

Занятие семинарского типа № 10
ТЕМА: «Иммунопатологические процессы. Реакции гиперчувствительности. Иммунопатологические процессы. Аутоиммунные болезни. Иммунодефициты»

Место проведения: учебная комната

Продолжительность: по расписанию – 3 часа

ЦЕЛЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ:

Изучить причины, характерные признаки, значение для организма и механизмы иммунопатологических процессов; познакомится с основными принципами их фармакокоррекции и профилактики.

ФОРМИРУЕМЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ:

УК-7;

ОПК-2;

ПК – 3

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

Организация иммунной системы

Иммунная система развилась у человека в качестве защиты против микробных инфекций. Она обеспечивает две формы иммунитета: специфическую и неспецифическую. *Специфический иммунный ответ* защищает организм от конкретного возбудителя. Он вступает в действие тогда, когда *неспецифический иммунный ответ* исчерпывает свои возможности.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Нормальная кожа и всевозможные эпителиальные покровы слизистых оболочек образуют первый, но простой и весьма эффективный барьер на пути инвазии патогенных возбудителей. В большинстве случаев в слизистых оболочках используются механизмы, облегчающие изгнание таких возбудителей. К ним относятся движение стенок органов, выстланных эпителием, при кашле, чиханье и рвоте, а также постоянное движение слизи в дыхательных путях (мукоцилиарный конвейер), обеспечиваемое работой

ресничек мерцательного эпителия. Сходная функция осуществляется в кишечнике с помощью перистальтики. Наконец, ток стерильной мочи способствует очищению мочевых путей, а ток слёзной жидкости — очищению глаз.

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Жидкости, вырабатываемые большинством тканей организма, содержат факторы, способные убивать или тормозить рост патогенных возбудителей. Так, *пот*, выделяемый потовыми железами кожи, обладает противомикробными свойствами, а *кровь*, *слёзная жидкость*, *слюна* и *секреторные продукты кишечника* богаты лизоцимом, полиаминами и прочими антибактериальными агентами. Ряд *защитных белков*, имеющих в крови и других жидких средах организма, содержит компоненты комплемента, С-реактивный белок и ИФН. Кроме того, например, в состав кишечных секреторных продуктов входят факторы, обладающие неспецифическими иммунными свойствами, — желудочный сок, панкреатические ферменты и соли жёлчных кислот. Их наличие делает местную окружающую среду неприемлемой для возбудителей, попавших в кишечник.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

В механизмах неспецифического иммунитета участвует множество типов клеток: все ПЯЛ (нейтрофильные, базофильные и эозинофильные), мононуклеарные фагоциты, тучные клетки и естественные киллеры. Хорошо известно, насколько широко распространены в тканях клетки системы мононуклеарных фагоцитов. В зависимости от органной принадлежности они имеют разные названия: в соединительной ткани и лимфоидной системе — *гистиоциты*, в печени — *купферовские клетки*, в лёгких — *альвеолярные макрофаги*, в головном мозгу — *клетки микроглии*, в почечных клубочках — *мезангиоциты*, в других тканях — *макрофаги*. Лейкоциты и макрофаги способны поглощать и уничтожать возбудителей. С помощью неспецифических механизмов они способны уничтожать клетки организма

хозяина, инфицированные каким-либо возбудителем. Все перечисленные механизмы действуют быстро и на ранних этапах инфекции. Подчас они функционируют при отсутствии специфического иммунного ответа. Но многие из них бывают инициированы или усилены компонентами иммунной системы.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Признаками специфического иммунного ответа, отличающими его от неспецифических иммунных реакций, являются: специфичность, иммунологическая память, различение «своего» и «чужого».

Специфичность проявляется в том, что инфекция, вызванная каким-либо возбудителем, приводит к развитию защиты только против этого возбудителя или близкородственного агента.

Память возникает после реализации иммунного ответа на какой-либо конкретный возбудитель и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни в качестве защиты от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к воспроизведению биохимического состава антигенных детерминант патогенного возбудителя. Механизм иммунологической памяти обуславливает ускоренный и сильный ответ (вторичный иммунный ответ) при повторной инфекции. Он является основой развития *иммунизации*, т.е. естественной или искусственно созданной иммунологической защиты против такой инфекции.

Различение «своего» и «чужого» — важный механизм специфического иммунного ответа, выражающийся в распознавании компонентов собственных тканей организма и чужеродных продуктов. Состояние стабильной специфической невосприимчивости к своим тканям — *иммунологическая толерантность*. Если организм воспринимает собственные компоненты как чужеродные, развивается *аутоиммунный ответ*.

Специфические иммунные ответы запускают субстанции, обозначаемые как

Аг. Эти ответы проявляются в гуморальных и клеточных реакциях. *Гуморальный иммунный ответ* выражается в синтезе специфических АТ, которые нейтрализуют Аг, запустивший их синтез. Защита с помощью АТ может быть создана искусственным путём: после введения сыворотки крови от иммунного (т.е. имеющего АТ) индивидуума неиммунному человеку. У последнего в этом случае развивается пассивный иммунитет. *Клеточные иммунные механизмы* не зависят от выработки АТ. Они реализуются с помощью лимфоцитов.

Нормальная защитная реакция на инфекцию включает обе формы иммунного ответа и является сложным процессом, в котором происходят взаимодействия между разными видами лимфоцитов, а также между лимфоцитами, макрофагами и другими клетками.

КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Все специфические иммунные ответы обеспечиваются взаимодействием лимфоцитов. АТ вырабатывают *В-лимфоциты*, а клеточные иммунные реакции реализуют *Т-лимфоциты*. Эти лимфоциты часто именуют В- и Т-клетками соответственно. Развитие Т- и В-клеточных клонов — сложный процесс пролиферации и дифференцировки, приводящий к возникновению популяций эффекторных клеток. В системе В-лимфоцитов такими эффекторными элементами являются *плазматические клетки*, а в системе Т-лимфоцитов — *цитотоксические Т-клетки* (цТЛ) и *Т-клетки, участвующие в реакции гиперчувствительности*. При Т-клеточной дифференцировке также образуются лимфоциты, обладающие регуляторными функциями, — *хелперные* и *супрессорные Т-клетки*. Кроме того, клональная пролиферация Т- и В-клеток приводит к возникновению популяций антиген-специфических клеток (*клетки памяти*). Их функция заключается в быстром ответе на будущее воздействие существующего в памяти Аг, иными словами, в обеспечении вторичного иммунного ответа. Клеточные механизмы, начинающие свою работу в ходе и после распознавания Аг, реализуются во вторичных лимфоидных органах: лимфатических узлах, селезёнке, нёбных

миндалины, пейеровых бляшек тонкой кишки и лимфатическом аппарате червеобразного отростка слепой кишки.

Рециркуляция лимфоцитов. Различные отделы лимфоидной системы не следует рассматривать по отдельности и в статическом представлении. Между этими отделами существует постоянный обмен лимфоидными клетками (рециркуляция лимфоцитов). Такой обмен повышает возможность контакта небольшого количества антигенспецифических лимфоцитов, находящихся в любой части организма, с Аг.

Пути специализированной рециркуляции. Лимфоидные ткани, расположенные в слизистых оболочках, не только образуют самостоятельный отдел иммунной системы, но некоторые из них характеризуются своими, присущими только им путями рециркуляции лимфоцитов. В- или Т-клетки, претерпевшие активацию в пейеровых бляшках или брыжеечных лимфатических узлах, обладают селективной способностью мигрировать в слизистую оболочку кишечника (хоминг), в то время как лимфоциты из других лимфоидных органов такой способностью не обладают. Несмотря на то, что это обстоятельство облегчает размещение IgA-детерминированных В-клеток в местах их воздействия в кишечной стенке, всё же в селективной миграции также участвуют Т-клетки. Поэтому такая миграция не является IgA-детерминированной, как в других слизистых оболочках, а определяется специальными молекулами адгезии — адресинами.

ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Форма иммунного ответа зависит от природы Аг, его дозы, пути проникновения в организм, а также от генетической конституции индивидуума.

Пути поступления Аг в организм оказывают влияние на иммунный ответ и с качественной, и с количественной стороны. Возможно, это обусловлено различиями между клетками, встречающими Аг и участвующими в его пред-

ставлении. Подкожный, внутримышечный и внутрикожный пути поступления, как правило, сопровождаются сильно выраженными иммунными ответами, в то время как внутривенное попадание (или введение) Аг обычно вызывает слабое ответное образование АТ и специфическую иммунологическую толерантность. Небольшие объёмы растворимых Аг, поступающих *per os*, но избегающих разрушения пищеварительными соками и потому всасываемых, как правило, тоже вызывают иммунологическую толерантность. Однако живые организмы и Аг из плотных частиц стимулируют активные иммунные ответы при попадании на поверхность слизистых оболочек. Иммунные реакции слизистых оболочек обычно ограничены пределами поверхности той слизистой оболочки, которая первой встречает Аг, в то время как парентеральный путь попадания Аг редко вызывает развитие иммунитета слизистых оболочек.

Доза вводимого Аг. В общих чертах: чем выше доза Аг, попадающего в организм, тем сильнее иммунный ответ. Однако исключительно низкие или, наоборот, слишком большие дозы Аг могут приводить к иммунологической толерантности, толерантности низкой и высокой дозы соответственно.

Роль генетической конституции. Разнообразие специфических иммунных ответов, которые могут проявляться у индивидуума, зависит от ряда генетически детерминированных факторов. Последние включают в себя различные антигенсвязывающие сайты, имеющиеся и на молекулах АТ, и на рецепторах клеточной поверхности Т-лимфоцитов. Иммунитет ко многим патогенным возбудителям может быть также детерминирован генами, контролирующими неспецифические иммунные факторы, например фагоцитарную и расщепляющую функции макрофагов. Кроме того, *гены специфического иммунного ответа* (Ig-гены), расположенные внутри главного комплекса гистосовместимости (МНС), хотя и не кодируют связывающие Аг сайты АТ или Т-клеток, но оказывают влияние на представление Аг этим клеткам.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) содержит ряд генов, кодирующих группу высокополиморфных гликопротеинов плазмолеммы.

У человека эти гены называются *лейкоцитассоциированными* (HLA-Ag). Они играют центральную роль в иммунном распознавании. Комплекс генов HLA из классов I и II кодирует белки, занимающиеся распознаванием Ag, а белки, кодируемые генами класса **III**, имеют отношение к эффектор-ному плечу иммунного ответа и тканевому ответу на повреждение.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Попадание в организм человека Ag, ранее неизвестного этому индивидууму, приводит к *первичному антительному ответу*. Примерно через 7 дней после попадания Ag в крови появляется небольшое количество специфических АТ (IgM), а через 2 нед — высокая концентрация АТ, в основном класса IgG. Повторное попадание того же Ag в организм в более отдалённый срок приводит ко *вторичному*, или *анамнестическому, ответу* (ответу памяти). В этом случае относительно быстро появляются большие количества специфического IgG. Такой вторичный ответ развивается примерно через 3—4 дня и может продолжаться в течение нескольких недель.

Выработка АТ требует пролиферации и дифференцировки (т.е. созревания) В-клеток. АТ, циркулирующие в кровотоке, вырабатываются в основном плазматическими клетками селезёнки, костного мозга и лимфатических узлов. Эти клетки обнаруживаются также в лимфатических образованиях слизистых оболочек, не говоря уже о том, что их бывает много и в зонах воспаления. Каждая плазматическая клетка постоянно продуцирует лёгкие цепи — к или κ (но никогда то и другое одновременно) — вместе с тяжёлыми цепями лишь одного класса Ig.

КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ

Различные эффекторные функции, относимые к клеточно-опосредованному иммунитету, подчинены Т-клеткам, которые также играют центральную роль в регуляции специфического иммунного ответа и ответственны за стимуляцию многих неспецифических механизмов воспаления. На Т-клетки

приходится около 70% лимфоцитов периферической крови, но их популяция существенно разнородна.

ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ

Существуют две главные группы эффекторных Т-клеток: *цитотоксические Т-лимфоциты* (цТЛ), непосредственно лизирующие соответствующие клетки-мишени, способные к уничтожению некоторых клеток злокачественных опухолей и трансплантатов, а также *Т-клетки, опосредующие ответы гиперчувствительности замедленного типа* (ГЗТ). Ответы ГЗТ осуществляются при помощи цитокинов, которые способствуют восполнению и активации клеток неспецифического воспалительного ответа, прежде всего макрофагов. Реакции ГЗТ чрезвычайно важны при реализации защитных процессов от всевозможных возбудителей, склонных к внутриклеточному паразитированию, а также при отторжении трансплантатов, при аутоиммунных реакциях.

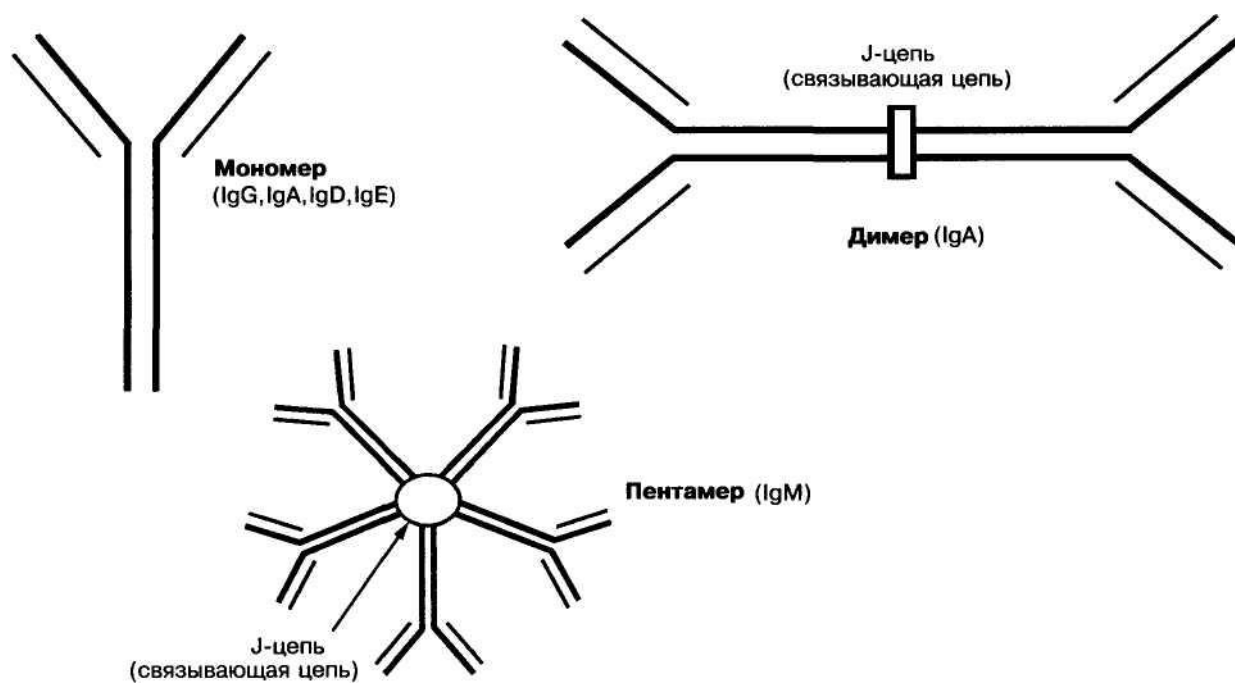
РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ

Имеется по меньшей мере две группы регуляторных Т-клеток. *Хелперные Т-лимфоциты* (Т_н) помогают в выработке АТ в ответ на воздействия большинства Аг. *Супрессорные Т-клетки* (Т_с) играют роль в предотвращении аутоиммунных реакций и в регуляции общего уровня и устойчивости защитных иммунных ответов.

РАСПОЗНАВАНИЕ АГ Т-КЛЕТКАМИ

Несмотря на то, что распознавание Аг при помощи МНС и Т-клеточного рецептора даёт первоначальный стимул для активации Т-лимфоцитов, этого ещё недостаточно, чтобы вызвать пролиферацию этих клеток. Размножение Т-лимфоцитов требует наличия определённых неспецифических костимулирующих факторов. Некоторые из таких факторов (цитокинов), в частности ИЛ1, вырабатываются антигенпредставляющими клетками после взаимодействия с Т-лимфоцитами.

Рис. Организация молекул Ig различных классов. IgD, IgE, IgG представлены в форме мономеров, IgA — моно- и димеров, IgM — пентамеров.



При помощи рецептора Т-лимфоцита Т-клетка распознаёт Аг, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае Т_н-клетки (хелперы) в процессе участвует её молекула — CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС. Распознаваемый Т-клеткой Аг имеет два участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для процесса распознавания Т_с-лимфоцитом (цитотоксический Т-лимфоцит) Аг, связанного с молекулой МНС класса I [105].

Антигенпредставляющие клетки экспрессируют Аг МНС класса II и способны поглощать и обрабатывать сложные Аг. Среди антигенпредставляющих клеток наилучшим образом охарактеризованы интердигитирующие дендритические клетки, выявляемые в Т-клеточных зонах лимфоидных органов. Сходные дендритические клетки макрофагальной природы можно обнаружить и в других тканях. Одним из наиболее изученных типов дендритических элементов является клетка Лангерханса эпидермиса. Дендритические клетки — не единственные антигенпредставляющие элементы, способные к активации Т-хелперов. При определённых обстоятельствах макрофаги сами могут действовать и как антигенпредставляющие клетки. Поскольку макрофаги экспрессируют молекулы МНС класса II после активации медиаторами Т-клеток (например, у-ИФН), представление Аг на их поверхности происходит главным образом в очагах хронического воспаления.

В-клетки тоже способны представлять Аг Т-хелперам. Это может иметь существенное значение для индукции большинства первичных иммунных ответов. В результате представление В-лимфоцитами специфического Аг CD4⁺ Т-хелперам оценивается как в тысячи раз более эффективное, нежели представление других неспецифических Аг.

Последующее связывание рецептором CD28 на Т-клетках усиливает костимулирующую функцию. У CD4⁺ Т-клеток такая последовательность

событий быстро вызывает синтез множества медиаторов, продолжающих процесс стимуляции. Наиболее важным из этих цитокинов считается ИЛ2 — фактор роста Т-лимфоцитов. Он необходим для репликации и завершения дифференцировки Т-лимфоцитов. Другой медиатор Т-клеточного происхождения — ИЛ4 — обладает сходными ауто- и паракринными воздействиями на некоторые Т-лимфоциты.

Пролиферацию Т-супрессоров также регулирует ИЛ2. Однако лишь небольшая часть таких клеток вырабатывает этот цитокин. Поэтому для пролиферации и дифференцировки указанных клеток требуется наличие CD4⁺ лимфоцитов, секретирующих ИЛ2.

В иммунном ответе Т-лимфоциты играют двоякую роль: эффекторную и иммунорегуляторную. Эффекторные Т-клетки, определяющие клеточноопосредованный иммунный ответ, подразделяются на цитотоксические Т-лимфоциты и Т-лимфоциты, вырабатывающие цитокины (Т-клетки, участвующие в ГЗТ).

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТКИ

Цитотоксические Т-клетки (цТЛ) — популяция полностью дифференцированных антигенспецифических Т-лимфоцитов, функция которых состоит в реализации антигенспецифического лизиса клеток-мишеней путём непосредственного межклеточного контакта. Эти цТЛ зачастую содержат немногочисленные цитоплазматические гранулы и, как правило, но не всегда, относятся к Т-клеткам, *ограниченным типом CDP MHC класса I*.

Благодаря экспрессии МНС класса I на всех клетках, содержащих ядра, и способности МНС связываться с эндогенно синтезированными пептидами CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты выполняют важные защитные функции в тканях при вирусных инфекциях. Более того, поскольку многие вирусные Аг, распознаваемые цТЛ, синтезируются на ранних стадиях вирус-

ной репликации, элиминация инфицированных клеток может происходить до освобождения и выделения инфицирующего вируса. Менее изученной, но тоже важной представляется роль цТЛ в отторжении трансплантатов и клиренсе бактериальных и паразитарных патогенных возбудителей.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и Т-лимфоциты, принимающие в них участие, относят ко второму компоненту клеточно-опосредованного иммунитета. Различные виды реакций ГЗТ будут описаны далее в этой главе, а здесь обсуждаются важнейшие их механизмы и роль указанных лимфоцитов. Типичным примером механизмов таких реакций и работы лимфоцитов ГЗТ является кожная реакция на введение туберкулина. Ответы ГЗТ характеризуются выраженной инфильтрацией тканей Т-лимфоцитами и макрофагами. Как следует из названия, реакции развиваются медленно, в течение 24—48 ч.

В основе тканевых проявлений ГЗТ лежат значительно более сложные процессы, нежели изменения при ответах с помощью цТЛ. В большинстве случаев местная реакция инициируется популяцией Т-лимфоцитов, *ограниченных типом CD4* МНС класса II*. Важнейшей функцией этих клеток является выделение множества цитокинов, которые дополняют и активируют функции других клеток воспалительного инфильтрата: макрофагов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Наиболее изученным из цитокинов является у-ИФН. Он важен для реализации эффективного клеточно-опосредованного иммунного ответа. у-ИФН активирует макрофаги, стимулируя тем самым их фагоцитарную активность.

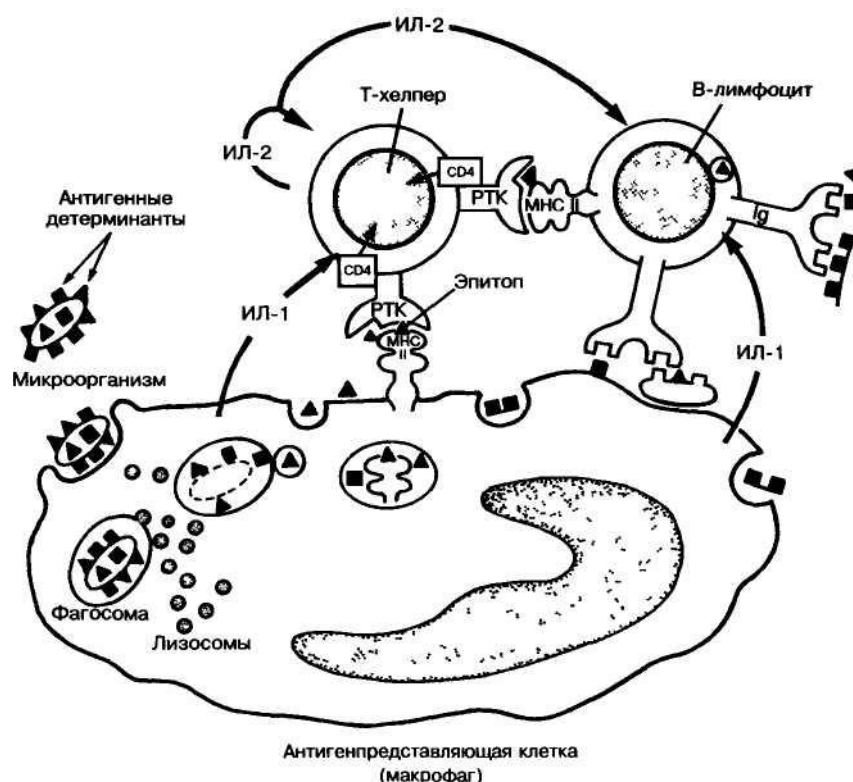


Рис. Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа. Рецептор Т-хелпера (РТК) распознаёт Аг-детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности Аг-представляющей клетки вместе с молекулой класса II МНС. Во взаимодействии участвует дифференцировочный Аг Т-хелпера — CD4. В результате подобного взаимодействия Аг-представляющая клетка секретирует ИЛ-1, стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию ИЛ-2, а также синтез и встраивание в плазматическую мембрану того же Т-хелпера рецепторов ИЛ-2 (ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию Т-хелперов). Отбор В-лимфоцитов проводится при взаимодействии Аг с Fab-фрагментами АТ (Ig) на поверхности этих клеток (правая часть рисунка). Эпитоп этого Аг в комплексе с молекулой МНС класса II распознаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ к данному Аг.

Он повышает экспрессию молекул МНС класса II и стимулирует выработку других воспалительных цитокинов, включая: ИЛ1, ФНОα и α/р-ИФН. В результате у-ИФН усиливает не только воспалительные и антимикробные функции макрофагов, но и их способность к обработке и представлению Аг Т-клеткам. у-ИФН вызывает также факультативную экспрессию Аг МНС класса II на тканевых клетках и обладает противовирусными и антипролиферативными свойствами.

Биологическая роль ГЗТ выражается прежде всего в *защите от устойчивых инфекций и микробов, способных размножаться внутри фаголизосом макрофагов*. Продукция цитокинов лежит в основе способности небольшого числа антигенспецифических Т-клеток индуцировать заметный воспалительный ответ, направленный против ограниченных количеств Аг, «ускользающего» от лизосом. Однако сильная активация таких неспецифических иммунных механизмов таит в себе риск нежелательных тканевых повреждений уже в процессе первоначального защитного ответа.

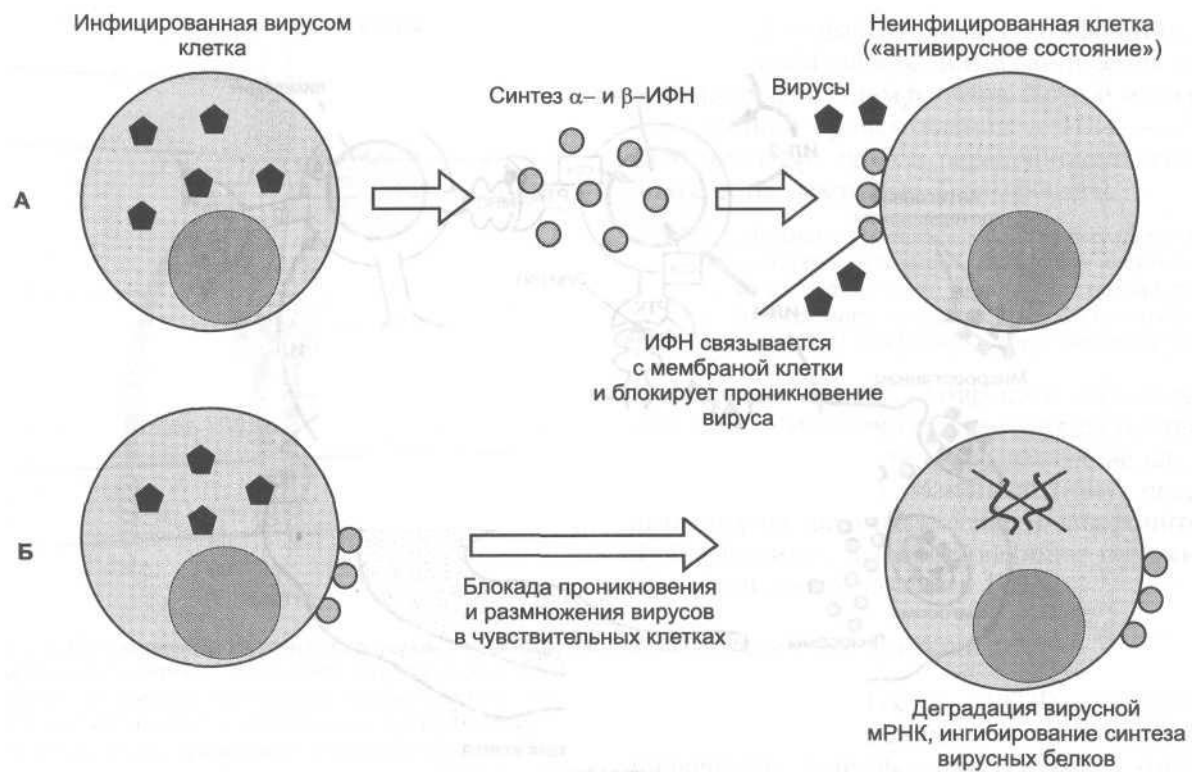


Рис. Механизмы антивирусного действия у-ИФН. А — в неинфицированных вирусом клетках ИФН вызывает развитие «антивирусного состояния», блокируя проникновение в них вирусов. Б — после проникновения вируса в клетки, обработанные ИФН, вирусная РНК индуцирует образование РНК-протеинкиназы. Фермент аутофосфорилируется, а затем фосфорилирует фактор элонгации 2, нарушая сборку белковой молекулы. Двунитевая вирусная РНК индуцирует синтез 2'5'-олигоаденилат синтетазы, катализирующей образование аденинового тринуклеотида с уникальными 2'5'-фосфодиэфирными связями. Последний активирует латентные эндонуклеазы, разрушающие вирусные мРНК.

Естественные киллеры (НК) в ходе клеточно-опосредованных ответов тоже способны проявлять цитотоксическую активность. НК-клетки являются лимфоцитами среднего размера, содержащими цитоплазматические гранулы. Эти клетки раньше называли «большими гранулярными лимфоцитами». Из-за отсутствия у них наиболее типичных маркёров Т- и В-клеток их относят к группе *нулевых клеток* (или «ни Т-, ни В-клеточных лимфоцитов», null cells). НК реализуют тот же механизм, что и «классические» цТЛ, но цитотоксичность НК не ограничена МНС и не является антигенспецифической. Предполагается, что киллерное воздействие НК зависит от распознавания ими группы Аг дифференцировки. Эти Аг могут иметь большое значение в качестве барьера, стоящего «в первой линии» иммунного надзора, направленного против вирусных инфекций. Они могут служить и как неспецифические регуляторы лимфо- и гемопоэза. Таким образом, НК явно представляют собой третью популяцию лимфоцитов". Но выделяют ещё одну линию *киллерных клеток* (К), представляющих собой популяцию, родственную НК и тоже относимую к нулевым лимфоцитам. К-клетки обладают Fc-рецепторами и обеспечивают своё киллерное действие посредством антителозависимых механизмов.

Кроме механизмов цитотоксичности и реакций ГЗТ, Т-клетки отвечают и за регуляцию других компонентов иммунного ответа. Благодаря своей

способности непосредственно активировать В-клетки некоторые и нечасто встречающиеся Аг способны индуцировать ответ АТ при отсутствии Т-клеток. Указанные тимуснезависимые Аг обычно являются полимерными молекулами, содержащими множество идентичных детерминант. Эти детерминанты позволяют им формировать перекрёстные связи с поверхностным Ig на В-клетках. Поскольку тимуснезависимые Аг включают в себя многие бактериальные поверхностные молекулы (эндотоксины, полимеризованный флагеллин, пневмококковый полисахарид и др.), этот тип Т-независимого антительного ответа занимает важное место в иммунитете человека.

Вместе с тем тимуснезависимые Аг встречаются редко и, как правило, вызывают лишь продукцию IgM. Для инициирования продукции IgG-АТ и для развития гуморального ответа, а также воздействия на другие — уже тимусзависимые Аг нужны антигенспецифические CO_4^+ -клетки.

Для воспроизведения эффективного антительного ответа необходим тесный контакт между специфическими Т-хелперами (T_H)- и В-клетками.

Общеизвестно, что одной из главных функций иммунной системы является защита от пагубных воздействий патогенных возбудителей. Менее известно, что иммунные ответы *контролируются* с целью предотвращения продолжающегося и прогрессирующего повреждения тканей. При нарушении указанного контроля в организме могут начать свою работу негативные регуляторные механизмы.

В начале этого раздела упоминалось, что стабильная специфическая невосприимчивость организма к собственным тканям относится к иммунологической толерантности. Неспособность отвечать на воздействия аутоантигенов лежит в основе предотвращения аутоиммунных болезней. Напомним, что такая «ауто толерантность» зависит прежде всего от клональной селекции аутореактивных Т-клеток в тимусе плода. «Безответность» аутореактивных В-клеток тоже может быть частью фено-

мена аутоотолерантности.

Способность иммунной системы к развитию *приобретённой толерантности* такого типа необходима для предотвращения реакций гиперчувствительности вовремя первоначально защитного ответа на воздействие патогенного агента. Организму выгоднее становиться толерантным к некоторым типам чужеродных Аг, нежели проявлять иммунологическую реактивность к ним. Например, приём через рот растворимых белковых Аг вызывает подчас *пероральную толерантность*, поскольку иммунный ответ на пищевые Аг мог бы спровоцировать нежелательные реакции гиперчувствительности на повторные контакты с Аг.

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Различают 4 основных типа патологических состояний иммунной системы:

- 1) реакции гиперчувствительности — механизмы иммунологического повреждения при ряде заболеваний;
- 2) аутоиммунные болезни — иммунные реакции против собственного организма;
- 3) синдромы иммунного дефицита, возникающие вследствие врождённого или приобретённого дефекта нормального иммунного ответа;
- 4) амилоидоз (рассмотрен в главе «Повреждения»).

Реакции гиперчувствительности

Контакт организма с Аг приводит не только к развитию защитного иммунного ответа, но и к появлению реакций, повреждающих ткани. Экзогенные Аг содержатся в пыли, пыльце растений, еде, ЛС, микробах, химических веществах, во многих препаратах крови, используемых в клинической практике. Реакции гиперчувствительности могут быть инициированы взаимодействием Аг с АТ или клеточными иммунными

механизмами. Иммунные реакции, повреждающие ткани, могут быть связаны не только с экзогенными, но и эндогенными Аг.

Болезни гиперчувствительности классифицируют на основе иммунологических механизмов, их вызывающих. При I типе реакций гиперчувствительности иммунный ответ сопровождается освобождением вазоактивных и спазмогенных веществ. При II типе АТ участвуют в повреждении клеток, делая их восприимчивыми к фагоцитозу или лизису. При III типе реакций гиперчувствительности (иммунокомплексных болезнях) взаимодействие АТ с Аг приводит к образованию иммунных комплексов, активирующих комплемент. Фракции комплемента привлекают нейтрофилы, которые вызывают повреждение ткани. При IV типе реакций гиперчувствительности развивается клеточный иммунный ответ с участием сенсibilизированных лимфоцитов.

ТИП I РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Тип I реакций гиперчувствительности (немедленный, анафилактический) может развиваться местно и быть системным. Системная реакция развивается в ответ на внутривенное введение Аг, к которому организм хозяина предварительно сенсibilизирован. Местные реакции зависят от места проникновения Аг и имеют характер отёка кожи (кожная аллергия, крапивница), выделений из носа и конъюнктив (аллергический ринит и конъюнктивит), сенной лихорадки, бронхиальной астмы или аллергического гастроэнтерита (пищевая аллергия).

Развитие типа I гиперчувствительности у человека обеспечивают IgE. Сенсibilизированные Fc-фрагментом IgE тучные клетки и базофилы активируют компоненты комплемента C3a и C5a (анафилатоксины). Секрецию тучных клеток стимулируют также цитокины макрофагов (ИЛ8), некоторые ЛС (кодеин и морфин) и физические воздействия (тепло, холод, солнечный свет). Связывание молекул IgE инициирует дегрануляцию тучных клеток (рис. 6-5) с выбросом первичных медиаторов, а также синтез *de novo* и

выброс вторичных медиаторов, таких как метаболиты арахидоновой кислоты. С этими медиаторами связано появление новых симптомов реакции гиперчувствительности типа I.

ФАЗЫ РЕАКЦИЙ НЕМЕДЛЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Реакции гиперчувствительности типа I проходят в своём развитии две фазы (рис. 6-6). Фаза инициального ответа развивается через 5—30 мин после контакта с аллергеном и характеризуется расширением сосудов, повышением их проницаемости, а также спазмом гладкой мускулатуры или секрецией желёз. Поздняя фаза наблюдается через 2—8 ч без дополнительных контактов с Аг и продолжается несколько дней. Она характеризуется интенсивной инфильтрацией тканей эозинофилами, нейтрофилами, базофилами и моноцитами, а также повреждением эпителиальных клеток слизистых оболочек.

Гистамин и лейкотриены быстро выделяются из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов, обеспечивая реакции ГНТ, характеризующиеся отёком слизистой оболочки, секрецией слизи, спазмом гладкой мускулатуры. Многие другие медиаторы (например, фактор активации тромбоцитов FАТ и фактор некроза опухолей ФНОα) включаются в позднюю фазу ответа, увеличивая количество базофилов, нейтрофилов и эозинофилов. Среди клеток, которые появляются в позднюю фазу реакции, особенно важны эозинофилы. Спектр их медиаторов так же обширен, как и в тучных клетках. Помимо прочих, они продуцируют главный щелочной белок МВР и катионный белок ЕСР, которые токсичны для эпителиальных клеток.

АНАФИЛАКСИЯ

- Системная анафилаксия возникает после введения гетерологичных белков: антисывороток, гормонов, ферментов, полисахаридов и некоторых ЛС (например, пенициллина).

Тяжесть состояния зависит от уровня предварительной сенсибилизации. Шоковая доза Аг, однако, может быть исключительно мала. Местная анафилаксия называется иногда атопической аллергией. Около 10% населения страдает от местной анафилаксии, возникающей в ответ на попадание в организм аллергенов: пыльцы растений, перхоти животных, домашней пыли и т.п. К заболеваниям, в основе которых лежит местная анафилаксия, относят крапивницу, ангионевротический отёк, аллергический ринит (сенную лихорадку) и некоторые формы астмы. Существует семейная предрасположенность к этому типу аллергии.

ТИП II РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

При II типе гиперчувствительности в организме появляются АТ, направленные против компонентов собственных тканей, выступающих в роли Аг. Антигенные детерминанты могут быть связаны с плазмолеммой или представляют собой экзогенный Аг, адсорбированный на поверхности клетки. В любом случае реакция гиперчувствительности возникает как следствие связывания АТ с нормальными или повреждёнными структурами клетки. Известны три антителозависимых механизма развития реакции этого типа.

- **Комплементзависимые реакции.** Существует 2 механизма, с помощью которых АТ и комплемент могут вызывать гиперчувствительность типа II: прямой лизис и опсонизация. В первом случае АТ (IgM или IgG) реагирует с Аг на поверхности клетки, вызывая активацию системы комплемента (рис. 6-8). Это приводит в действие мембраноатакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны. Во втором случае клетки фагоцитируются после фиксации АТ или компонента комплемента СЗБ к поверхности клетки (опсонизация).

Клинически такие реакции возникают: при переливании крови несовместимого донора и реакции с АТ хозяина; при эритробластозе плода и антигенных различиях между матерью и плодом, когда АТ (IgG) матери проникают сквозь плаценту и вызывают разрушение эритроцитов плода; при аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), агранулоцитозе и тромбоцитопении, когда происходит образование АТ против собственных клеток крови, которые затем разрушаются; при некоторых реакциях на ЛС, когда образующиеся АТ реагируют с ЛС и формируют комплексы с эритроцитарным Аг.

• **Зависимая от АТ клеточная цитотоксичность** не сопровождается фиксацией комплемента, однако вызывает кооперацию лейкоцитов. Клетки-мишени, покрытые IgG-АТ в низких концентрациях, уничтожаются несенсибилизированными клетками, обладающими Fc-рецепторами. Эти клетки связывают клетки-мишени с помощью рецепторов для Fc-фрагмента IgG, а лизис клеток происходит без фагоцитоза. В этом виде цитотоксичности участвуют моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и НК. Этот вид цитотоксичности также имеет значение при реакции отторжения трансплантата.

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

ТИП III РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Развитие реакций гиперчувствительности типа III — болезней иммунных комплексов вызывают комплексы «Аг-АТ», образующиеся в результате связывания Аг с АТ в кровеносном русле (ЦИК) или вне сосудов (иммунные комплексы *in situ*). ЦИК вызывают повреждение при попадании в стенку кровеносных сосудов или в фильтрующие структуры (гломерулярный фильтр в почках). Известны 2 типа

иммунокомплексных повреждений, которые формируются при поступлении в организм экзогенного Аг (чужеродный белок, бактерия, вирус) и при образовании АТ против собственных Аг. Заболевания, обусловленные иммунными комплексами, могут быть генерализованными, если иммунные комплексы образуются в крови и оседают во многих органах, или связанными с отдельными органами, такими как почки (гломерулонефрит), суставы (артрит) или мелкие кровеносные сосуды кожи (местная реакция Артюса).

СИСТЕМНАЯ ИММУНОКОМПЛЕКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Одной из её разновидностей является *острая сывороточная болезнь*, возникающая в результате многократного введения больших количеств чужеродной сыворотки крови, используемой для пассивной иммунизации.

Патогенез системной иммунокомплексной болезни складывается из 3 фаз: образования в крови комплексов «Аг-АТ» — оседания иммунных комплексов в различных тканях; воспалительной реакции. Первая фаза начинается с попадания Аг в кровь и образования АТ. Во вторую фазу эти комплексы оседают в различных тканях. Дальнейшее течение болезни определяют 2 фактора: размеры иммунных комплексов и состояние системы мононуклеарных фагоцитов. При значительном избытке АТ образуются очень крупные комплексы, которые быстро удаляются из кровотока мононуклеарными фагоцитами и относительно безвредны. Наиболее патогенны комплексы мелких и средних размеров, которые образуются при незначительном избытке АТ и долгое время остаются в кровотоке.

Как только иммунные комплексы оседают в тканях, они инициируют острую воспалительную реакцию. В эту фазу (приблизительно через 10 дней после введения Аг) наблюдаются клинические проявления болезни, такие как лихорадка, крапивница, артралгии, увеличение лимфатических узлов и протеинурия. Вслед за оседанием иммунных комплексов происходит активация системы комплемента с образованием её биологически активных компонентов. Активация комплемента сопровождается провоспалительными эффектами: выбросом СЗЬ-опсонины,

способствующего фагоцитозу; образованием хемотаксических факторов, вызывающих миграцию ПЯЛ и моноцитов (C5); выбросом анафилатоксинов (C3a и C5a), которые увеличивают проницаемость сосудов и вызывают сокращение гладких мышц; образованием комплекса (C5b-9), вызывающего разрушение клеточных мембран и цитолиз.

Фагоцитоз комплексов «Аг-АТ» лейкоцитами приводит к выбросу или образованию различных дополнительных провоспалительных веществ, включая Пг, сосудорасширяющие белки и хемотаксические вещества. Повреждение тканей опосредуется также свободными радикалами кислорода, продуцируемыми активированными нейтрофилами. Иммунные комплексы вызывают агрегацию тромбоцитов и активацию фактора Хагемана, что приводит к усилению воспалительного процесса и образованию микротромбов. В результате развиваются васкулит, гломерулонефрит, артрит и т.п.

В морфологической картине иммунокомплексного повреждения доминирует острый некротизирующий васкулит. Например, поражённые клубочки почки сопровождаются гиперклеточностью из-за набухания и пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток, а также инфильтрацией нейтрофилами и моноцитами.

Хроническая сывороточная болезнь развивается при повторном или продолжительном контакте (экспозиции) с Аг. Постоянная антигенемия необходима для развития хронической иммунокомплексной болезни, так как иммунные комплексы чаще всего оседают в сосудистом русле. Например, СКВ связана с долгим сохранением (персистенцией) аутоантигенов. Часто, однако, несмотря на наличие характерных морфологических изменений и других признаков, свидетельствующих о развитии иммунокомплексной болезни, Аг остаётся неизвестным. Так бывает при ревматоидном артрите, узелковом периартериите, мембранозной нефропатии и некоторых васкулитах.

МЕСТНАЯ ИММУНОКОМПЛЕКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Местная иммунокомплексная болезнь (феномен, или реакция, Артюса) выражается в местном некрозе ткани, возникающем вследствие острого иммунокомплексного васкулита. Реакция Артюса развивается в течение нескольких часов и достигает пика через 4—10 ч после инъекции, когда появляется зона видимого отёка с кровоизлияниями. При светооптическом исследовании описывают фибриноидный некроз сосудов. Разрыв сосудов приводит к развитию местных кровоизлияний, но чаще наблюдается тромбоз, способствующий развитию местных ишемических повреждений.

ТИП IV ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Клеточно-опосредованный тип гиперчувствительности вызывают специфически сенсibilизированные Т-лимфоциты. Он включает в себя классические ГЗТ, вызываемые $CD4^+$ -лимфоцитами, и прямую клеточную цитотоксичность, опосредованную $CD8^+$ -лимфоцитами. Это основной тип иммунного ответа на различные внутриклеточные микробиологические агенты, особенно микобактерии туберкулёза, а также на многие вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Описаны 2 варианта реакций гиперчувствительности типа IV.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

t

Примером гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) служит реакция на внутрикожно введённый туберкулин — компонент из стенок микобактерии туберкулёза. У сенсibilизированного пациента через 8—12 ч возникают покраснение и уплотнение в месте введения, а пик реакции наступает через 24—72 ч. У сильно сенсibilизированных больных в зоне инъекции развивается некроз. ГЗТ характеризуется накоплением мононуклеарных клеток в подкожной ткани и дерме, преимущественно вокруг мелких вен и венул с образованием характерных периваскулярных

манжеток. Выход белков плазмы за пределы сосудистого русла увеличивает отёк дермы и сопровождается оседанием фибрина в интерстиции. В участках повреждения преобладают $CD4^+$ -лимфоциты. При персистенции Аг макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, окружённые валом из лимфоцитов, — формируется гранулёма. Такой тип воспаления характерен для типа IV гиперчувствительности и называется гранулематозным воспалением. γ -ИФН является одним из наиболее важных медиаторов ГЗТ и сильным активатором макрофагов. Активированные макрофаги, обладающие способностью к фагоцитозу, уничтожают микроорганизмы. В то же время макрофаги продуцируют некоторые полипептидные факторы роста (PDGF и ТФР β), стимулирующие пролиферацию фибробластов и усиливающие синтез ими коллагена. Таким образом, активированные макрофаги обеспечивают элиминацию Аг, а если активация продолжается, то способствуют развитию фиброза.

Цитокины ФНО α (кахектин) и ФНО γ (ослимфотоксин) воздействуют на эндотелиальные клетки, вызывая повышение секреции простациклина, что приводит к увеличению кровотока в результате расширения сосудов, и усиление экспрессии молекулы адгезии — Е-селектина (ELAM-1), способствующей прикреплению пришлых лимфоцитов и моноцитов.

Одновременно происходит усиление секреции низкомолекулярных хемотаксических факторов (например, ИЛ8 и разных хемокинов). Все эти изменения в эндотелии способствуют выходу лимфоцитов и моноцитов за пределы сосудистого русла в зону развития ГЗТ. Цитотоксичность, опосредованная $CD8^+$

Т-ЛИМФОЦИТАМИ

При цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, сенсibilизированные $CD8^+$ лимфоциты уничтожают клетки-мишени, которые являются носителями Аг (цитотоксические Т-лимфоциты — цТЛ). Т-лимфоциты, направленные против Аг МНС, фиксированных на поверхности клеток, играют важную роль в отторжении трансплантата. Они

также участвуют в защите от вирусных инфекций. В клетках, поражённых вирусом, вирусные пептиды связываются с молекулами МНС класса I и в виде комплексов транспортируются к поверхности клетки. Этот комплекс распознаётся цитотоксическими $CD8^+$ -лимфоцитами. Лизис заражённых клеток завершается до репликации вируса, что приводит к уничтожению вирусов. Полагают, что многие опухолевые Аг представлены на поверхности клеток, а цТЛ участвуют в противоопухолевом иммунитете.

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Реакция отторжения трансплантата связана с распознаванием хозяином пересаженной ткани как чужеродной. Напомним, что Аг, ответственными за такое отторжение у человека, являются Аг HLA. Отторжение трансплантата — сложный процесс, во время которого имеют значение как клеточный иммунитет, так и циркулирующие АТ.

Инициация реакций, опосредованных Т-лимфоцитами, происходит при контакте лимфоцитов реципиента с Аг HLA донора. Полагают, что наиболее важными иммуногенами являются дендритические клетки донорских органов. Т-клетки хозяина встречаются с дендритическими клетками в пересаженном органе, а затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Предшественники $CD8^+$ цТЛ, обладающие рецепторами к классу I HLA-Аг, дифференцируются в зрелые цТЛ. Зрелые цТЛ лизируют пересаженную ткань. Кроме специфических цТЛ, образуются $CD4^+$ -лимфоциты, которые играют исключительно важную роль в отторжении трансплантата. Как и при ГЗТ, активированные $CD4^+$ -лимфоциты выделяют цитокины, вызывающие повышение сосудистой проницаемости и местное скопление лимфоцитов и макрофагов. Считают, что ГЗТ, проявляющаяся повреждением микрососудов, ишемией и деструкцией тканей, является наиболее важным механизмом отторжения трансплантата. Реакции, обусловленные АТ, могут протекать в двух вариантах. Сверхострое отторжение развивается тогда, когда в крови

реципиента есть АТ против донора. Такие АТ встречаются, например, у реципиентов, у которых уже было отторжение почечного трансплантата. Предшествующие переливания крови от HLA-неидентифицированных доноров также могут привести к сенсibilизации, так как тромбоциты и лейкоциты особенно богаты HLA-Ag. В таких случаях отторжение развивается немедленно после трансплантации, так как циркулирующие АТ образуют иммунные комплексы, оседающие в эндотелии сосудов пересаженного органа. Затем происходит фиксация комплемента и развивается реакция Артюса.

У реципиентов, которые не были предварительно сенсibilизированы к Ag трансплантата, экспозиция донорских HLA-Ag класса I и II может вызывать образование АТ. АТ, образованные реципиентами, вызывают повреждение ткани посредством нескольких механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, АТ-зависимого обусловленного клетками цитолиза и отложения комплексов «Аг-АТ». Изначальной мишенью для этих АТ служат сосуды трансплантата. Поэтому феномен АТ-зависимого отторжения в почке гистологически представлен васкулитом.

Аутоиммунные болезни

Причиной некоторых заболеваний человека является развитие иммунной реакции против собственных Аг. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Безвредные АТ образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении её остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных Аг гистосовместимости.

Различают 3 основных признака 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 определённых

причин болезни. Встречаются аутоиммунные болезни, при которых действие аутоантител направлено против единственного органа или ткани, и в результате развивается местное повреждение ткани. Например, при тиреоидите Хашимото (зоб Хашимото) АТ абсолютно специфичны для щитовидной железы.

При СКВ аутоантитела реагируют с составными частями ядер различных клеток. Разнообразие АТ приводит к повреждениям во всём теле. А при синдроме Гудпасчера, например, АТ против базальной мембраны лёгких и почек вызывают повреждения только в этих органах. Очевидно, что аутоиммунитет подразумевает потерю аутоотолерантности.

Иммунологическая толерантность — состояние, при котором иммунный ответ на специфический Аг не развивается. Состояние толерантности объясняется наличием 3 механизмов: клональной делеции, клональной анергии и периферической супрессии. Напомним, что при *клональной делеции* отсутствуют саморегулирующие Т- и В-лимфоциты. При *клональной анергии* наблюдается пролонгированная или необратимая функциональная инактивация лимфоцитов, вызванная контактом с Аг.

Периферическая супрессия Т-лимфоцитами. Клональные делеция и анергия являются первичными механизмами аутоотолерантности, т.е. толерантности к Аг собственного организма. Существуют и дополнительные механизмы. Наибольший интерес представляют супрессорные Т-лимфоциты. Супрессорные клетки могут тормозить аутореактивность, секретируя цитокины, снижающие интенсивность иммунного ответа.

ПРАКТИКУМ

Макропрепараты и микропрепараты.

1. Изучить реакцию гиперчувствительности I типа по микроскопической картине. Описать микропрепарат «Биоптат бронха при бронхиальной астме» (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на кровенаполнение и проницаемость сосудов слизистой оболочки, базальную мембрану эпителия, слизистые железы, состав и локализацию клеточного инфильтрата, содержимое бронха.

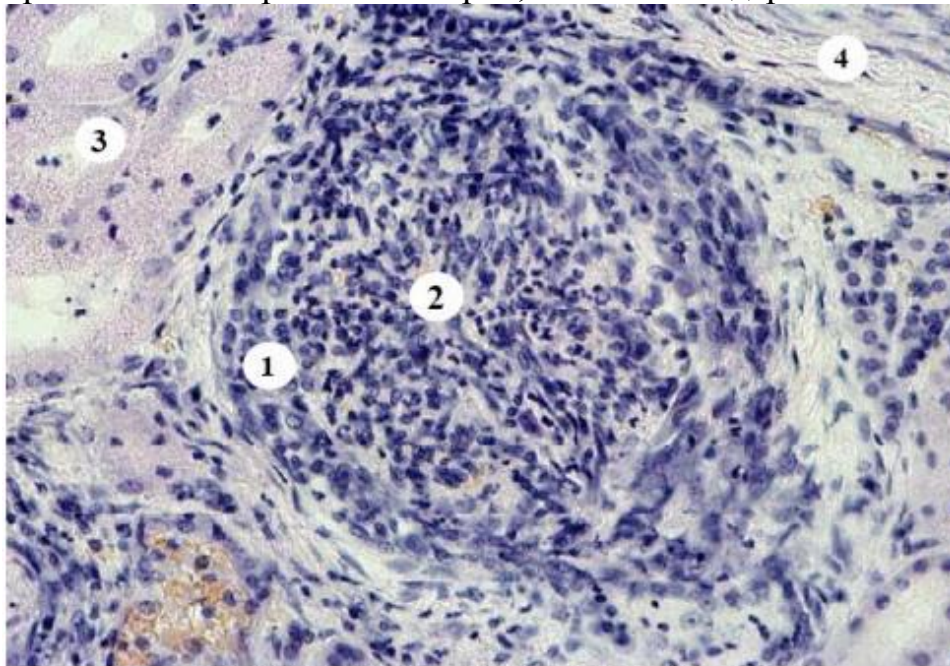


2. Изучить реакцию гиперчувствительности II типа по макроскопической картине. Описать макропрепарат «Большая пестрая почка». Обратить внимание на размеры, консистенцию, цвет поверхности почки и на разрезе.



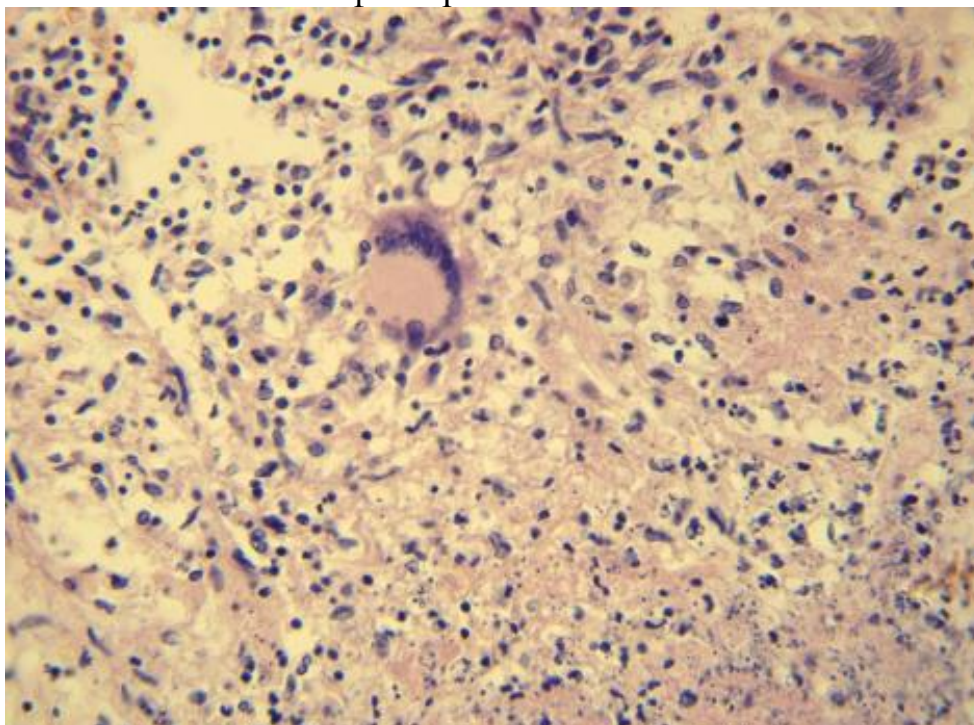
15.3. Подострый гломерулонефрит (большая пестрая почка).
Почка увеличена в размерах, бледная, с петехиальными кровоизлияниями на поверхности.

3. Изучить реакцию гиперчувствительности III типа по микроскопической картине. Описать микропрепарат «Гломерулонефрит» (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на некроз сосудистых петель клубочков, толщину базальных мембран капилляров, тромбы в просвете некоторых капилляров, изменения ядер клеток.



15.4. Экстракапиллярный продуктивный гломерулонефрит. Видны полулуния, образованные за счет пролиферации эпителия наружного листка капсулы Шумлянского – Боумена и миграции моноцитов и макрофагов в пространство между капсулой и капиллярным клубочком (1). Между слоями клеток в полулуниях – скопления фибрина. Клубочки сдавлены (2). В них отмечаются фокальный некроз, диффузная или очаговая пролиферация эндотелия, пролиферация мезангия. Часть канальцев атрофична, в эпителии некоторых извитых канальцев – гидропическая или гиалиново-капельная дистрофия (3). В строме очки – склероз, лимфомакрофагальный инфильтрат (4).

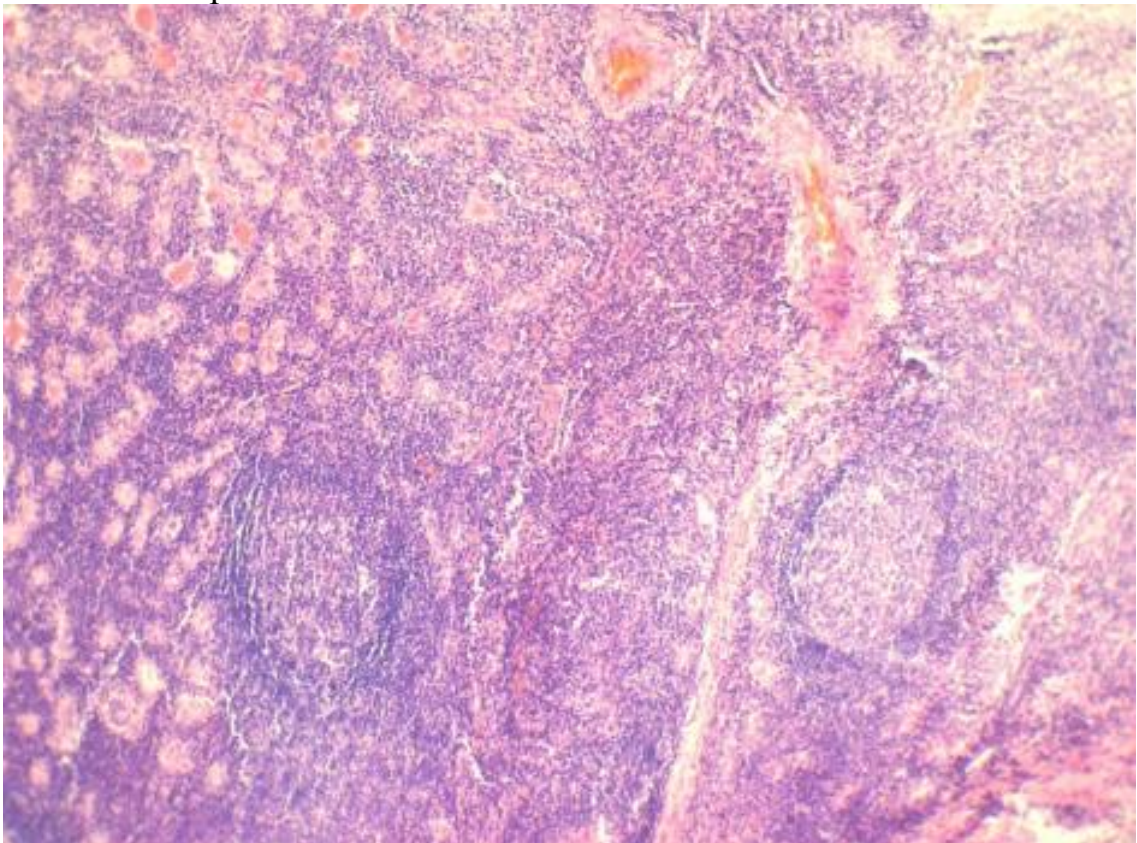
4. Изучить реакцию гиперчувствительности замедленного типа по микроскопической картине. Описать микропрепарат «Туберкулезные продуктивные бугорки». Обратить внимание на очаг казеозного некроза и состав клеточного инфильтрата.



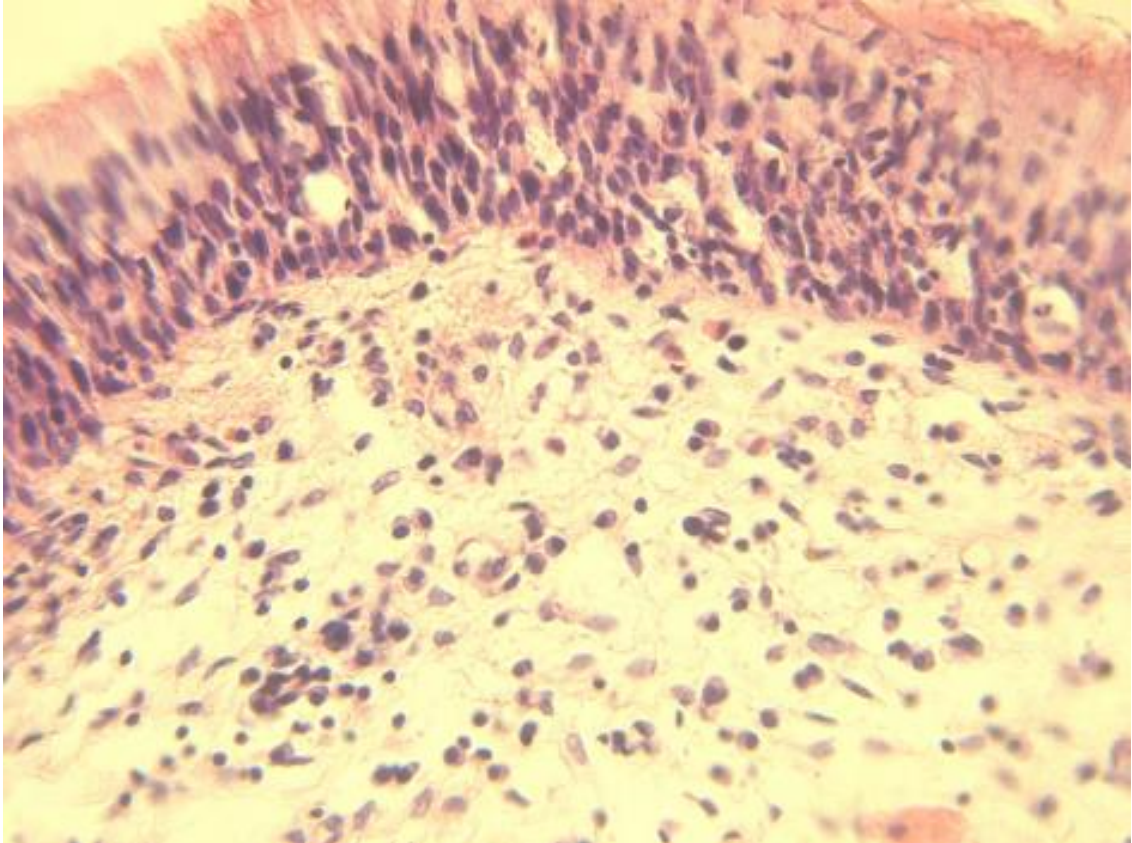
5. Изучить зоб Хашимото по макроскопической картине. Описать макропрепарат «Зоб Хашимото». Обратить внимание на размеры, поверхность железы, консистенцию, вид ткани на разрезе.



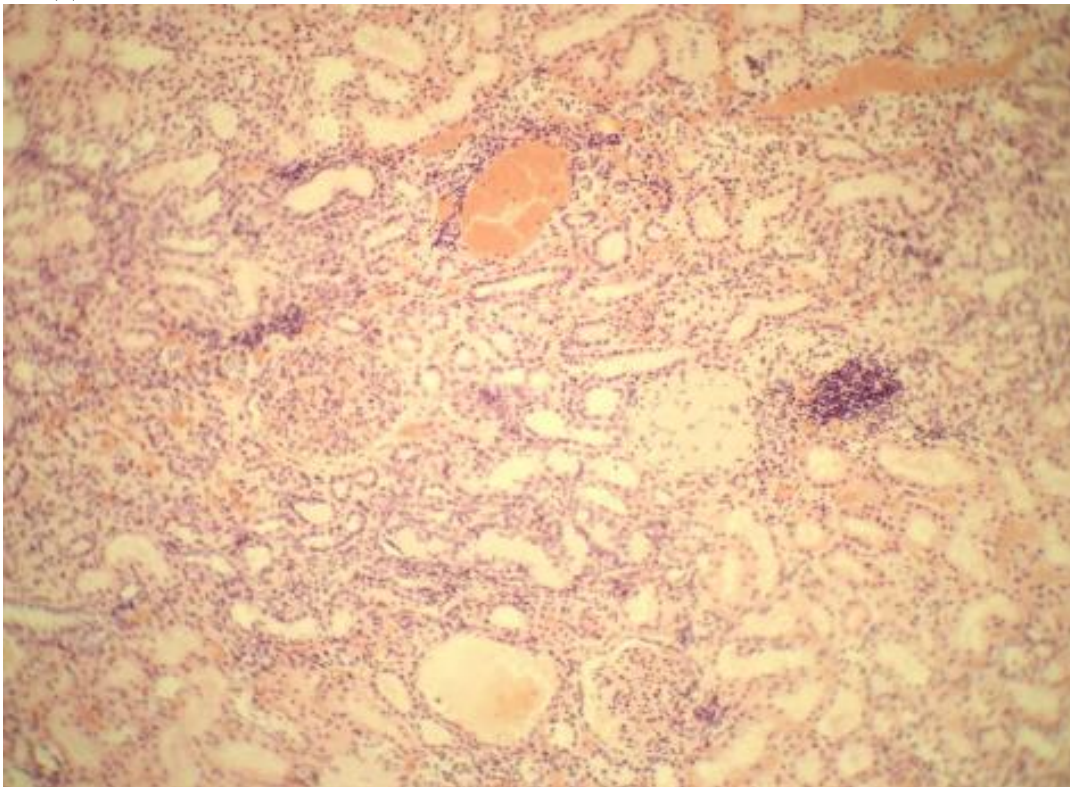
6. Изучить зоб Хашимото по микроскопической картине. Описать микропрепарат «Зоб Хашимото» (окраска гематоксилином и эозином). Обратить внимание на локализацию и клеточный состав инфильтрата, состояние паренхимы.



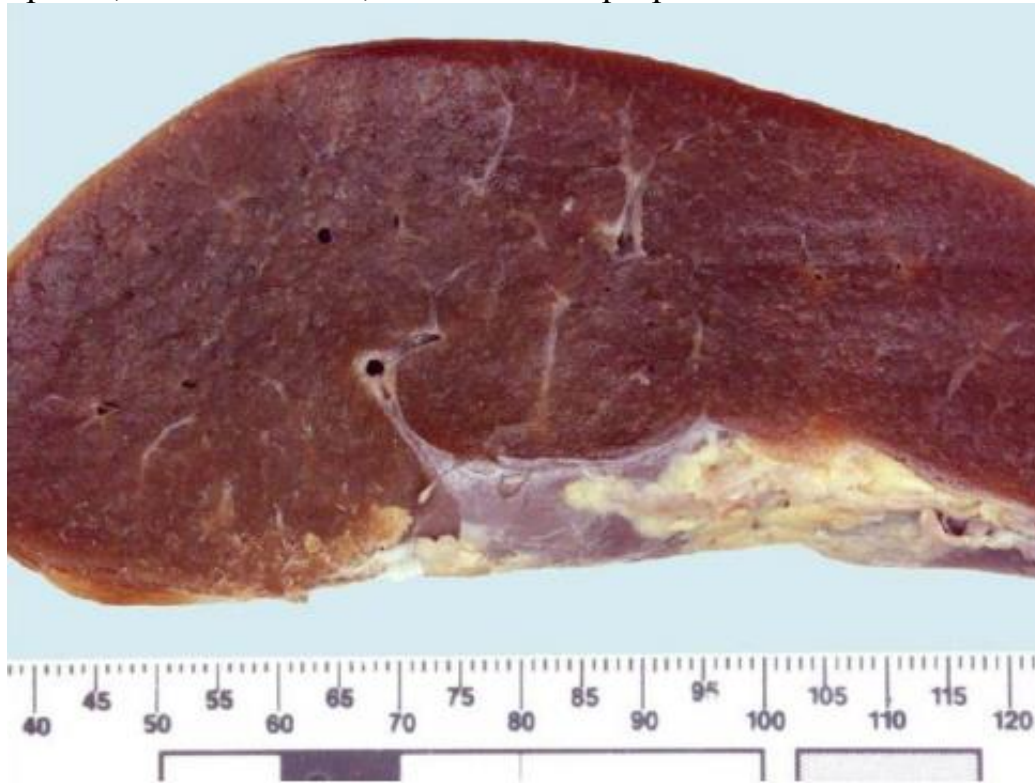
7. Изучить микропрепарат «*Фиброзно-отечный полип носа*». Обратить внимание на расширенные, полнокровные сосуды, отек соединительной ткани, воспалительную инфильтрацию с преобладанием эозинофилов.



8. Изучить микропрепарат «*Почка при нодозном периартериите*». Обратить внимание на фибриноидный некроз внутренней и средней оболочек артериальной стенки, клеточную реакцию в адвентиции и окружающей соединительной ткани.

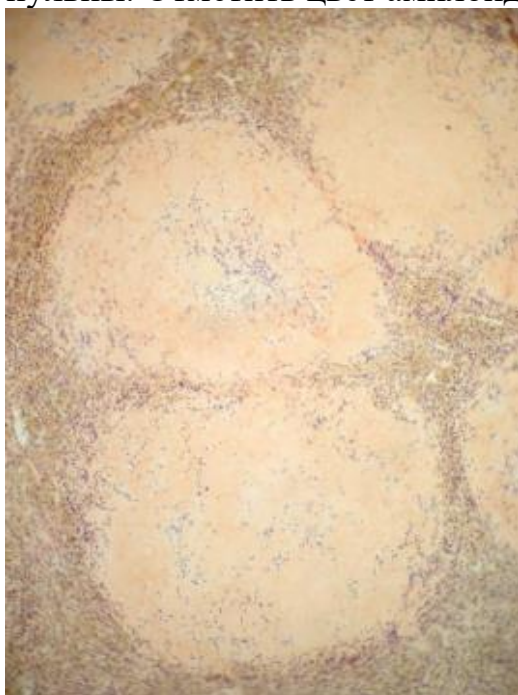


9. Изучить *амилоидоз селезенки* по макроскопической картине. Описать макропрепарат "Амилоидоз селезенки". Обратить внимание на размеры органа, консистенцию, цвет и вид на разрезе.



4.15. Амилоидоз селезенки, сальная селезенка.
Селезенка увеличена, плотная, ее поверхность гладкая, капсула напряжена.
На разрезе пульпа коричневатая, с сальным блеском

10. Изучить микропрепарат "*Амилоидоз селезенки*" по микроскопической картине. Описать микропрепарат "Амилоидоз селезенки" (окраска гематоксилином и эозином, конго красным). Обратить внимание на локализацию, структуру и цвет амилоида, состояние клеточных элементов пульпы. Отметить цвет амилоида при окраске конго красным.



11. Изучить микропрепарат «Пневмоцистная пневмония при ВИЧ». Изучить пневмоцистную пневмонию при ВИЧ, описать микропрепарат «Пневмоцистная пневмония при ВИЧ», обратить внимание на смешанноклеточную инфильтрацию.

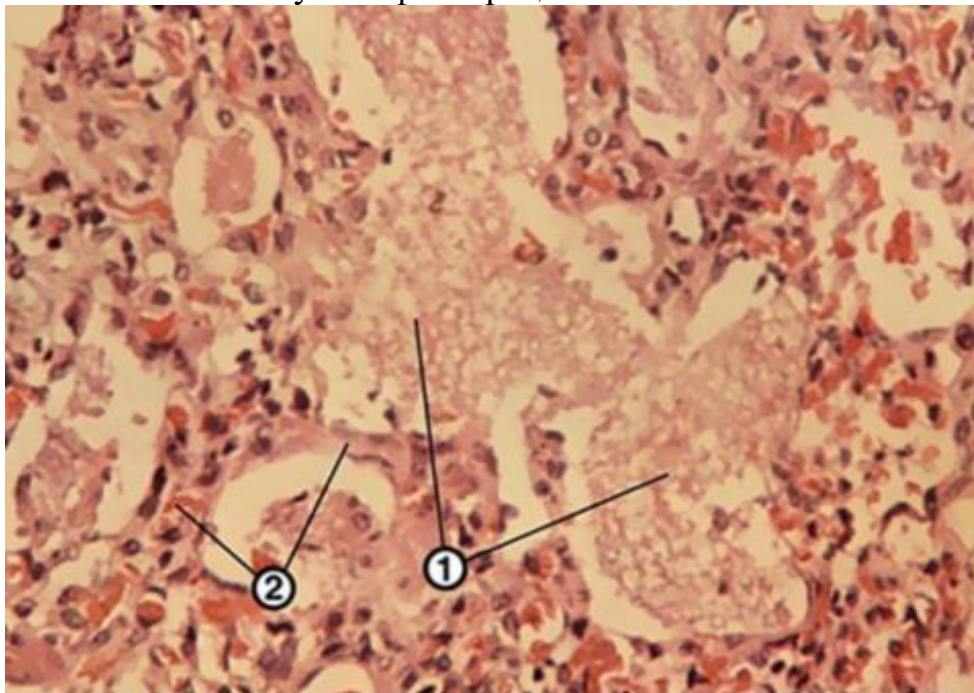
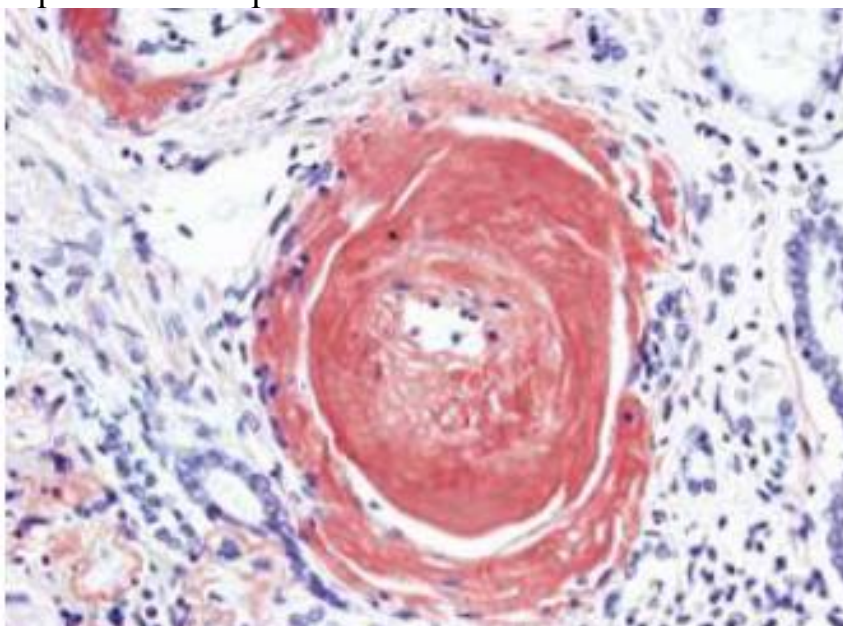


Рис. 1. Микропрепарат легкого при пневмоцистозе:
в просветах альвеол видны скопления пневмоцист (1),
межальвеолярные перегородки (2) несколько утолщены,
инфильтрированы лимфоцитами и плазмócитами;
окраска гематоксилином и эозином, х600

12. Изучить микропрепарат "Амилоидоз почки". Изучить амилоидоз почки по микроскопической картине. Описать микропрепарат "Амилоидоз почки" (окраска гематоксилином и эозином, конго красным). Обратить внимание на локализацию, структуру и цвет амилоида. Отметить цвет амилоида при окраске конго красным.



ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

Задача №1 Саша С., 6 лет, заболел дифтерией. Из трех контактировавших с ним в квартире детей через 10 дней заболели двое. Третий ребенок не заболел, из анамнеза известно, что он уже перенес дифтерию в возрасте 3 лет.

Вопросы: 1. Почему не заболел ребенок? 2. Что такое иммунитет? 3. Какие существуют виды иммунитета и какой из них имеется у ребенка?

Задача №2 Больной И., 48 лет, поступил в хирургическую клинику по поводу карбункула бедра. В верхней части правого бедра на внутренней поверхности имеется резко болезненный плотный инфильтрат багрово-красного цвета с очагом некроза в центре. Ткани в окружности инфильтрата отечны и напряжены. Лимфатические узлы в правой паховой области резко увеличены и болезненны. Температура тела 38,5.

Вопросы: 1. Как объяснить увеличение лимфатических узлов? 2. Что такое «барьеры» и какова их роль в механизмах иммунитета? 3. Каковы основные механизмы иммунитета?

Задача №3 Больная С., 32 года, доставлена в приемный покой больницы в тяжелом состоянии: сознание утрачено, кожа и слизистые цианотичны, дыхание поверхностное. После нескольких судорожных движений больная умерла при явлениях асфиксии. Выяснилось, что больная страдала повышенной чувствительностью к аспирину, который вызывал у нее приступы бронхиальной астмы. Врач, не зная об этом, прописал ей порошки, содержащие этот препарат. Через 10-15 мин. после приема этого порошка больная почувствовала себя плохо. Смерть наступила через 1 час.

Вопросы: 1. Какая аллергическая реакция развилась у больной? 2. Чем характеризуется эта реакция?