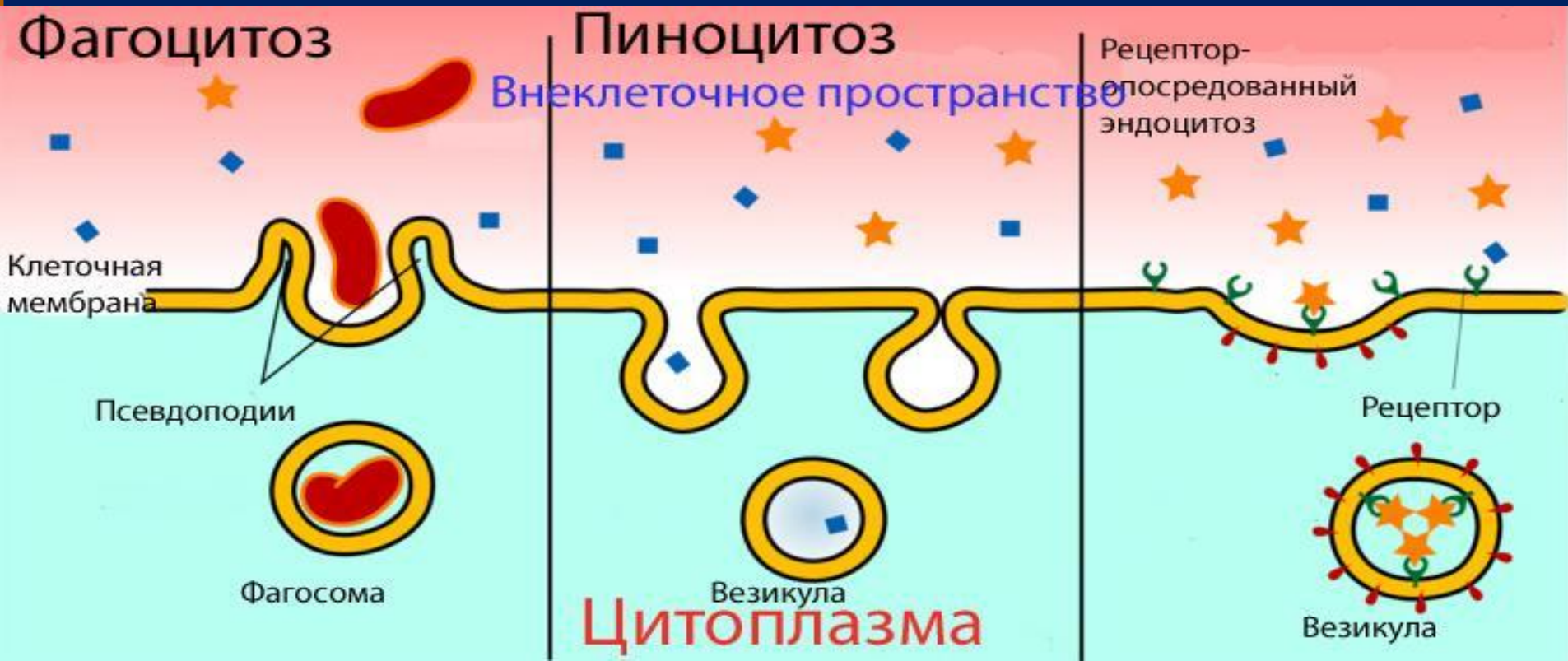


Патология фагоцитоза

Фагоцитоз – это процесс поглощения и переваривания клеткой различных агентов (частиц), которые являются или становятся инородными для всего организма или отдельных его частей.



Фагоцитарная теория изложена И.И.Мечниковым в 1883 г. в работе «Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных»



Клеточные факторы защиты:

Фагоциты:

- микрофаги (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы)
- макрофаги (моноциты костного мозга и крови, свободные и фиксированные макрофаги тканей)

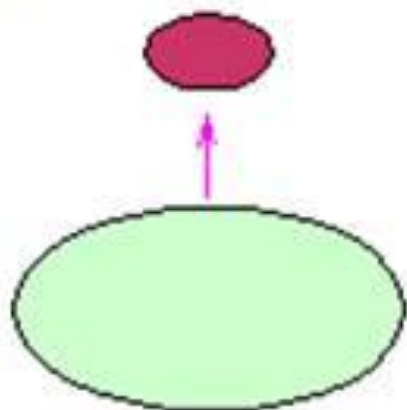
Объект фагоцитоза:

- 0,5 – 50 мкм – истинный фагоцитоз
- $\leq 0,01$ мкм - ультрафагоцитоз
- $\leq 0,001$ мкм - пиноцитоз

Стадии фагоцитоза:

- 1. стадия приближения фагоцита к объекту фагоцитоза
- 2. стадия аттракции (опсонизация, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза)
- 3. стадия поглощения
- 4. стадия киллинга и переваривания

1



ХЕМОТАКСИС

2



АДГЕЗИЯ

3

АКТИВАЦИЯ
МЕМБРАНЫ

4

НАЧАЛО
ФАГОЦИТОЗА

5

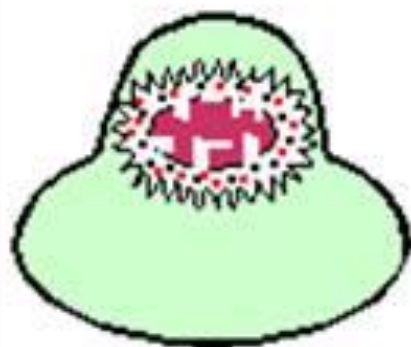
ОБРАЗОВАНИЕ
ФАГОСОМЫ

6



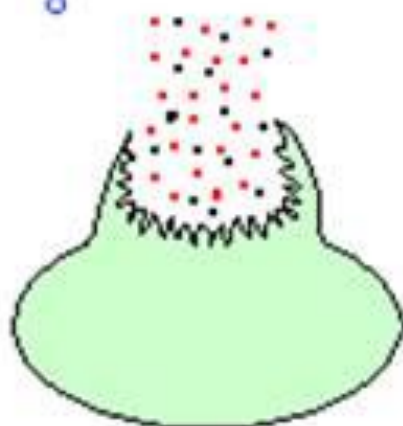
СЛИЯНИЕ

7



УНИЧТОЖЕНИЕ

8

ВЫБРОС
ПРОДУКТОВ
ДЕГРАДАЦИИ



Хемотаксис

Адгезия

Активация
мембраны

Начало
фагоцитоза



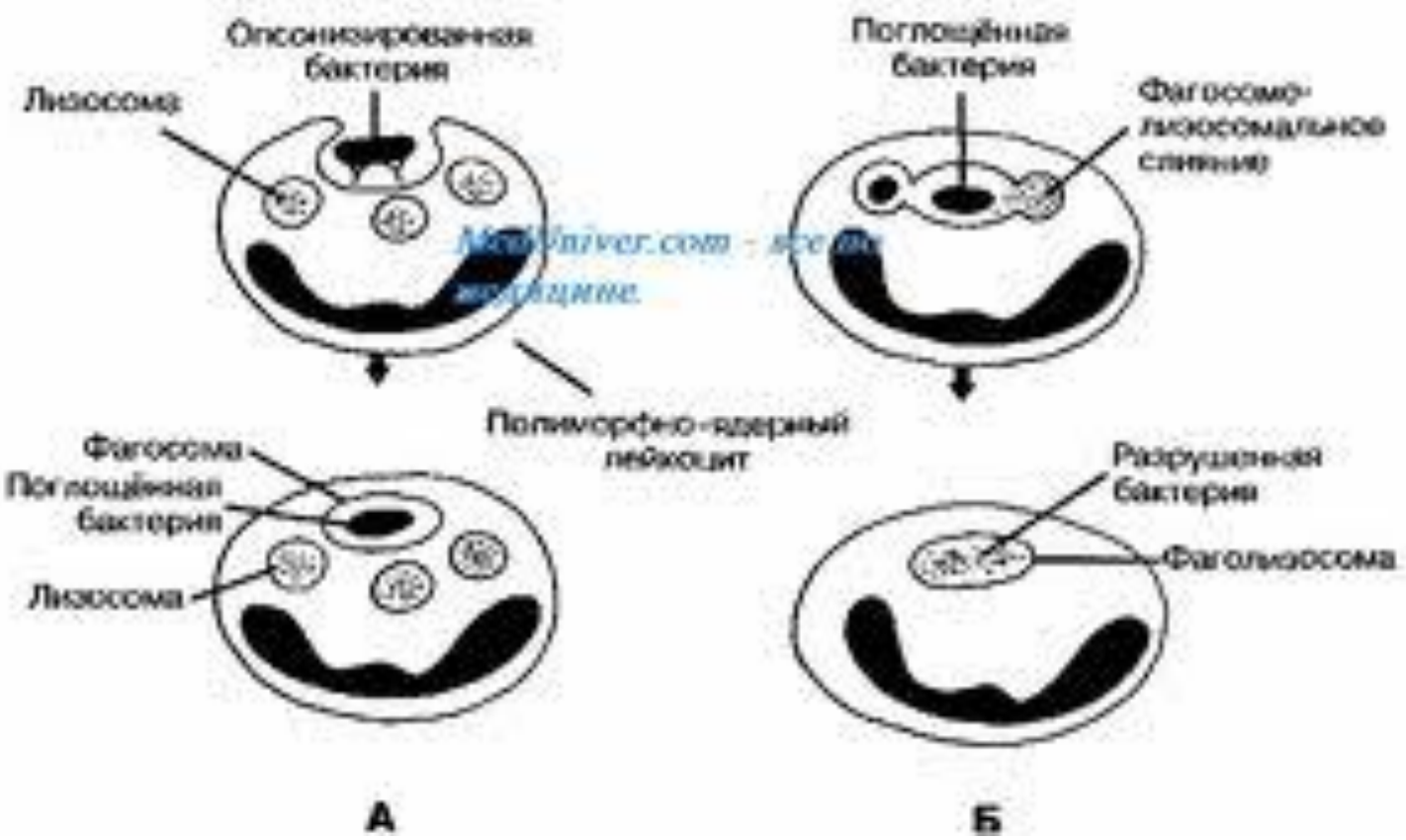
Образование
фагосомы

Фаголизосома

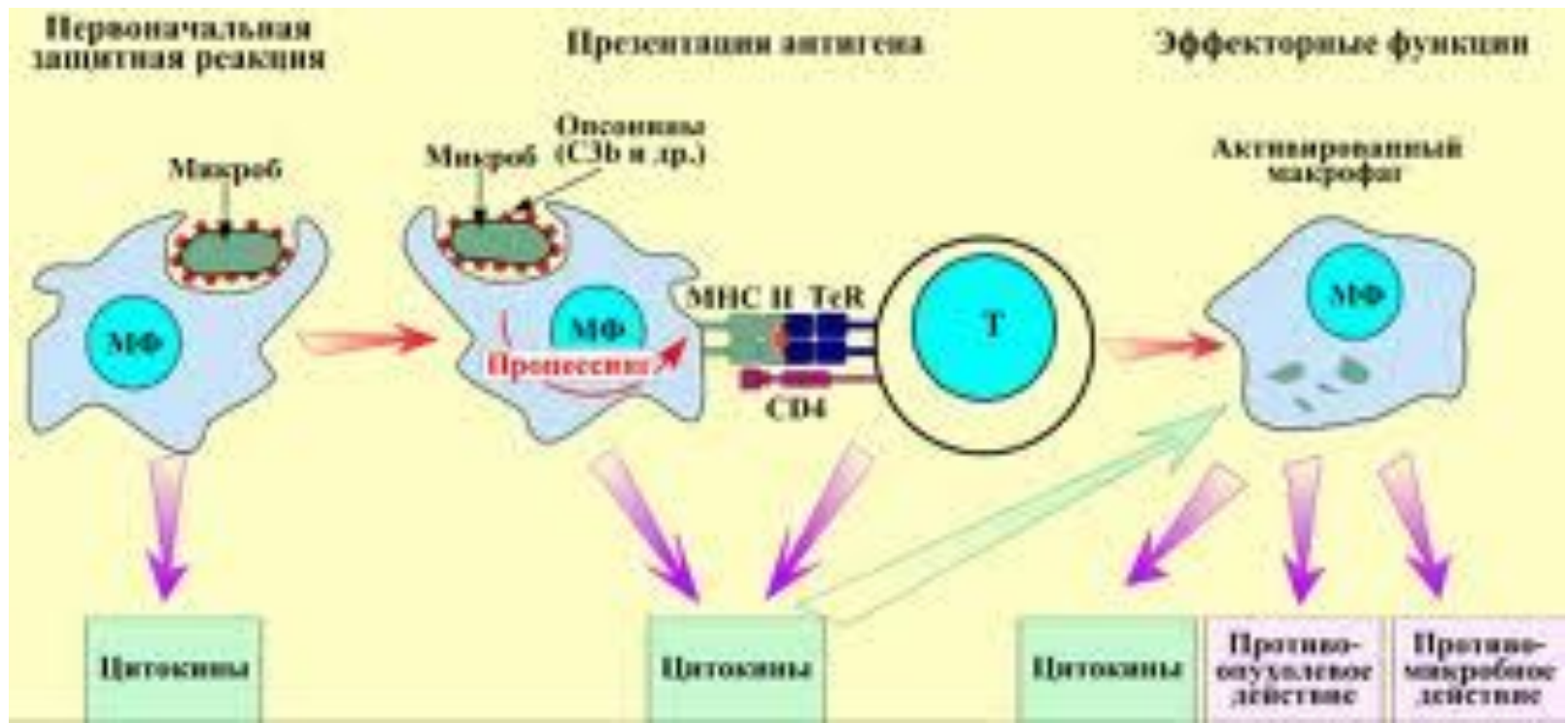
Переваривание

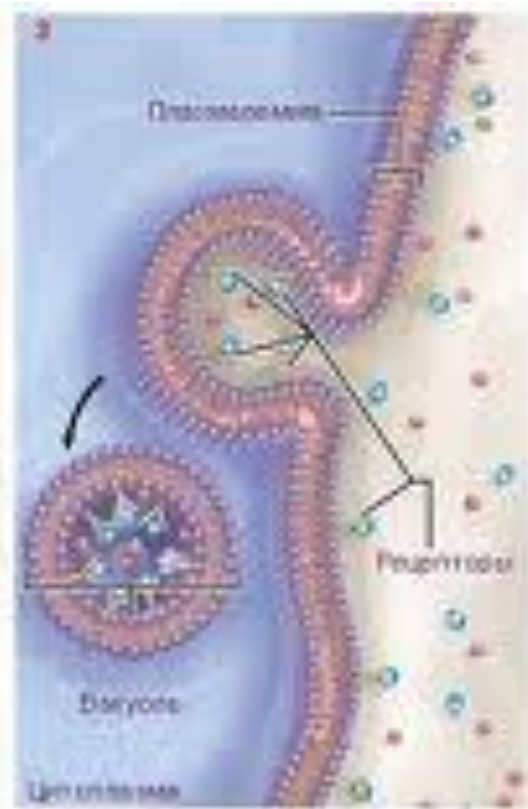
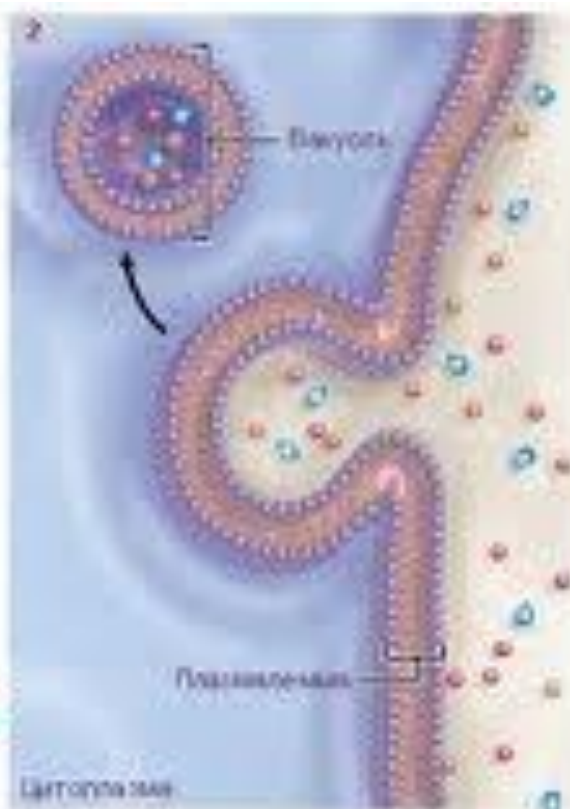
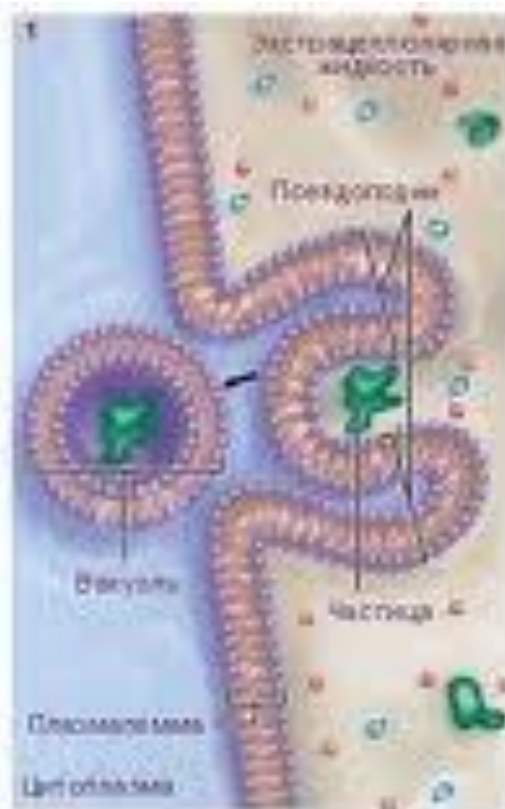
Выброс продуктов
деградации

по Ройту А., 1991



Митохондрия - все для энергии.





Недостаточность фагоцитоза

- По механизму возникновения недостаточность фагоцитоза можно объединить в несколько групп:
 - 1) **обусловлена недостаточной активностью ферментов фагоцитов** и чаще проявляются нарушением бактерицидной активности (недостаточность миелопероксидазы, ферментов гексозомонофосфатного цикла, образования перекиси).

Патология фагоцитоза

1. Нарушения собственно системы фагоцитов:

- при снижении количества фагоцитов;
- при нарушении зрелости фагоцитов;
- нарушение подвижности фагоцитов (имеет место при синдроме «ленивых лейкоцитов»);
- нарушение энергообеспечения клеток ;
- при синдроме Чедиака-Хигаши (нарушена система микротрубочек);
- нарушение адгезивности фагоцитов (при врожденной или приобретенной патологии рецепторов фагоцитов к Ig и компонентам комплемента).

Патология фагоцитоза

2) обусловлена недостаточной активностью ферментов фагоцитов и чаще проявляются нарушением бактерицидной активности (недостаточность миелопероксидазы, ферментов гексозомонофосфатного цикла, образования перекиси).

Патология фагоцитоза

3) нарушение спонтанной и индуцированной подвижности (хемотаксиса) фагоцитов, вызванное дефектами структуры сократительных белков (актинов) или структур, воспринимающих и реализующих хемотаксические сигналы.

Патология фагоцитоза

4) **Нарушение систем опсонизации.**

Имеет место при недостатке веществ, которые выполняют функцию опсопинов (при иммунодефицитах, нарушении системы комплемента, пропердина и т. д.)

Патология фагоцитоза

5) Нарушение фагоцитоза, связанные с объектом фагоцитоза.

Ряд объектов фагоцитоза (напр., микобактерии туберкулеза, частицы пыли) не могут быть переварены фагоцитами в силу наличия у этих объектов защитных механизмов против систем фагоцитов (у микобактерии туберкулеза), либо вследствие отсутствия у фагоцитов соответствующих механизмов обезвреживания (напр. для частиц пыли).

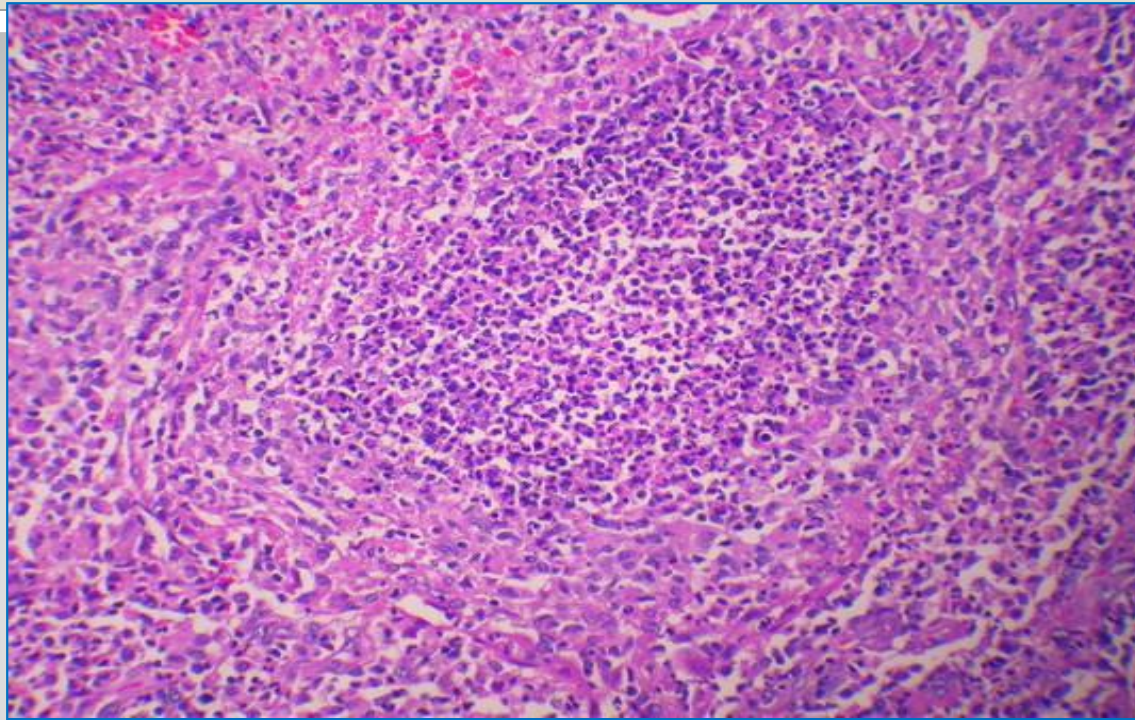
В результате этого, фагоциты начинают выбрасывать лизосомальные ферменты в очаг пребывания патогенных агентов, что приводит к развитию очага хронического воспаления, стимуляции фибробластов и развитию склероза.

Болезни возникающие при недостаточности фагоцитоза

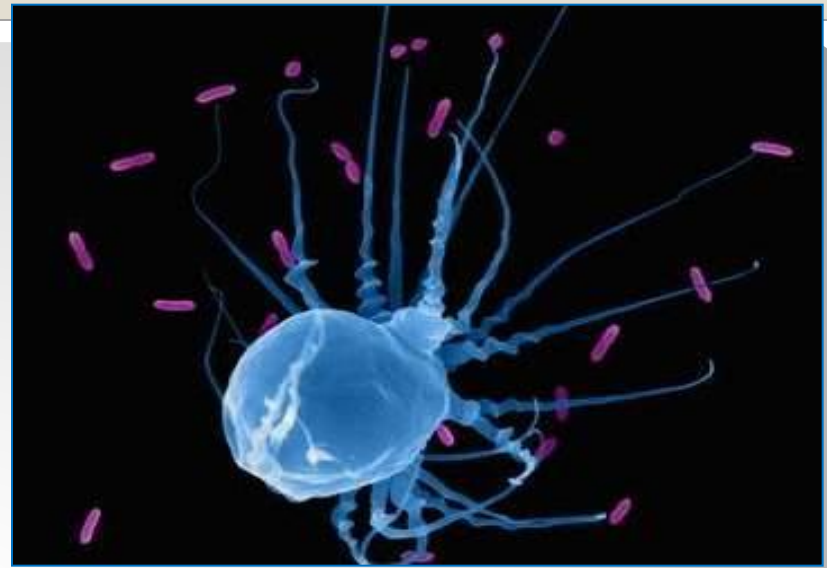
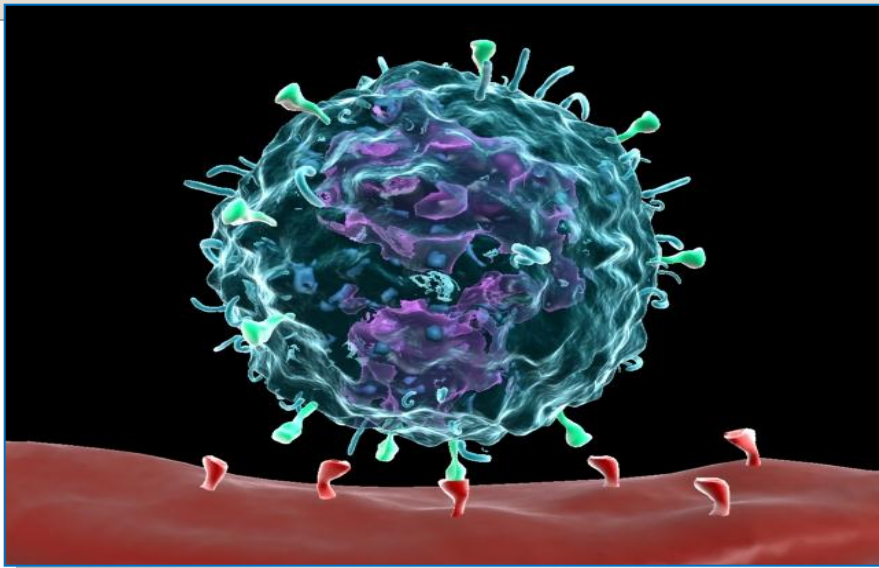
- Хронические гранулематозы
- Миелопероксидаза
- Синдром Чедиака-Хигаси



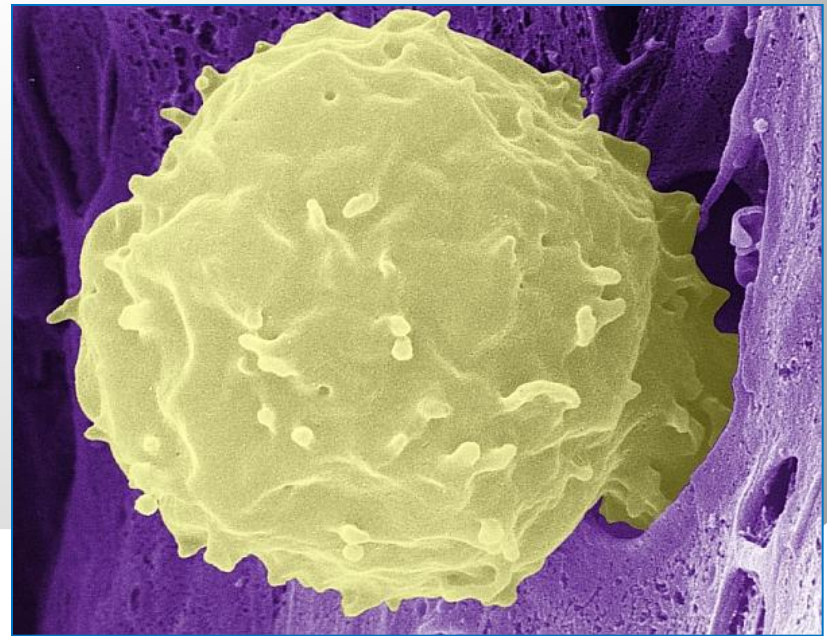
Хроническая гранулематозная болезнь: этиология и патогенез



Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является наследственным заболеванием, характеризующимся неспособностью фагоцитов производить перекись водорода и другие окислительные вещ-ва для уничтожения патогенных микроорганизмов. Это состояние также связано с чрезмерным скоплением иммунных клеток в агрегаты, называемые гранулемами, в местах инфекции.



- Процесс *фагоцитоза* становится незавершенным и не обеспечивает развития высокоэффективных механизмов неспецифической резистентности.
- Морфология *нейтрофилов* и *моноцитов* не изменяется, специфический гуморальный и клеточный иммунитет остается в норме.



Фагоциты при ХГБ могут нормально мигрировать в очаги инфекции, поглощать возбудители инфекции и даже выделять в фагосомы переваривающие ферменты, другие противомикробные вещества, однако у них отсутствует механизм продукции перекиси водорода и других окислителей.

Этот дефект защиты от инфекций относится только к некоторым бактериям и грибам.

У больных ХГД имеется нормальный иммунитет к большинству вирусов.

Больные ХГД вырабатывают нормальные количества АТ обычных типов.

Формы *Хронической Гранулематозной Болезни*

Первая — наиболее часто встречающаяся — является рецессивно наследуемым, сцепленным с X-хромосомой страданием.

Болеют *мальчики* в раннем детском возрасте, заболевание протекает, как правило, тяжело. Носителем патологического гена являются женщины.

Вторая форма встречается редко, связана с аутосомно-рецессивным типом наследования. Болеют представители *обоих полов*. Патогенез заболевания связан с резко сниженной активностью ферментов гексозомонофосфатного шунта - □ уменьшение продукции перекиси водорода □ сниженный бактерицидный эффект лейкоцитов.

Дети с *хронической гранулематозной болезнью (ХГБ)* при рождении обычно здоровы. Затем, на протяжении первых месяцев жизни, у них могут возникнуть рецидивирующие бактериальные или грибковые инфекции.

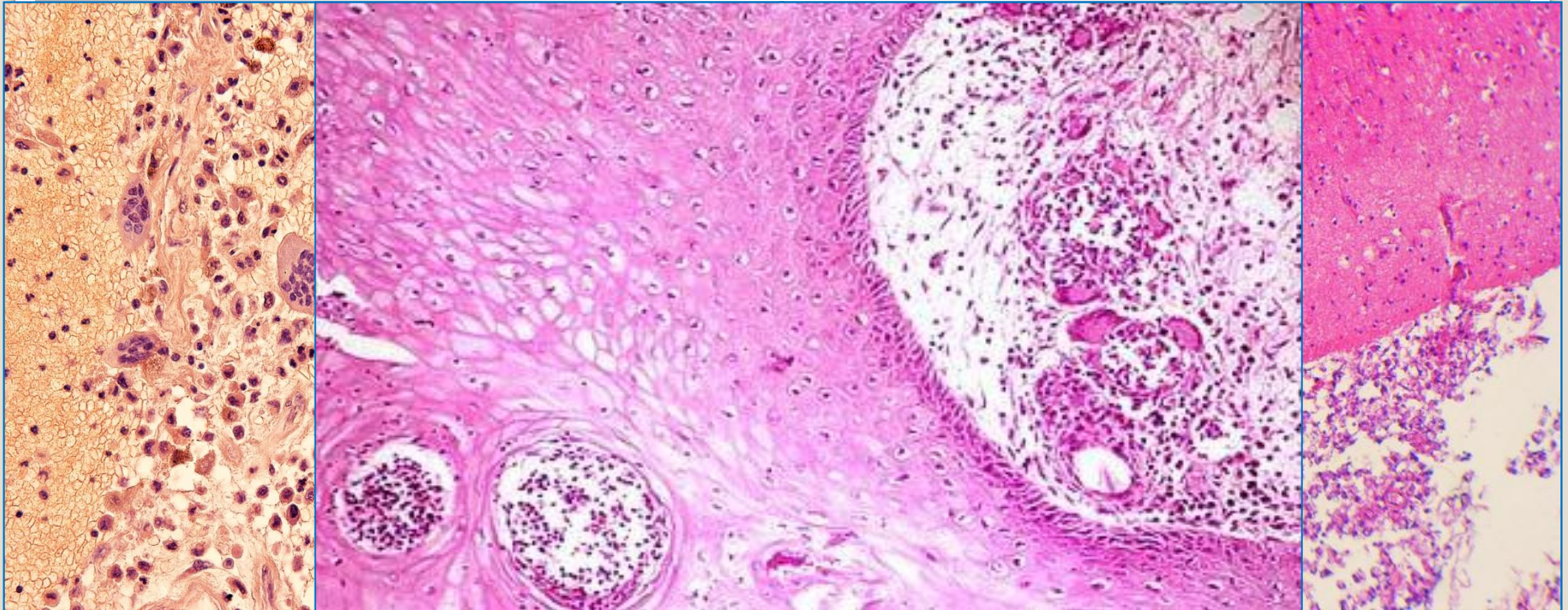
У больных *ХГБ* наблюдаются инфекционные процессы, вызванные только теми микробами, которые *продуцируют каталазу*:

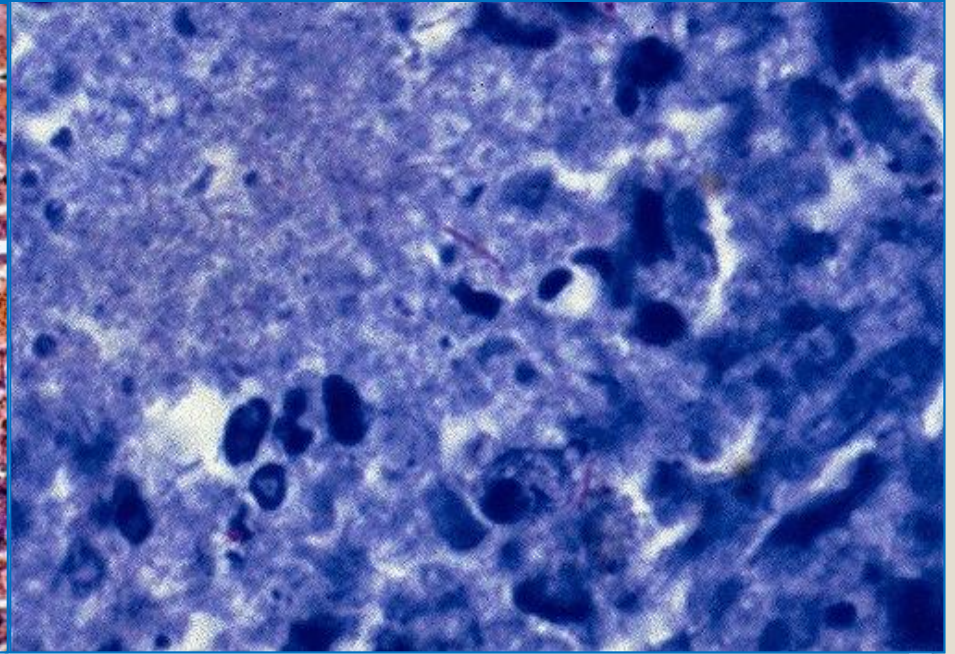
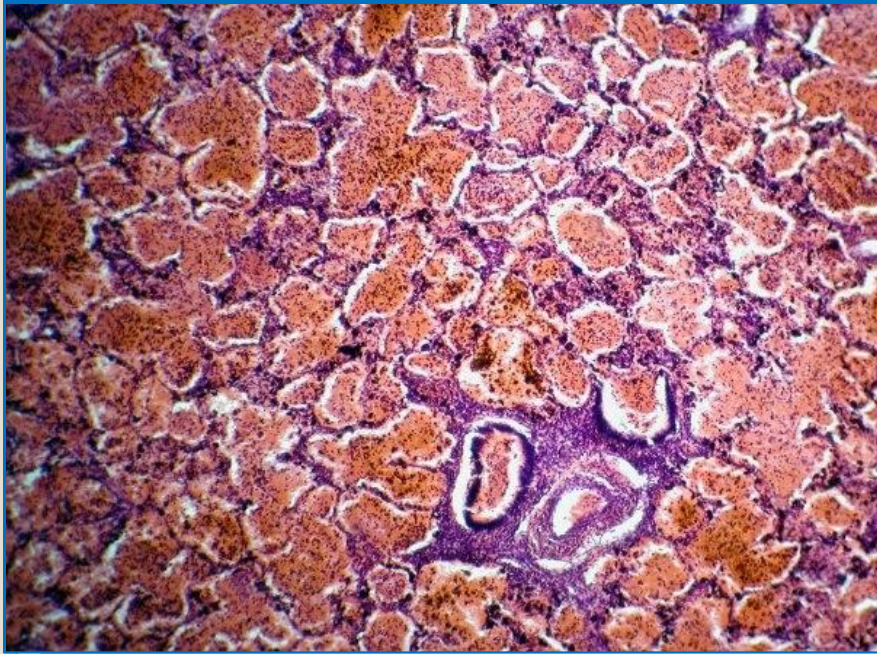
- Серации (*Serratia marcescens*)
- Золотистый стафилококк
- Кишечная палочка
- Протей
- Сальмонеллы
- Грибы рода *Candida*



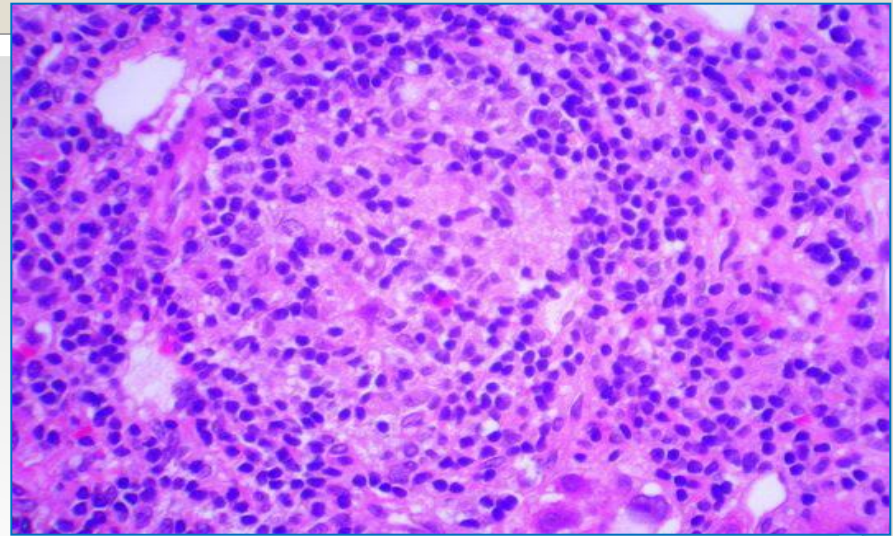
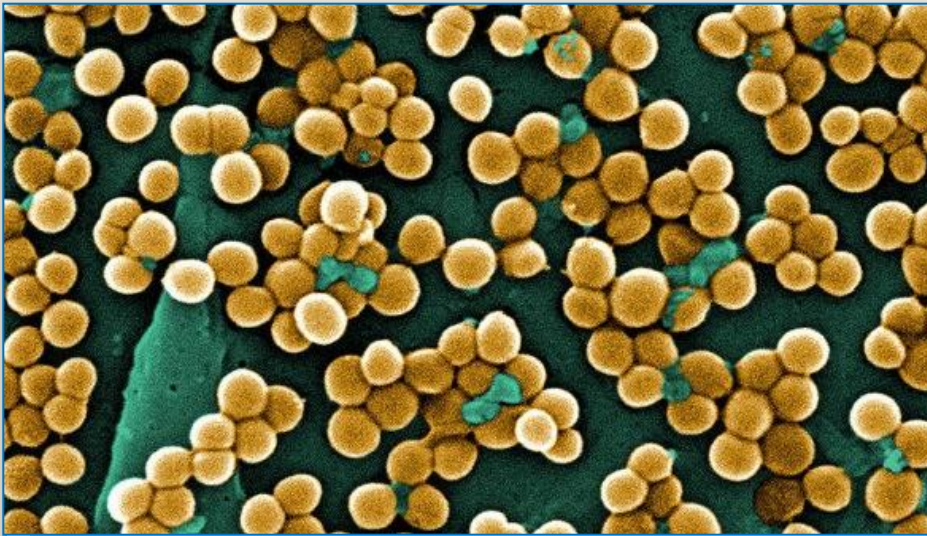
При ХГБ чаще всего очаги инфекции расположены в коже, легких, лимфатических узлах, печени, костях, а иногда и в головном мозге.

Формируются гранулемы, которые состоят из моноцитарных клеток, большого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов. Хронический гнойно-продуктивный процесс сопровождается развитием рубцовой соединительной ткани.



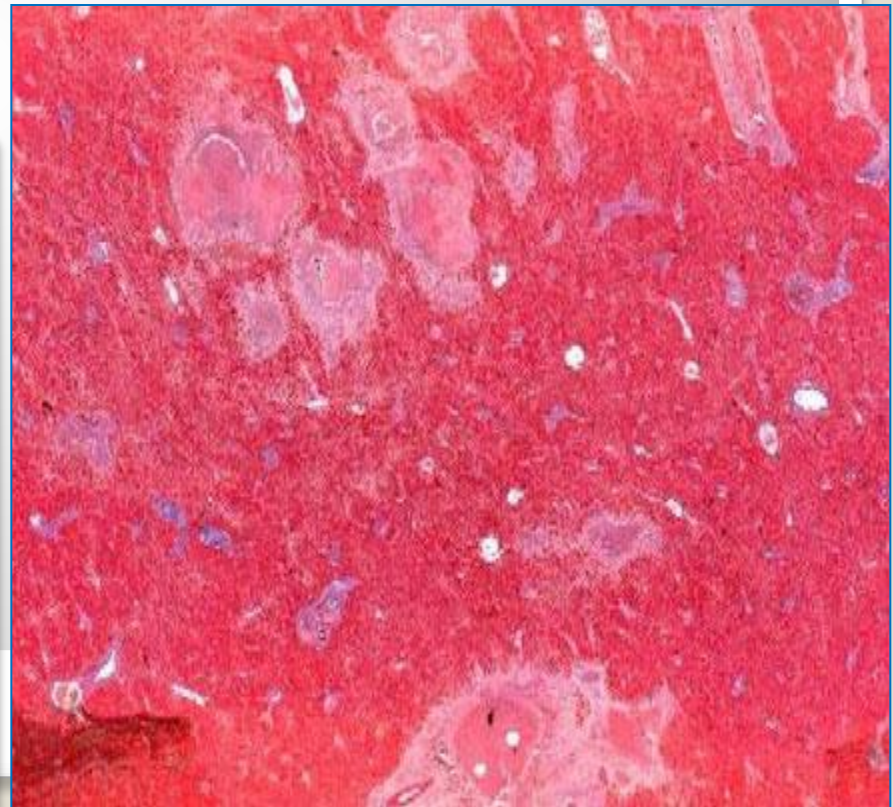


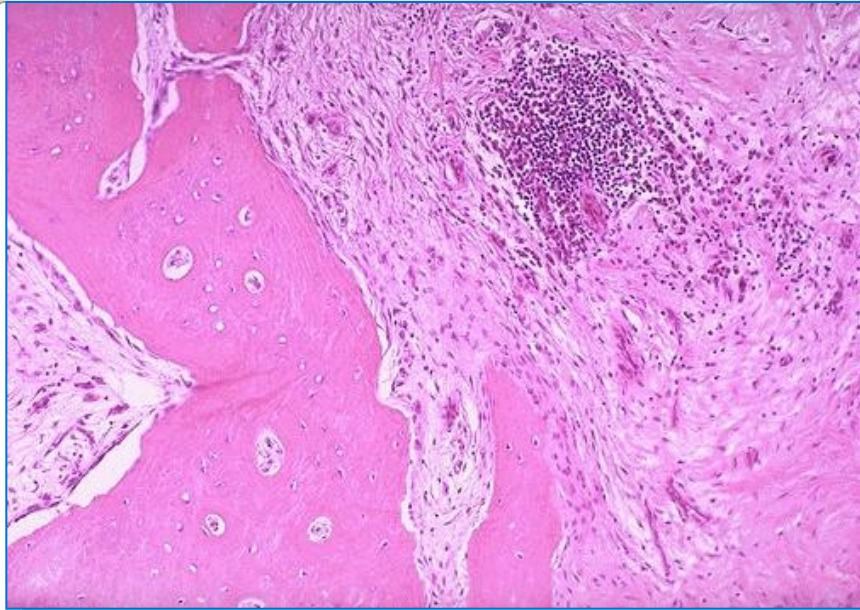
У больных ХГБ часто наблюдается **рецидивирующая пневмония**. Почти **50%** случаев пневмонии вызваны грибами или другими микроорганизмами.



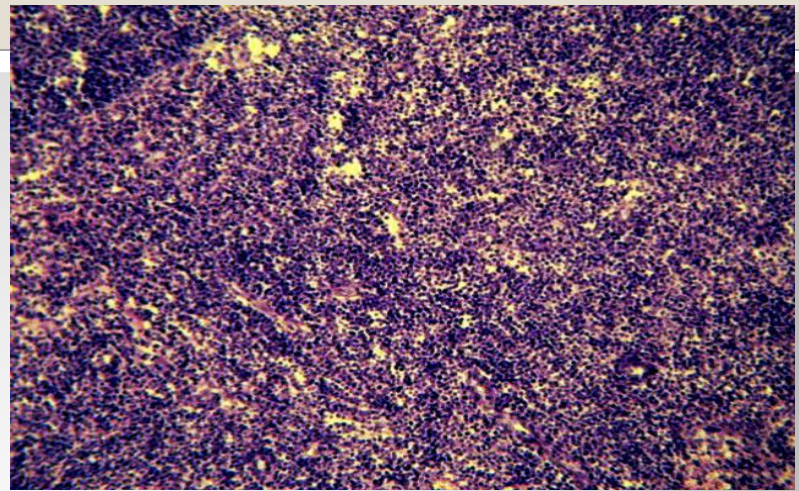
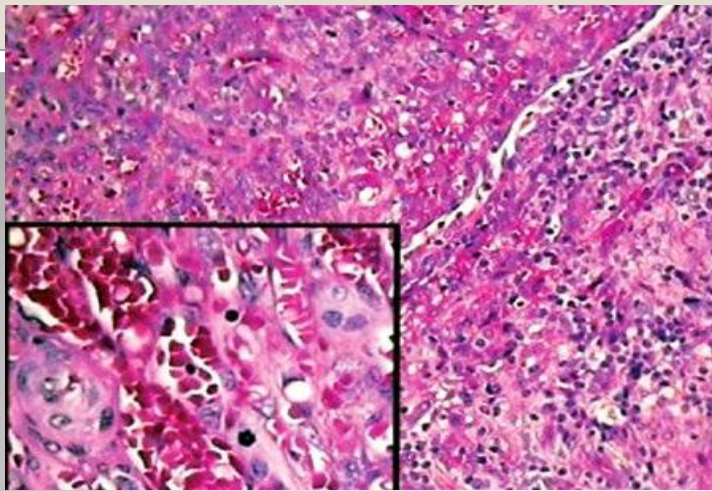
У больных ХГБ также бывают **абсцессы печени.**

Стафилококки являются причиной абсцесса печени примерно в **90%** случаев, может образоваться *уплотненный узел или гранулема* и *множественные мелкие абсцессы печени.*





Остеомиелит часто поражает мелкие кости кистей рук и стоп ног, однако может поражать позвоночник, особенно при распространении инфекции из легких, например, вызванной грибом *Aspergillus*.



В **75-100%** случаев развивается **гнойный лимфаденит** с преимущественным поражением **шейных и подмышечных лимфатических узлов**



Точным методом выявления ХГБ является измерение выработки перекиси водорода фагоцитами.

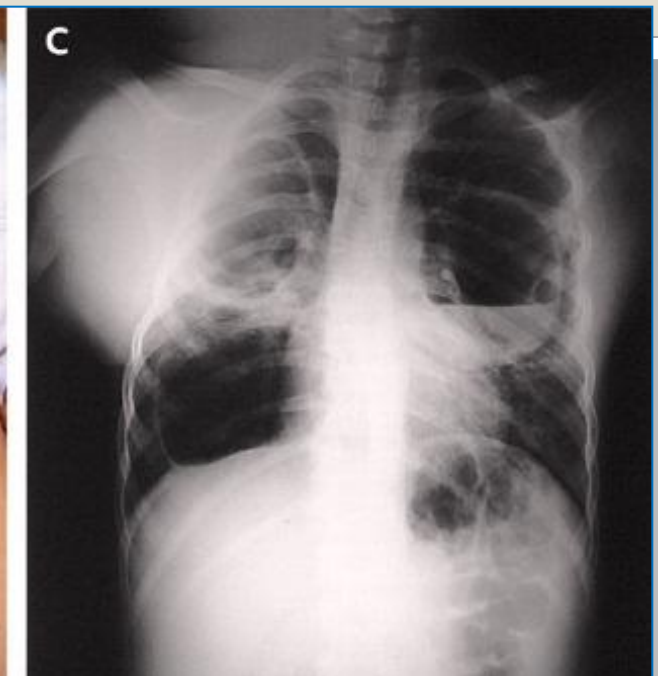
Кроме того, используется тест гистохимического восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Тест НСТ оценивают визуально: фагоциты, вырабатывающие окисляющие вещества, становятся синими, и их подсчитывают под микроскопом.

Наиболее точны, но менее доступны молекулярно-биологические методы диагностики с определением структурных дефектов соответствующих генов.



Для лечения инфекций при ХГБ используют противобактериальные и противогрибковые **антибиотики**.

Гранулемы могут образоваться и без явной инфекционной причины и привести к внезапной непроходимости мочевыводящих путей или кишечника у детей раннего возраста.



12-летний мальчик был госпитализирован из-за *лихорадки, озноба, потливости, кашля, тошноты и рвоты*. Выявлена *лихорадка, тахикардия, диффузные хрипы в обоих легких*. Обнаружена *массивная лимфаденопатия в шейных, подмышечных, преаурикулярной области (А), паховых (В) лимфатических узлах*. Из крови *выделена культура золотистого стафилококка*. Рентгенограмма грудной клетки (С) и компьютерная томография грудной клетки показали *множественные двусторонние абсцессы в обоих легких*. Тест НСТ и иммуноблоттинга *выявили ХГБ*.

Миелопероксидаза

- Самое распространенное из нарушений функции нейтрофилов - недостаточность миелопероксидазы. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Распространенность его 1:2000.
- В отсутствие других заболеваний (прежде всего - сахарного диабета) недостаточность миелопероксидазы не проявляется. Ее компенсируют прочие антимикробные системы фагоцитов, например, увеличивается образование перекиси водорода.
- Бактерицидное действие нейтрофилов запаздывает, но не исчезает полностью.
- Приобретенная недостаточность миелопероксидазы наблюдается при остром миелобластном лейкозе.

Синдром Чедиака-Хигаси

- Синдром Чедиака-Хигаси - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся частыми инфекциями различной этиологии.
- Характеризуется нарушением развития лейкоцитов со снижением пероксидазной активности.
- Отмечается нарушение хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, ослабление их бактерицидной активности вследствие замедления слияния лизосом с фагосомами.
- Страдает также функция НК-лимфоцитов.
- Отмечается частичный или полный альбинизм, светобоязнь, гипергидроз.

Синдром Чедиака-Хигаси



