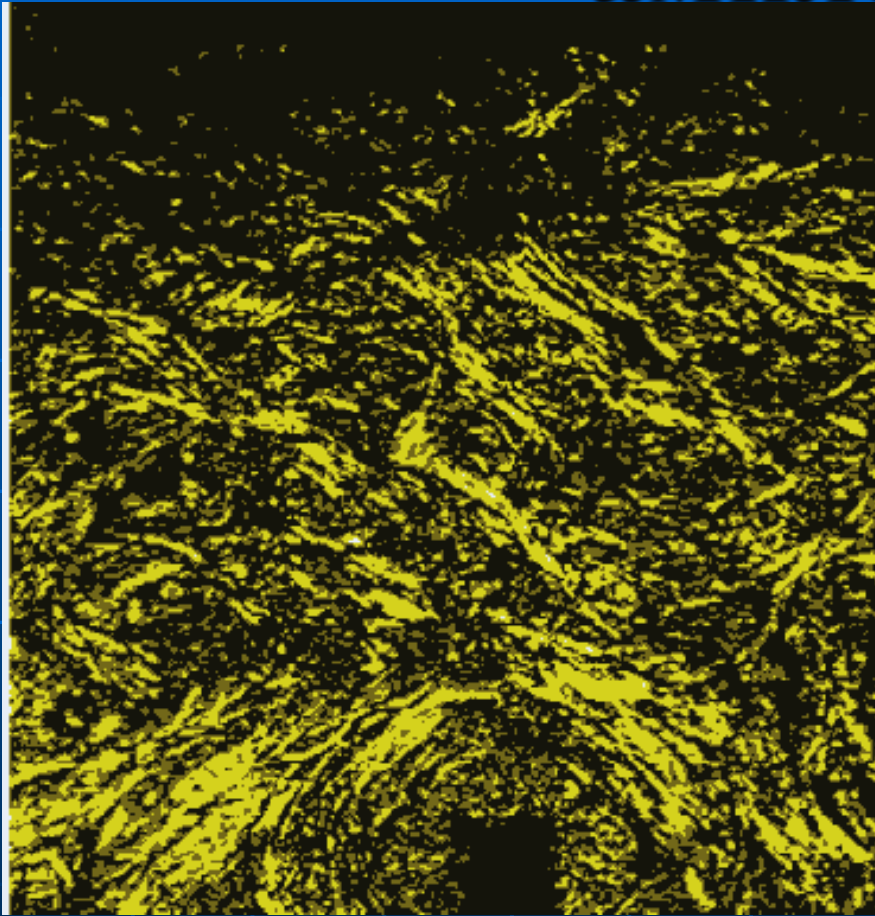


- Окраска гематоксилином и эозином (медуллярная карцинома щитовидной железы)



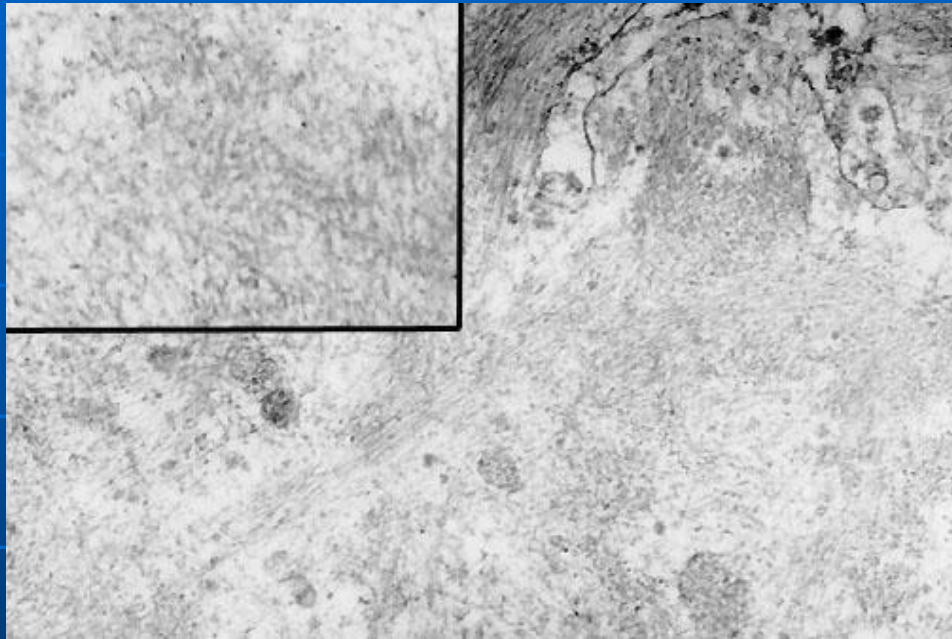
- Окраска конго красным.

Морфологическая диагностика амилоидоза



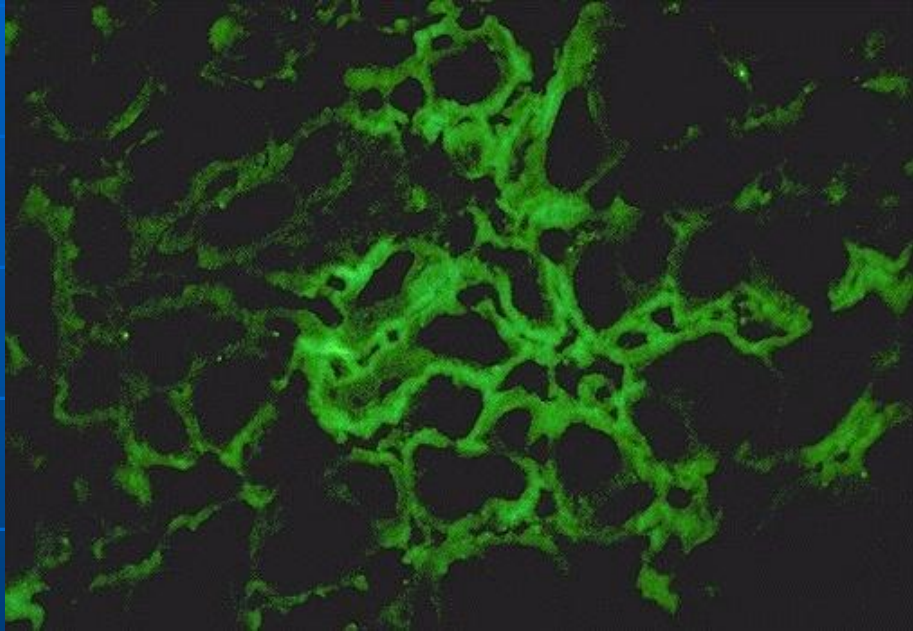
- Поляризационная микроскопия препарата, окрашенного конго красным (зеленоватое свечение)

Морфологическая диагностика амилоидоза



- Электронная микроскопия: фибриллы амилоида

Морфологическая диагностика амилоидоза



- Иммунофлуоресцентная микроскопия (антитела к легким цепям ламбда)

Классификация амилоидоза (на основании биохимической верификации амилоида)

1. АА-амилоидоз - вторичный амилоидоз, наследственный амилоидоз (периодическая болезнь, синдром Макла-Уэlsa).
2. AL-амилоидоз - первичный (идиопатический амилоидоз, моноклоново-белковый амилоидоз при неопластической плазмоклеточной дискразии).
3. FAP-амилоидоз - наследственный амилоидоз (семейная амилоидная полинейропатия)
4. ASC1-амилоидоз - старческий системный (генерализованный) амилоидоз.

Классификация амилоидоза, основанная на этиологическом принципе:

- 1. Первичный (идиопатический) амилоидоз.
- 2. Вторичный (приобретенный, реактивный).
- 3. Наследственный (генетический, семейный).
- 4. Старческий амилоидоз.

Классификация амилоидоза по распространенности процесса:

1. Генерализованные формы (первичный, вторичный, наследственный, старческий амилоидоз).
2. Локальные формы (некоторые кардиальные, инсулярная и церебральная формы старческого амилоидоза, АПУД-амилоид и др.).

АА-амилоидоз

- Белок-предшественник - SAA (сывороточный амилоидный белок, синтезируется преимущественно гепатоцитами, аналогичен острофазному "С-реактивному" белку, количество резко возрастает при воспалении).
- Характеризуется генерализованным поражением.
- Тип отложения амилоида преимущественно периретикулярный.
- Поражаются почки, печень, кишечник, надпочечники, мелкие сосуды и пр.

АА-амилоидоз

- Включает:
- а) вторичный (реактивный) амилоидоз, возникающий как осложнение ряда болезней, сопровождающихся хроническим воспалением, - ревматоидного артрита, бронхоэктатической болезни, туберкулеза,
- остеомиелита, язвенного колита, болезни Крона и пр.
- б) некоторые формы наследственного амилоидоза:
- - периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся рецидивирующими полисерозитами с болевым синдромом; болеют преимущественно армяне, евреи, арабы;
- - синдром Майкла-Веллса.

FL-амилоидоз

- Белок-предшественник - легкие цепи иммуноглобулинов.
- Характеризуется генерализованным типом поражения.
- Тип отложения амилоида периколлагеновый.
- Поражаются сердце, крупные сосуды, поперечнополосатая и гладкомышечная ткани, нервы, кожа и пр.
- *Включает:*
 - первичный (идиопатический) амилоидоз, возникающий без предшествующего "причинного" заболевания;
 - вторичный амилоидоз, связанный с миеломной болезнью и другими моноклональными В-клеточными пролиферативными состояниями (плазмоклеточными дискразиями).

ASC1 (ATTR) - амилоидоз

- Белок-предшественник - ТТР-транстиретин (старое название - преальбумин) - сывороточный белок, связывающий и переносящий тироксин и ретинол.
- Как правило, является генерализованным с поражением сердца и сосудов.
- Старческий генерализованный амилоидоз.

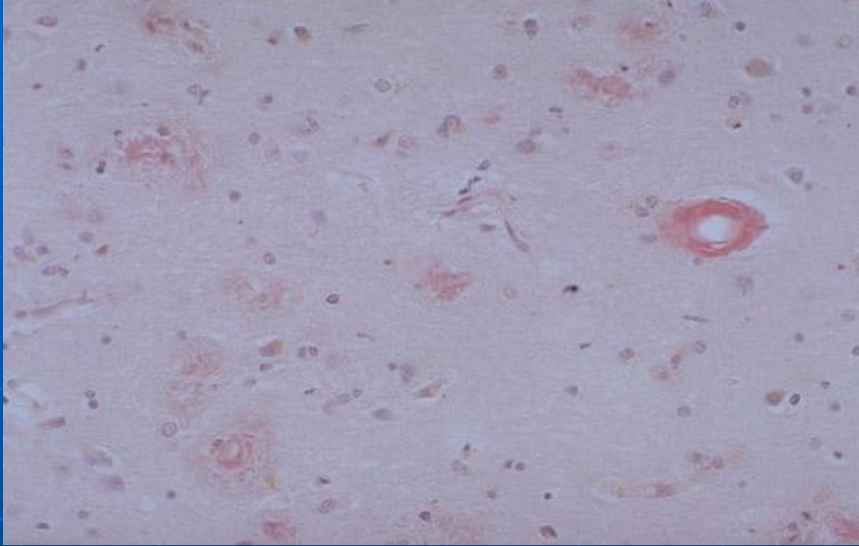
FAP (ATTR) - амилоидоз

- Белок-предшественник - TTR (преальбумин).
- Поражаются периферические нервы.
- Включает некоторые наследственные формы амилоидоза - наследственную семейную амилоидную полиневропатию.

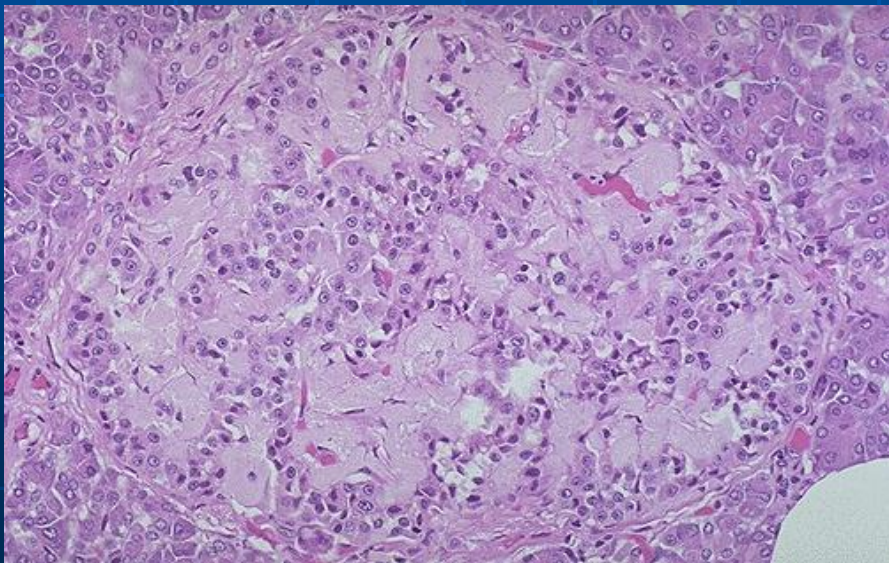
Локальные формы амилоидоза

- *а) Изолированный амилоидоз предсердий:*
 - фибриллярный белок - AANF;
 - белок-предшественник - предсердный натрийуретический фактор (ANF).
- *б) Старческий церебральный амилоидоз (при болезни Альцгеймера и старческой деменции):*
 - фибриллярный белок - А-бета-2-протеин (белок-предшественник - APP - трансмембранный гликопротеид);
 - обнаружен ген, кодирующий белок-предшественник А-бета-2-протеин, расположенный в 21-й хромосоме.
- *в) Эндокринный амилоидоз (APUD-амилоид):*
 - при медуллярной карциноме щитовидной железы (фибрилярный белок - A Cal; белок-предшественник - кальцитонин);
 - островков поджелудочной железы при сахарном диабете второго типа (фибрилярный белок - AIAPP; белок-предшественник - островковый амилоидный пептид - амилин).
Относится к старческому локальному амилоидозу.

Локальные формы амилоидоза



- *Старческий церебральный амилоидоз*



- *Эндокринный амилоидоз островков поджелудочной железы при сахарном диабете*

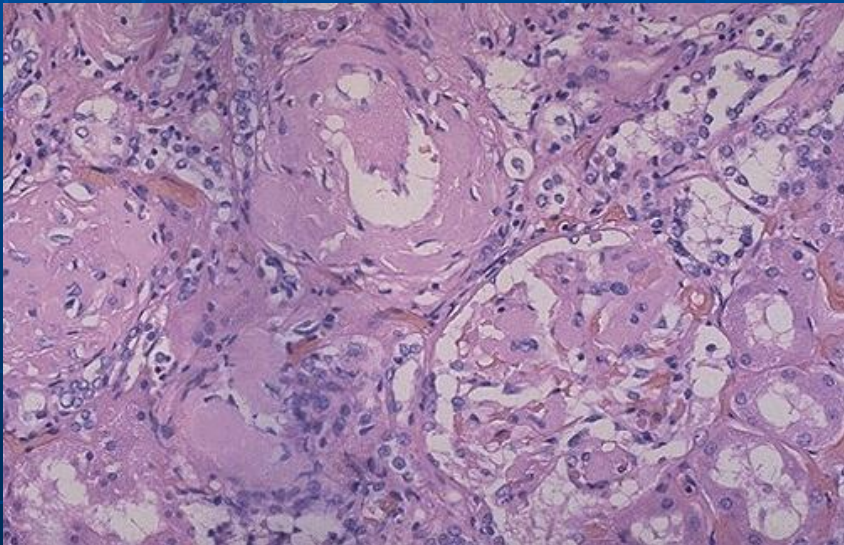
Амилоидоз почек

- Почки большие, белые, плотные, на разрезе с сальным блеском.
- Амилоид откладывается в клубочках (базальные мембраны капилляров, мезангий), в тубулярных базальных мембранах, в стенках сосудов, строме.
- * Сопровождается развитием нефротического синдрома, в финале приводит к амилоидному сморщиванию почек и развитию хронической почечной недостаточности.

Амилоидоз почек



- Отложения амилоида преимущественно в области пирамид;



- Микроскопическая картина (окраска гематоксилином и эозином)

Амилоидоз печени

- Печень большая, плотная, светлая с сальным блеском на разреза.
- Амилоид откладывается по ходу синусоидов в дольках, в стенках сосудов.
- Приводит к атрофии гепатоцитов и развитию печеночной недостаточности; при затруднении венозного оттока в связи с поражением центральных вен может сопровождаться портальной гипертензией.

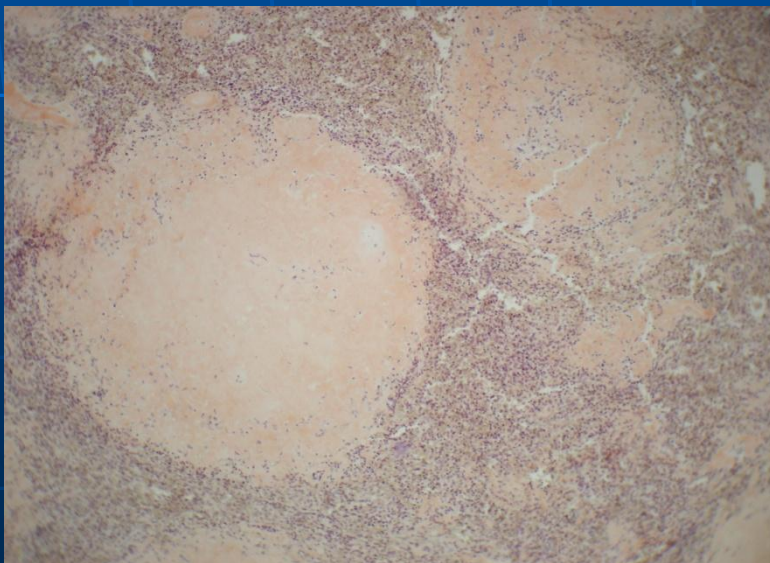
Амилоидоз селезенки

- Амилоид откладывается в лимфоидных фолликулах, которые приобретают на разрезе вид полупрозрачных зерен - саговая селезенка (I стадия) или диффузно по всей пульпе - сальная селезенка (II стадия).

Амилоидоз селезенки



«Саговая селезенка»

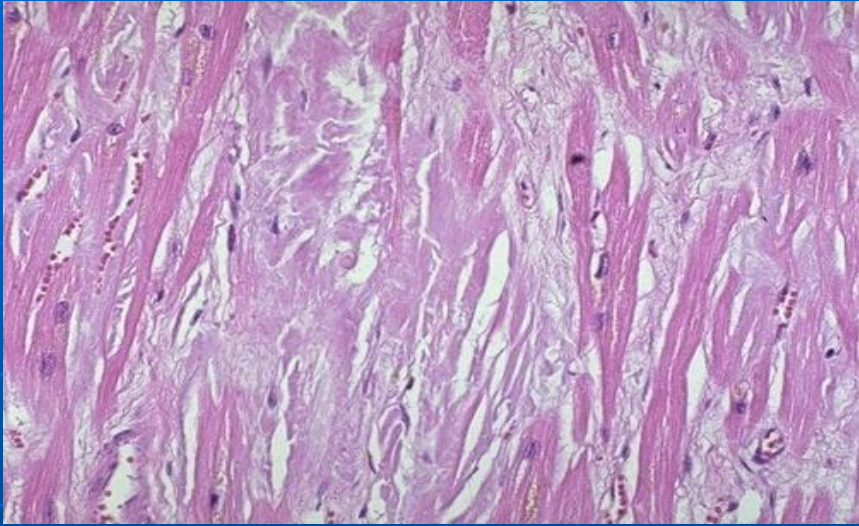


Окраска конго красным.

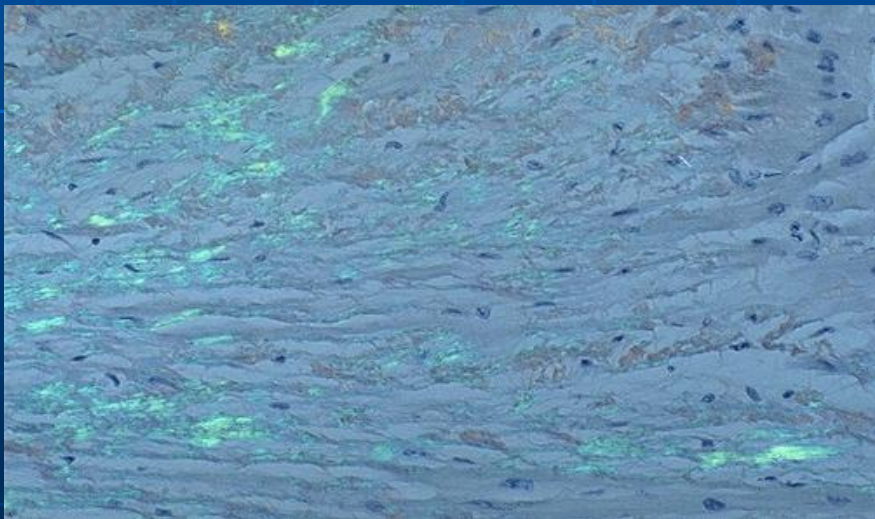
Амилоидоз сердца

- Амилоид обнаруживается под эндокардом, в строме и стенках сосудов.
- Сердце резко увеличивается (кардиомегалия), становится плотным, приобретает сальный блеск.
- Развивается сердечная недостаточность, нарушение ритма.

Амилоидоз сердца



- Окраска гематоксилином и эозином;



- Окраска конго красным с исследованием препарата в поляризованном свете.

Амилоидоз кишечника

- Амилоид обнаруживается в базальной мембране эпителия; в стенках мелких сосудов; в виде очагов в строме подслизистой основы.
- Проявляется синдромом мальабсорбции, диареей и пр.

Иммунодефицитные состояния

```
graph TD; A[Иммунодефицитные состояния] --> B[Первичные иммунодефициты]; A --> C[Вторичные иммунодефициты];
```

Первичные иммунодефициты

- почти всегда детерминированы генетически.
- 1. Иммунодефициты с преобладанием недостаточности гуморального иммунитета;
- 2. Иммунодефициты с преобладанием недостаточности клеточного иммунитета;
- 3. Комбинированные иммунодефициты.

Вторичные иммунодефициты

- связаны с осложнениями инфекционных заболеваний,
- С нарушенным всасыванием,
- Со старением,
- С побочными эффектами иммуносупрессии,
- С облучением,
- С химиотерапией,
- С другими аутоиммунными болезнями.

Основные проявления врожденных иммунодефицитов

- 1) инфекционные заболевания в основном систем и органов, соприкасающихся с внешней средой;
- 2) опухолевые заболевания преимущественно лимфоидной системы;
- 3) аутоиммунные расстройства типа системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гемолитической аутоиммунной анемии и др.

Варианты врожденных иммунодефицитов

- 1) комбинированная иммунная недостаточность;
- 2) недостаточность клеточного иммунитета;
- 3) недостаточность гуморального иммунитета;
- 4) неклассифицируемые иммунодефициты;
- 5) иммунодефициты, связанные с дефектом фагоцитарной системы.

- *Комбинированная иммунная недостаточность* характеризуется выраженным угнетением функции Т- и В-клеток; как правило, связана с нарушением функции центральных органов иммунной системы.

Комбинированная иммунная недостаточность

- *1) тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип иммунного дефицита) –*
- передается по аутосомно-рецессивному типу;
- микроскопическая картина **тимуса** – дольки состоят из ретикулярной стромы, ретикулоэпителий недоразвит, тимические тельца или отсутствуют полностью, или единичные, мелкие, лимфоцитов крайне мало, деление на корковый и мозговой слой не определяется;

Комбинированная иммунная недостаточность

- 1) **тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип иммунного дефицита)** –
- микроскопическая картина лимфоидной ткани (**лимфатические узлы, селезенка**) – фолликулы не развиты, зональность в лимфатических узлах не различима, ткань узлов представлена ретикулярной стромой, миелоидными элементами и лимфоцитами в очень небольшом количестве, выраженный дефицит зрелых лимфоцитов, плазматические клетки отсутствуют;

Комбинированная иммунная недостаточность

- ***2) Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) –***
- передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется дефицитом Т-хелперов, а также дисфункцией В-клеток;
- отмечается резкое уменьшение размеров тимуса, иногда частичное замещение его жировой тканью, дольки его очень мелкие, без признаков дифференцировки эпителия, тимические тельца не определяются,
- периферические лимфоидные органы - уменьшение количества лимфоцитов;

Комбинированная иммунная недостаточность

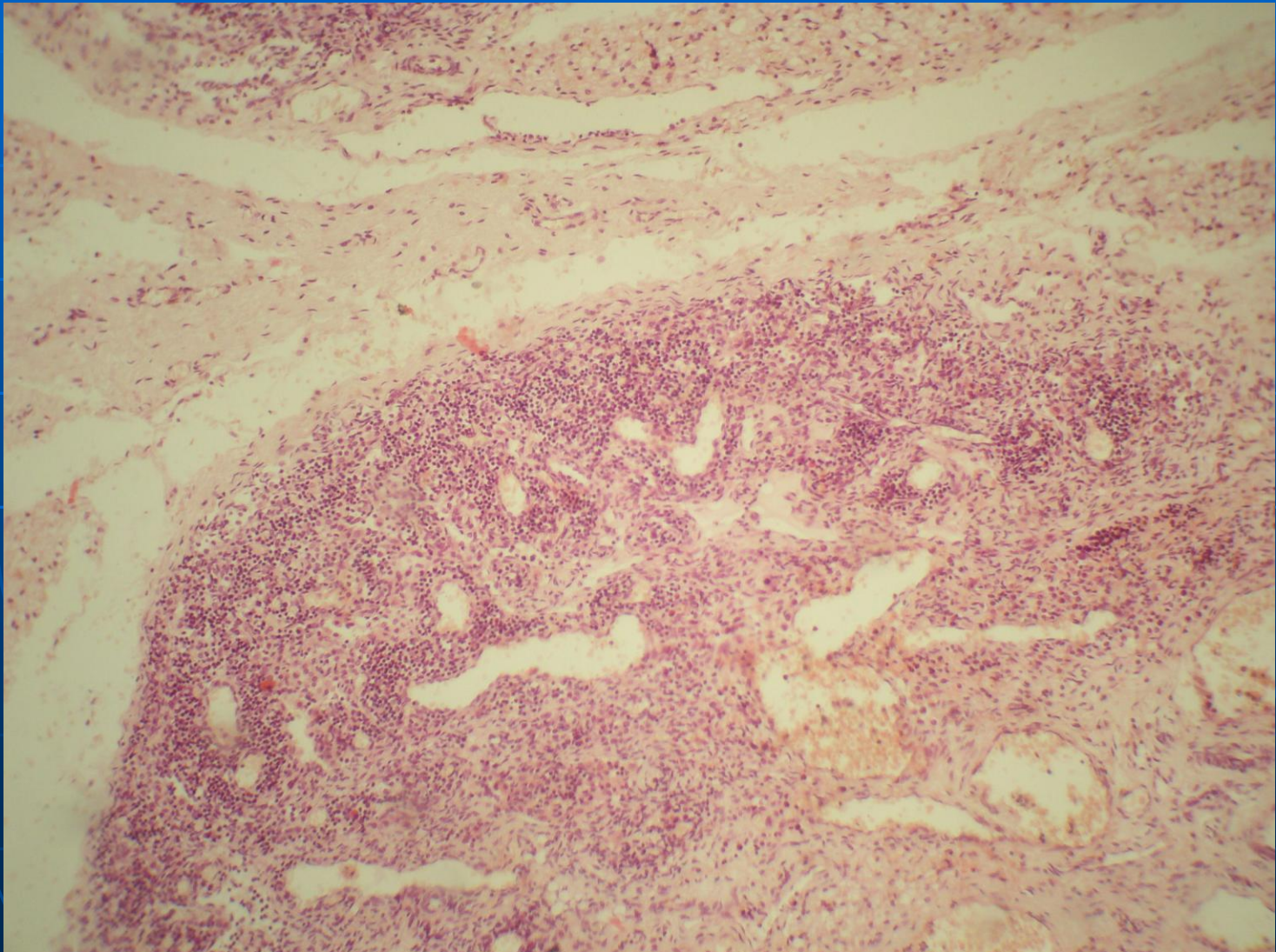
- ***3) Синдром Вискотта-Олдрича***
- - передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу;
- морфология тимуса разнообразна - от нормы до тяжелой дисплазии, при которой в компактной ретикулярной строме органа обнаруживается большое число кальцифицированных тимических телец.

Недостаточность клеточного иммунитета

1) Синдром Ди-Джорджи (врожденная аплазия или гипоплазия тимуса)

- характеризуется агенезией или гипоплазией, иногда эктопией тимуса в сочетании с пороками развития сердечно-сосудистой системы, лица и паращитовидных желез;

Недостаточность клеточного иммунитета: Синдром Ди-Джорджи



Недостаточность клеточного иммунитета

2) Синдром Незелофа (алимфоцитоз)

- наследуется по аутосомно-рецессивному типу,
- характеризуется лимфопенией со значительным снижением числа Т-лимфоцитов при нормальном количестве В-клеток;
- гистологически выявляется дисплазия тимуса с почти полным отсутствием лимфоцитов и наличием железистых структур, тимические тельца отсутствуют;

Недостаточность клеточного иммунитета

3) Иммунодефицит при синдроме Дауна

- характеризуется лимфопенией с относительным увеличением активности Т-супрессоров.

Недостаточность гуморального иммунитета

- **болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)**
- - передается по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу;
- характеризуется резким снижением уровня Ig сыворотки крови, отсутствием образования в организме клеток плазматического ряда при полной сохранности реакций клеточного иммунитета. Болеют преимущественно мальчики.
- В семьях заболевание проявляется в половине случаев.

Недостаточность гуморального иммунитета

- **болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)**
- Возможны спонтанные мутации, наследственность в таких случаях не прослеживается.
- Патогенез не выяснен, полагают, что отсутствуют предшественники В-лимфоцитов.
- Характерны бактериальные инфекции, развивающиеся в раннем возрасте, либо до 1 года жизни, либо после 4-5 лет.
- Отмечаются повторные пневмонии с бронхоэктазами, отиты, менингит, сепсис, возбудителями которых являются грамположительные кокки.

Недостаточность гуморального иммунитета

- ***болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)***
- Вакцинация и вирусные инфекции протекают без особенностей.
- Антитела при иммунизации не образуются.
- Лимфопении не наблюдается.

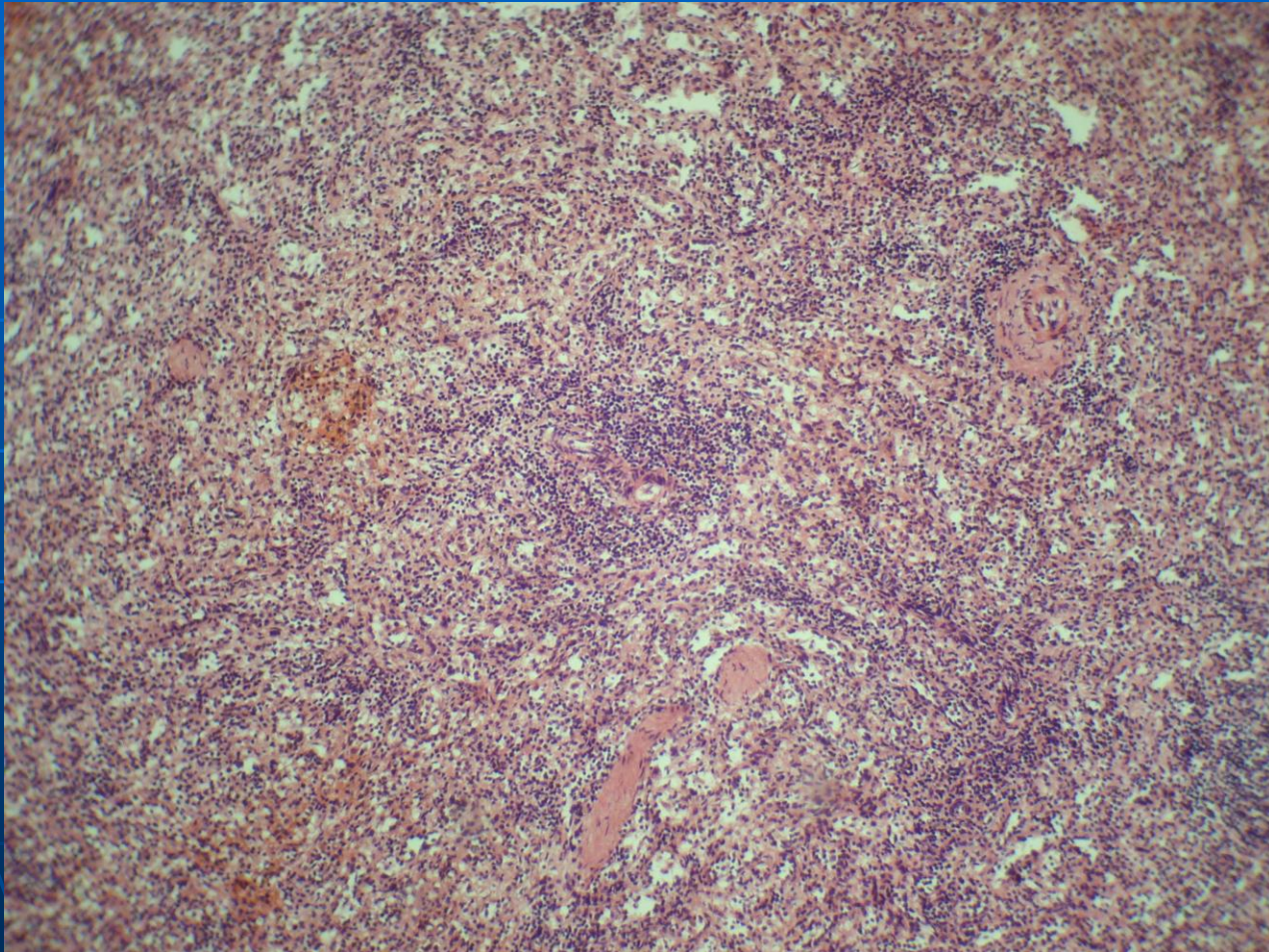
Недостаточность гуморального иммунитета

- **болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)**
- Патологическая анатомия.
- Тимус: несвоевременный жировой метаморфоз с выраженным коллапсом долек, уменьшением числа лимфоцитов и появлением обширных участков жировой ткани как в междольковых соединительнотканых перегородках, так и в паренхиме органа. Тимические тельца сформированы неправильно, а могут и отсутствовать.

Недостаточность гуморального иммунитета

- **болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)**
- Патологическая анатомия.
- Лимфатические узлы: отсутствуют фолликулы и корковая зона, а имеется только Т-зависимая паракортикальная зона.
- Селезенка: могут наблюдаться очень мелкие фолликулы, однако светлые центры отсутствуют.

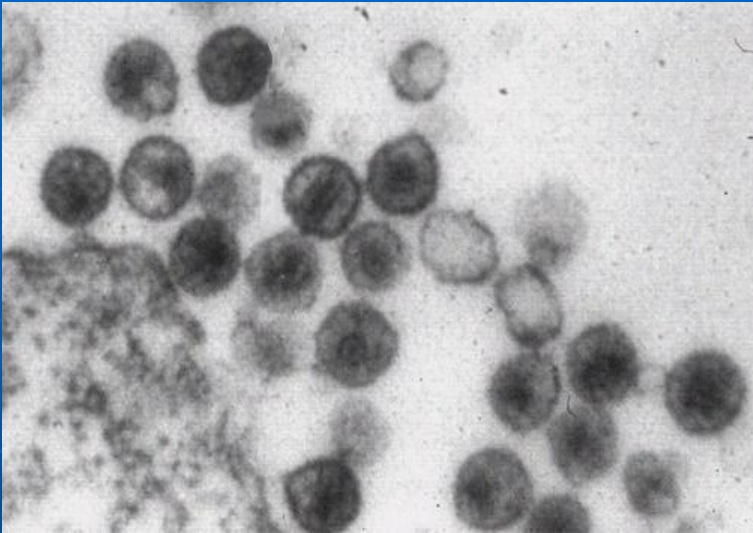
Недостаточность гуморального иммунитета: болезнь Брутона



Недостаточность гуморального иммунитета

- **болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия)**
- Клетки плазматического ряда нигде не определяются. Особенно показательным является полное отсутствие плазматических клеток в слизистой оболочке кишечника (в норме встречаются в большом количестве).
- Отсутствие плазматических клеток можно установить при жизни с помощью биопсии слизистой оболочки прямой кишки.

ВИЧ-инфекция: синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



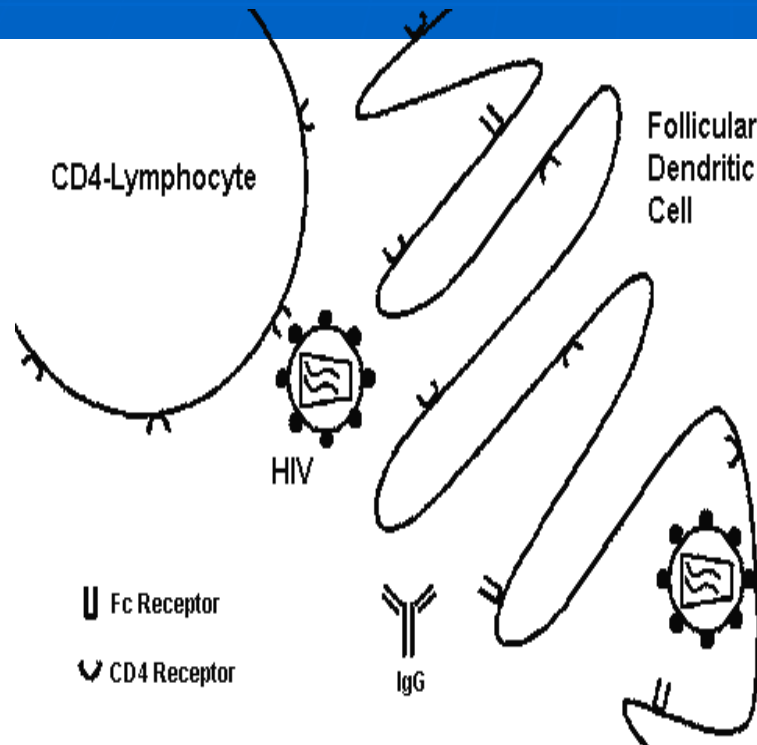
- Возбудитель - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — РНК-содержащий ретровирус, относящийся к семейству лентивирусов.

Основные мишени для ВИЧ:

1. иммунная система,
2. центральная нервная система.

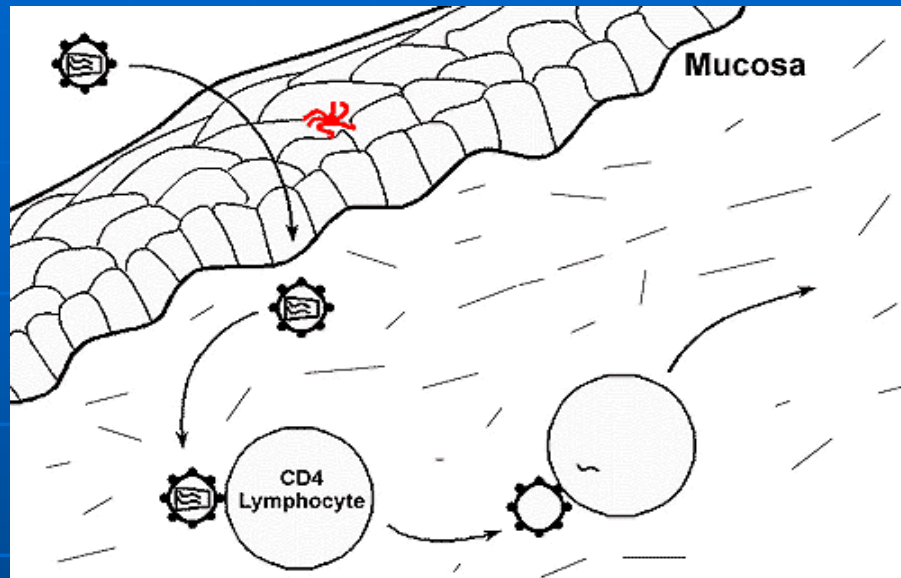
- **Имунопатогенез ВИЧ-инфекции:** характерно развитие глубокой иммунодепрессии, что связано главным образом с выраженным уменьшением количества CD4+ Т-клеток.

ВИЧ-инфекция:



- Инфицирование CD4-лимфоцитов и фолликулярных дендритных клеток вирусом.

ВИЧ-инфекция:



- Движение вируса через слизистую оболочку половых органов для инфицирования CD4-лимфоцита.
- Красным цветом - дендритная клетка Лангерганса.

ВИЧ-инфекция:

Кроме гибели инфицированных CD4+ Т-клеток – есть **непрямые механизмы развития заболевания:**

1. Снижение числа незрелых предшественников CD4+ Т-клеток (связано с их прямым инфицированием в тимусе, а также инфицированием клеток, секретирующих цитокины, необходимые для дифференцировки CD4+ Т-клеток).
 2. Слияние инфицированных и неинфицированных клеток -> образование синцития (гигантские клетки) -> аутоиммунная деструкция как инфицированных, так и неинфицированных CD4+ Т-клеток.
- Поскольку многие больные имеют циркулирующие антитела к gp120, клетки, несущие на поверхности gp120, могут быть разрушены.
 - Уменьшение количества CD4+ Т-клеток вызывает изменение соотношения CD4/CD8 в периферической крови.

ВИЧ-инфекция:

- Инфицирование моноцитов и макрофагов исключительно важно для патогенеза СПИДа.
- Инфицированные макрофаги отпочковывают относительно небольшие количества вируса, но эти клетки содержат много вирусных частиц, расположенных исключительно во внутриклеточных вакуолях.
- Несмотря на тот факт, что в макрофагах возможна репликация вируса, в отличие от CD4+ Т-клеток они совершенно резистентны к цитоплазматическому действию вируса.

ВИЧ-инфекция:

- Инфицирование макрофагов приводит к тому, что моноциты и макрофаги превращаются в настоящую "фабрику" по производству вирусов и резервуар для их хранения.
- Кроме того, макрофаги способны транспортировать вирус по всему телу, особенно в нервную систему.
- В отличие от тканевых макрофагов количество моноцитов в кровотоке уменьшается. Одновременно снижаются противомикробная активность, хемотаксис, секреция ИЛ-1 и ФНО α , способность представлять антигены Т-лимфоцитам.
- Важным резервуаром вируса служат и дендритические клетки лимфатических узлов.

ВИЧ-инфекция:

- Таким образом, CD4+ Т-клетки, макрофаги и дендритические клетки, а не клетки крови являются главными резервуарами вируса.
- У больных СПИДом значительно повреждаются функции В-лимфоцитов.
- Так, возникают гипергаммаглобулинемия и циркулирующие иммунные комплексы, связанные с поликлональной активацией В-клеток.
- Среди причин этого феномена называют инфицирование В-лимфоцитов цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна—Барр, каждый из которых является поликлональным активатором В-клеток.

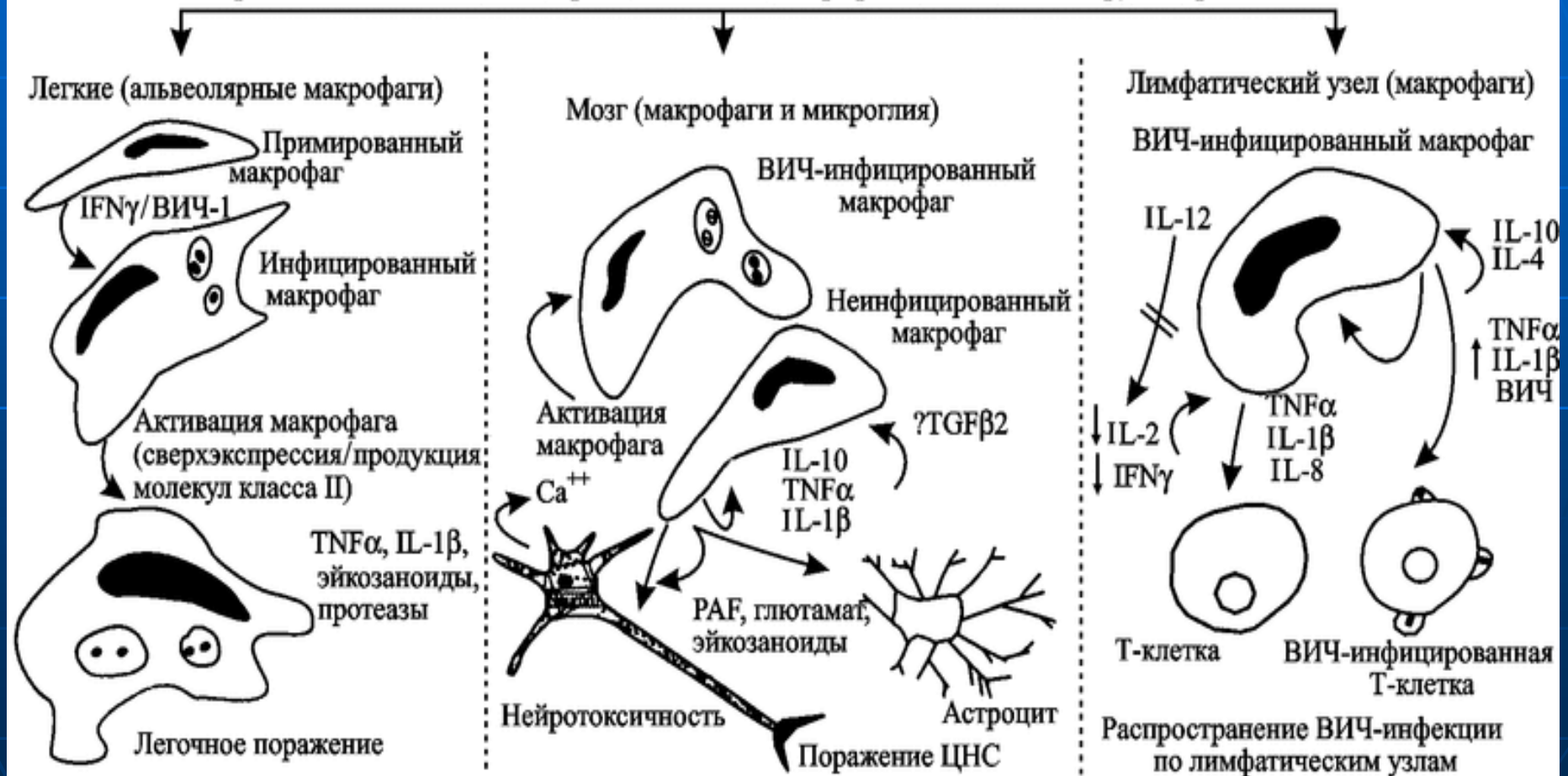
ВИЧ-инфекция:

- Макрофаги и микроглия (клетки, относящиеся к моноцитам и макрофагам) являются основными типами клеток мозга, которые инфицируются ВИЧ.
- Инфицированные макрофаги продуцируют растворимые факторы (например, ИЛ-1 и $grl2O$), которые могут быть токсичными для нейронов или на-рушать их функции без прямой токсичности.

Вирусная трансмиссия



Региональная лимфатическая диссеминация, кровь, слизистые, макрофаги и инициация вирусной репликации в Т-клетках



ВИЧ-инфекция:

- **Ранняя фаза** - первоначальный ответ иммунокомпетентного организма на вирус.
- Характерны: высокий уровень образования вируса, виремия и распространенное обсеменение лимфоидной ткани.
- однако инфекция контролируется с помощью antiviralного иммунного ответа.
- **Хроническая фаза** - период относительного сдерживания размножения вируса.
- Иммунная система интактна, однако наблюдается слабая репликация вируса (преимущественно в лимфоидной ткани). Эта фаза может продолжаться несколько лет.
- **Финальная фаза** - нарушение защитных механизмов организма хозяина и безудержная репликация вируса. Снижается содержание CD4+ Т-клеток.
- После "неустойчивого" периода развиваются тяжелые оппортунистические инфекции, вторичные опухоли, признаки неврологического заболевания.

Стадии ВИЧ-инфекции

1. Инкубационный период.
2. Период персистирующей генерализованной лимфаденопатии.
3. Синдром, ассоциированный со СПИДом.
4. Период СПИДа.

Стадии ВИЧ-инфекции: инкубационный период

- Асимптомное носительство;
- Продолжительность периода – зависит от путей и характера заражения, величины инфицирующей дозы, первоначального состояния иммунной системы;
- Длительность – от нескольких недель - до 10-15 лет.

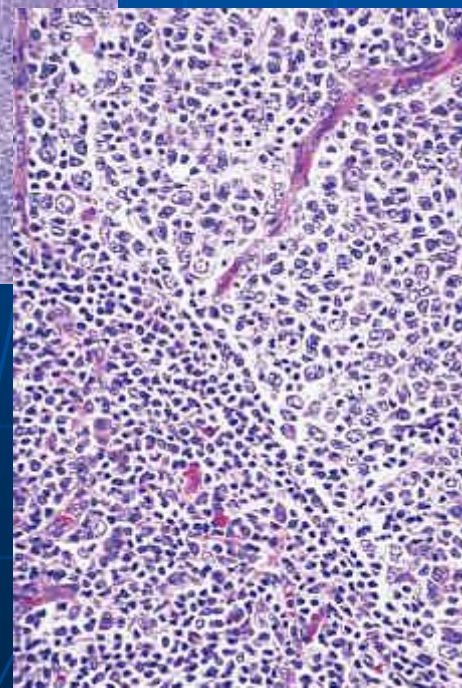
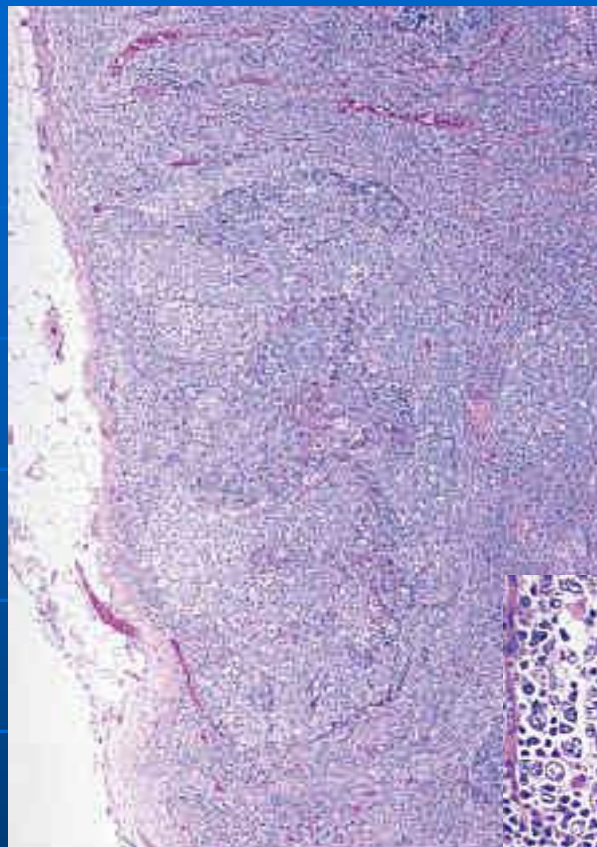
Стадии ВИЧ-инфекции: период персистирующей генерализованной лимфаденопатии

- Характерно: стойкое (в течение нескольких месяцев) увеличение различных групп лимфатических узлов.
- Длительность стадии – 3-5 лет.
- В основе – неспецифическая гиперреактивность В-клеток (фолликулярная гиперплазия лимфоузлов).

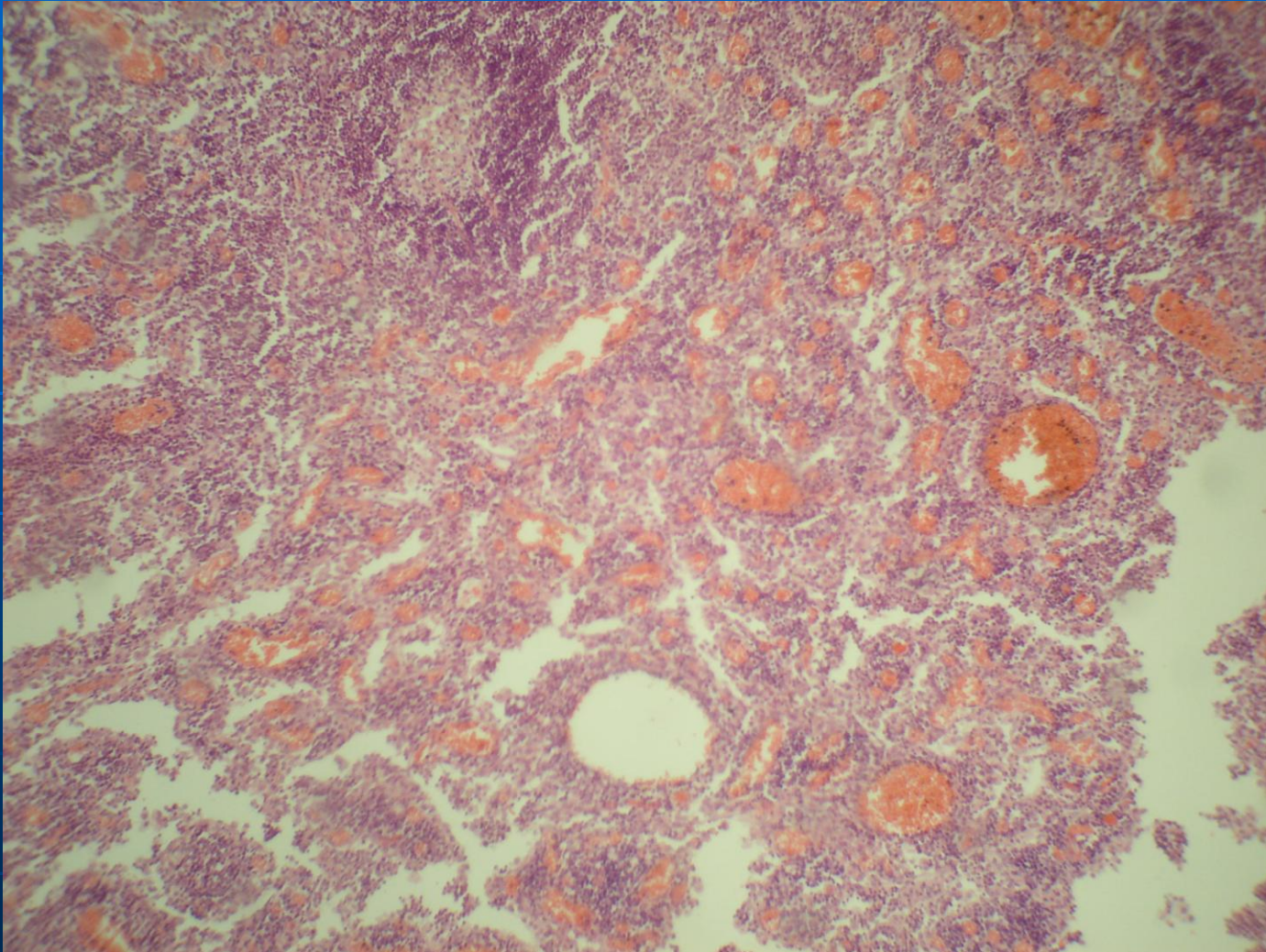
Морфологические варианты поражения лимфоузлов:

1. Очаговая гиперплазия фолликулов.
2. Инволюция фолликулов с обеднением клеточного состава зародышевых центров, гиперплазия паракортикальных зон, плазмоклеточная инфильтрация тяжей мозгового вещества.
3. Смешанная картина гиперплазии и инволюции фолликулов.

Период персистирующей генерализованной лимфаденопатии



Период персистирующей генерализованной лимфаденопатии



Стадии ВИЧ-инфекции: синдром, ассоциированный со СПИДом

Клинические признаки:

1. Внепаховая лимфаденопатия,
2. похудание (10% массы тела в течение 2-х мес),
3. Немотивированная лихорадка,
4. Астения,
5. Общий дискомфорт,
6. Немотивированная диарея,
7. Ночная потливость,
8. Лейкоплакия языка,
9. Герпес.

Стадии ВИЧ-инфекции: синдром, ассоциированный со СПИДом

Биологические признаки:

1. Снижение числа Т-хелперов,
2. Изменение соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров,
3. Анемия,
4. Лейкопения,
5. Тромбоцитопения,
6. Лимфопения,
7. Гипер-гамма-глобулинемия,
8. Снижение бластного ответа лимфоцитов,
9. Ложная анергия,
10. Наличие циркулирующих иммунных комплексов.

Стадии ВИЧ-инфекции: период СПИДа

- Оппортунистические инфекции + злокачественные новообразования (лимфома Беркита, саркома Капоши).

Клинико-морфологические варианты СПИДа:

1. Легочный вариант (12 типов поражения легких).
2. Неврологический вариант.
3. Желудочно-кишечный вариант.
4. Лимфаденопатический вариант.
5. Синдром с поражением кожи и слизистых.
6. Ретинальный синдром.
7. Лихорадка неизвестного происхождения.
8. Смешанные проявления.

Стадии ВИЧ-инфекции: период СПИДа

Оппортунистические инфекции:

1. Вирусные инфекции (цитомегаловирус, Herpes zoster, Herpes simplex)
 2. Протозойные инфекции (пневмоцисты, токсоплазмы).
 3. Грибковые инфекции (кандидозы, аспергиллезы).
 4. Бактериальные инфекции (микобактерии).
-
- **Характерно:** тяжелое рецидивирующее течение (часто – с генерализацией процесса и устойчивостью к терапии).

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

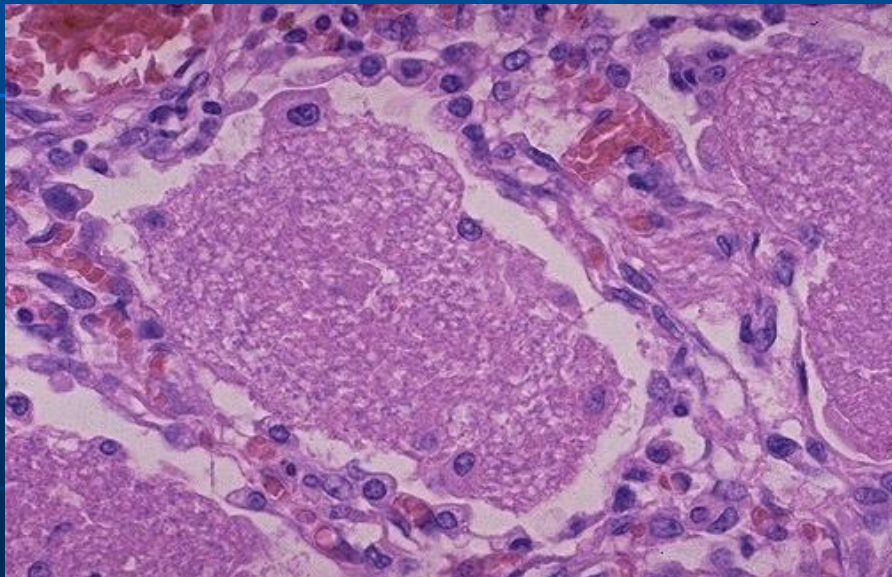


- Пневмоцистная пневмония

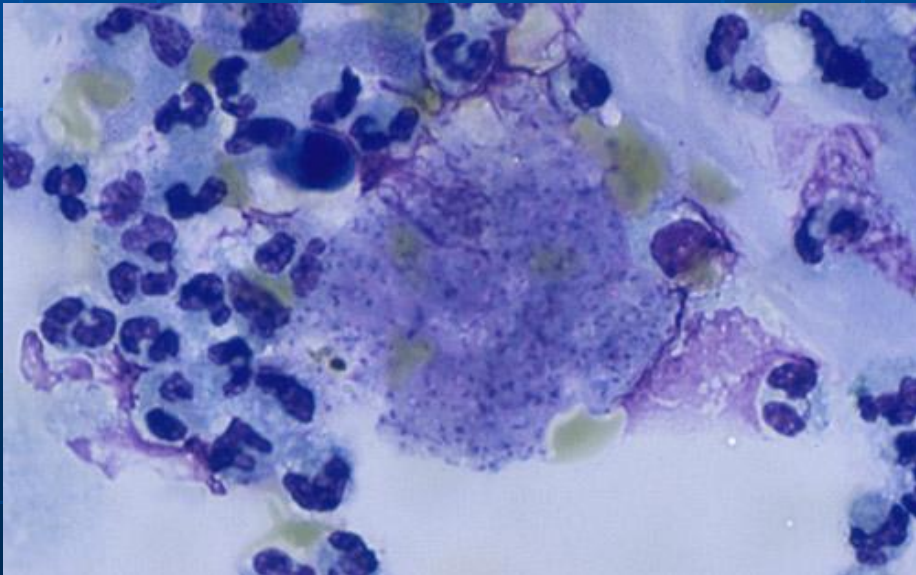
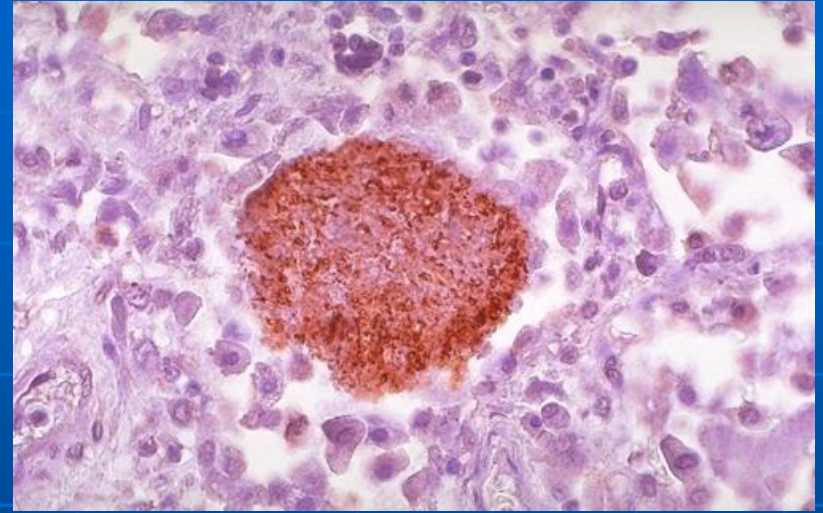
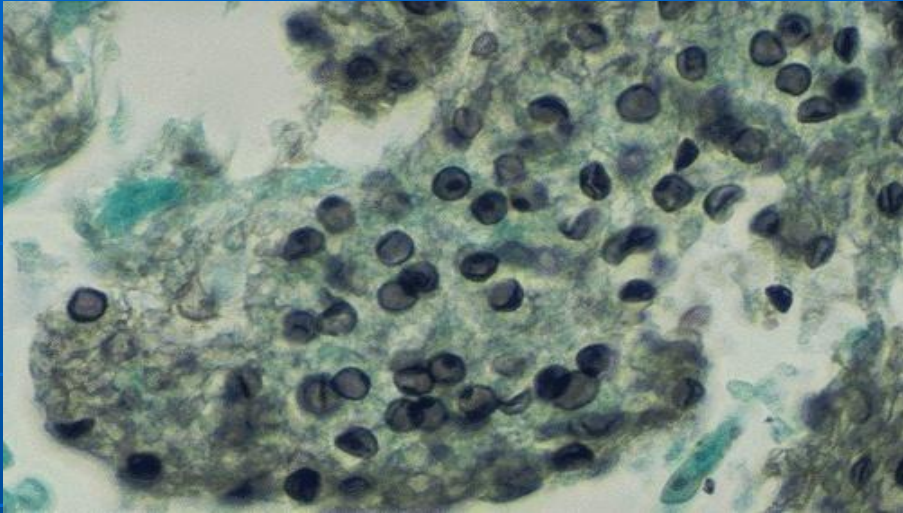
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



- Пневмоцистная пневмония



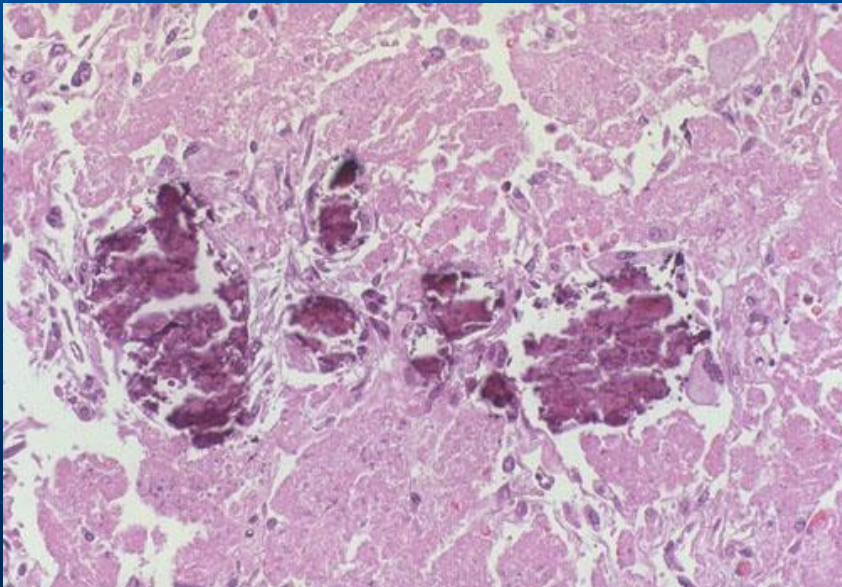
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Pneumocystis carinii

- Серебрение;
- Окраска по Гимзе.
- ИГХ

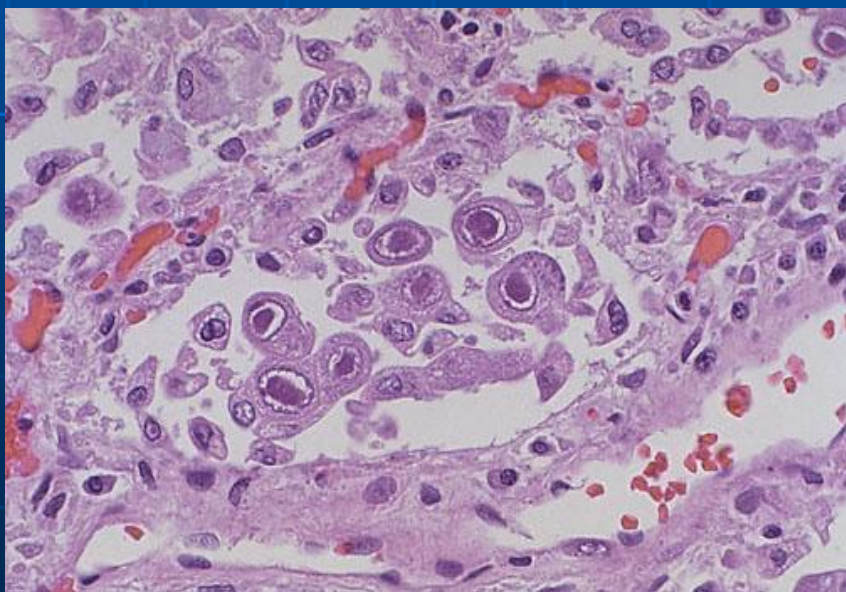
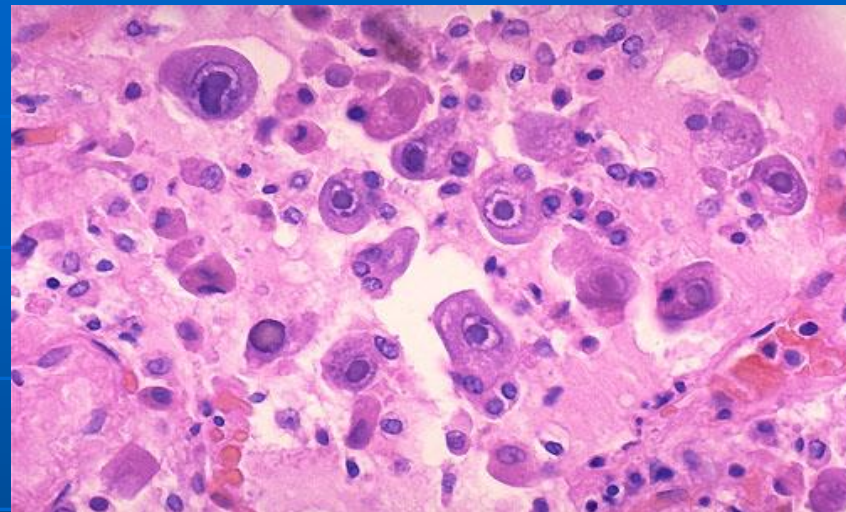
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Внелегочная диссеминация *Pneumocystis carinii* :

- Кальцинаты в почках;
- Кальцинаты в миокарде

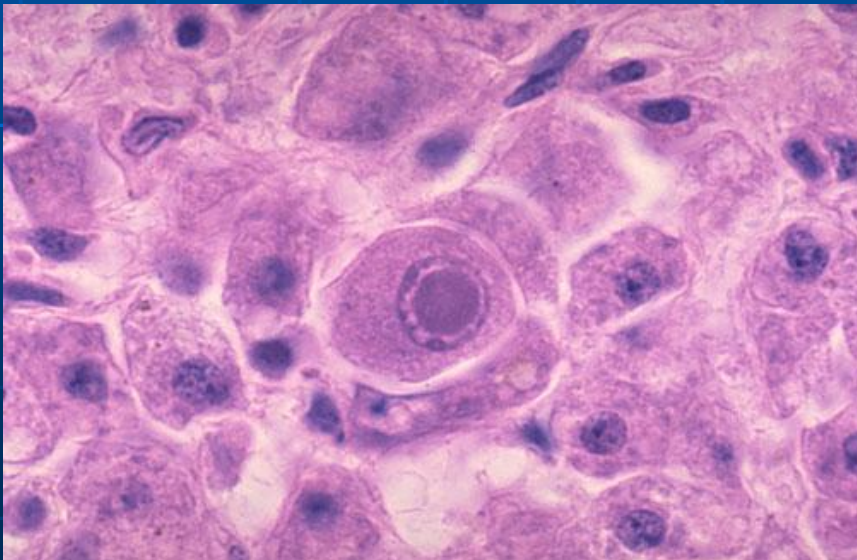
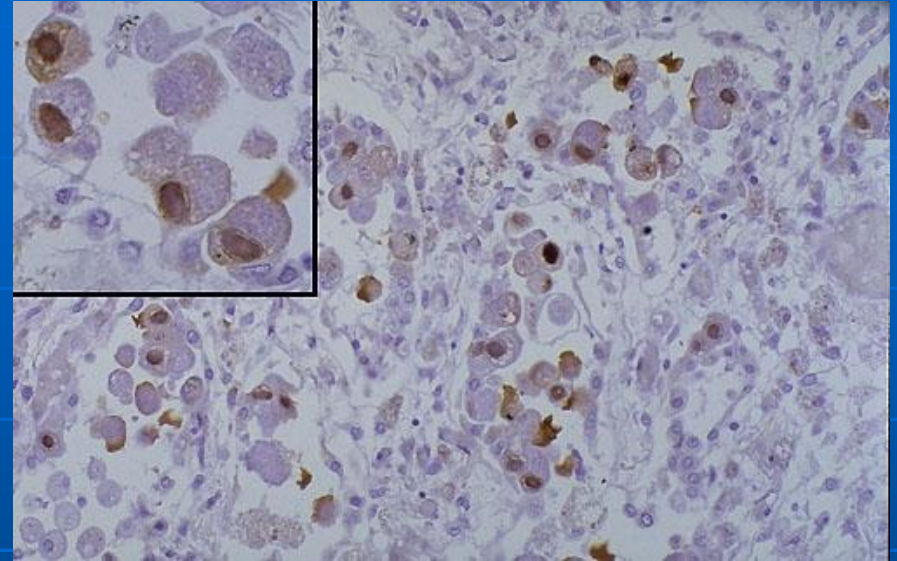
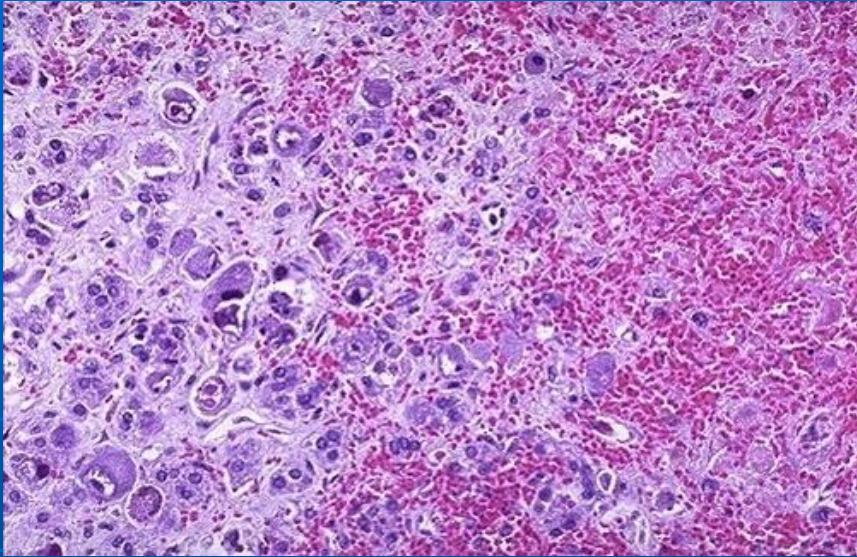
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Цитомегаловирусная инфекция:

- Язвы слепой кишки;
- пневмония;

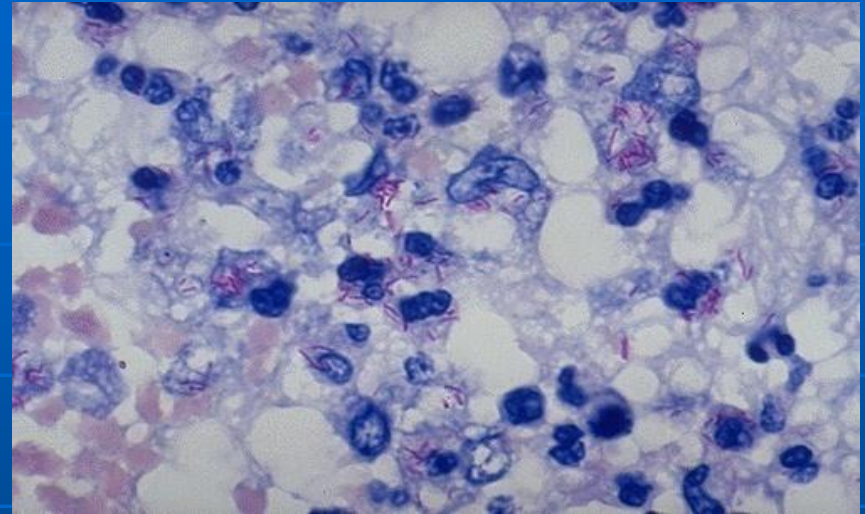
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Цитомегаловирусная инфекция:

- Поражение надпочечника, печени;
- ИГХ.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



*Микобактериальная
инфекция:*

- Туберкулез легких

Саркома Капоши

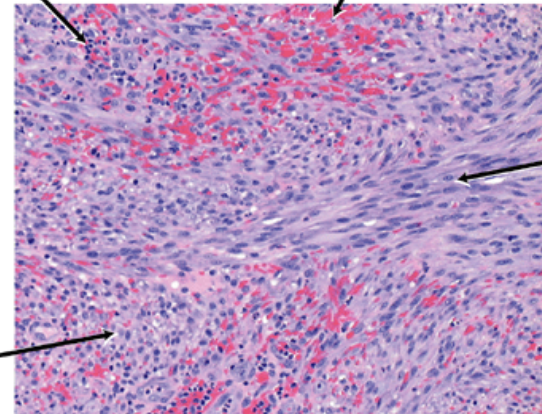


Infiltrate of mononuclear cells

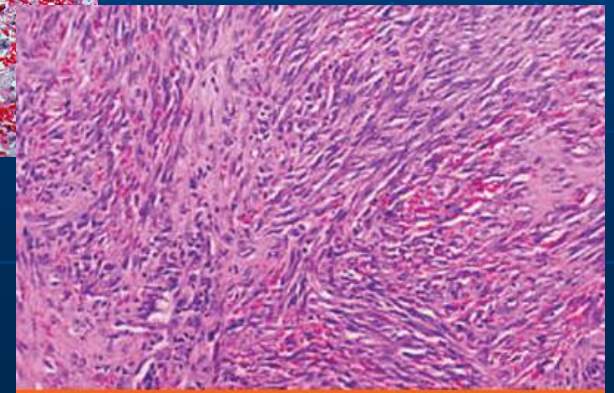
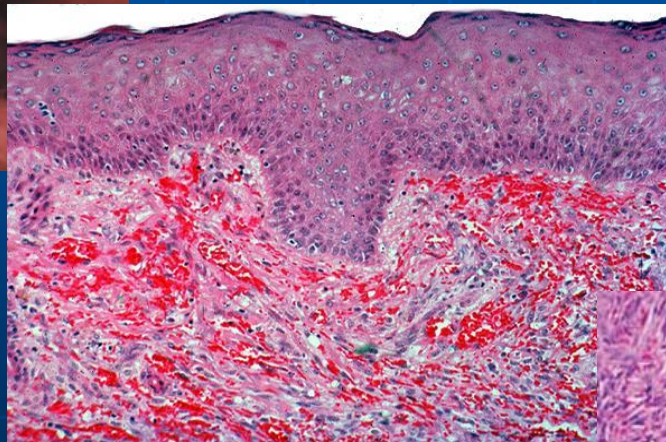
Extravasated erythrocytes

Fascicles of spindle cells

Cross section of fascicle showing the 'sieve-like' pattern



Haematoxylin–Eosin stain of a Kaposi's sarcoma lesion



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!