

«ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета



Тема лекции:

«Иммунопатология: иммунодефициты, аллергия, аутоиммунитет»



Иммунопатология

- неспособность иммунной системы выполнять присущие ей в норме защитные функции.
- Патология может касаться различных уровней и звеньев иммунной системы.
- Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде:
 - ❖ гиперфункции,
 - ❖ гипофункции,
 - ❖ дисфункции,
 - ❖ в изменениях толерантности к антигенам.

Классификация нарушений иммунологической реактивности

3

- *иммунодефициты;*
- *аллергия;*
- *аутоиммунные заболевания;*
- *патологическая толерантность;*
- *реакция «трансплантат против хозяина».*

- ✓ **Иммунодефициты (ИД)** – это снижение количественных показателей и (или) функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся повышенной инфекционной заболеваемостью.
- ✓ Традиционно ИД подразделяют на первичные иммунодефициты и вторичные.

- ✓ **Первичные иммунодефициты (ПИД)** – врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы.
- ✓ **Синдром вторичной иммунной недостаточности (ВИН)** – это нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых и характеризующиеся хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, торпидными к традиционной стандартной терапии.

Классификация ПИД

- ✓ Группа 1 – комбинированные Т- и В-клеточные ИД (ТКИД);
- ✓ Группа 2 – преимущественный дефицит антител (ОВИН, агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой, гипер IgM-синдром, селективный дефицит IgA);
- ✓ Группа 3 – ИД с синдромальной патологией (например, атаксия – телеангиэктазия);
- ✓ Группа 4 – генетические нарушения иммунной регуляции (например, Хсцепленная IPEX синдром – иммунорегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия; Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром и др.);
- ✓ Группа 5 – врожденные дефекты фагоцитов (числа и/или функций, например, гипер IgE-синдром, синдром Чегиака-Хигаси, ХГБ);
- ✓ Группа 6 – дефекты врожденного иммунитета и сигнальных компонентов;
- ✓ Группа 7 – аутовоспалительные синдромы (характеризуются рецидивирующим генерализованным воспалением в отсутствии явных инфекционных или аутоиммунных причин, например, семейная средиземноморская лихорадка);
- ✓ Группа 8 – дефициты комплемента;
- ✓ Группа 9 – фенкопии ПИД (классификация 2013г.), это наследуемые ИД, не связанные с мутациями в генах «зародышевой линии». Ассоциированы с соматическими мутациями в генах, которые могут приводить к появлению, например, аутоантител к цитокинам, истощению цитокинов и в дальнейшем к развитию ИД.

- ✓ *Инфекционный синдром;*
- ✓ *Лимфопролиферативный синдром;*
- ✓ *Аутоиммунный синдром;*
- ✓ *Атопический синдром;*
- ✓ *Опухолевый синдром.*

Общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением Т-лимфоцитов

1. появление симптомов в грудном возрасте (4–5 месяцев);
2. повторные инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, грибами, микобактериями;
3. инфекционные заболевания, вызываемые оппортунистическими микроорганизмами;
4. фатальные инфекционные заболевания, развившиеся в результате вакцинации живыми вирусными вакцинами или VCG;
5. увеличение риска малигнизации

Общая клиническая характеристика ПИД с преимущественным поражением В-лимфоцитов

1. появление симптомов в возрасте 7–9 месяцев после исчезновения материнских антител;
2. повторные инфекционные заболевания, вызванные инкапсулированными бактериями;
3. хронические очаги инфекции (синуситы, отиты, пневмонии, бронхоэктазы), гнойные лимфадениты, абсцессы;
4. менингиты, септицемия, остеомиелиты, возникшие в результате гематогенного распространения патогена;
5. редкая заболеваемость грибковыми и вирусными инфекциями;
6. выживаемость до зрелого возраста при проведении заместительной терапии;
7. повышенная частота аллергических и аутоиммунных заболеваний

- 1. лечение и профилактика бактериальных, вирусных, грибковых, микобактериальных инфекций;**
- 2. заместительная терапия (препараты иммуноглобулинов, цитокинов);**
- 3. трансплантация костного мозга и стволовых клеток;**
- 4. генотерапия.**

Дефицит в системе фагоцитов может быть связан с нарушением любого из этапов процесса фагоцитоза:

- хемотаксиса,
- адгезии,
- поглощения,
- дегрануляции,
- киллинга
- разрушения объекта фагоцитоза.

✓ *Клинически проявляются развитием гнойно-воспалительных процессов в коже, слизистых покровах и паренхиматозных органах.*

✓ *Основные возбудители: грамотрицательные кишечные и пиогенные бактерии (E.coli, бактерии родов Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus), грибы (Candida, Aspergillus, Mucor).*

Ex. Группа 5 (дефект системы фагоцитов)

Хроническая гранулематозная болезнь.

Различают X-сцепленную форму и аутосомно-рецессивную форму.

Дефект фагоцитоза обусловлен нарушением в клетках кислородзависимого метаболизма, неспособностью их генерировать активные формы кислорода. Заболевание может впервые проявиться как в детском возрасте, так и у взрослых. Появление гранулем связано с неспособностью фагоцитов к киллингу и перевариванию поглощенных микроорганизмов.

Клинические симптомы:

- ✓ гнойничковые инфильтраты в коже
- ✓ экзематозный дерматит вокруг рта, носа и ушей
- ✓ воспалительные гранулемы и абсцессы в различных органах (чаще в легких)



Ех. Группа 5 (дефект системы фагоцитов)

Синдром Чегиака-Хигаси

Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием тяжелых рецидивирующих пиогенных инфекций кожи, органов дыхания, вызванных чаще всего стрептококками и стафилококками, сопровождающееся инфильтрацией ткани лимфоидными клетками.

Развитие инфекций связано с потерей переваривающей способности нейтрофилов в результате нарушения механизма высвобождения лизосомных ферментов в фагосомы (фаголизосомы).

Для больных также характерен частичный альбинизм глаз и кожи.



- ✓ Наиболее редкая разновидностью первичных иммунодефицитов (1–3 %).
- ✓ Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов системы комплемента.
- ✓ Дефект может выражаться в полном отсутствии какого-либо компонента комплемента, либо в снижении его количества.
- ✓ Наиболее часто встречается дефицит С2-компонента.
- ✓ Дефекты ранних фракций комплемента(С1–С4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки.
- ✓ Дефицит С3-компонента часто сопровождается тяжелыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом.

Ангионевротический отек

В основе заболевания лежит снижение концентрации и активности C1-ингибитора — практически единственного ингибитора системы комплемента (это вызывает неконтролируемую продукцию вазоактивных пептидов-брадикинина). Тип наследования аутосомно-доминантный.

Клинические симптомы:

- ✓ Основным симптомом являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани.
- ✓ Длительность отека 24-72 часа.
- ✓ Отек слизистой кишечника способен привести к его непроходимости, отек гортани — к асфиксии.



Синдром ВИН – это не нозологическая форма, а клиникопатогенетическая характеристика транзиторных нарушений иммунной системы как у детей, так и у взрослых, не связанных с генетическими дефектами иммунной системы.

ВИН развиваются в разном возрасте на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, вследствие разнообразных (травмы, тяжелые онкологические заболевания, ионизирующая радиация, лекарственные препараты, нарушения питания, стресс и др.) причин

1. Индуцированная форма (вследствие конкретной причины или вторично по отношению к основному заболеванию – сахарный диабет, заболевание печени, почек и т.д.);
2. Спонтанная форма (характеризуется отсутствием явной причины, клинически проявляется в виде хронических часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний органов и систем, вызванных условнопатогенными микроорганизмами);
3. СПИД (ВИЧ-инфекция).

Проявления инфекционного синдрома у пациента с ВИН:¹⁸

1. часто рецидивирующие хронические бронхиты в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты и др.);
2. часто рецидивирующие бактериальные инфекции кожи и подкожной клетчатки;
3. рецидивирующие герпесвирусные инфекции различной локализации;
4. грибковые поражения кожи и слизистых оболочек;
5. более 2-х случаев пневмоний в год;
6. лимфаденопатия, повторные лимфадениты;
7. длительный субфебрилитет – лихорадка неясной этиологии;
8. частые ОРВИ (более 5 эпизодов в год);
9. генерализованные инфекции (сепсис, менингит);
10. отсутствие адекватного клинического эффекта после назначения стандартной терапии

1. отсутствие генетического дефекта развития иммунной системы;
2. возникновение ВИН на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы;
3. наличие нескольких клинических проявлений в виде очагов хронической инфекции;
4. в иммунном статусе изменения показателей системы врожденного и адаптивного иммунитета носят непостоянный характер;
5. возможность достижения клинико-иммунологического эффекта при проведении адекватной терапии или спонтанное выздоровление.

Аллергия

Аллергия – от греческого allos (другой) и ergos (действие, реакция) – иная, измененная реакция организма.

Таким образом, аллергия – это особенность реакции организма, связанная с реализацией специфического иммунного ответа на экзогенные вещества, которые проникли в организм, преодолев защитные барьеры.

Термин «аллергия» был введен в 1906 г. австрийским педиатром Клеменсом Фон Пирке. Он заметил, что наблюдаемые симптомы у некоторых его пациентов могли быть вызваны определенными веществами из окружающей среды (аллергенами): пылью растений, бытовой пылью, пищевыми продуктами и др.

Аллергические (атопические) болезни – это заболевания, возникающие в результате IgE-опосредованной гиперчувствительности к аллергену. Доказано, что в патогенезе atopических заболеваний важную роль играет наследственная предрасположенность, в частности наследование некоторых генов. При этом у пациента при первичном контакте с аллергеном формируется «сенсibilизация».

Сенсibilизация (от лат. sensibilis – чувствительный) обозначает повышение чувствительности организма к воздействию какого-либо фактора окружающей среды (аллергенам). Аллергические реакции развиваются только в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном.

Аллергены – вещества, в основном белки или низкомолекулярные соединения – антигены, которые при первом поступлении в организм, предрасположенный к развитию аллергии, вызывает сенсibilизацию (индуцирует ГИО с выработкой специфических IgE-антител), а при последующих проникновениях провоцирует клинические проявления аллергических реакций.

Патогенез аллергических заболеваний

- 1. Иммунологическая стадия – индукция аллергеном иммунного ответа с выработкой аллергенспецифических антител или Т-эффекторных лимфоцитов. При повторном попадании причинно-значимого аллергена в уже сенсibilизированный организм происходит взаимодействие аллергена с антителами или соответствующими лимфоцитами, что и приводит к развитию следующей стадии аллергической реакции.**
- 2. Патохимическая стадия заключается в образовании и выделении биологически активных веществ – медиаторов аллергии.**
- 3. Патофизиологическая стадия – стадия клинических проявлений.**

Аутоиммунитет

Аутоиммунным процессам свойственны общие черты:

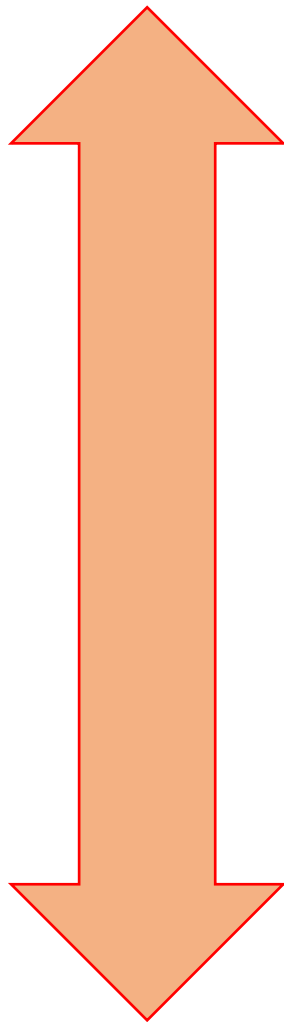
- ✓ основа аутоиммунных заболеваний - иммунные процессы. Все закономерности развития иммунного ответа находят отражение в патогенезе этих заболеваний. Факторы, подавляющие иммунный ответ, ослабляют проявления этих патологий, а иммуностимуляторы, наоборот, усиливают аутоиммунный процесс;
- ✓ проявления аутоиммунных процессов во многом определяются локализацией аутоантигена в организме: если он содержится только в определенном органе, поражение имеет локализованный характер, затрагивая соответствующий орган; при широкой распространенности аутоантигенов в организме развивается системный процесс;
- ✓ проявления аутоиммунных заболеваний зависят также от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген. Это может быть преимущественно клеточная реакция, состоящая в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов или провоспалительных Т-клеток, активирующих макрофаги, или гуморальная реакция, проявляющаяся в выработке аутоантител, способных привлекать клеточные (фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы;
- ✓ в связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма для всех аутоиммунных заболеваний характерно длительное, хроническое течение с периодами ремиссий и обострений, как для хронических инфекционных болезней

Классификация аутоиммунных заболеваний

- При **органоспецифических** болезнях аутоантитела индуцируются против одного или группы компонентов какого-либо органа. К ним относятся: тиреоидит Хосимото, первичная микседема (тиреотоксикоз), пернициозная анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, болезнь Аддисона.
- При **органонеспецифических** болезнях аутоантитела взаимодействуют с разными тканями данного или даже другого вида организма, например, антинуклеарные АТ. Аутоантигены в данном случае не изолированы от контакта с лимфоидными клетками. Аутоиммунизация развивается на фоне ранее существовавшей толерантности. К таким патологическим процессам относят системную красную волчанку (СКВ), дискоидную эритематозную волчанку, дерматомиозит (склеродермия), ревматоидный артрит.
- **Смешанные** болезни включают оба вышеперечисленных механизма. Если роль аутоантител доказана, то они должны быть цитотоксичными против клеток поражаемых органов или действовать непосредственно через комплекс Аг-АТ, которые, откладываясь в организме, обуславливают его патологию

Классификация аутоиммунных заболеваний

Органоспецифические



Органонеспецифические

Тиреоидит Хашимото
Первичная микседема
Тиреотоксикоз
Пернициозная анемия
Аутоиммунный атрофический гастрит
Болезнь Аддисона
Ранняя менопауза (некоторые случаи)
Инсулинзависимый сахарный диабет
Синдром негнущегося человека
Синдром Гудпасчера
Злокачественная миастения
Мужское бесплодие (некоторые случаи)
Вульгарная пузырчатка
Пемфигоид
Симпатическая офтальмия
Факогенный увеит
Рассеянный склероз
Аутоиммунная гемолитическая анемия
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Идиопатическая лейкопения
Первичный билиарный цирроз печени
Активный хронический гепатит (при отсутствии антигенов вируса гепатита В)
Криптогенный цирроз печени
Язвенный колит
Синдром Шегрена
Ревматоидный артрит
Дерматомиозит
Склеродермия
Смешанная болезнь соединительной ткани
Дискоидная эритематозная волчанка
Системная красная волчанка