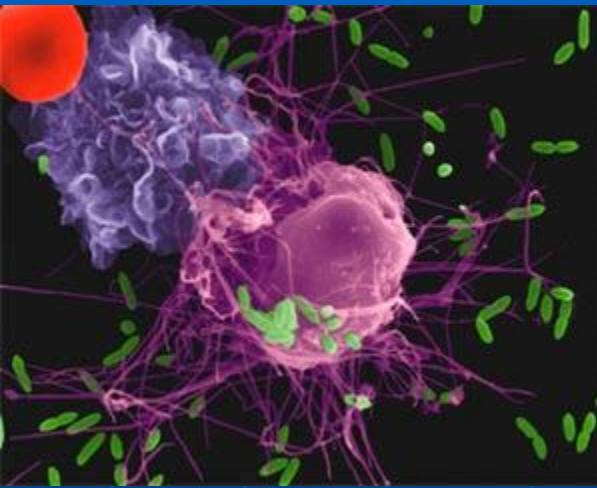


**Волгоградский государственный
медицинский университет
Кафедра патологической анатомии**



ЛЕКЦИЯ 4

Иммунопатологические процессы.

Стоматологический факультет

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)

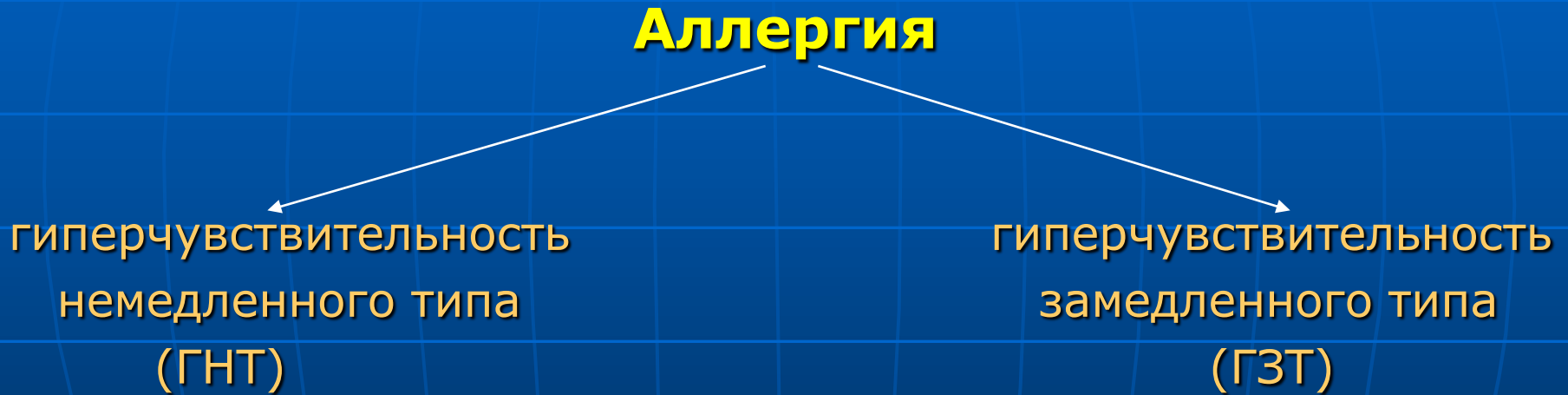
- Контакт организма с антигеном -> развитие не только защитного иммунного ответа, но и реакций, повреждающих ткани.
- Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием:
 - а) антигена с антителом,
 - б) клеточными иммунными механизмами.
- Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут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

Аллергия

- Аллергия (от греч. allos - другой) - специфическая повышенная чувствительность к антигенам (аллергенам), в результате неадекватной реакции иммунной системы



Аллергия

```
graph TD; A[Аллергия] --> B[Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)]; A --> C[Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)];
```

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

- гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против **аллергенов**.
- Развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки.
- Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.
ГНТ - I, II и III типы реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу).

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

- относится к IV типу аллергии (по Джеллу и Кумбсу).
- обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет.
- Развивается гл. обр. через 1-3 суток после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.

Основные компоненты реакции гиперчувствительности I типа:

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

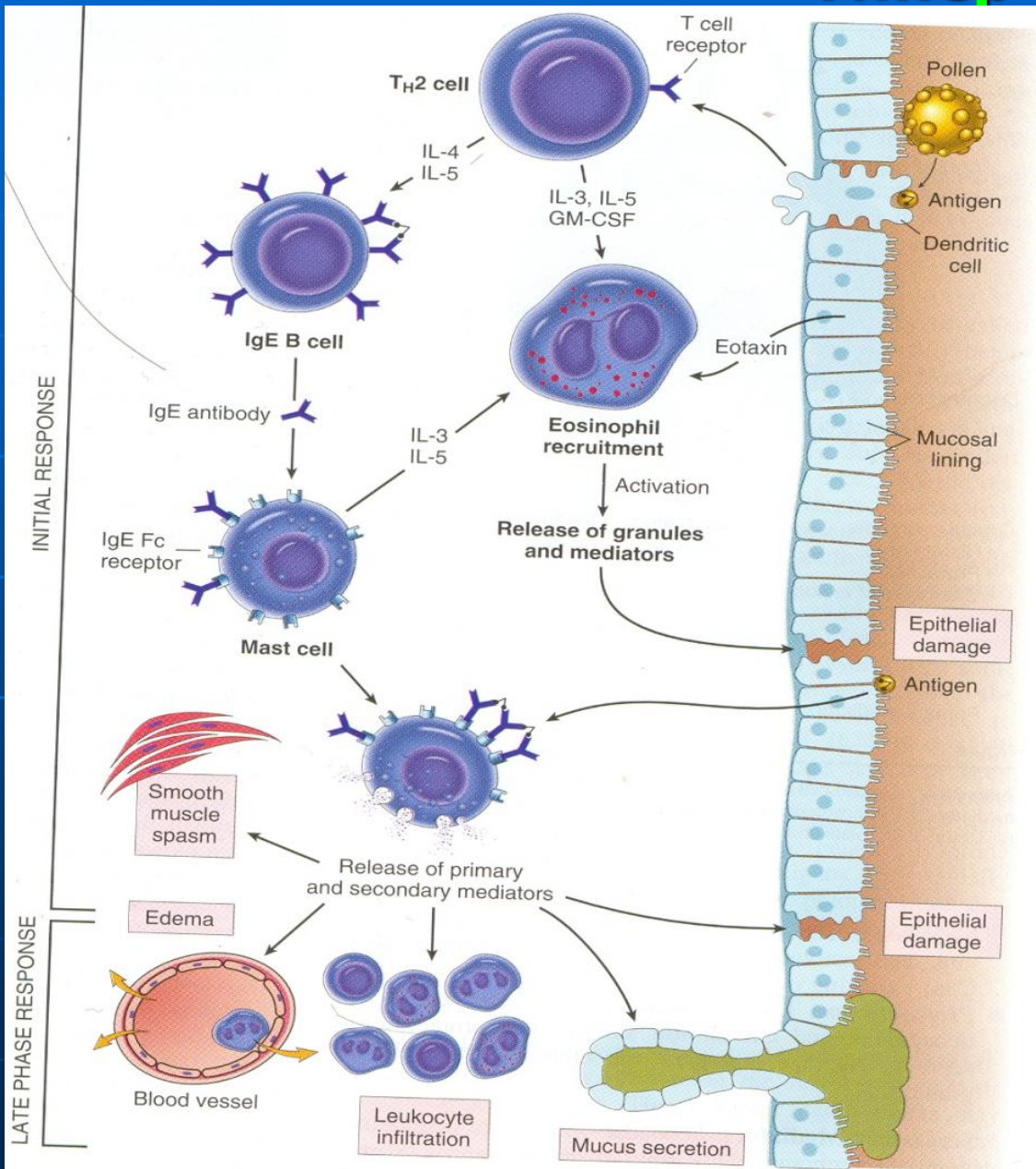
Реакция гиперчувствительности I-го типа

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

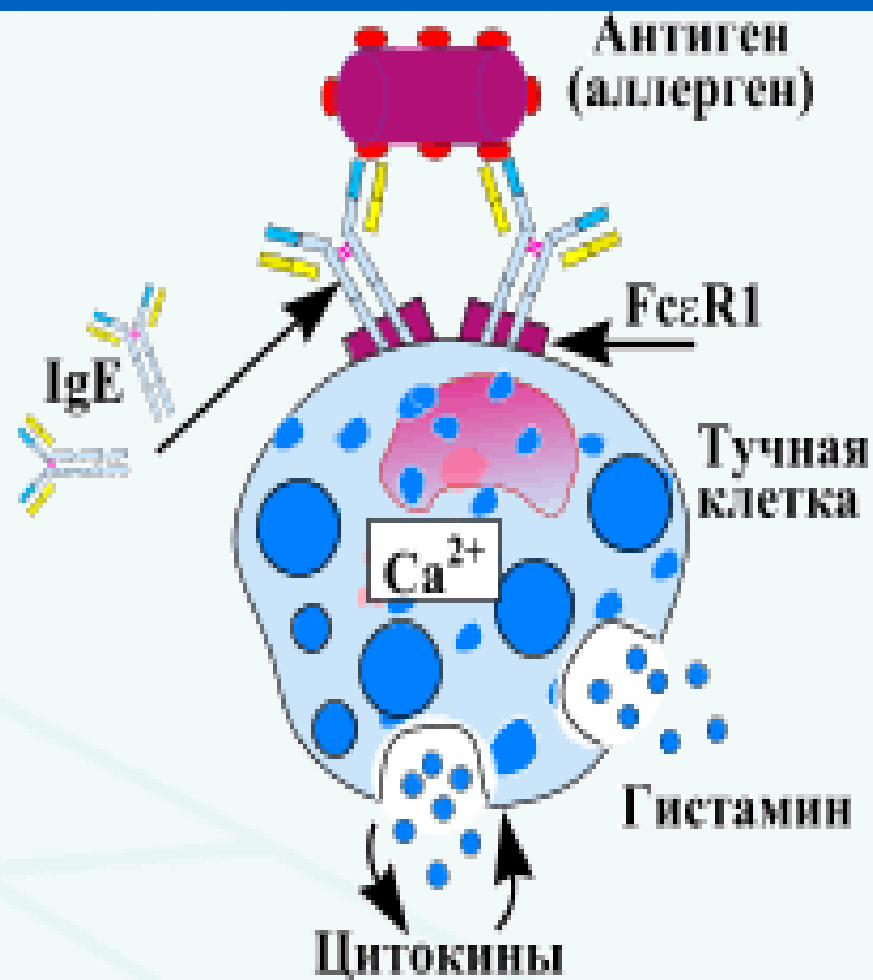
Этапы реакции:

- 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.

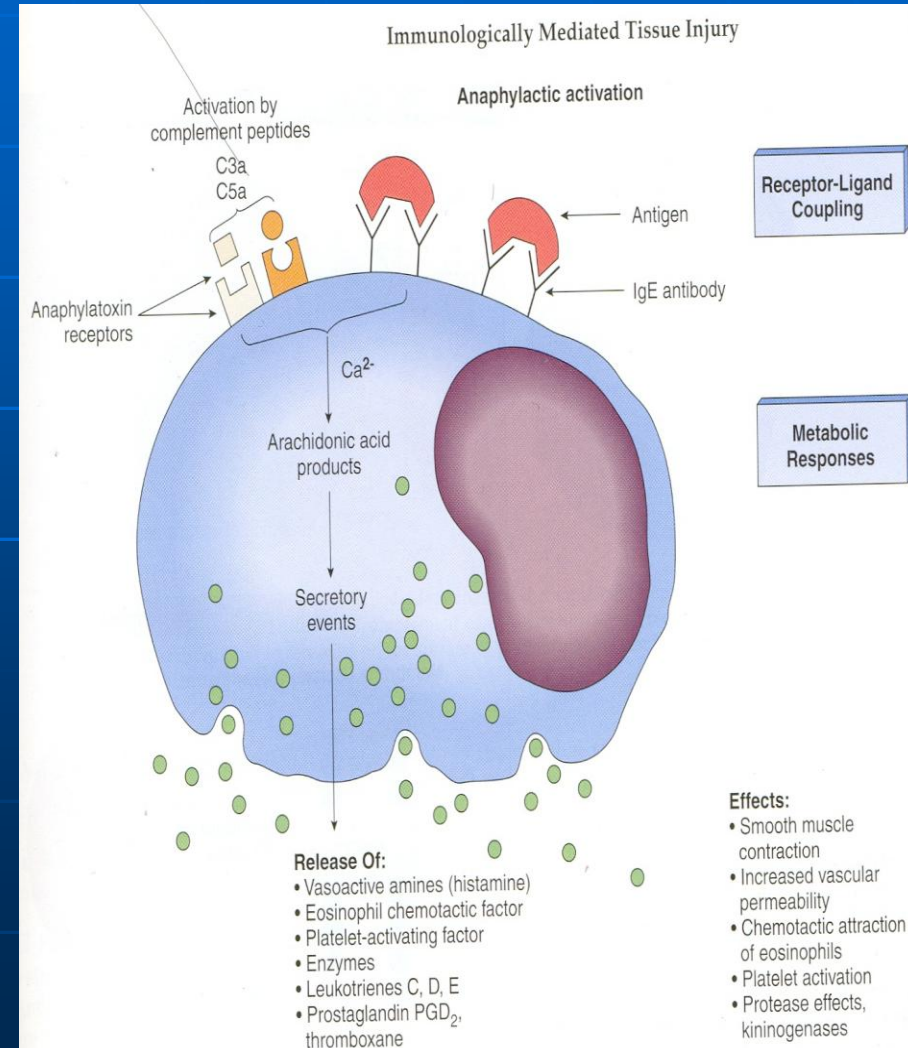
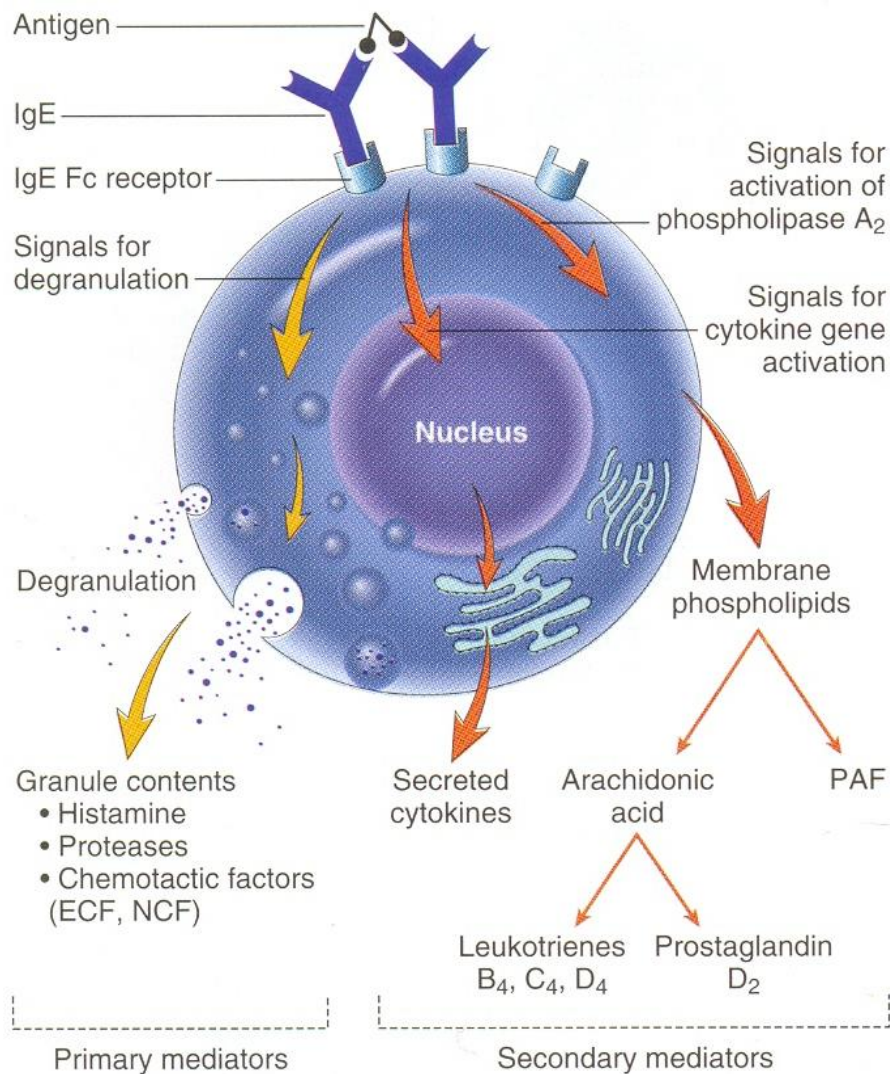
Реакция гиперчувствительности I-го типа



Реакция гиперчувствительности I-го типа



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



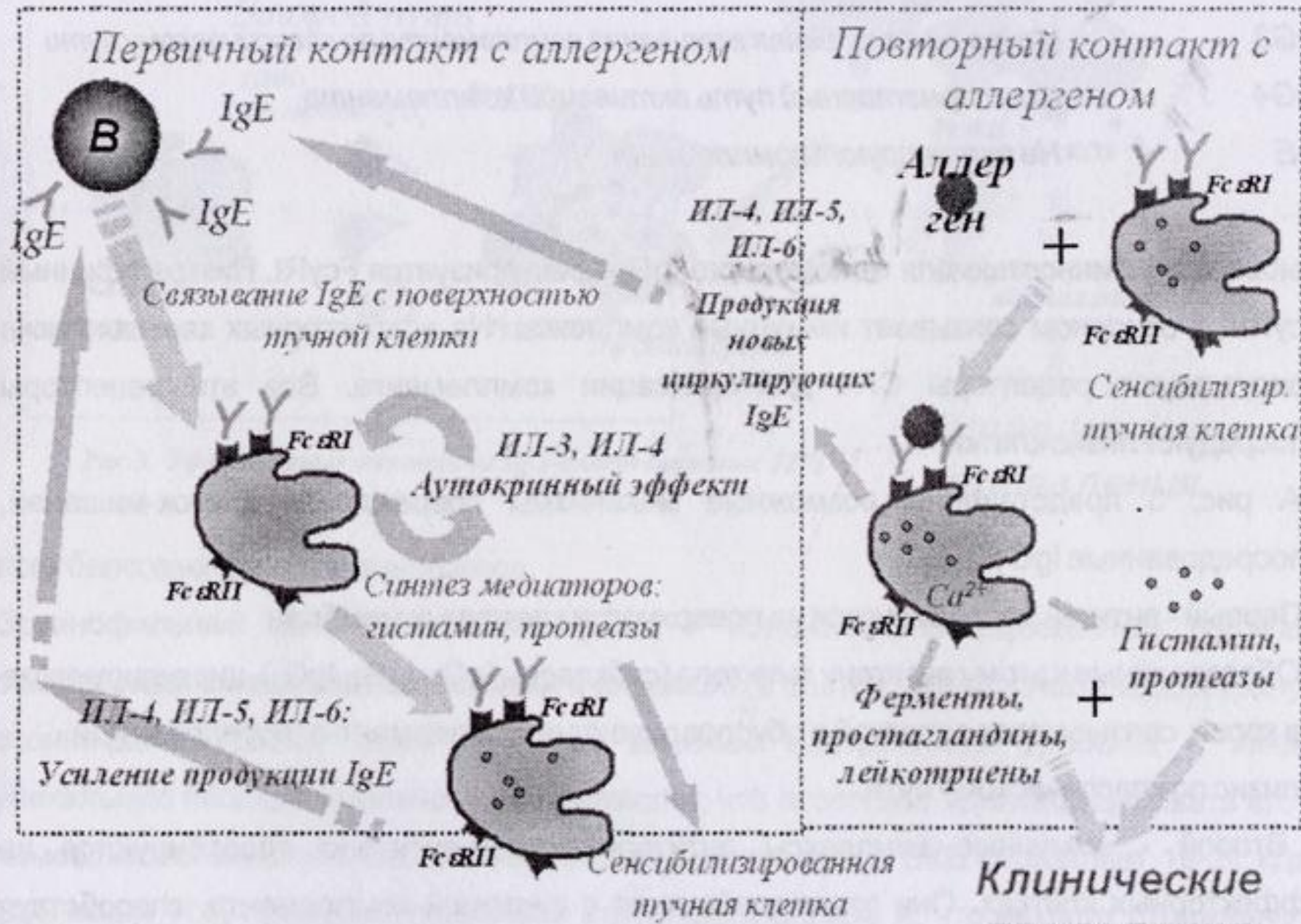


Рис.2. Эффекторные механизмы гиперчувствительности I типа

Реакция гиперчувствительности I-го типа (анафилактический тип)

Системная реакция

- возникает в ответ на внутривенное введение антигена, к которому организм хозяина был предварительно сенсибилизирован.
- развивается после введения гетерологичных белков, например антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых лекарств, например пенициллина.
- Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсибилизации.
- 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)

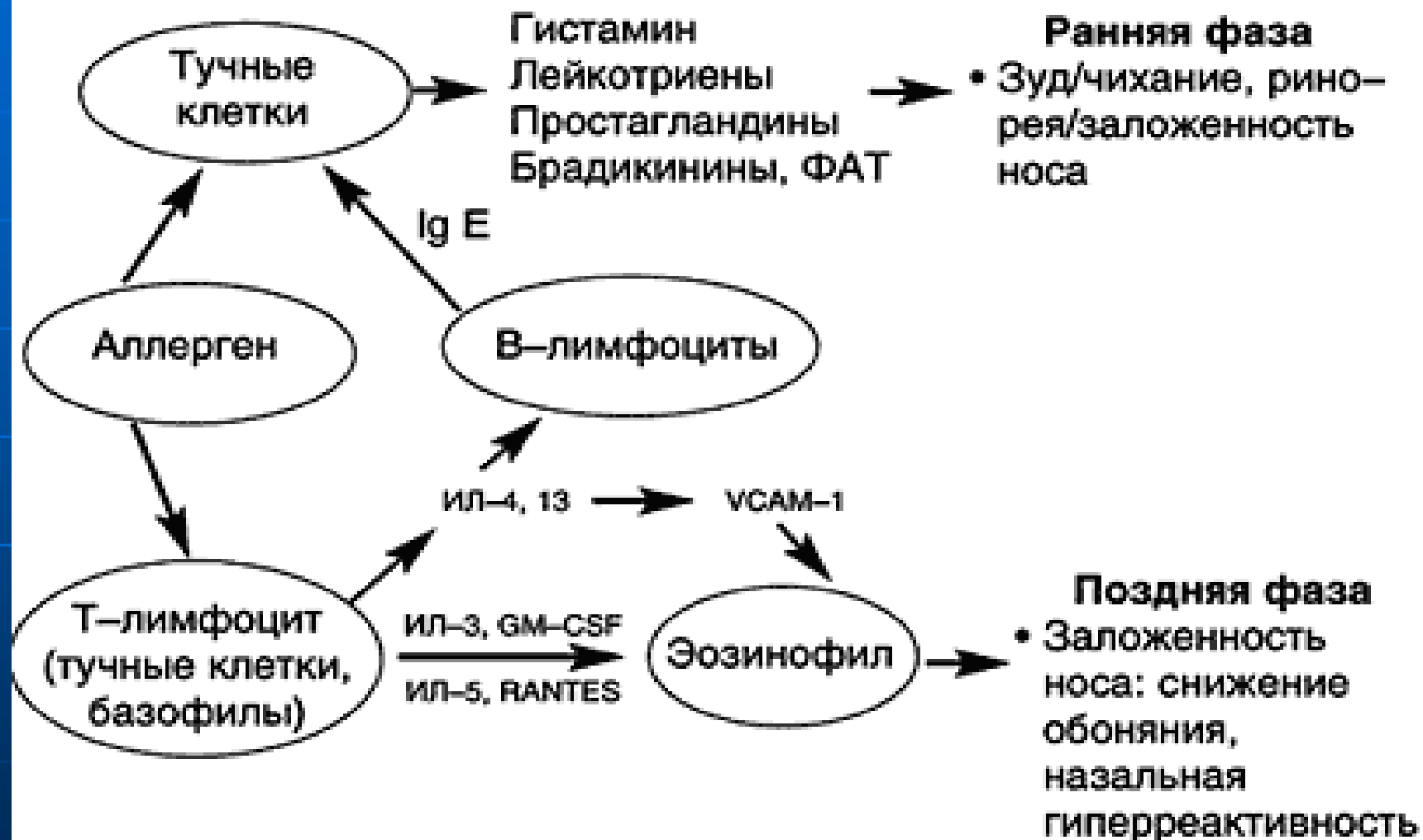
■ Ранняя фаза

- 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

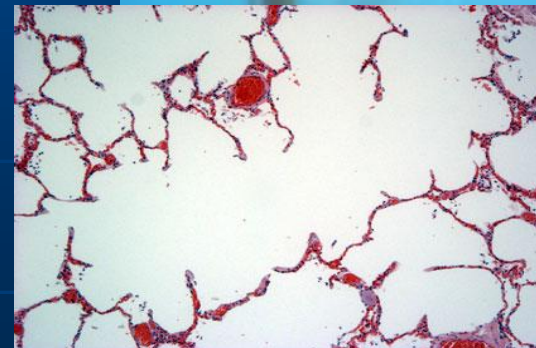
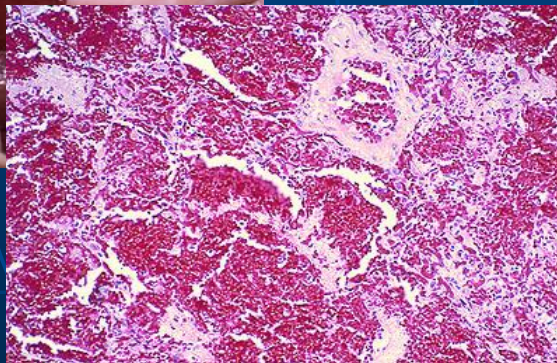
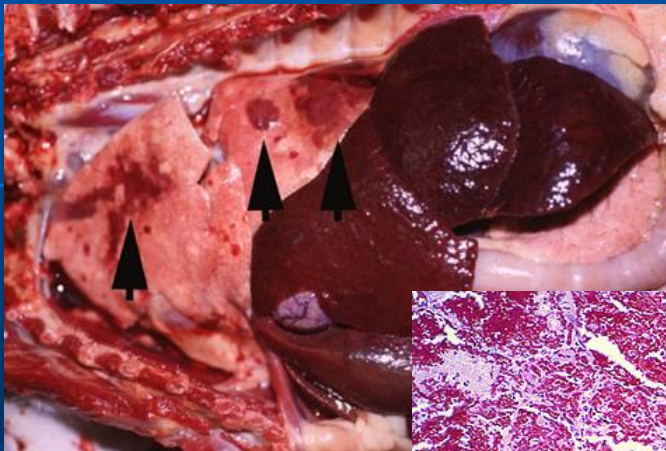
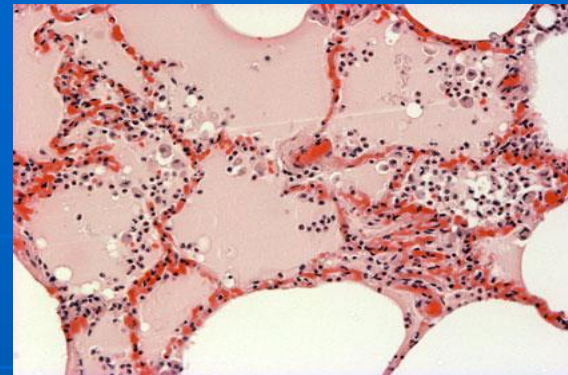
- развивается через 2—8 ч, без дополнительной экспозиции антигена и продолжается несколько дней.
- интенсивная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, деструкция ткани в виде повреждения эпителиальных клеток слизистых оболочек

Реакция гиперчувствительности I-го типа (анафилактический тип)



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

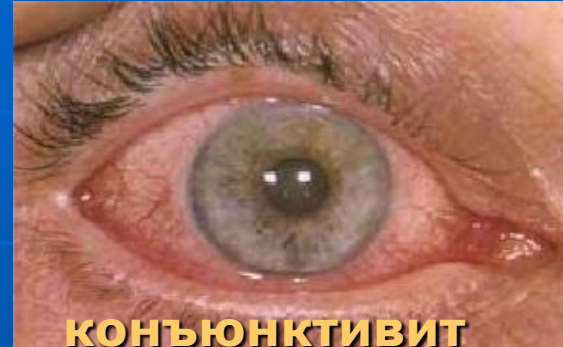
Анафилактический шок



Реакция гиперчувствительности I-го типа



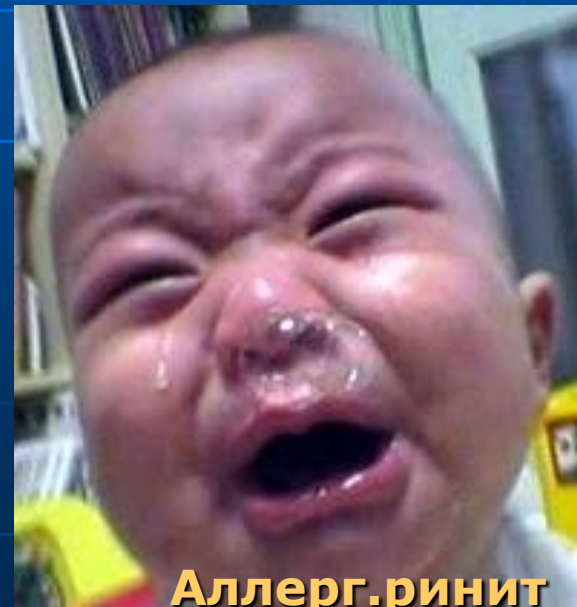
Отек гортани



конъюнктивит

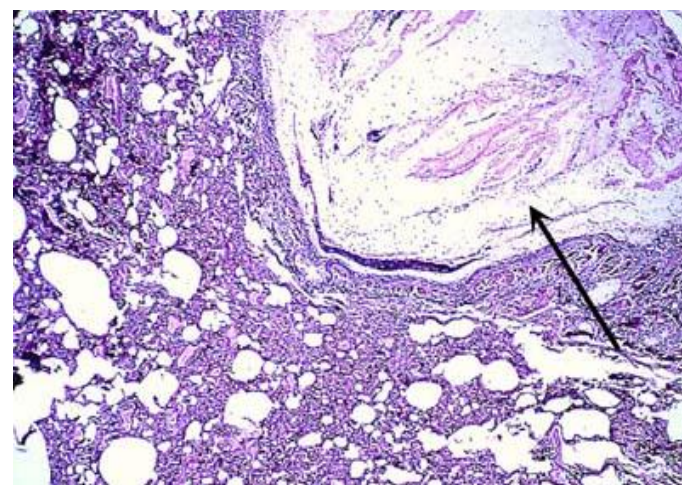
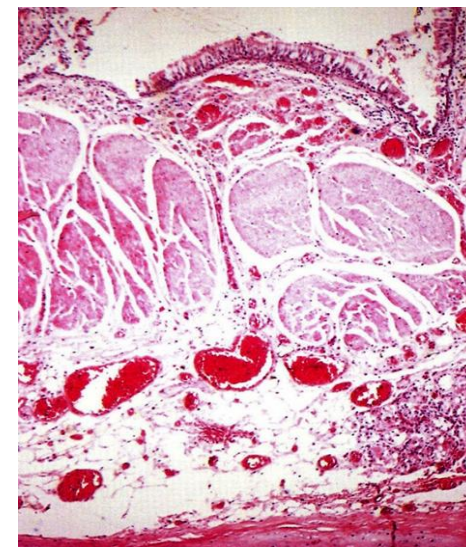
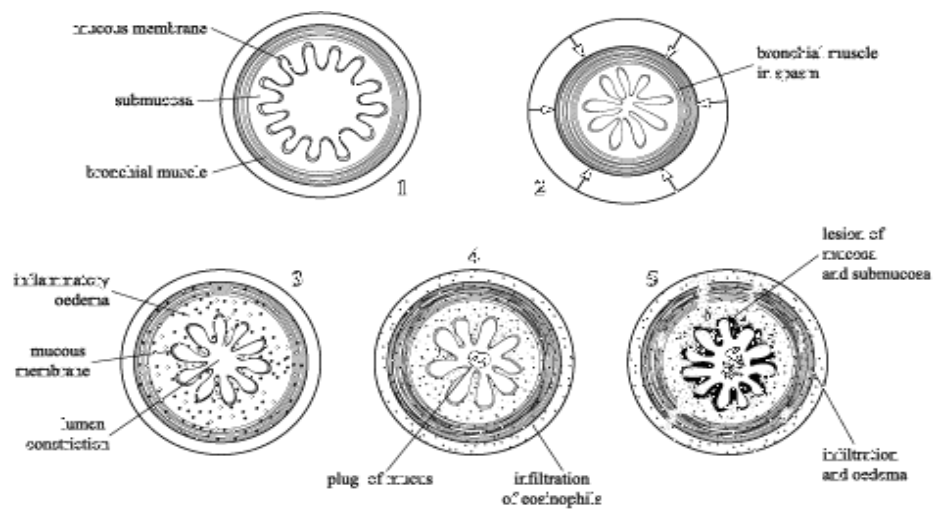


Крапивница



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

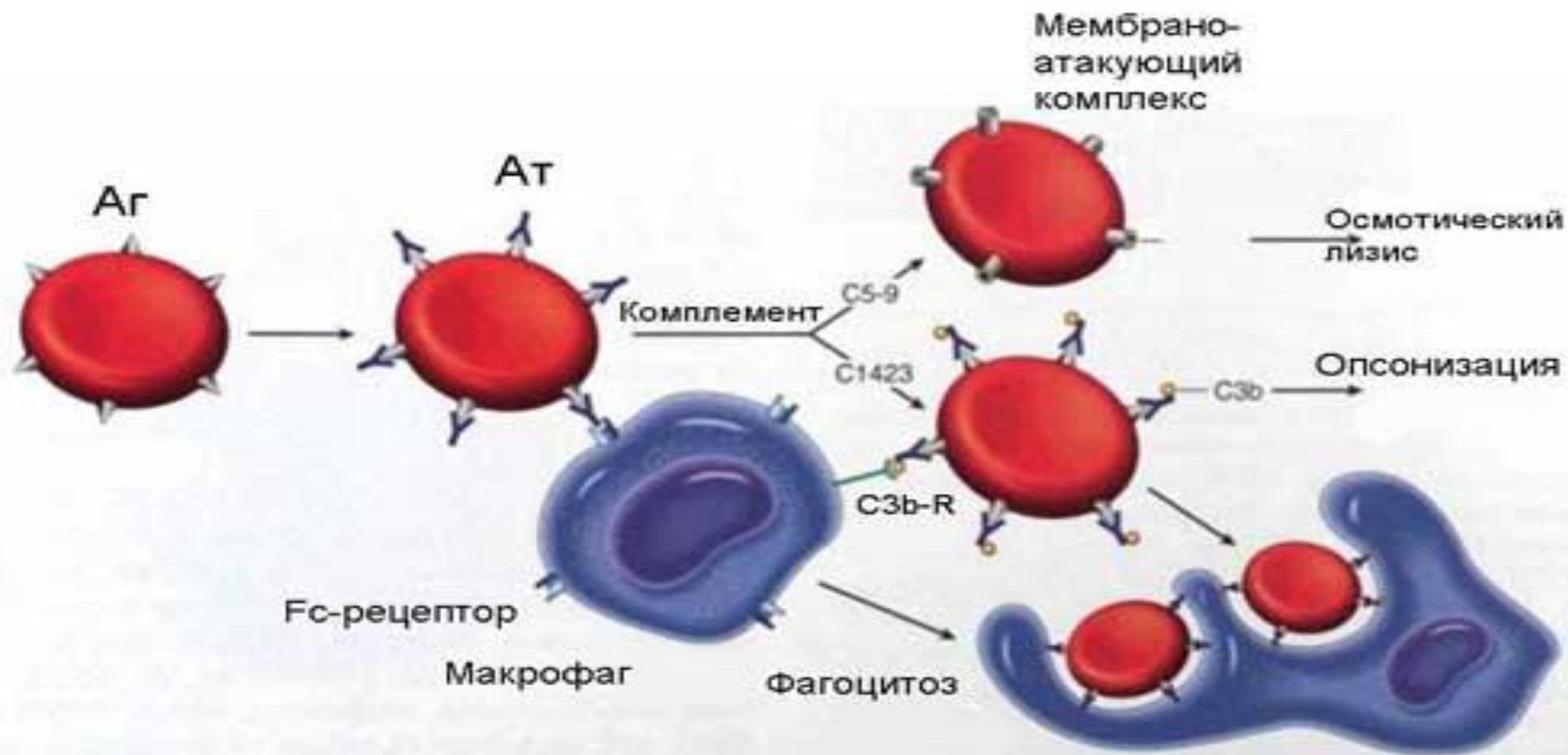
1) Прямой лизис:

- 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.

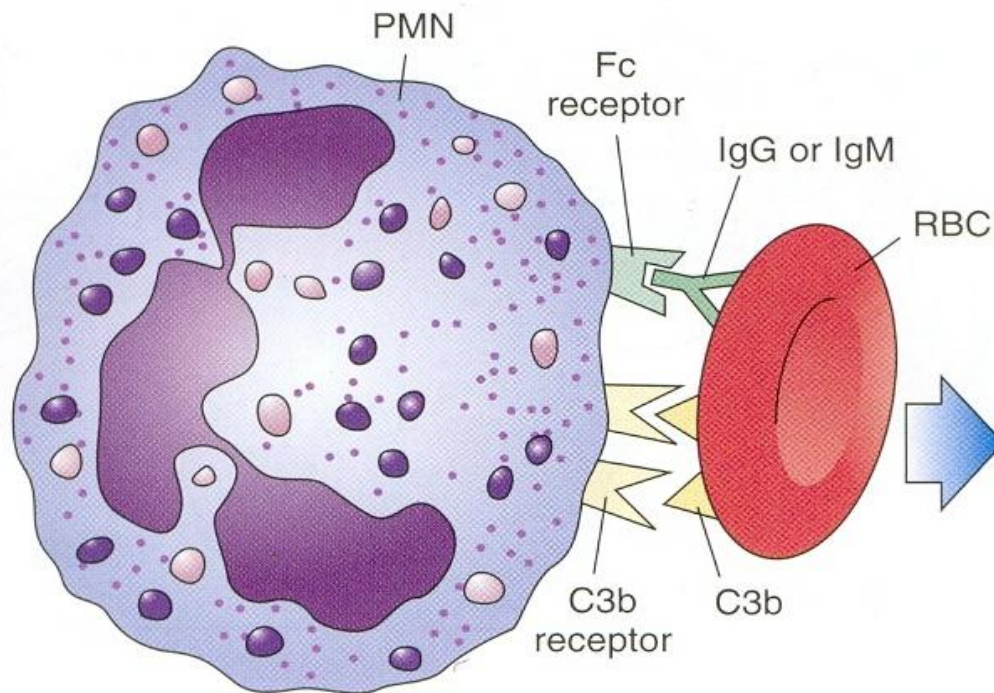
Реакция гиперчувствительности II-го типа



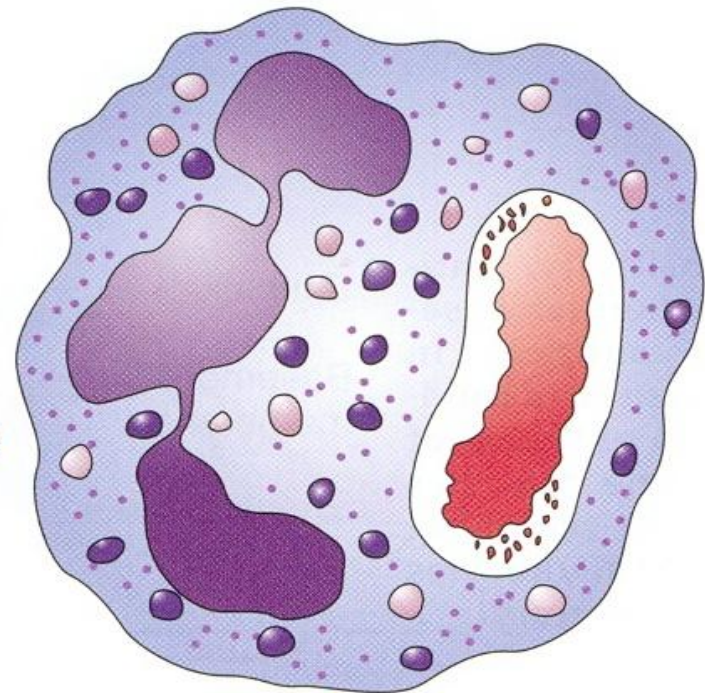
- Комплементзависимая реакция

Реакция гиперчувствительности II-го типа

Opsonization of red blood cell



Phagocytosis and intracellular destruction of red blood cells



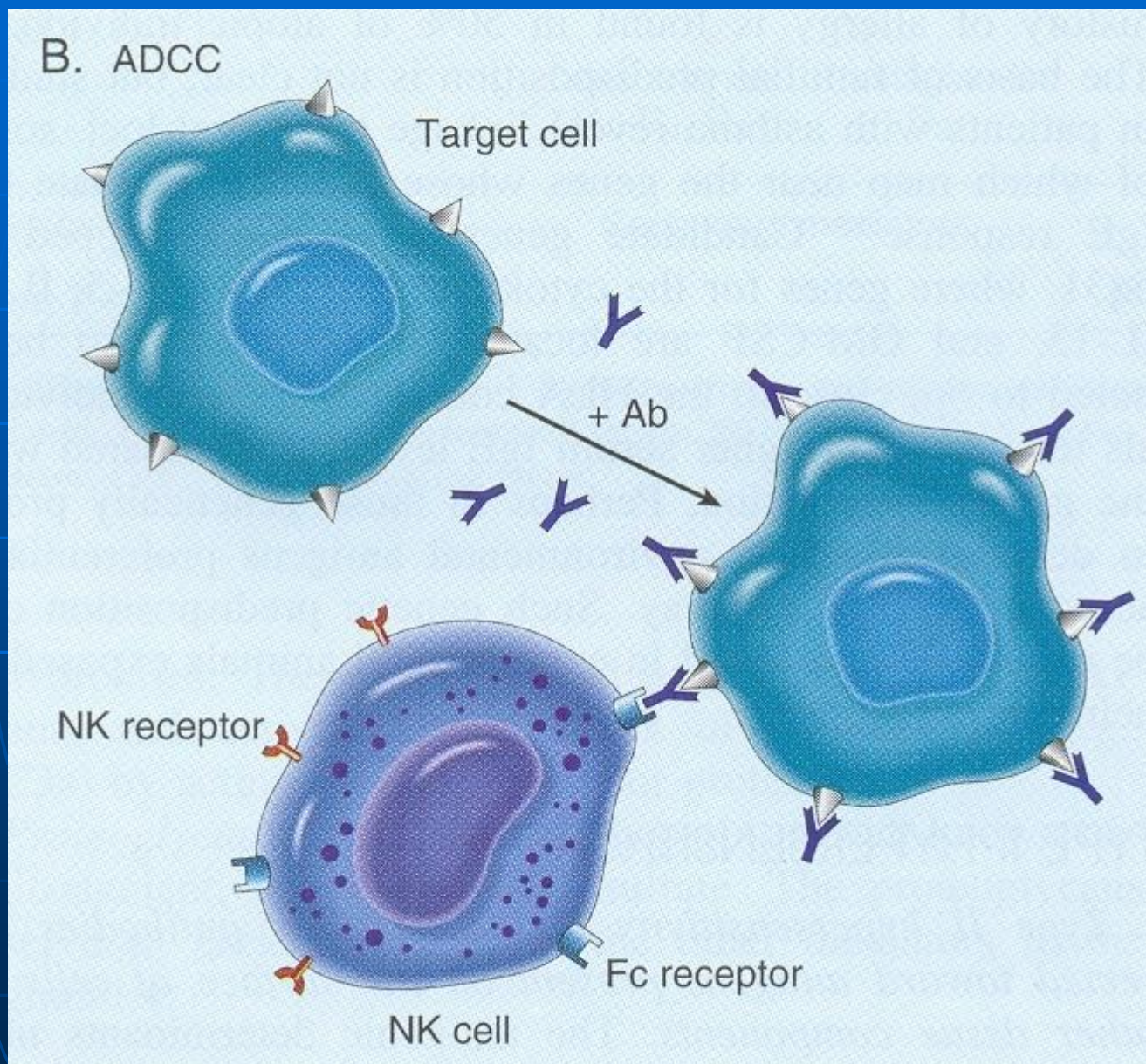
- Антителзависимая и комплементзависимая опсонизация

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

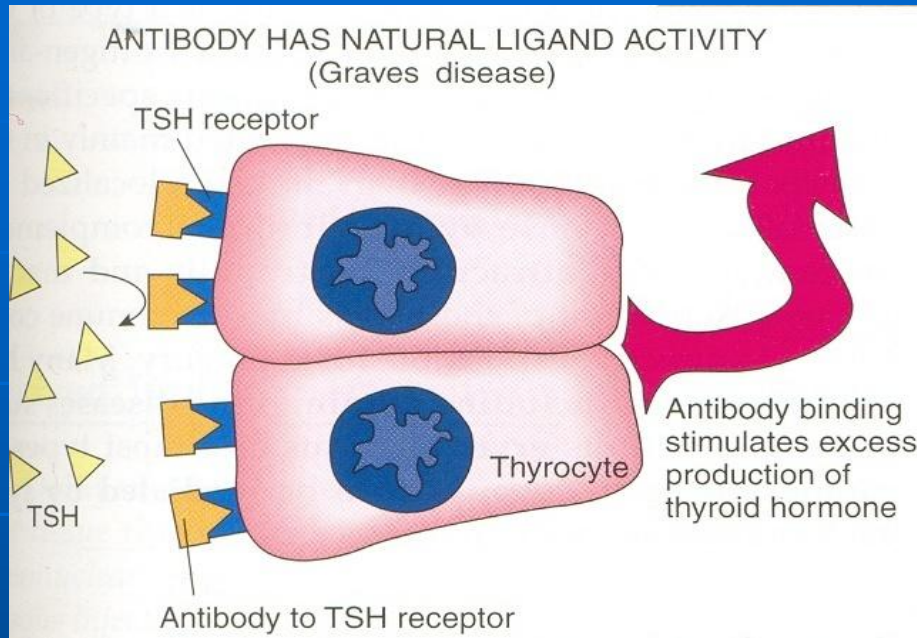


Реакция гиперчувствительности II-го типа

Антителоопосредованная дисфункция клеток

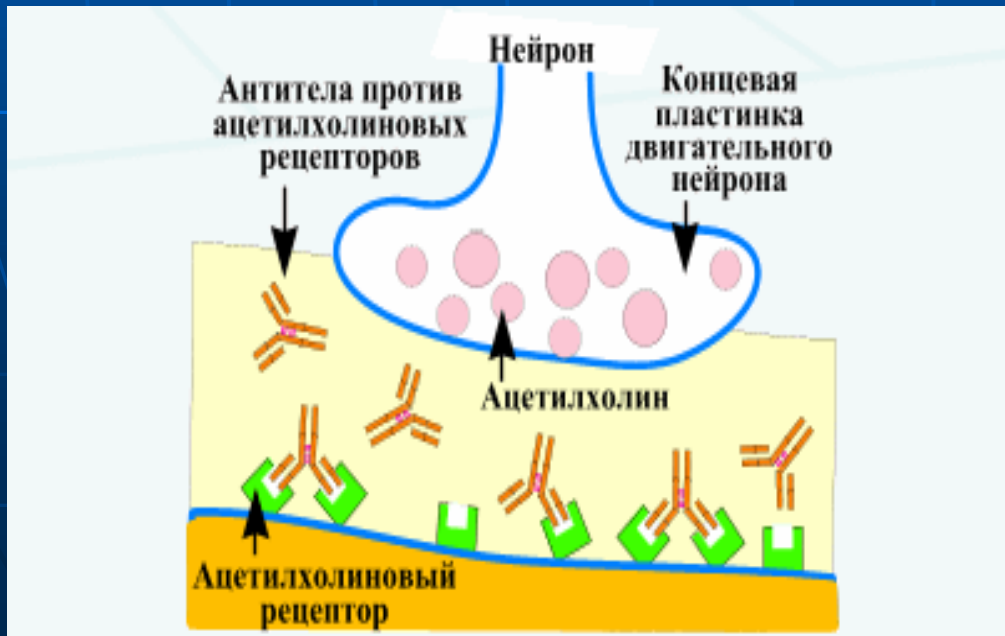
- В некоторых случаях антитела, направленные против рецепторов на поверхности клеток, нарушают их функционирование, не вызывая повреждения клеток или развития воспаления.
- Например, при миастении антитела вступают в реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами в двигательных концевых пластинках скелетных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

Реакция гиперчувствительности II-го типа



Антирецепторные антитела

- Болезнь Грейвса (гипертиреоз, диффузный токсический зоб)

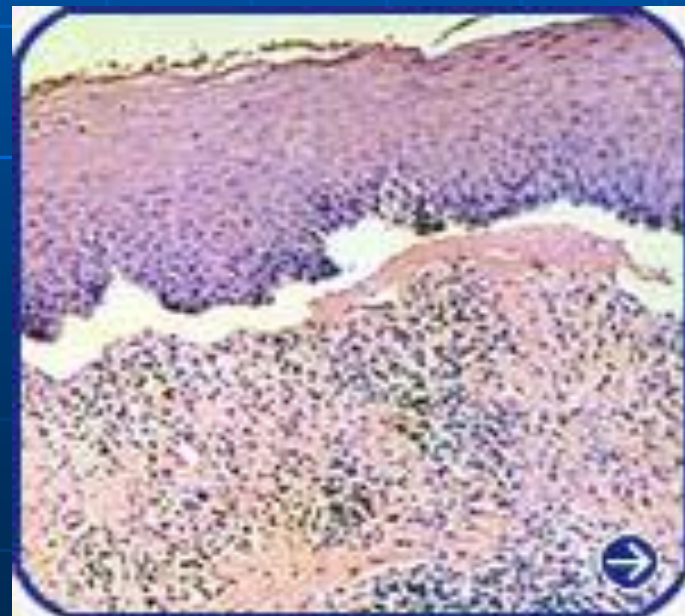


- (миастения).

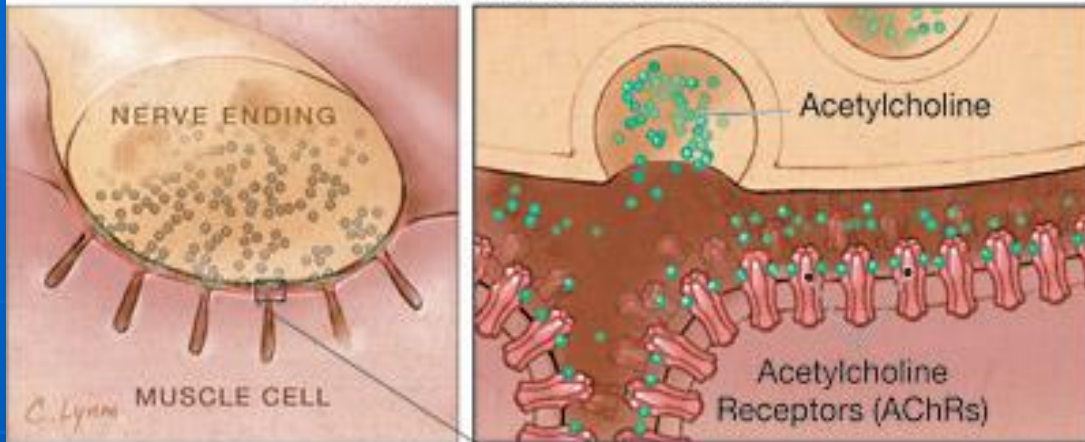
Реакция гиперчувствительности II-го типа

- **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.

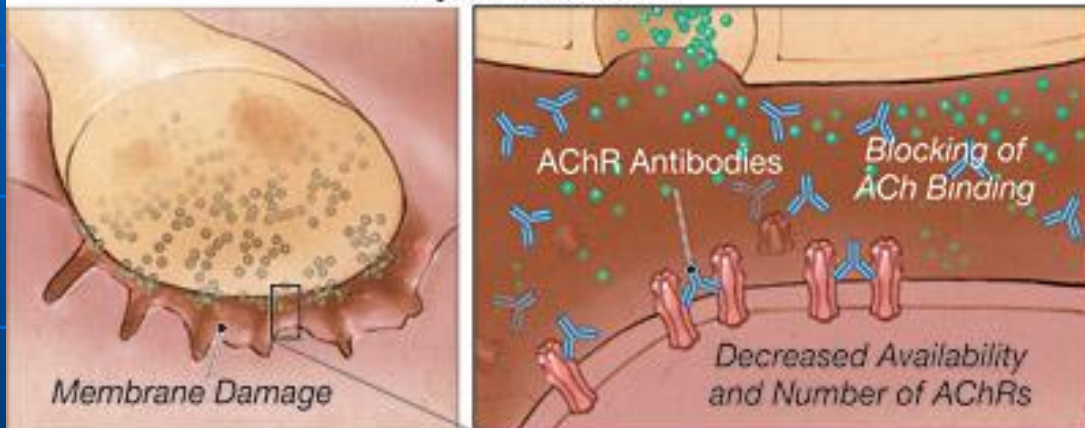
Вульгарная пузырчатка



Normal Neuromuscular Junction



Myasthenia Gravis



Миастения

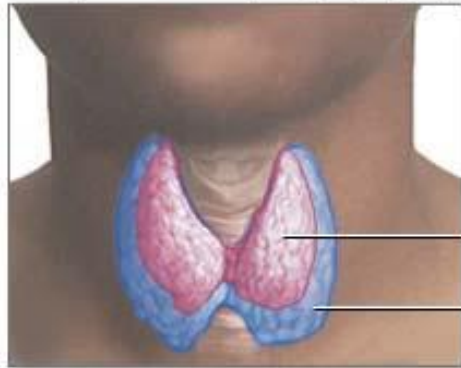


ТИМОМА

Реакция гиперчувствительности II-го типа



Exophthalmos (bulging eyes)



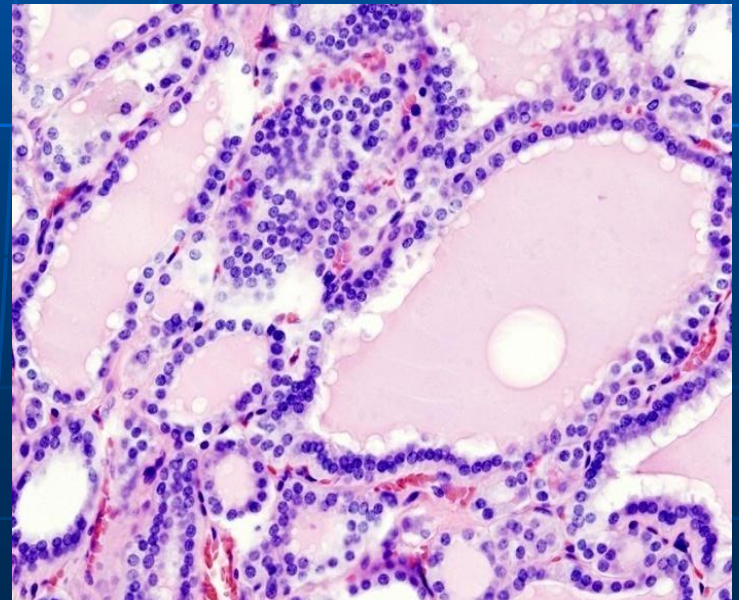
Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety

Normal thyroid

Enlarged thyroid

Diffuse goiter

ADAM



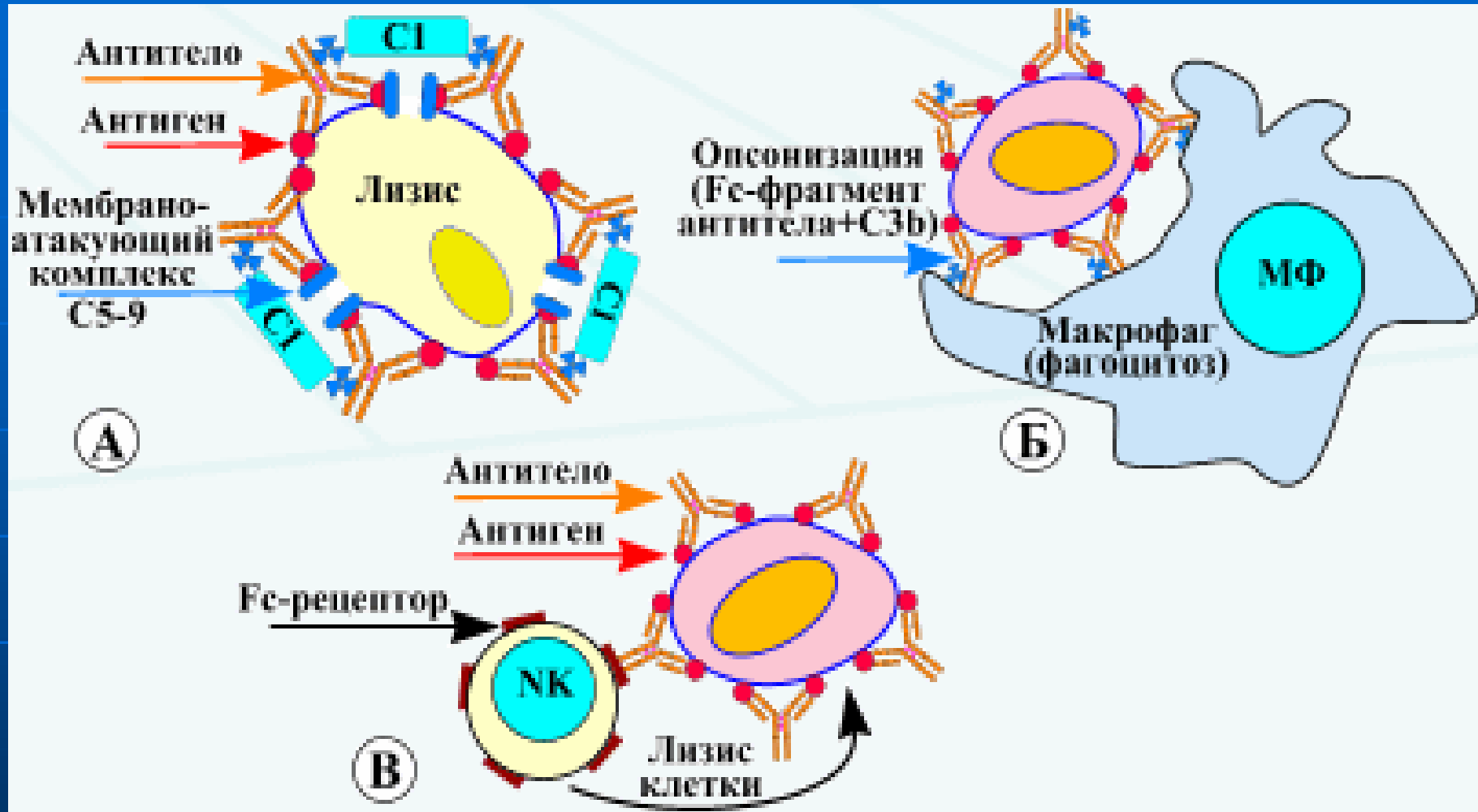
Симптомы гипертиреоза



Гипертиреоз

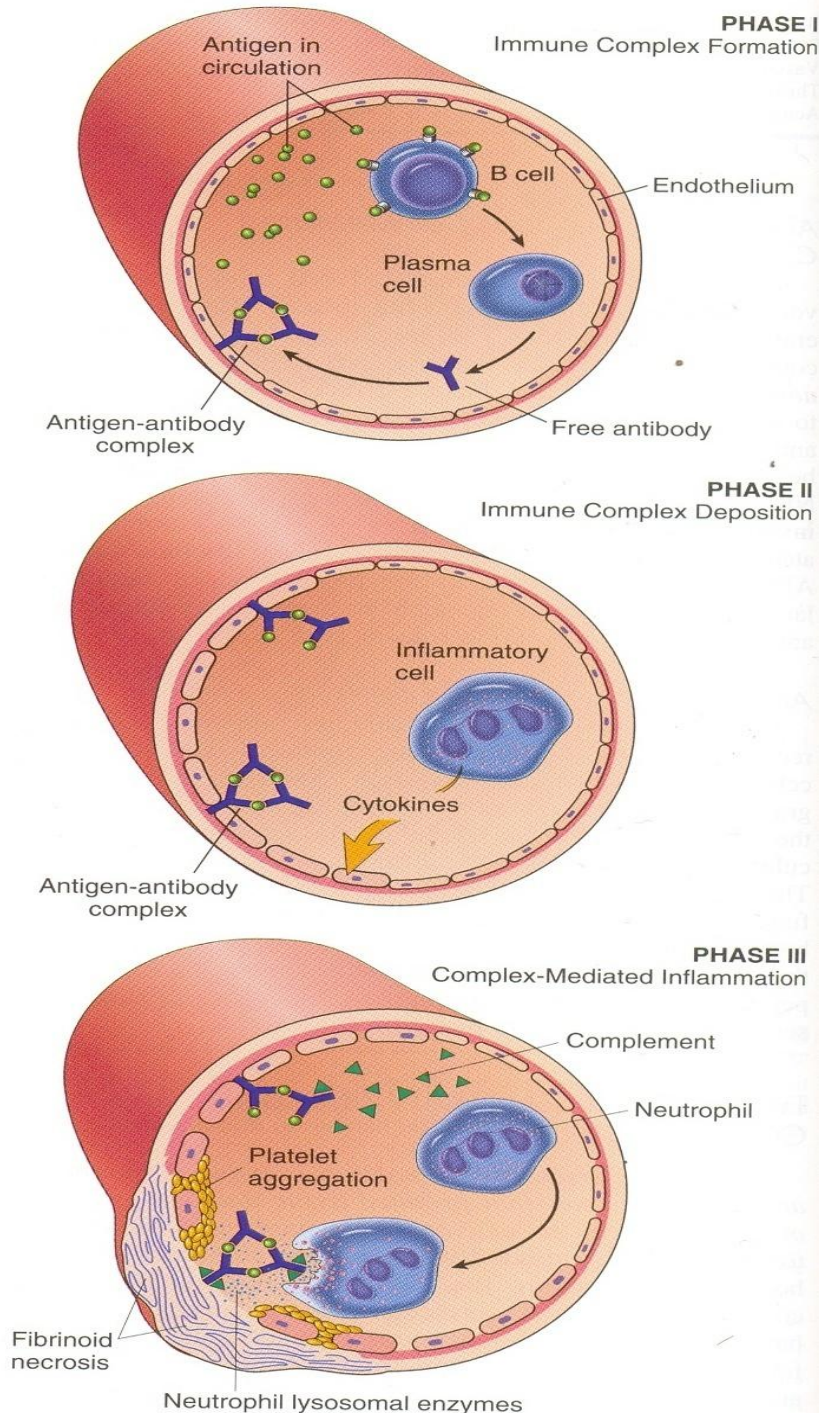


Реакция гиперчувствительности II-го типа



- 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)

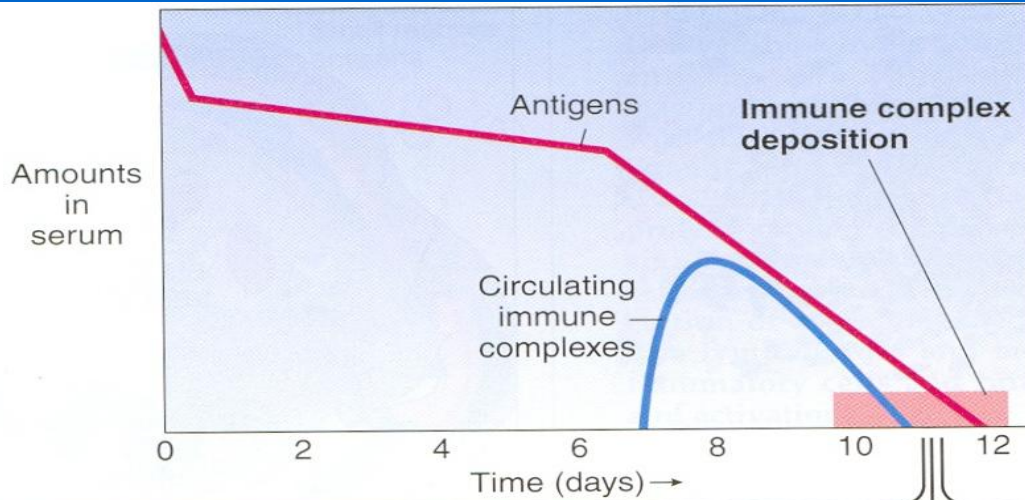
- может быть обусловлена многими микроорганизмами.
- развивается через 3-10 часов после экспозиции антигена, как в реакции Артюса.
- Реакция обусловлена растворимыми иммунными комплексами с участием IgG, реже - IgM.
- **Антиген** может быть **экзогенный** (хронические бактериальные, вирусные, грибковые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

Реакция гиперчувствительности III-го типа (иммуннокомплексный тип)

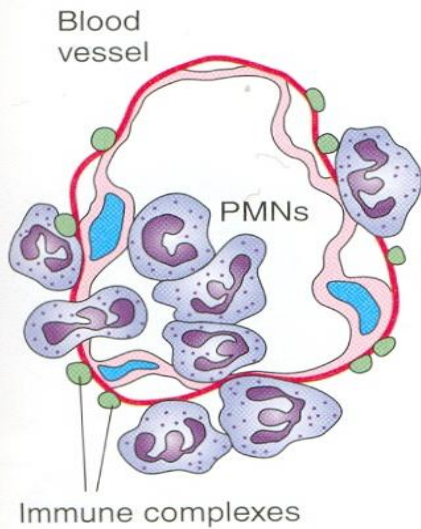
- **Первичные компоненты** - растворимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафилатоксины C4a, C3a, C5a).
- При **избытке антигенов или недостатке комплемента** иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.
- **Повреждения**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



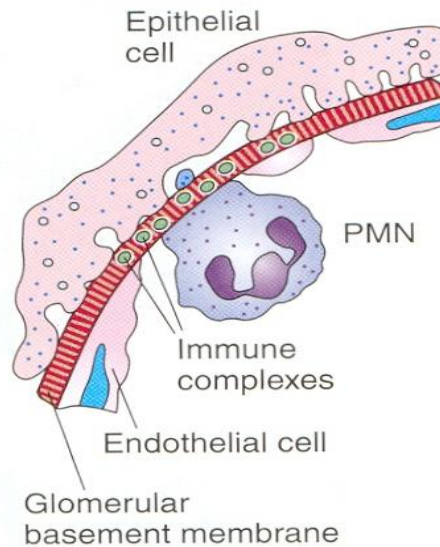
Реакция гиперчувствительности III-го типа



VASCULITIS

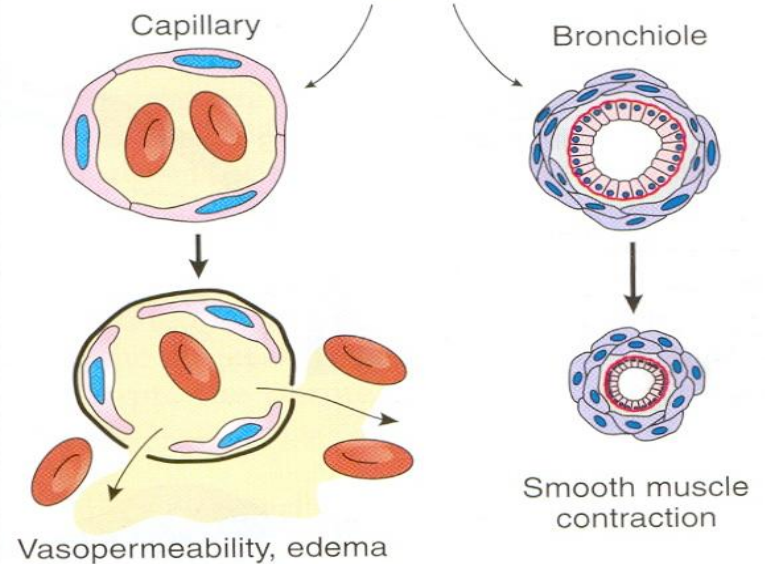


GLOMERULONEPHRITIS



COMPLEMENT ACTIVATION

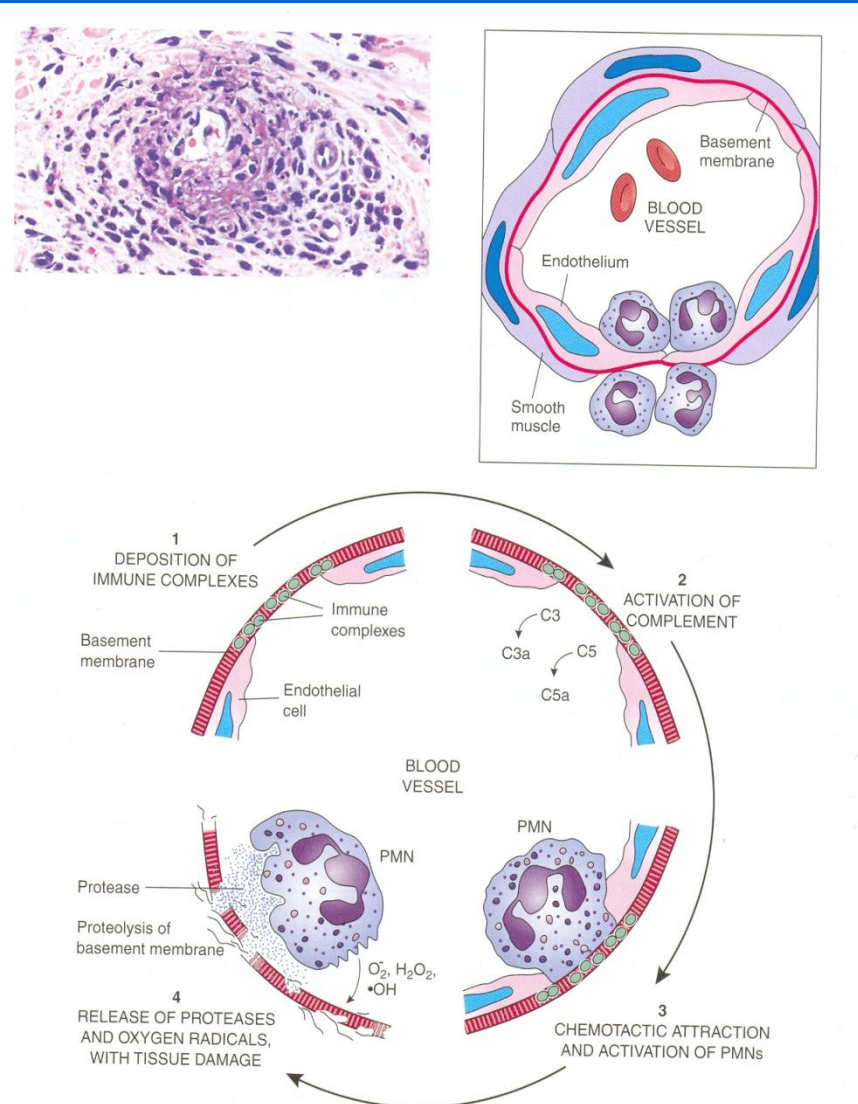
Anaphylatoxins C3a, C5a



Реакция гиперчувствительности III-го типа

Местная иммунокомплексная болезнь (реакция Артюса)

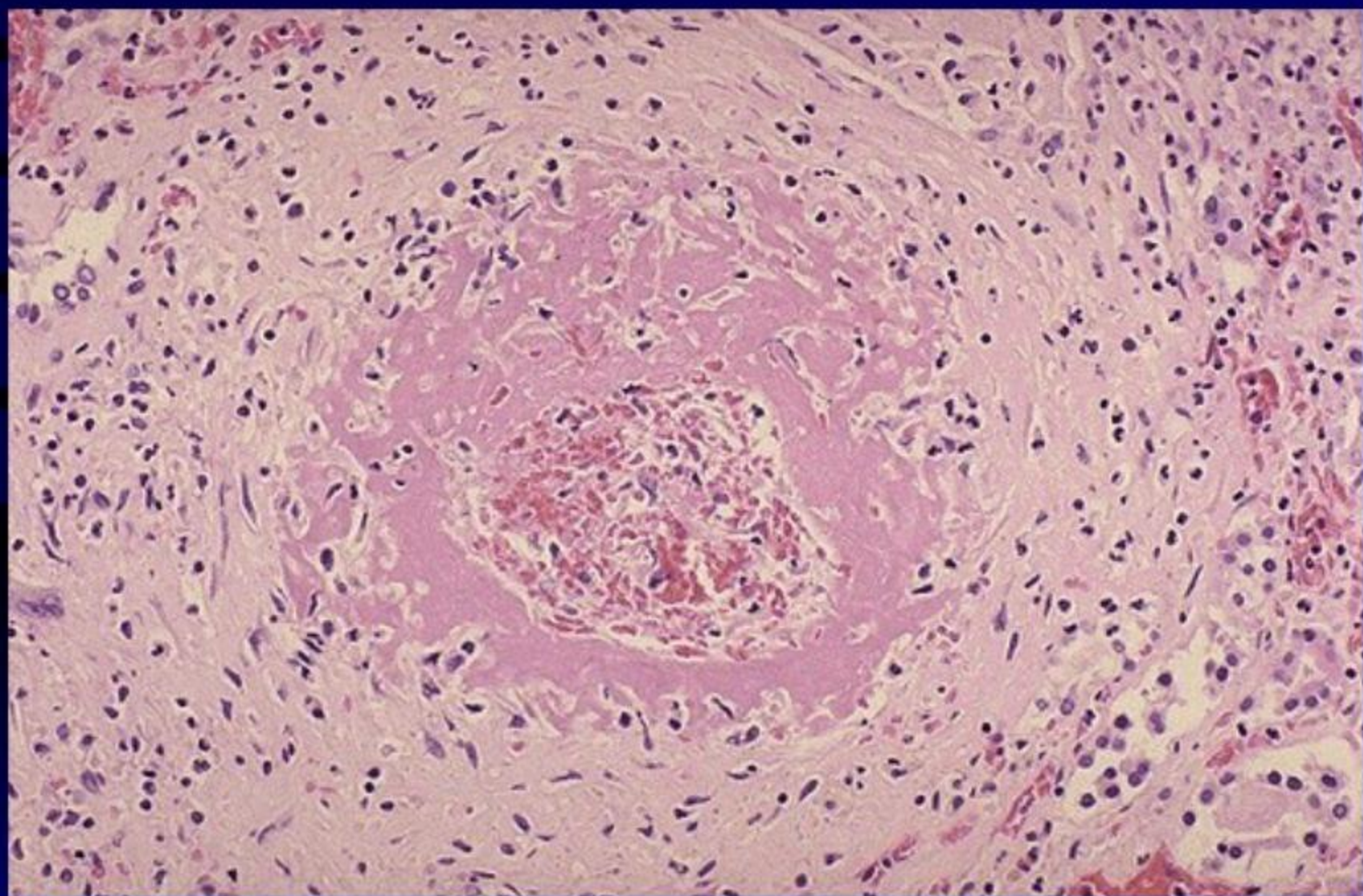
- выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита.
- в эксперименте - путем внутрикожного введения антигена иммунному животному, которое уже имеет циркулирующие антитела против антигена.
- Из-за избытка антител при попадании антигена в стенку сосудов образуются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

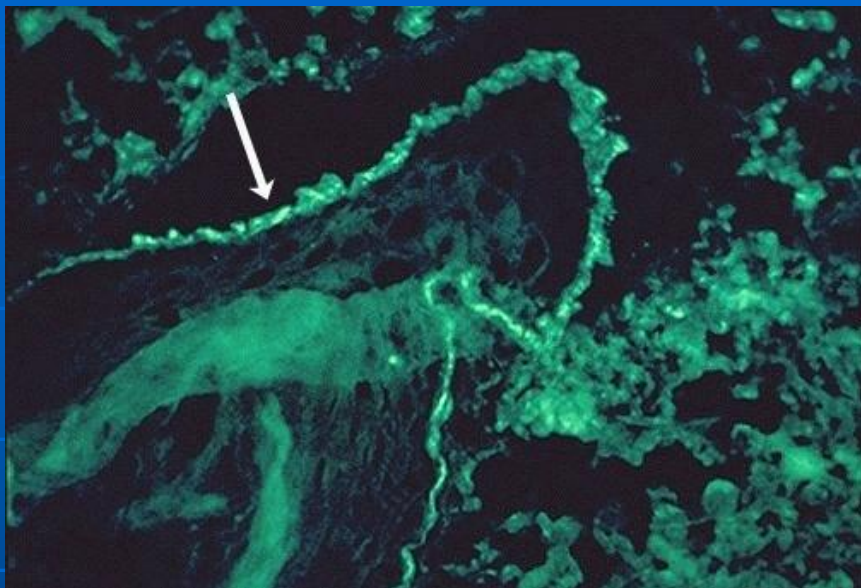
- возникает при повторном или продолжительном контакте с антигеном.
- Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни (иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле).
- Например, системная красная волчанка связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов.
- 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

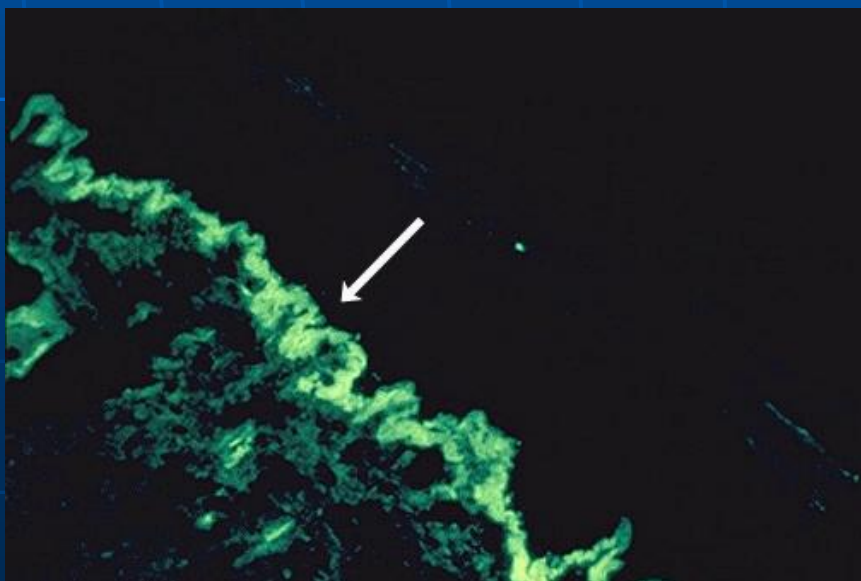
Морфологическая картина иммунокомплексного повреждения:

- = *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.

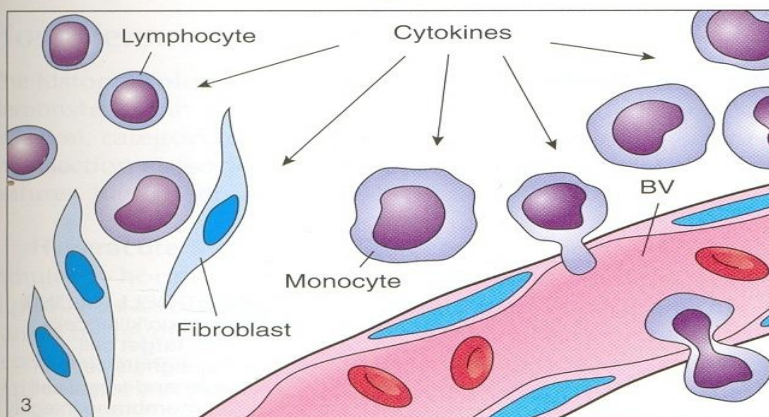
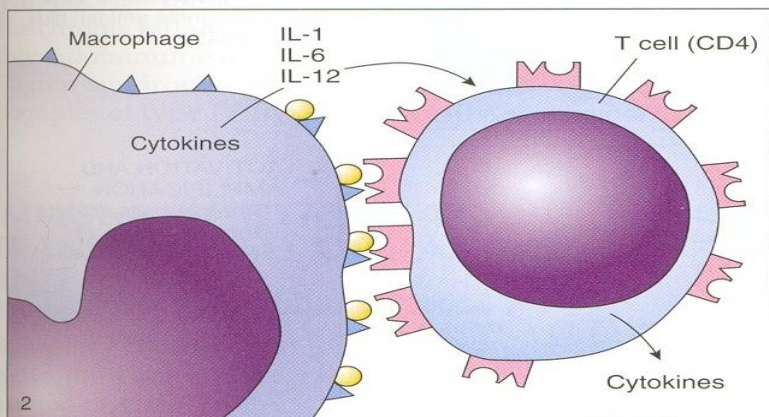
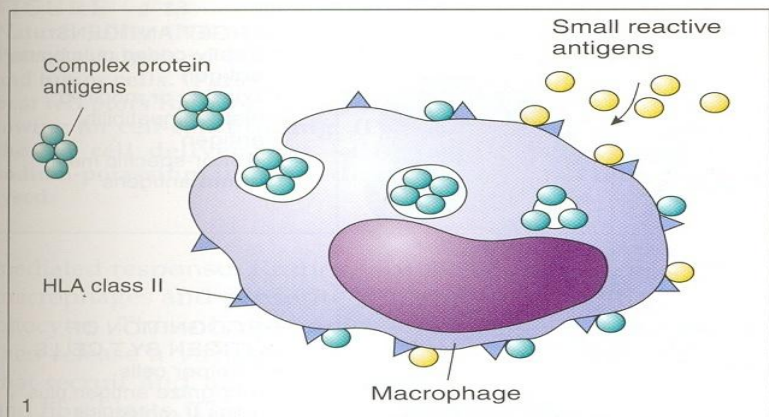
Разновидности:

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

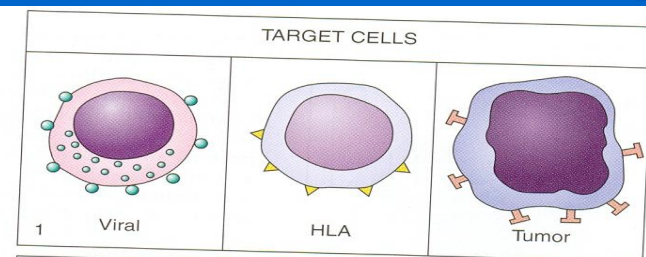
Светооптическая микроскопия

- 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*.

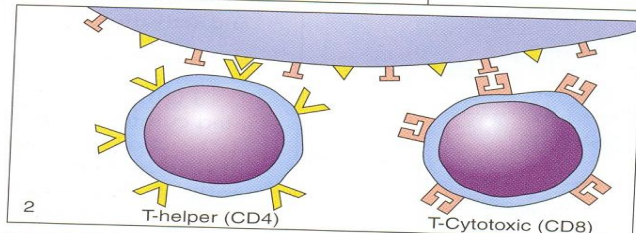
Реакция гиперчувствительности IV-го типа

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.

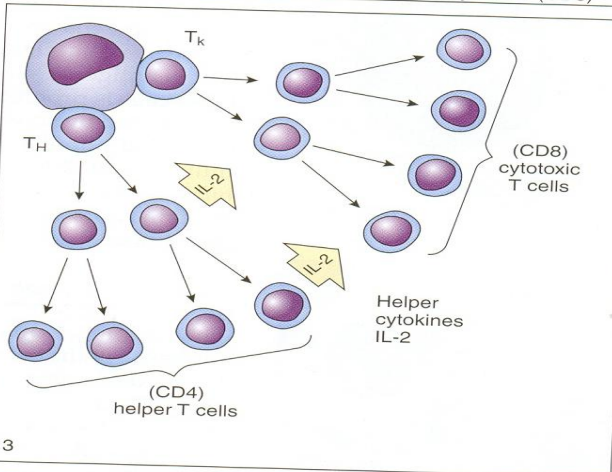
Реакция гиперчувствительности IV-го типа



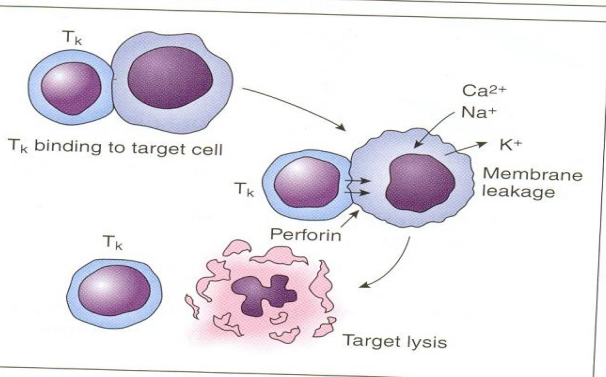
- TARGET ANTIGENS**
- Virally-coded membrane antigen
 - Foreign or modified histocompatibility antigen
 - Tumor-specific membrane antigens



- 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.

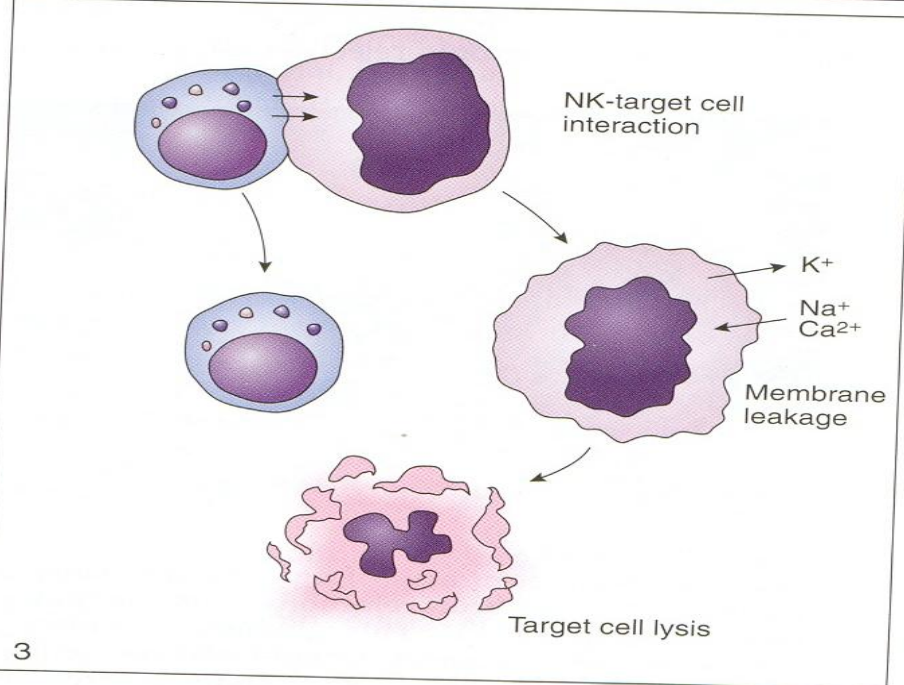
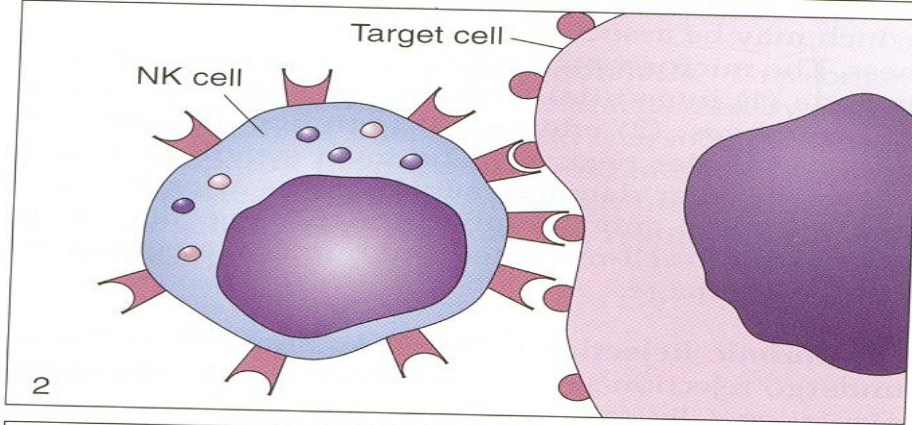
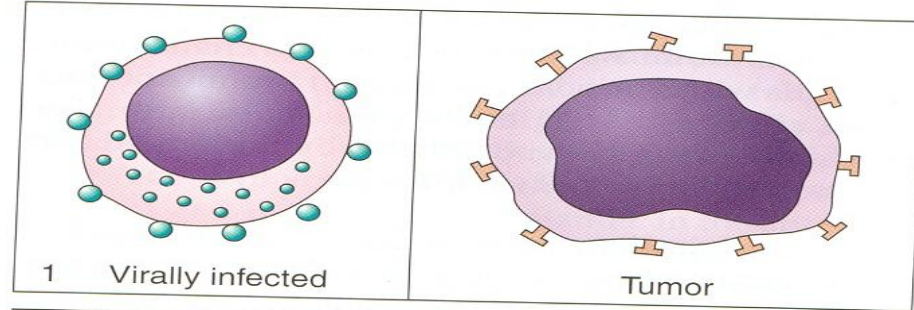
Реакция гиперчувствительности IV-го типа

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

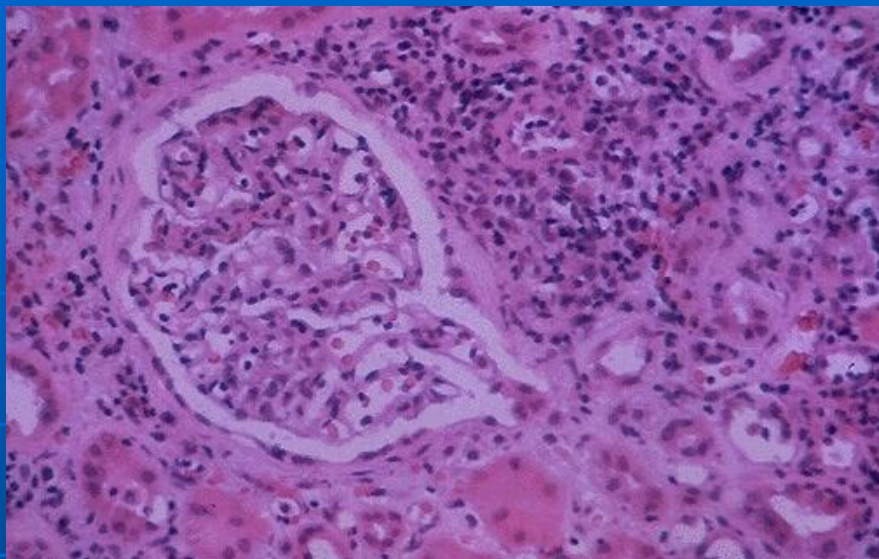


Реакция гиперчувствительности IV-го типа

Реакция отторжения трансплантата

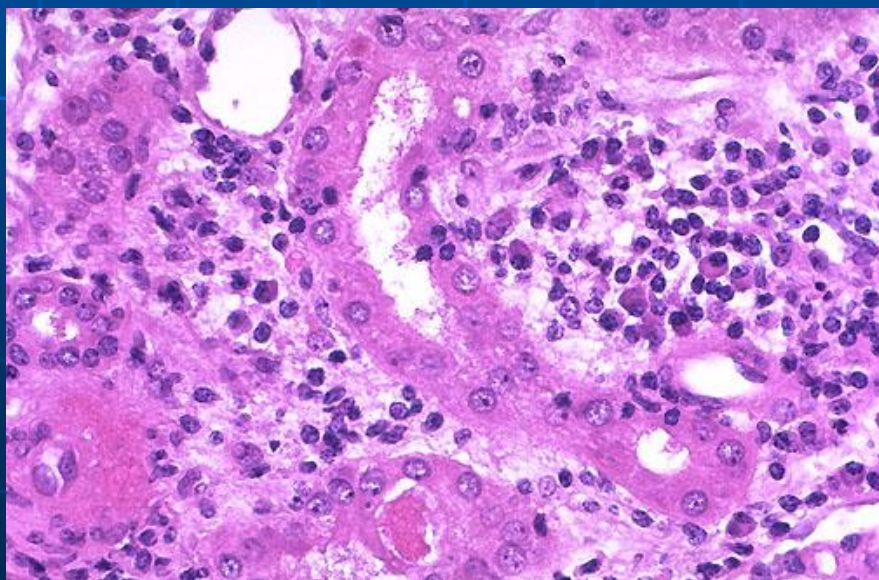
1. связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной.
2. Антигенами, ответственными за отторжение, являются антигены HLA.
3. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие антитела.

Реакция отторжения трансплантата

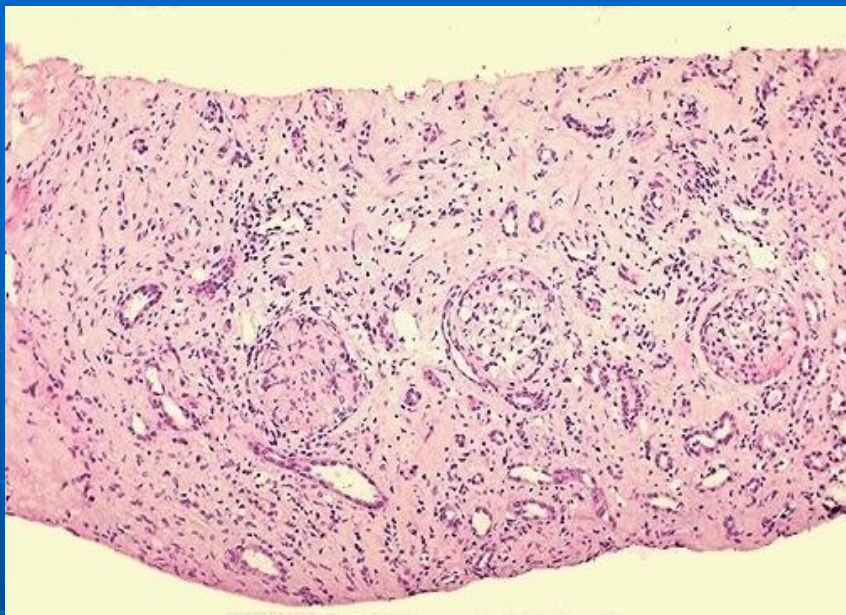


Острая реакция

- Инфильтрация интерстиция лимфоцитами;

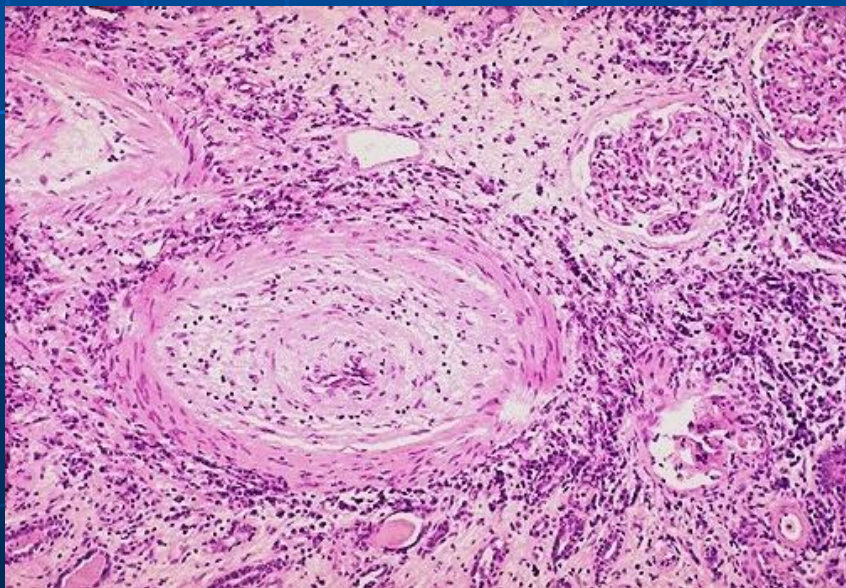


Реакция отторжения трансплантата

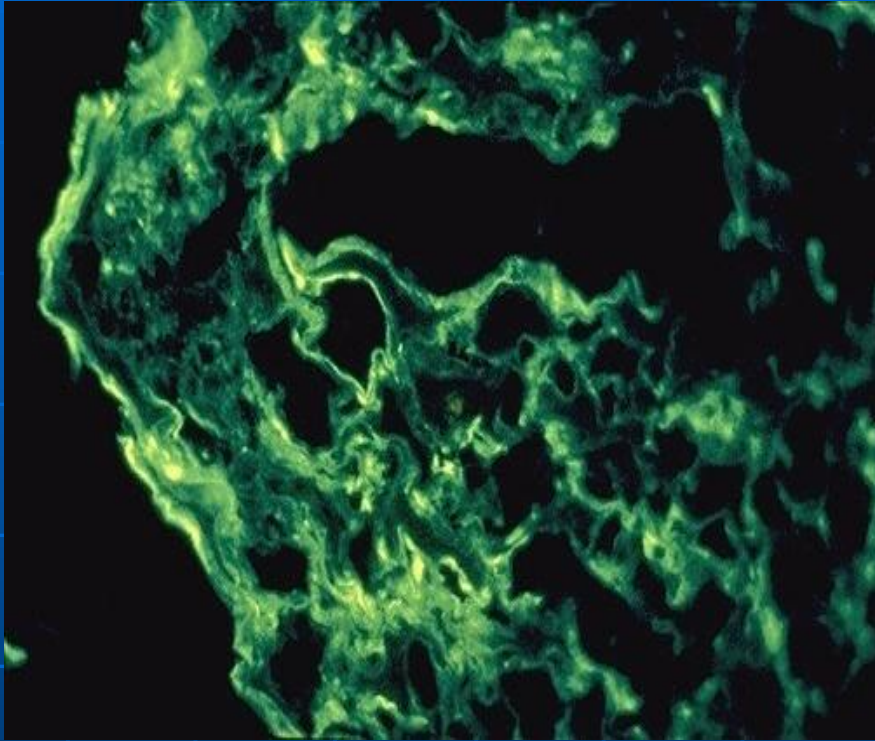


Хроническая реакция отторжения трансплантата:

- Интерстициальный фиброз,
- Интерстициальный фиброз и хроническое воспаление

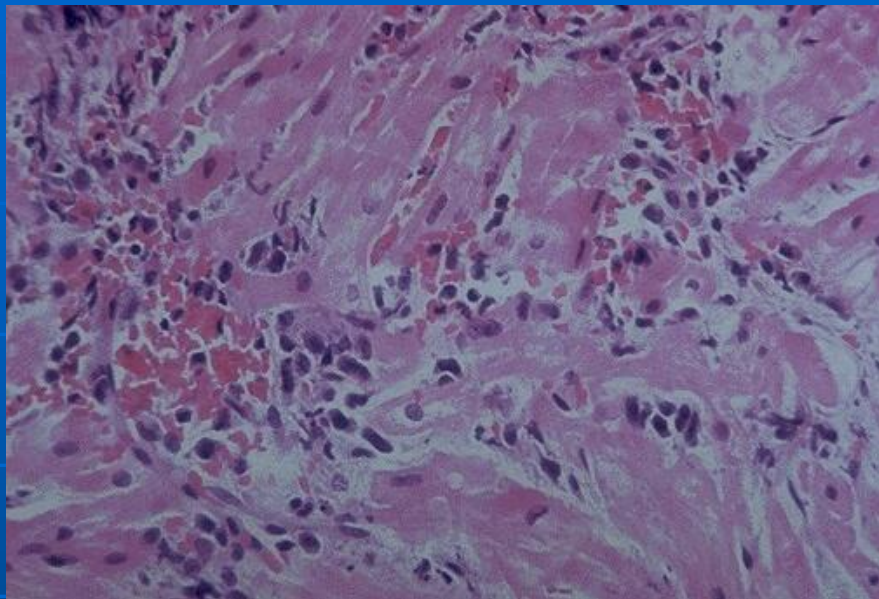


Реакция отторжения трансплантата



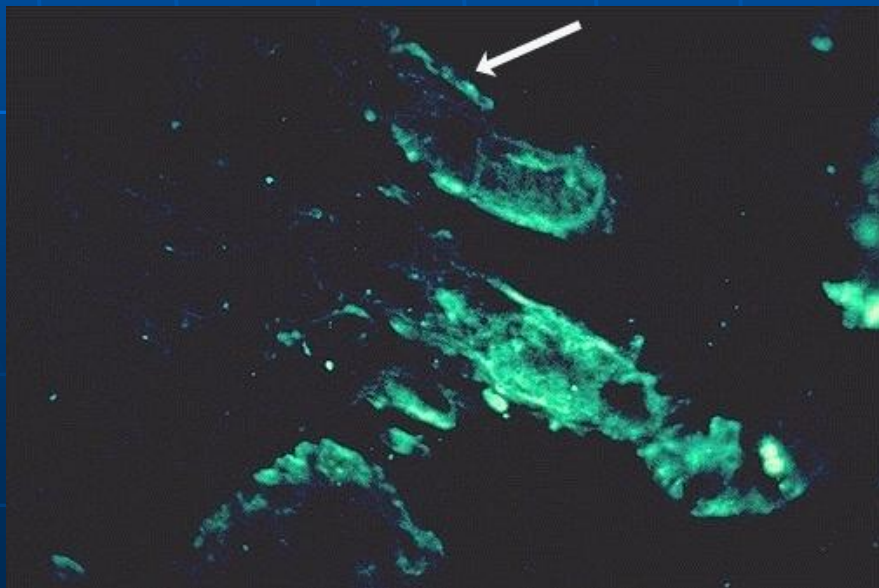
- Иммунные депозиты в интерстиции между клубочками (реакции II и IV типов) – ИФ;

Реакция отторжения трансплантата

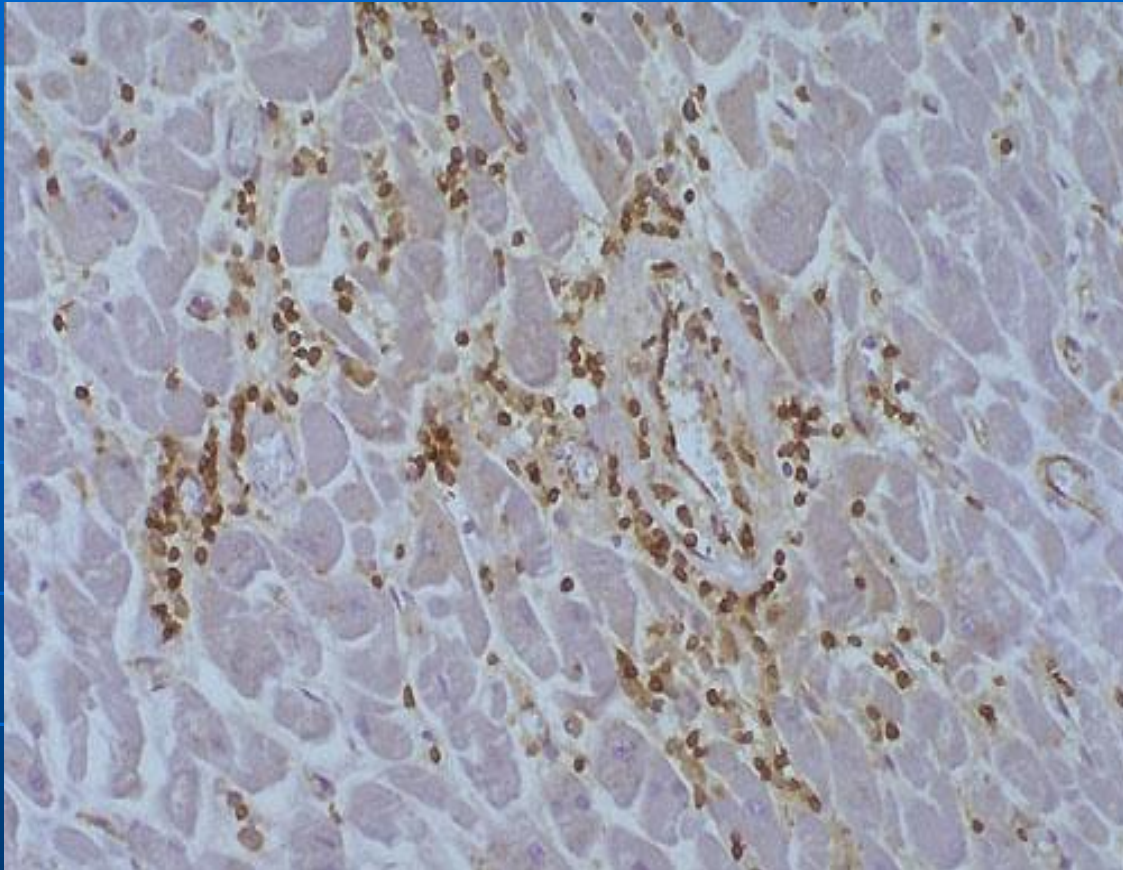


Миокард:

- 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:

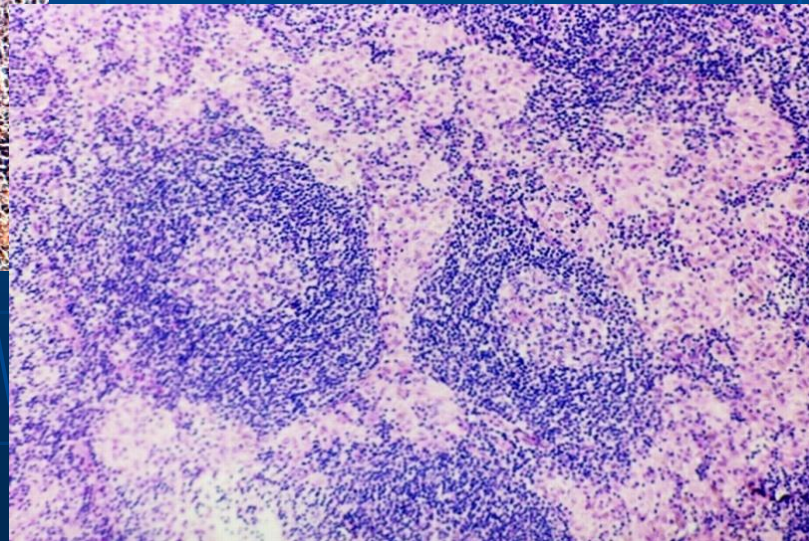
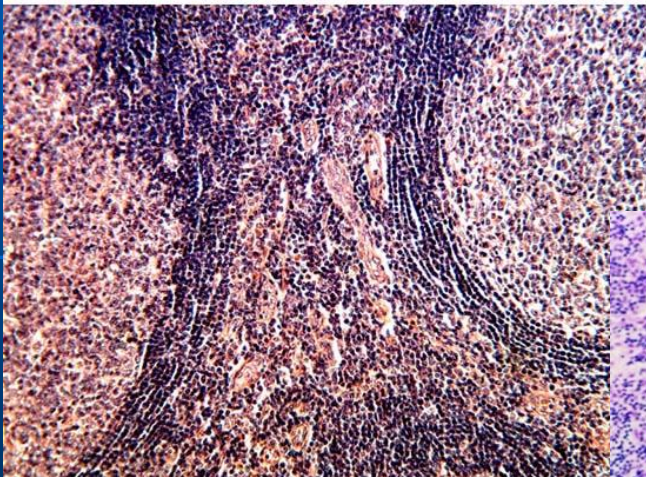
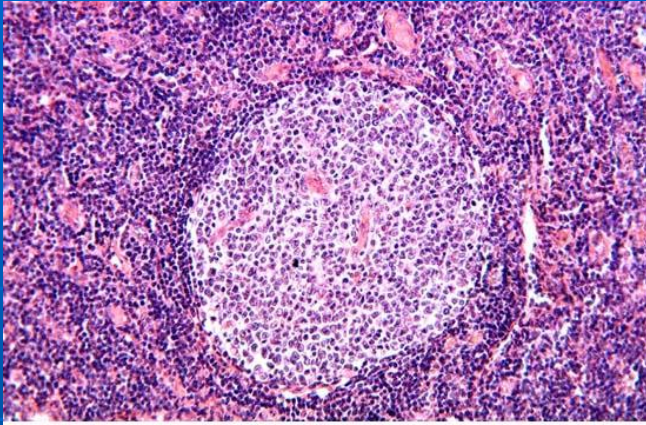
1. увеличены в размерах, полнокровные.
 2. При I-III типах гиперчувствительности в светлых центрах фолликулов коркового и в мякотных тяжах мозгового слоев - обилие плазмобластов и плазматических клеток.
 3. Количество Т-лимфоцитов уменьшено.
 4. В синусах - большое количество макрофагов.
 5. Степень 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-розоватые 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

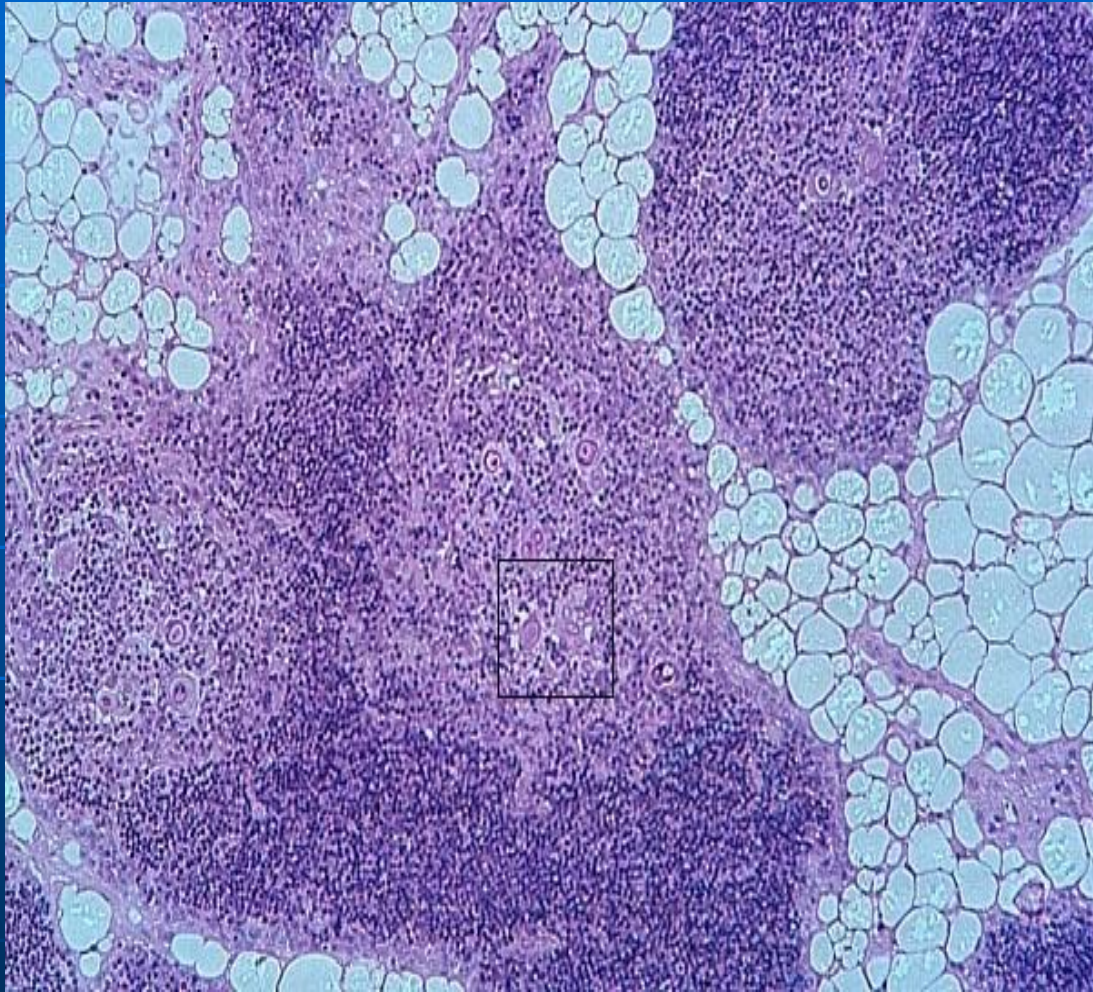


Фолликулярная гиперплазия

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

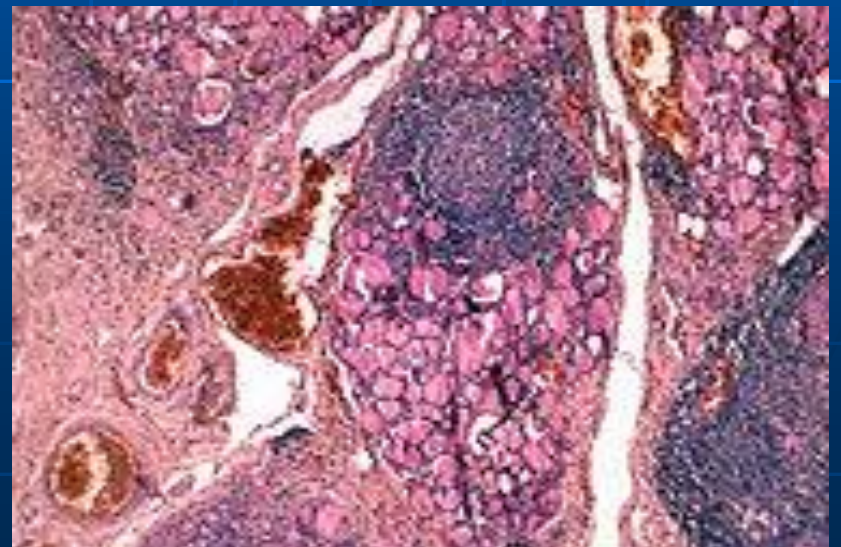
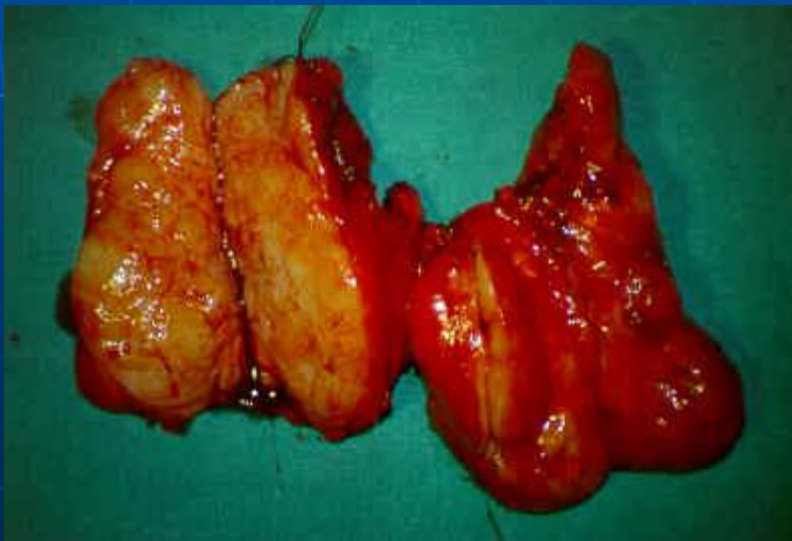
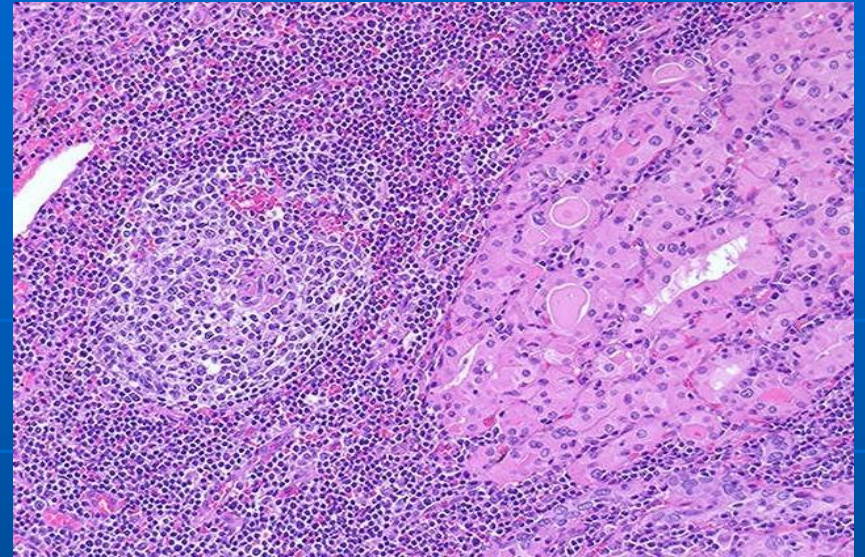
или реакциями на микробные антигены

Воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)

Воспалительные миопатии

* При этих заболеваниях определенную роль могут играть и антитела.

Тиреоидит Хашимото

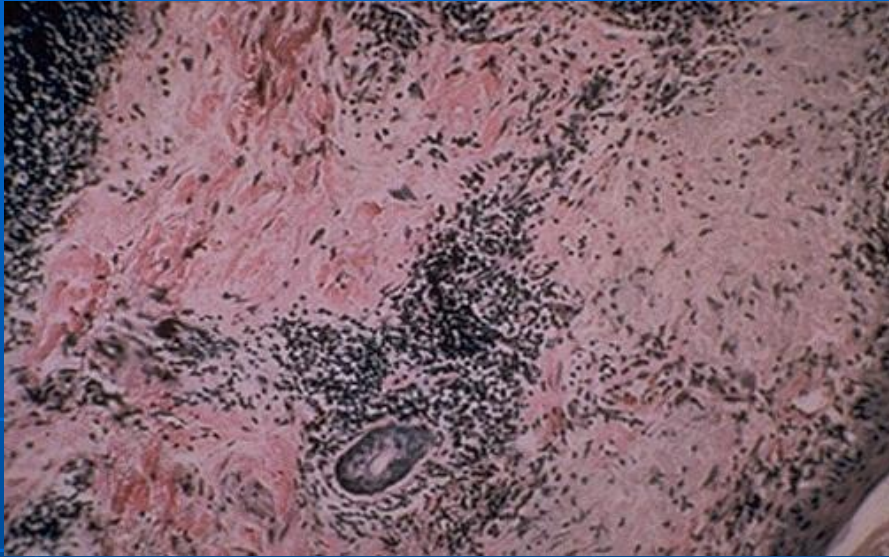


Системная красная волчанка

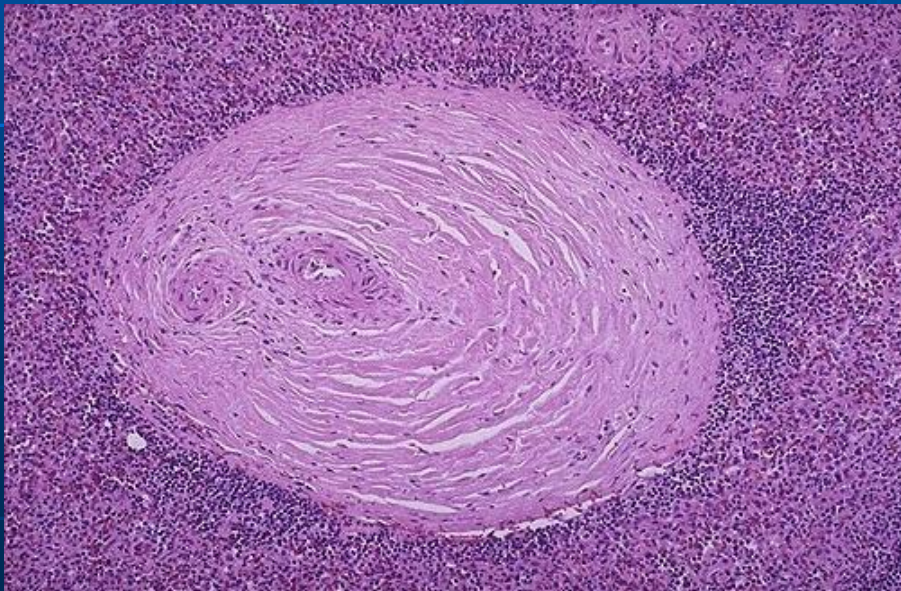


- Кожная эритема («бабочка»)

Системная красная волчанка

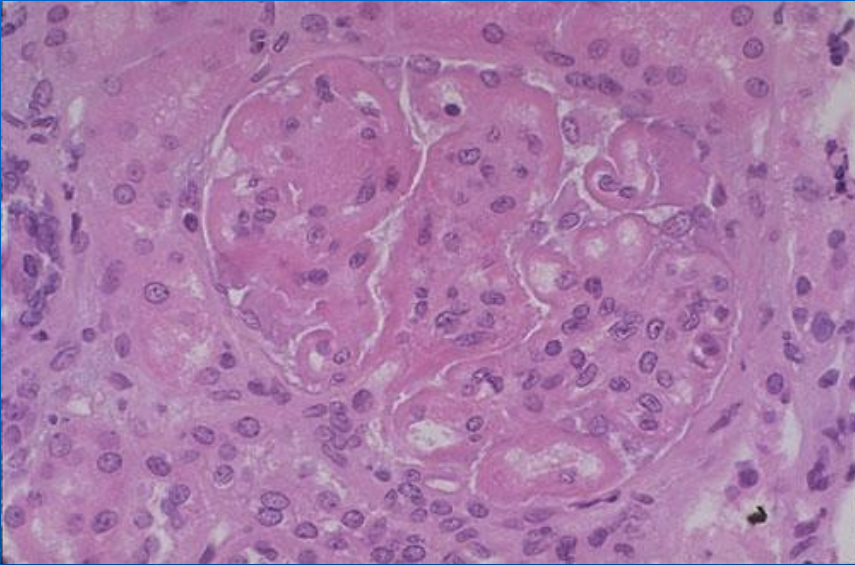


- Поражение кожи (васкулит);

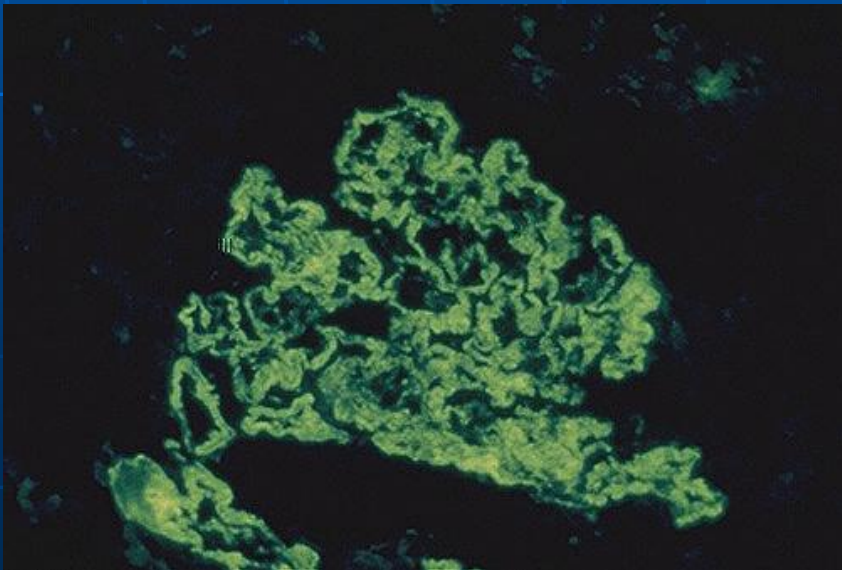


- Периартериальный («луковичный») склероз (селезенка)

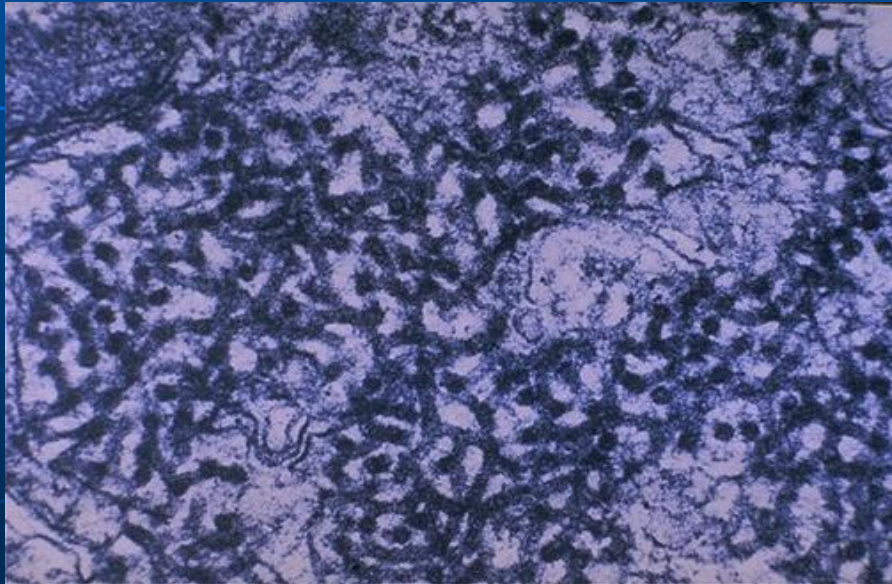
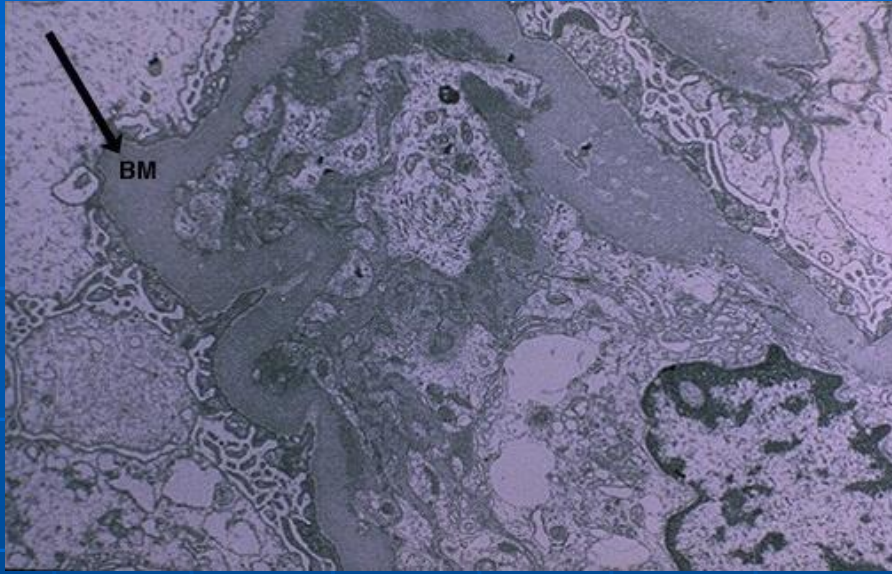
Системная красная волчанка



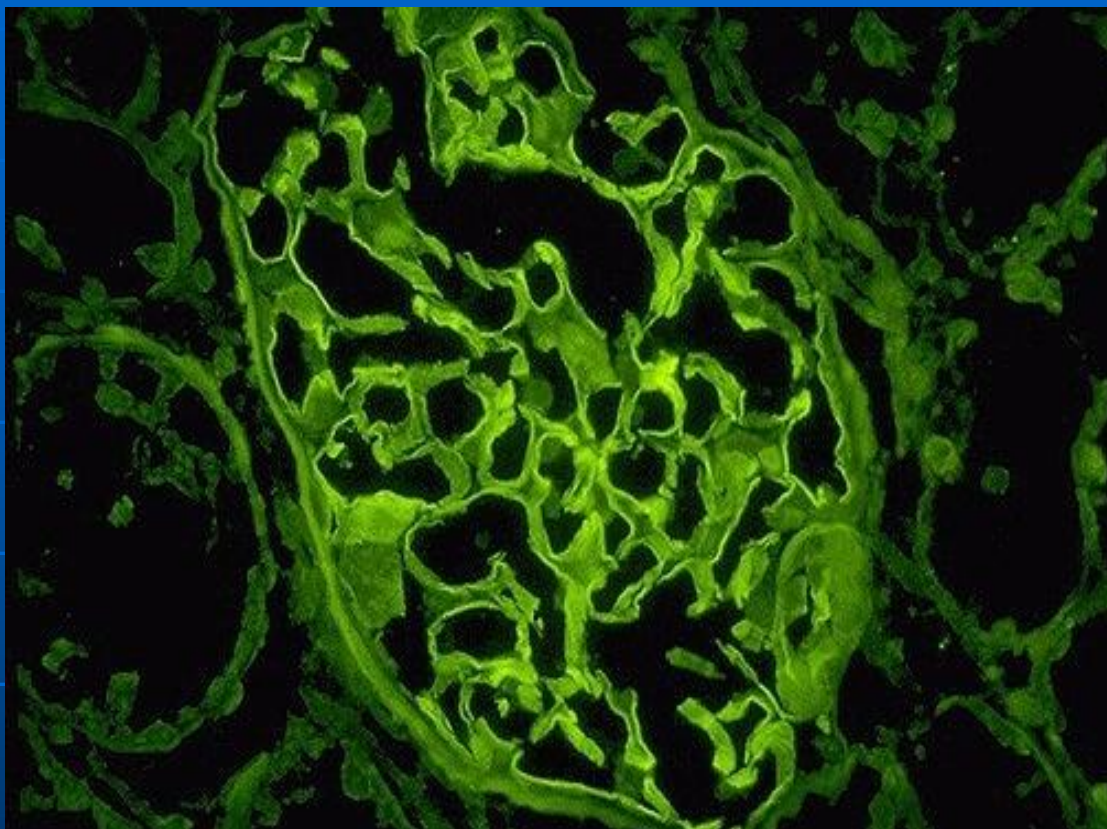
- Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит);



- 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

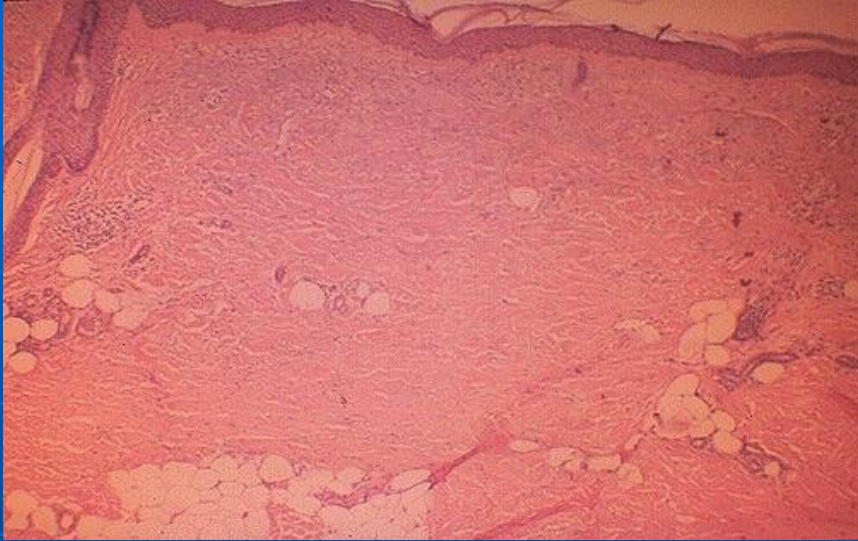


- Антитела к Ig G при синдроме Гудпасчера

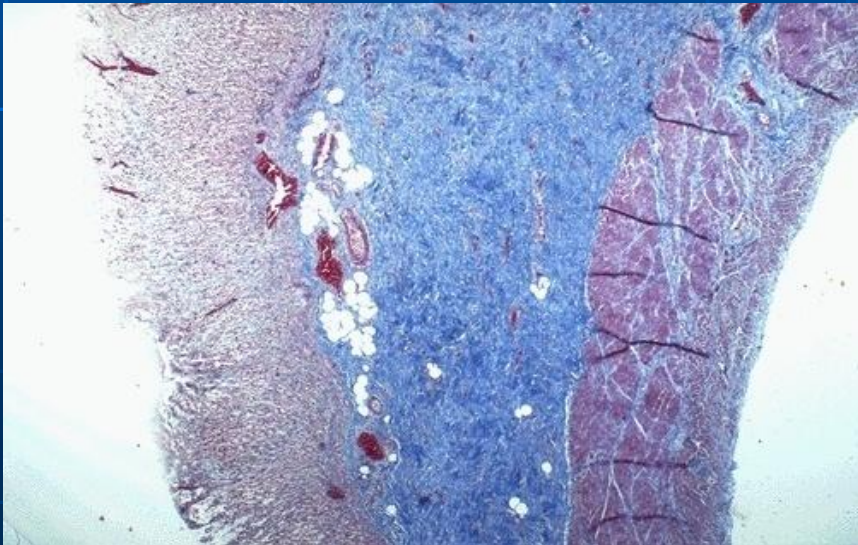
Системная склеродермия



Системная склеродермия

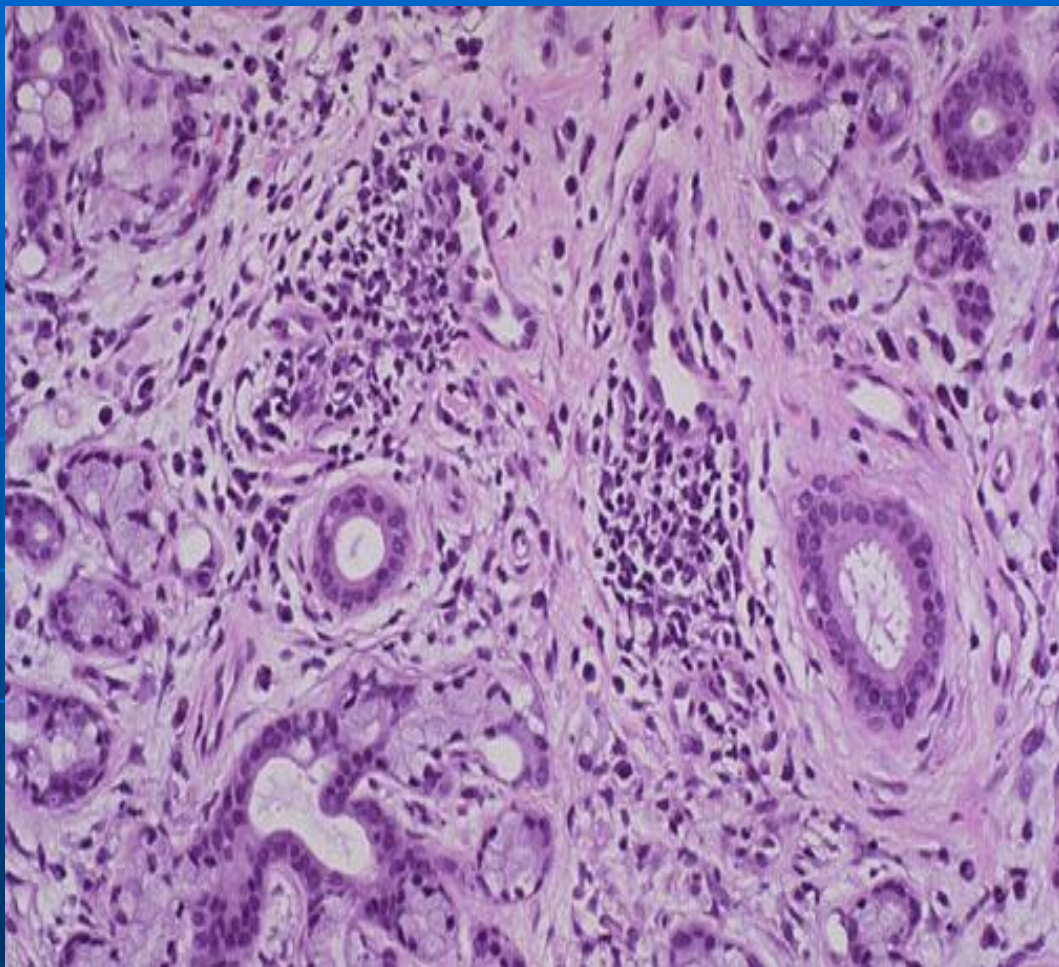


- Поражение кожи;



- Поражение желудка (Р-я Массона)

Синдром Шегрена



- Инфильтрация лимфоцитами, склероз и атрофия ткани слюнной железы;

Иммунодефицитные состояния

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

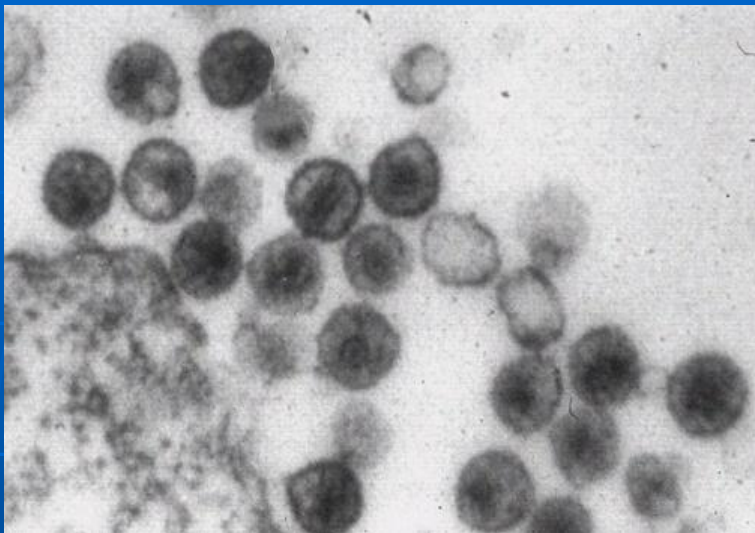
Первичные иммунодефициты

- 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.

ВИЧ-инфекция: синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



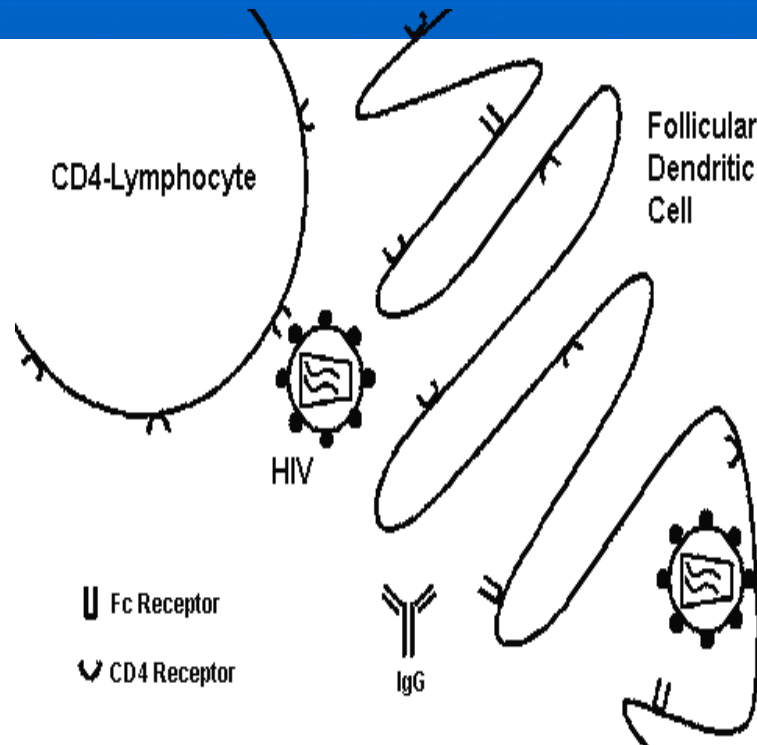
- Возбудитель - вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — РНК-содержащий ретровирус, относящийся к семейству лентивирусов.

Основные мишени для ВИЧ:

1. иммунная система,
2. центральная нервная система.

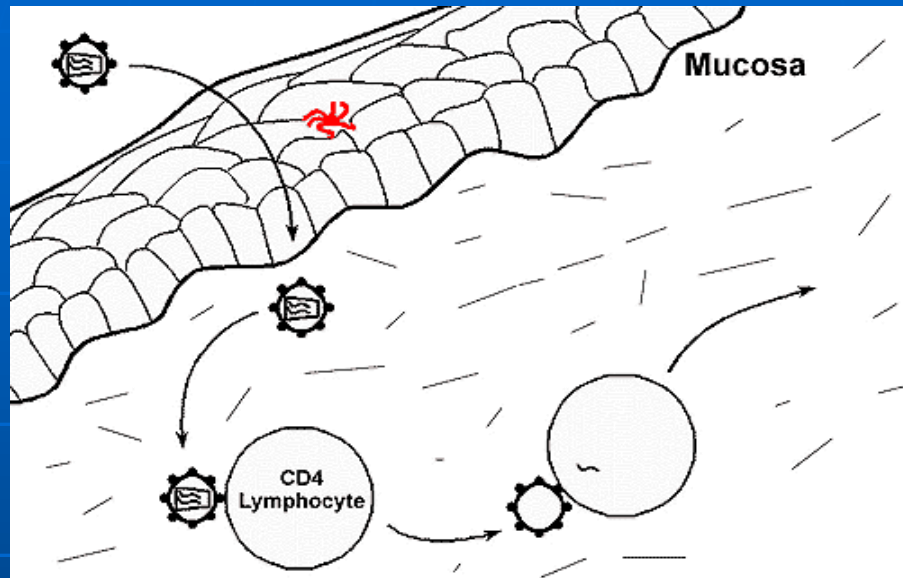
- **Имунопатогенез ВИЧ-инфекции:** характерно развитие глубокой иммунодепрессии, что связано главным образом с выраженным уменьшением количества CD4+ Т-клеток.

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.

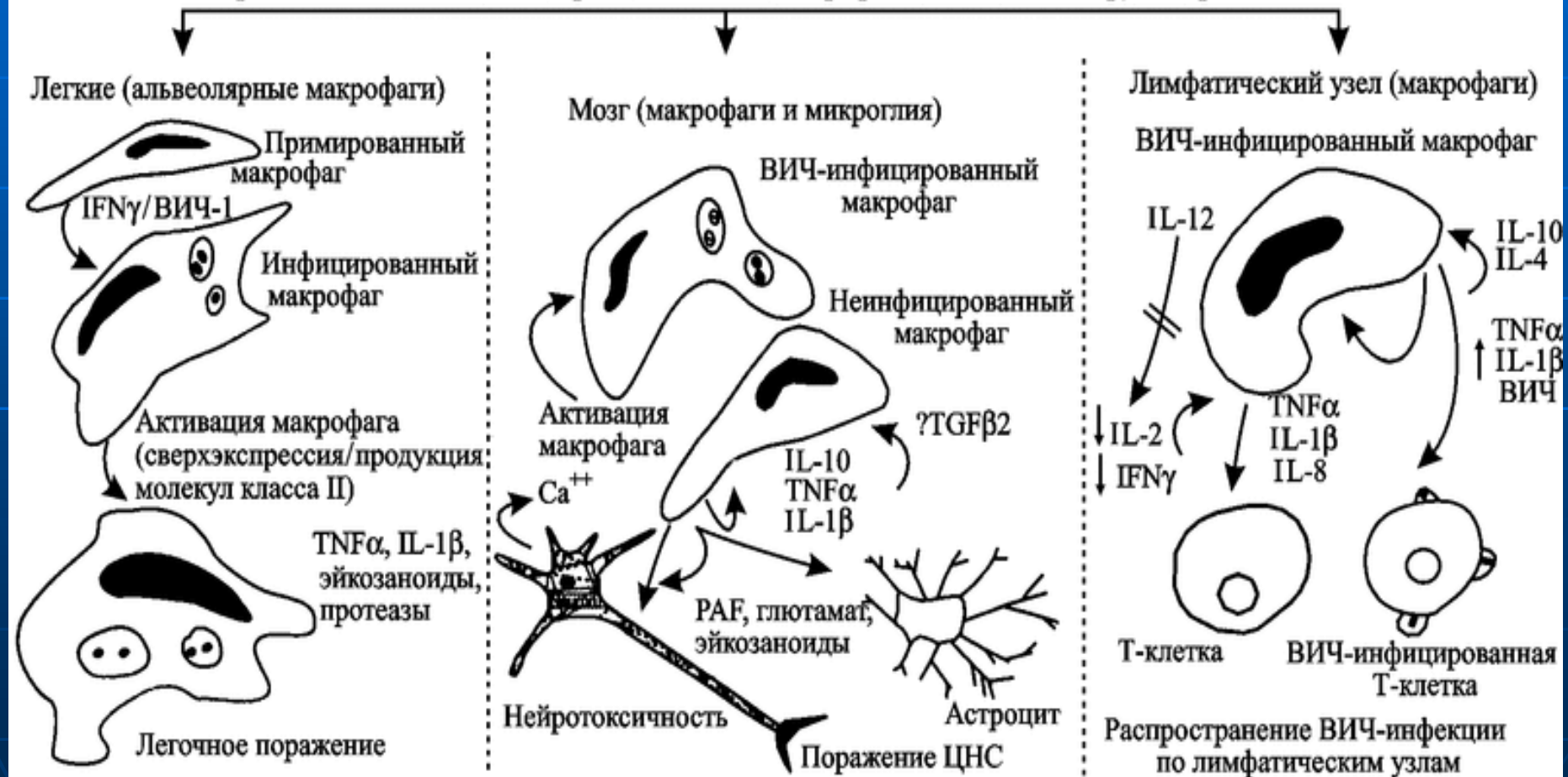
ВИЧ-инфекция:

- 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.

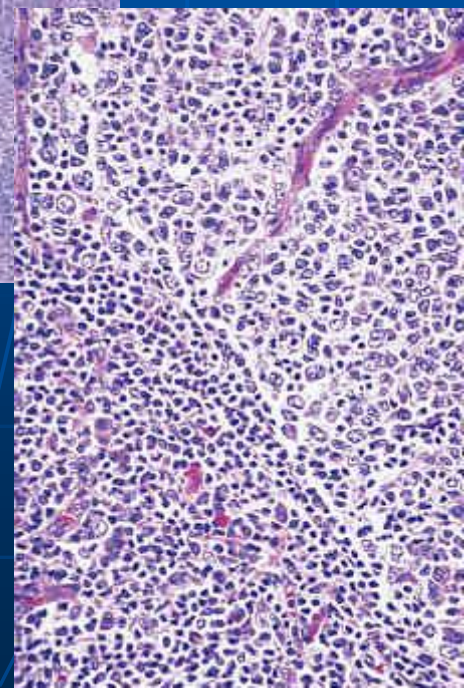
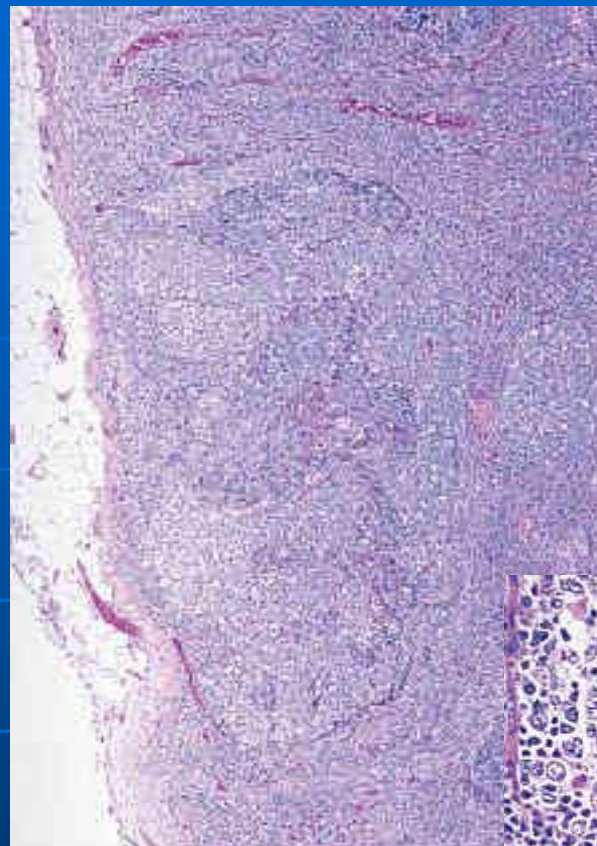
Стадии ВИЧ-инфекции: период персистирующей генерализованной лимфаденопатии

- 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, плазмноклеточная инфильтрация тяжей мозгового вещества.
3. Смешанная картина гиперплазии и инволюции фолликулов.

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)

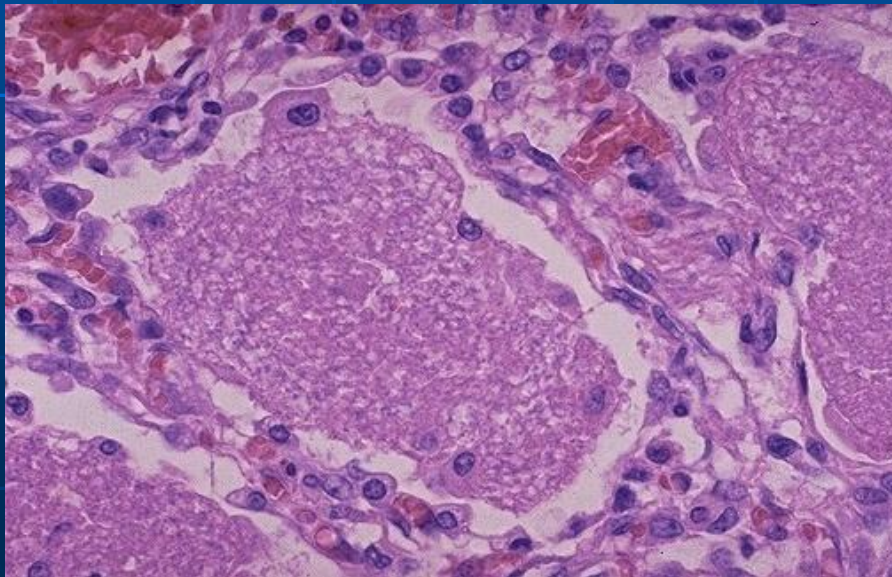


- Пневмоцистная пневмония

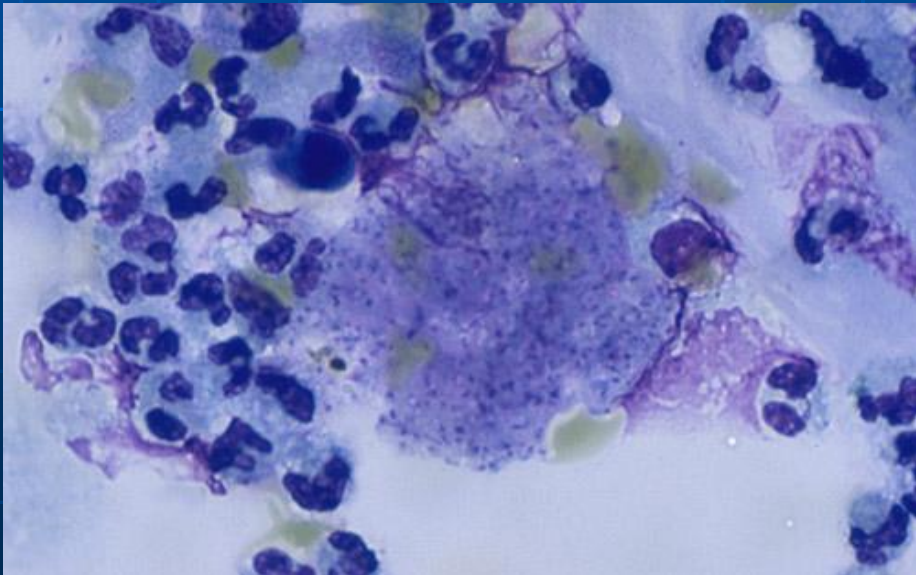
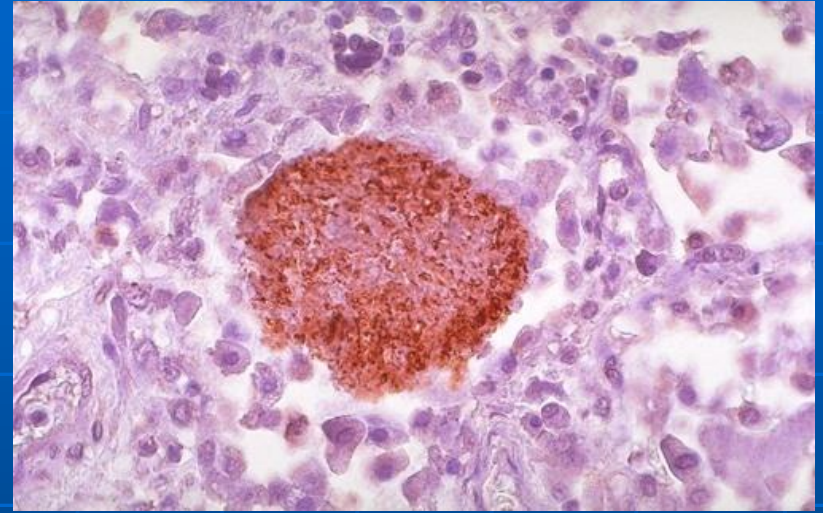
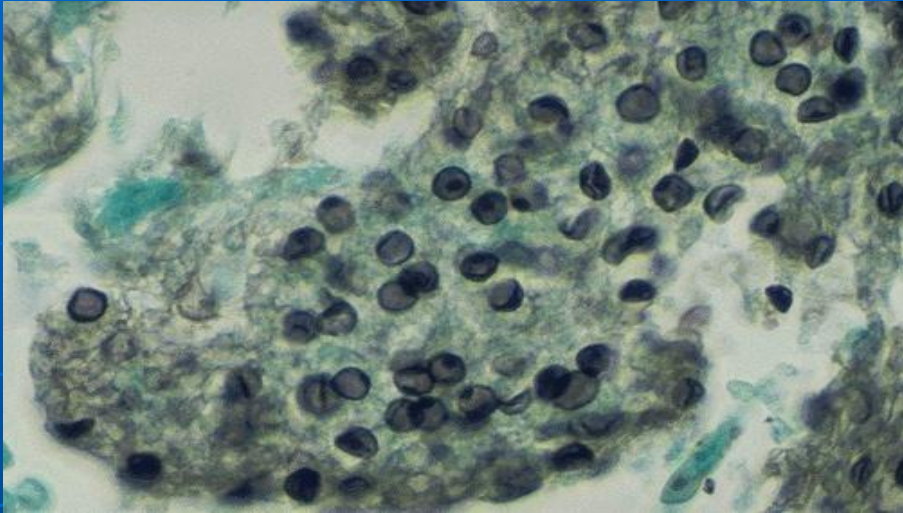
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



- Пневмоцистная пневмония



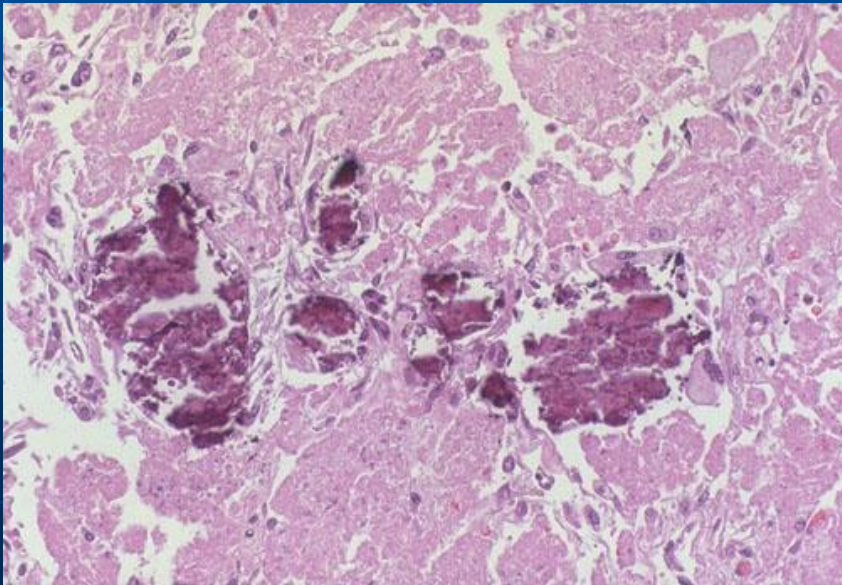
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Pneumocystis carinii

- Серебрение;
- Окраска по Гимзе.
- ИГХ

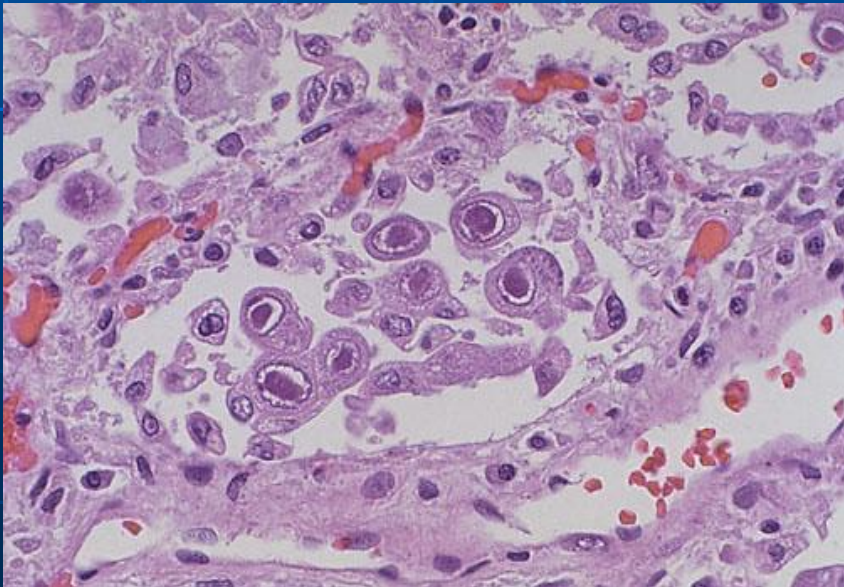
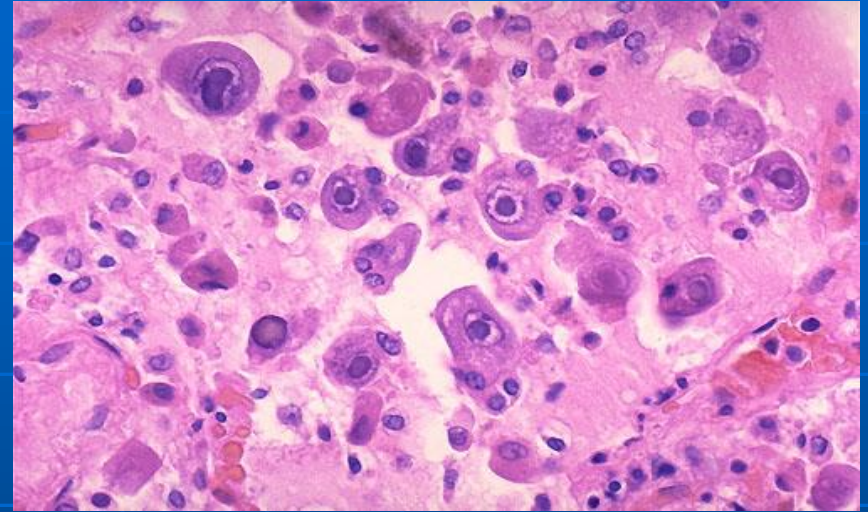
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Внелегочная диссеминация
Pneumocystis carinii :

- Кальцинаты в почках;
- Кальцинаты в миокарде

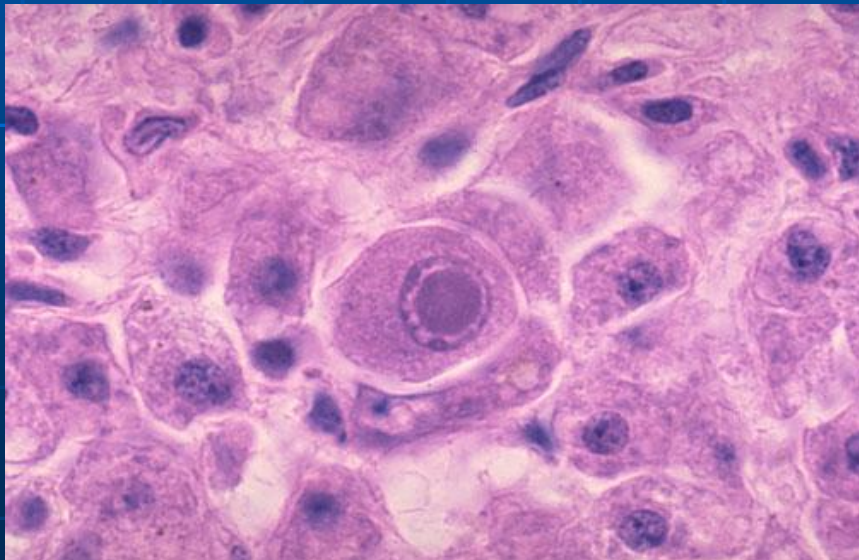
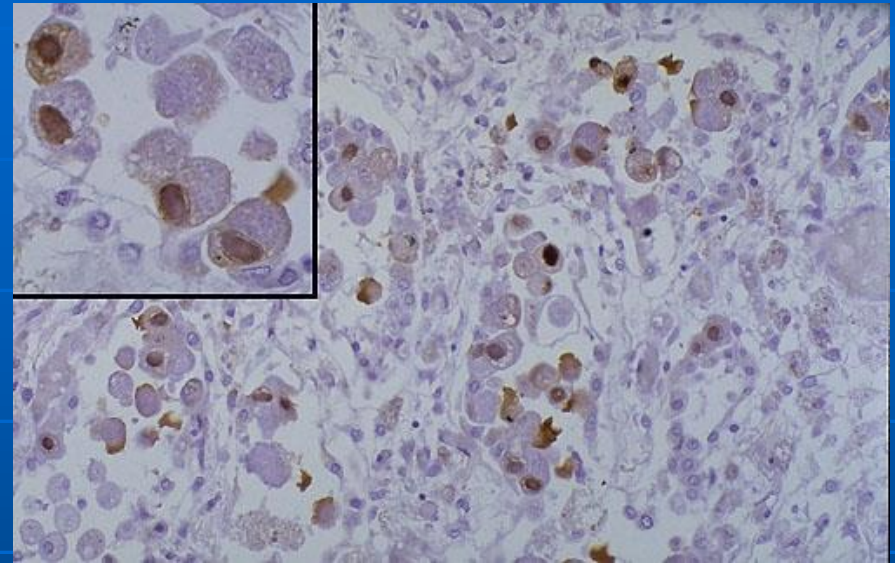
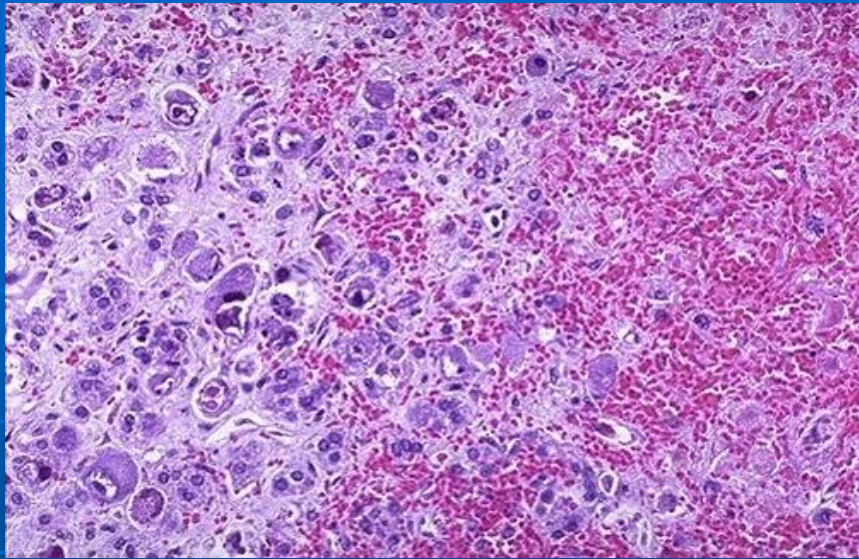
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Цитомегаловирусная инфекция:

- Язвы слепой кишки;
- пневмония;

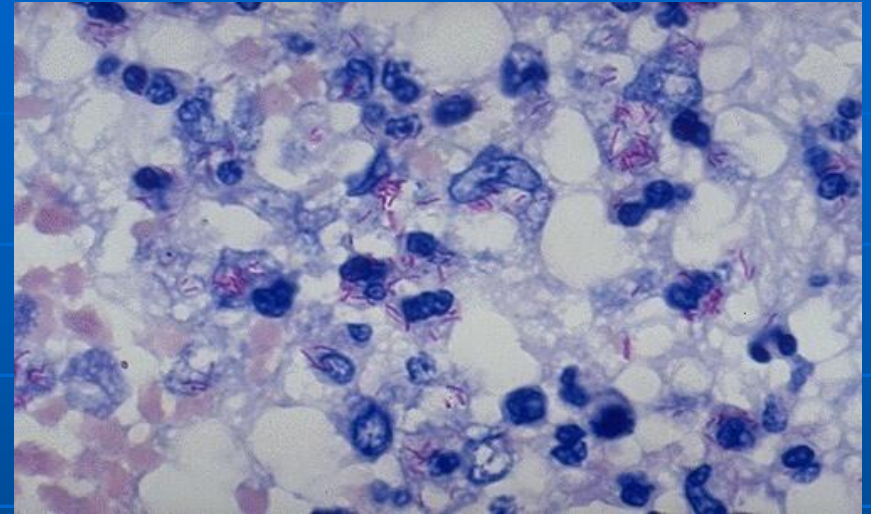
Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



Цитомегаловирусная инфекция:

- Поражение надпочечника, печени;
- ИГХ.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)



*Микобактериальная
инфекция:*

- Туберкулез легких

Саркома Капоши

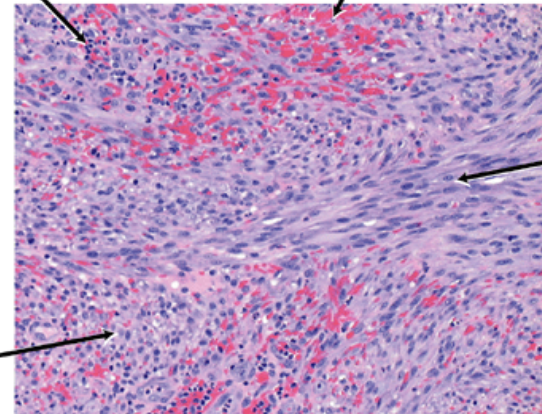


Infiltrate of mononuclear cells

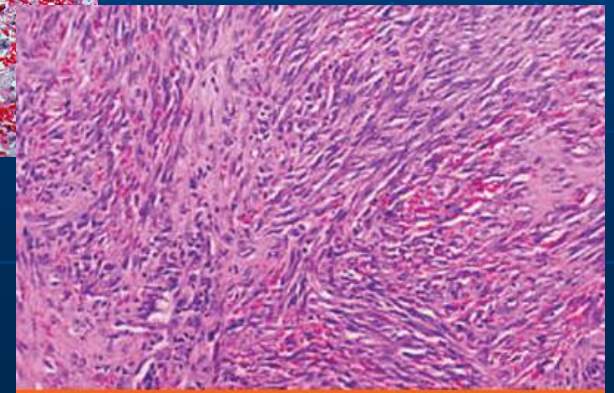
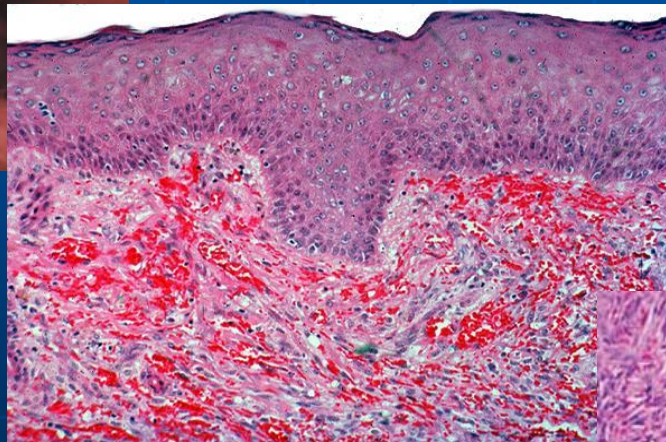
Extravasated erythrocytes

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!