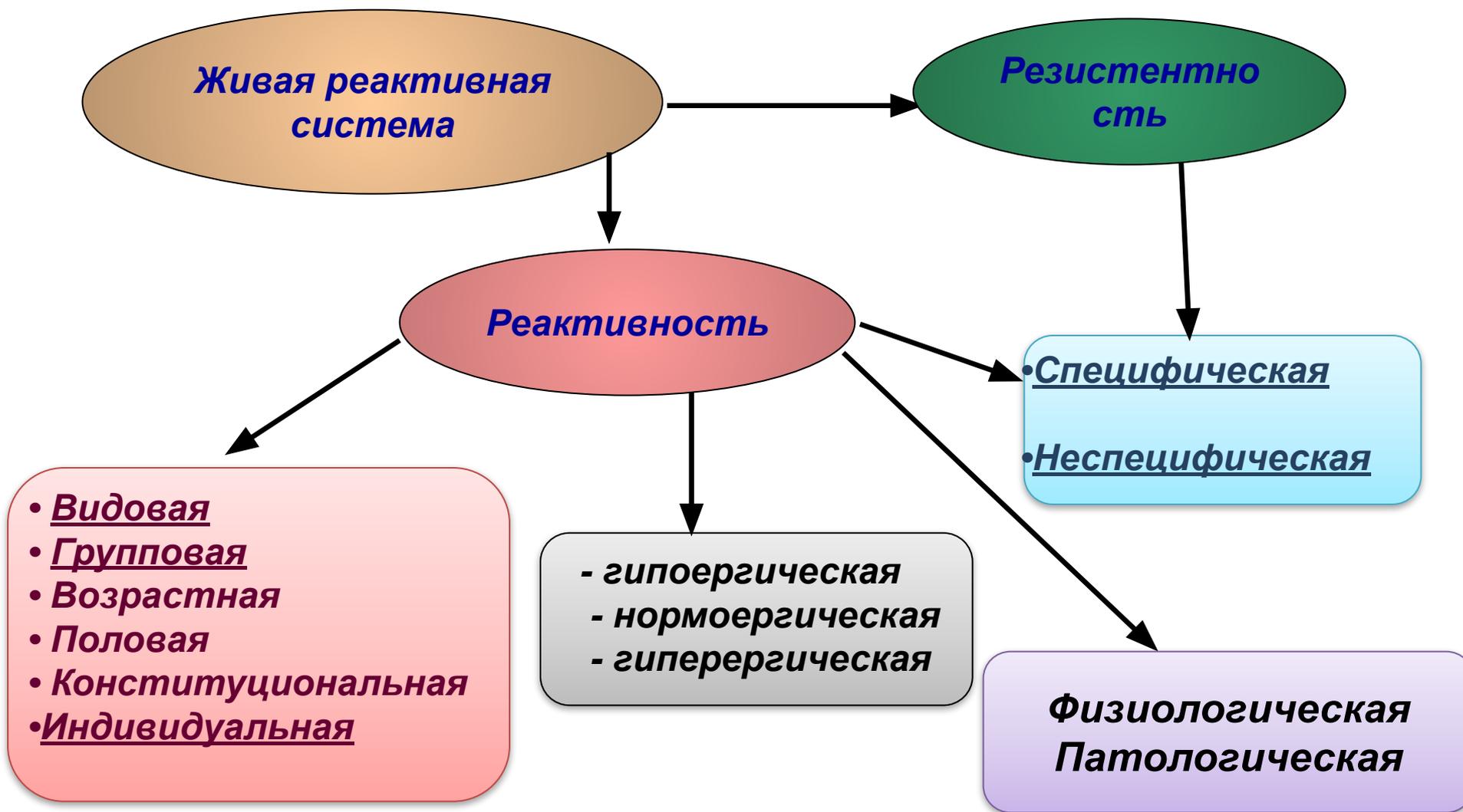


Иммунопатология и аллергия



Структура системы иммунобиологического надзора

Иммунная система

Лимфоидная
клетка
(В-, Т- лимфоцит)

Антиген
(АГ)

Антиген представляющая
клетка (АПК)

Система факторов неспецифической резистентности

- НК
- фагоциты
- факторы комплемента
- кинины
- интерфероны
- фибронектин
- лизоцим
- белки острой фазы
- ответа на альтерацию

Формы иммуногенной реактивности



Иммунопатология

- раздел общей патологии, изучающий иммунопатологические состояния (ИДС и толерантность) и реакции (аллергию, аутоиммунную агрессию, реакцию «трансплантат против хозяина»)

Иммунитет

(immunities – чистый, неприкосновенный)

- способ специфической, узконаправленной защиты организма от агентов, способных вызывать иммунный ответ

Виды антигенов - аллергенов

Экзогенные:

- **Инфекционные**
(бактерии, вирусы, грибы, простейшие)
- **Неинфекционные:**
 - лекарственные
 - пищевые
 - пыльцевые
 - бытовые
 - промышленные
 - эпидермальные
 - инсектные

- **тимусзависимые**
- **тимуснезависимые**

- **сильные**
- **слабые**

Эндогенн

ые

- **Первичные**
(АГ хрусталика глаза, коллоида щитовидной железы, сперматогенного эпителия, миелина нервной ткани)
- **Вторичные**
(маркеры старения, видоизмененные антигены собственных органов или тканей)

- **растворимые**
- **корпускулярные**

- **полные**
- **неполные**

Мононуклеарно-фагоцитирующая система (промоноциты ККМ, моноциты крови, тканевые макрофаги)

АГ – перерабатывающие (профессиональные)

- тканевые макрофаги: печени, селезенки, ЦНС, альвеолярные, перитонеальные, плевральные, перикардальные и др.

АГ – представляющие (аксессуары)

- клетки Лангерганса
- интердигитирующие клетки тимуса
- дендритные клетки зародышевых фолликулов лимфоузлов

В - лимфоциты

Образуются в центральных лимфоидных органах

В1 – лимфоциты

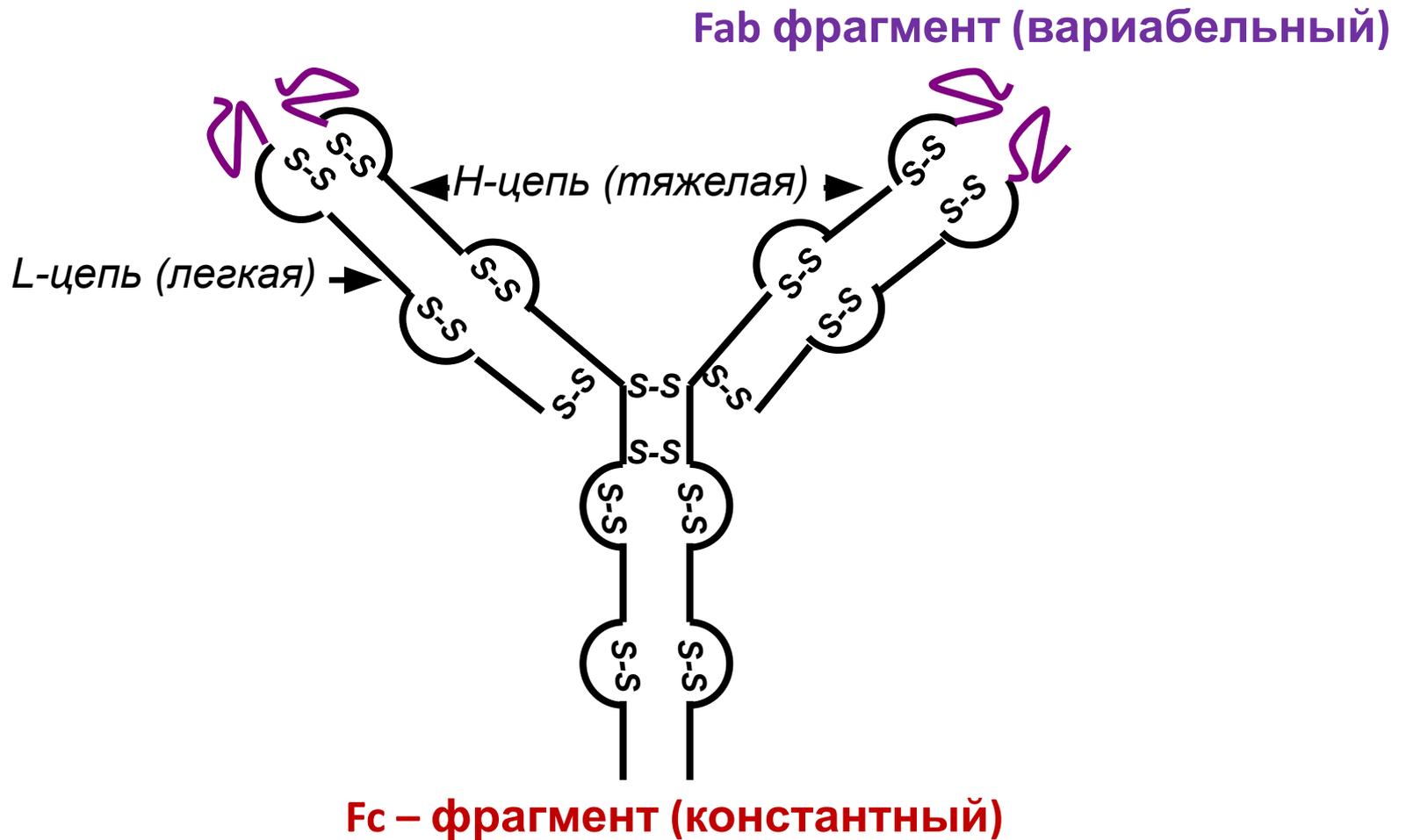
- покидают ККМ в раннем эмбриональном периоде
- дифференцируются в плевральной и брюшной полости
- могут вызывать иммунный ответ без участия Т - хелперов

В2 – лимфоциты

- созревают в ККМ
- мигрируют в периферические лимфоидные органы
- превращаются в плазмоциты и синтезируют специфические иммуноглобулины (АТ)

Иммуноглобулины

Классы: Ig A, Ig G, Ig M, Ig E, Ig D



Фазы выработки АТ

- I. Индуктивная (латентная)
- II. Продуктивная – период усиленной продукции и нарастания титра АТ
- III. Стационарная – период стояния стабильно высокого титра АТ
- IV. Фаза снижения титра АТ

Нарушения иммуногенной реактивности

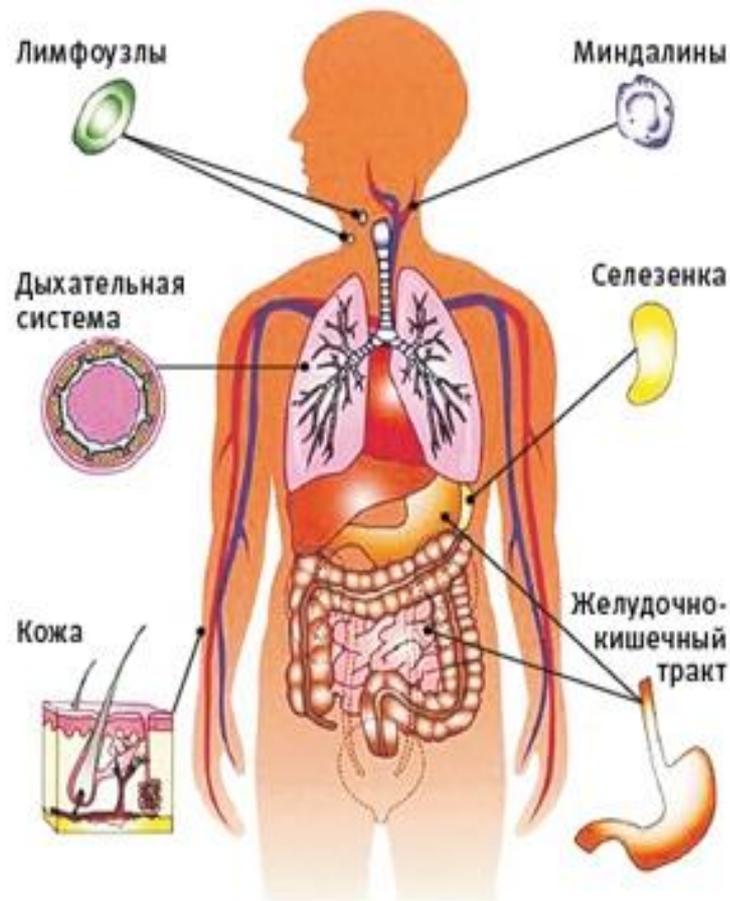


Иммунодефицитные состояния (ИДС)

- типовые формы патологии системы иммунобиологического надзора (ИБН), характеризующиеся снижением эффективности или полной неспособностью иммунной системы осуществлять реакции распознавания, деструкции и элиминации чужеродного антигена.

Различают:

- первичные ИДС (врожденные)
- вторичные ИДС (приобретенные)



12

НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ



1
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ
О НАСЛЕДСТВЕННОМ
АНАМНЕЗЕ ПО ПИД



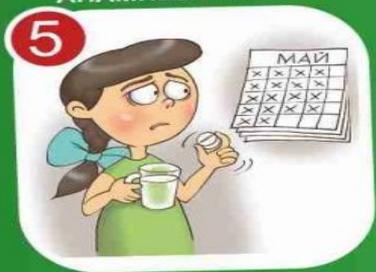
2
ВОСЕМЬ ИЛИ БОЛЕЕ
ГНОЙНЫХ ОТИТОВ ЗА ГОД



3
ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ
СИНУСИТА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



4
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ПНЕВМОНИИ
В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



5
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ,
ПРОВОДИМАЯ БОЛЕЕ
2 МЕСЯЦЕВ, БЕЗ ЭФФЕКТА



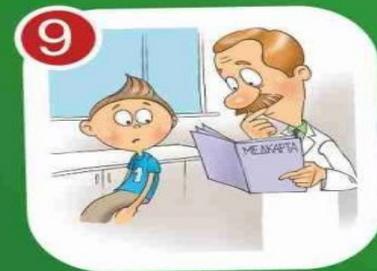
6
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ
ОСЛАБЛЕННЫМИ
ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ
(БЦЖ, ПОЛИОМИЕЛИТ)



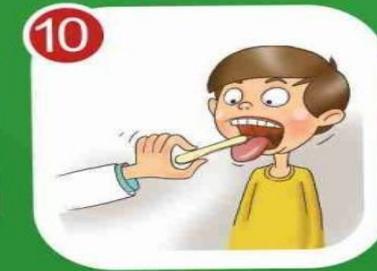
7
НАРУШЕНИЯ
ПЕРЕВАРИВАНИЯ В ПЕРИОД
ГРУДНОГО ВОЗРАСТА



8
РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ
ГЛУБОКИЕ АБСЦЕССЫ
КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ



9
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ
ИНФЕКЦИИ
(МЕНИНГИТ, ОСТЕОМИЕЛИТ, СЕПТИЧЕСКИЙ
АРТРИТ, ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ, СЕПСИС)



10
ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ
КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ
КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ
У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА



11
ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ
ТРАНСПЛАНТАТ-ПРОТИВ-ХОЗЯИНА
(НАПРИМЕР: НЕЯСНЫЕ ЭРИТЕМЫ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА)



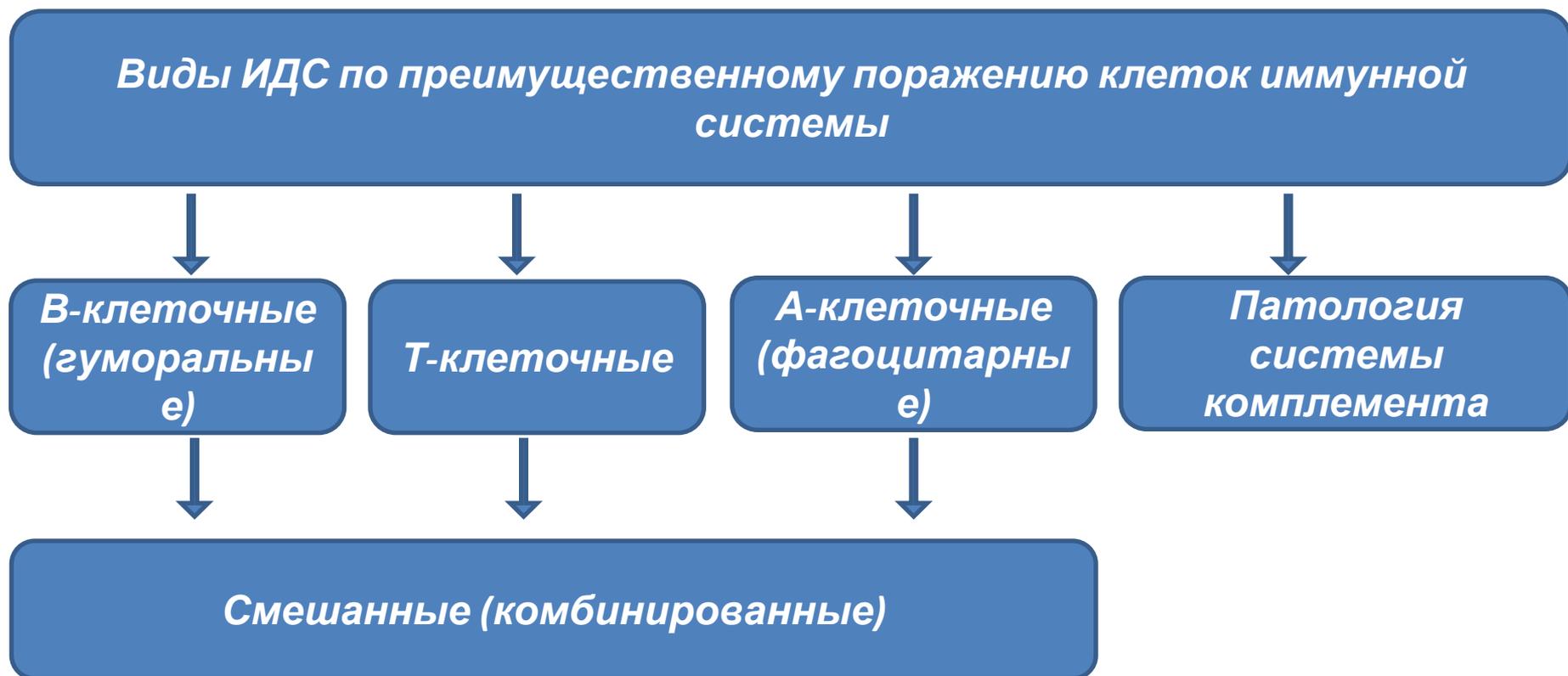
12
РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ СИСТЕМНАЯ
ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ
АТИПИЧНЫМИ
МИКОБАКТЕРИЯМИ
(НЕ ТОЛЬКО ОДНОКРАТНЫЕ ШЕЙНЫЕ
ЛИМФАДЕНИТЫ)

Отличительные особенности инфекций при ИДС

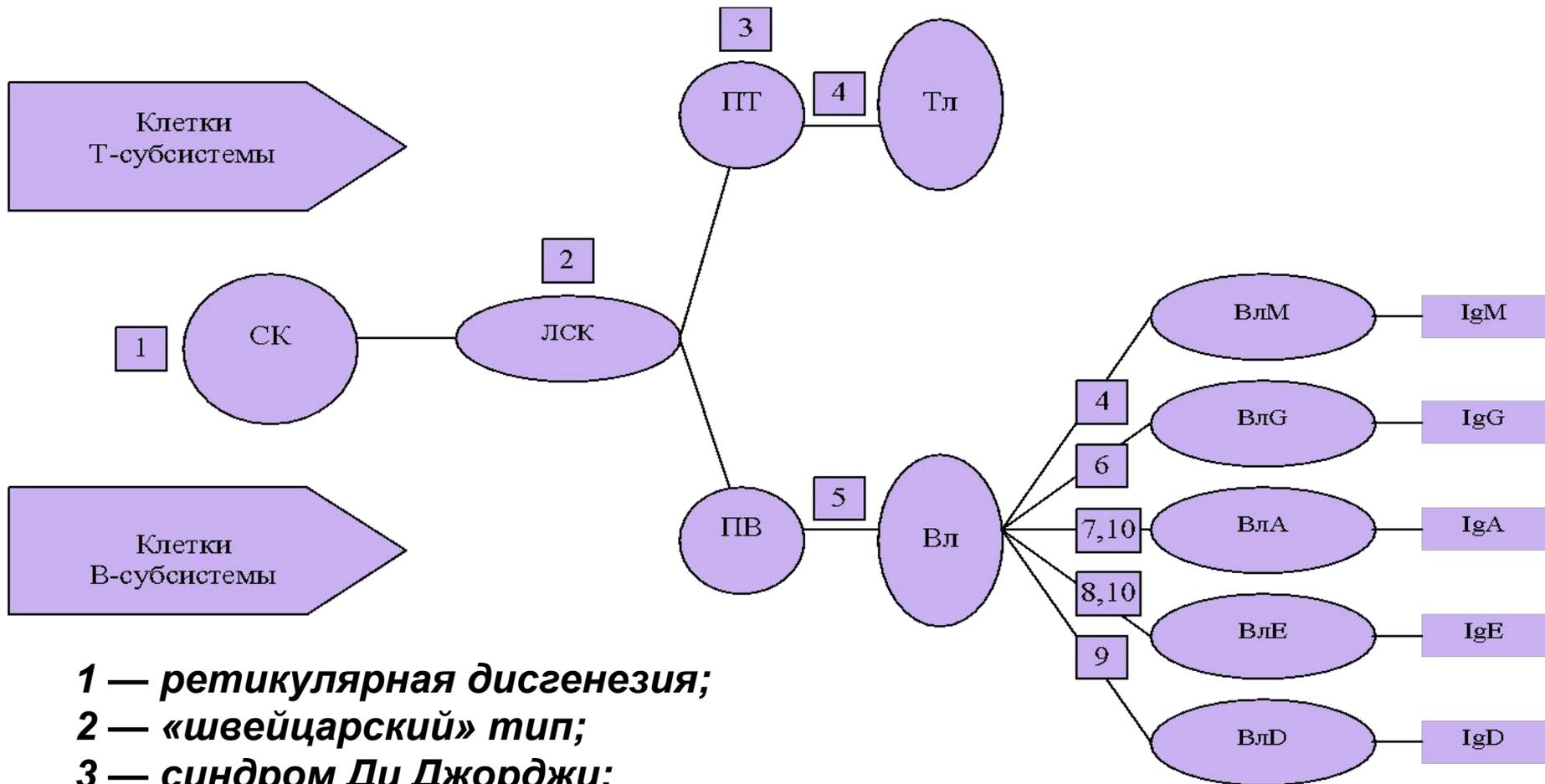
- ▣ *Хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию*
- ▣ *Полилопность (множественные поражения различных органов и тканей)*
- ▣ Полиэтиологичность (восприимчивость ко многим возбудителям одновременно)
- ▣ Неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект лечения (отсутствие нормальной цикличности **здоровье-болезнь-здоровье**)



Классификация первичных ИДС



Наследуемые (первичные) ИДС



1 — ретикулярная дисгенезия;

2 — «швейцарский» тип;

3 — синдром Ди Джорджи;

4 — синдром Вискотта-Олдрича;

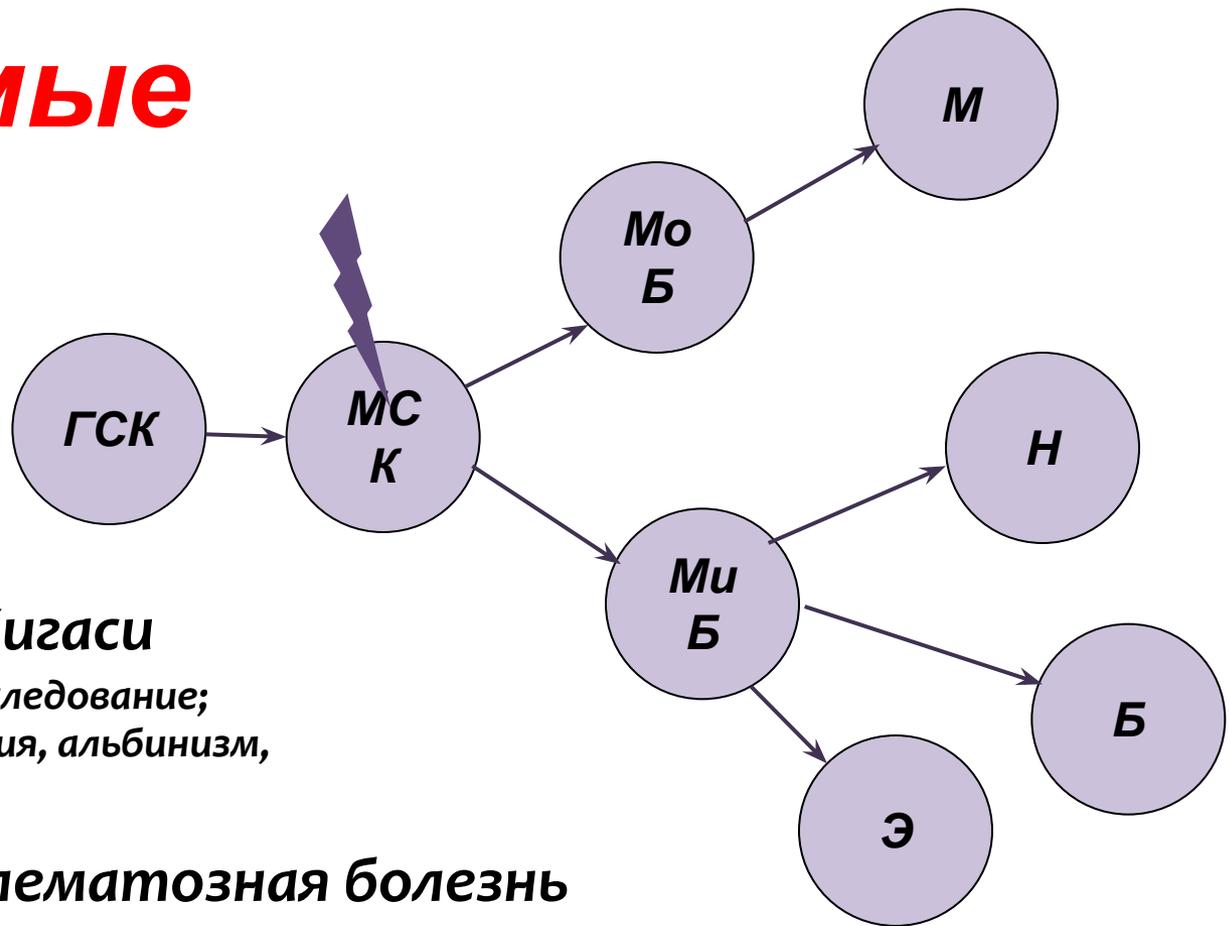
5 — синдром Брутона;

6, 7, 8, 9 — селективный дефицит IgG, IgA, IgE, IgD;

10 — синдром Луи-Бар.

А-зависимые

Клетки
А-системы



Синдром Чедиака-Хигаси

(аутосомно-рецессивное наследование;
моноцитопения, нейтропения, альбинизм,
незавершенный фагоцитоз)

Хроническая гранулематозная болезнь

(аутосомно-рецессивное наследование;
дефект миелопероксидазы, незавершенный фагоцитоз)

Агранулоцитоз Костмана

(в 1956 г. в Швеции Kostmann
аутосомно-рецессивное наследование бр21.3)

Синдром Ди-Джорджи

Дефицит Т-лимфоцитов

Тип наследования: 10% - аутосомно-доминантное,

90% - спорадическая делеция 22q11

Причины: гипо- и аплазия тимуса и паращитовидных желез
Дефект дифференцировки стволовых клеток в Т-лимфоциты

Клиника:

Микроцефалия, косоглазие, широко расставленные глаза, аномальный нос и уши, расщелены губы и неба.

Задержка интеллектуального и моторного развития.

Судороги, частые инфекции, в т.ч. дыхательных и мочевыводящих путей, упорные расстройства пищеварения.

Патология сердечно-сосудистой системы: аномалии аорты, тетрада Фалло и др.

Диагностика:

анализ крови: лимфопения (Т-лимфоциты),

Ig A,M,G,E - норма, гипокальциемия

Прогноз: дети погибают до 6-7 лет от инфекций и опухолей



Синдром Незелофа (лимфоцитарная дисгенезия)

Дефицит Т-лимфоцитов

Тип наследования: аутосомно-рецессивный

Причина: атрофия тимуса и лимфатических узлов

Клиника:

задержка развития, затяжной сепсис с гнойно-воспалительными очагами во внутренних органах и коже.

Иногда стеаторея, мальабсорбция В12.

Диагностика:

анализ крови: выраженная лимфопения, Ig всех классов - в пределах нормы

Прогноз: дети погибают в первые месяцы жизни от сепсиса



Болезнь Брутона

Дефицит В-лимфоцитов

Тип наследования : Х-сцепленное-рецессивное. *Болеют только мальчики*

Клиника: инфекционные поражения всех органов и систем:

- ЖКТ (диарея, дисбактериоз),
- суставов (артриты),
- кожи (экземы, дерматомиозиты),
- верхних дыхательных путей, легких.
- Аутоиммунные заболевания,
злокачественные новообразования.



В костном мозге, лимфатических узлах и селезенке значительно снижены или отсутствуют лимфоциты

Диагностика:

анализ крови: значительное снижение или отсутствие В-лимфоцитов, Ig всех классов. Показатели клеточного иммунитета нормальные

Прогноз: большинство пациентов доживают до 50 лет при регулярной гамма-глобулин терапии

Общая переменная гипогамаглобулинемия (ОВГ)

Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов в плазмочиты и, как следствие, дефицит всех классов иммуноглобулинов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный

Клиника:

У детей: синуситы, отиты, хронические пневмонии и бронхиты, фарингиты, тонзилиты.

У взрослых: холангиты, ЖКБ, артриты, гастриты, упорные поносы, потеря в весе, судороги мышц, общая слабость, отеки ног, потеря работоспособности.

Гиперплазия лимфатических узлов, аутоиммунные процессы, увеличение селезенки, стрептодермии

Диагностика:

анализ крови: общее количество Ig снижено, усилена активность НК-киллеров. Количество Т- и В-лимфоцитов крови не отличается от нормы, низкий гемоглобин

Прогноз: течение заболевания чаще доброкачественное, латентное



Селективный дефицит IgG, IgA, IgE, IgD

Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов

Дефицит определенного класса антител при их нормальном общем количестве. Самое распространенное состояние - дефицит секреторного иммуноглобулина А (IgA).

Клиника:

Селективный дефицит IgA:

хронические заболевания дыхательных путей (пневмонии) и ЛОР-органов, аллергические и аутоиммунные заболевания, заболевания ЖКТ (дисбактериозы, целиакия, болезнь Крона, синдром мальабсорбции, стоматиты, язвенные колиты, энтериты).

Селективный дефицит IgG2 /4:

рецидивирующие инфекции

Селективный дефицит IgG4:

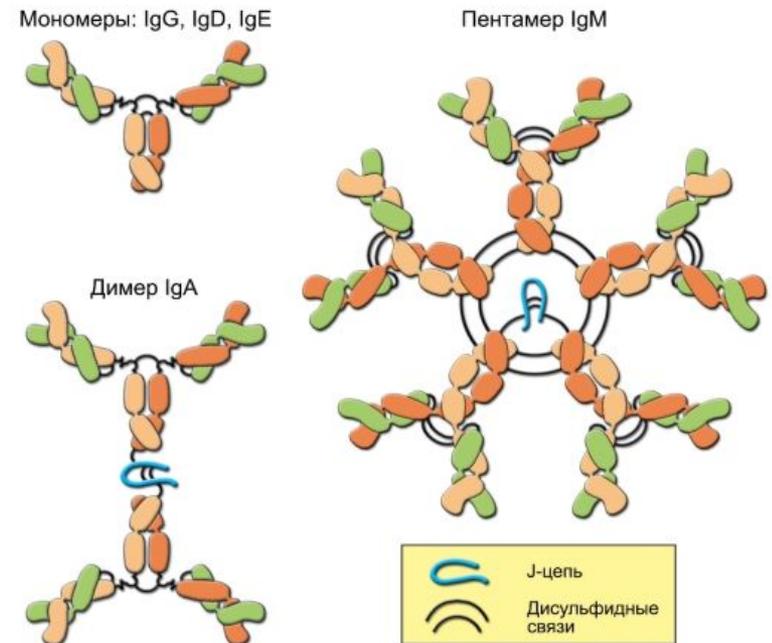
бронхоэктатическая болезнь

Селективный дефицит IgG3: бронхиальная

астма, синуситы

Диагностика: определение в крови недостающих IgG, IgM и IgA. Клеточный иммунитет в норме

Прогноз: относительно благоприятный



Синдром Джоба

**Дефект В-лимфоцитов:
гипериммуноглобулинемия E**

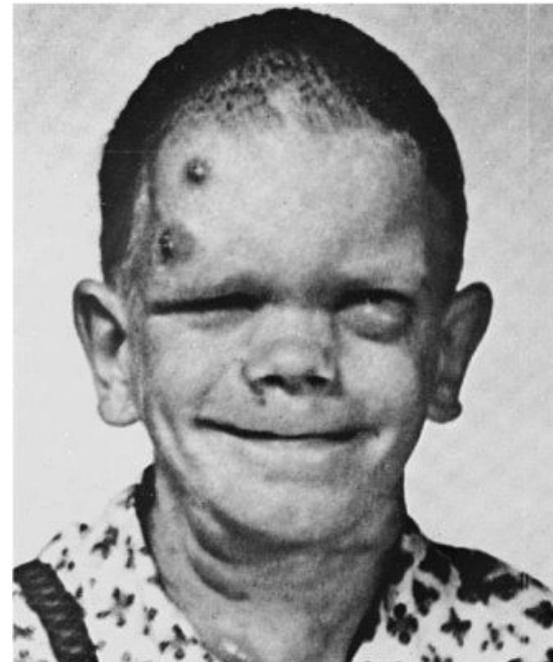
Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Клиника: триада признаков: Отиты, пневмонии, экземы.

- сывороточный уровень IgE превышает 2000 единиц в мл.
- рецидивирующие стафилококковые кожные абсцессы (холодные из-за отсутствия нормальной воспалительной реакции)
- легочные стафилококковые абсцессы

Диагностика: нарушение хемотаксиса нейтрофилов, повышенный уровень IgE (1000 МЕ/мл), сниженная продукция Т-лимфоцитами гамма-интерферона, повышение в крови гистамина (75-100 мкг/л)

Прогноз: при регулярной терапии возможно достижение среднего возраста



Синдром Чедиака-Хигаси

Дефект А-лимфоцитов: дисфункция нейтрофилов (незавершенный фагоцитоз)

Тип наследования: аутосомно-рецессивный

Клиника:

поражение всех органов и жизненно важных систем организма:

- ❑ **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, лихорадка и сильнейшим ознобом.
- ❑ **Верхние дыхательные пути:** аллергический ринит, приступообразный кашель и безостановочное чихание
- ❑ **Кожа и слизистые оболочки:** нарушение пигментации (также волос и глаз), зуд и отечность, не заживающие язвы, шелушение, бледность, налеты на слизистых оболочках, свищи
- ❑ Патологический нистагм, фотофобия
- ❑ Внешние и внутренние кровоизлияния

Диагностика:

анализ крови: абсолютная лейкопения и тромбоцитопения, анемии.

Соотношение Т и В-лимфоцитов может быть в норме

Прогноз: смерть до 10 лет от сепсиса и злокачественных опухолей



Хроническая гранулематозная болезнь

Дефект А-лимфоцитов: нарушение бактерицидной активности фагоцитов.

Тип наследования: Х-сцепленное, аутосомно-рецессивное.
Болеют, в основном, мальчики

Клиника:

- гнойные поражения кожи (фурункулы, карбункулы, абсцессы)
- абсцессы печени, легких, прямой кишки
- гепатоспленомегалия
- остеомиелит (стафилококком или аспергиллами)
- «вздутые кости» (разрастание гранулем)

Отличительная особенность ХГБ: формирование в любых органах гранулем и гнойный лимфаденит с преимущественным поражением шейных и подмышечных лимфатических узлов



Диагностика:

выявление нарушения фагоцитоза, повышенный уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), показатели гуморального и клеточного иммунитета нормальные

Прогноз: при регулярной терапии возможно достижение среднего возраста

Агранулоцитоз Костмана

Дефект А-лимфоцитов

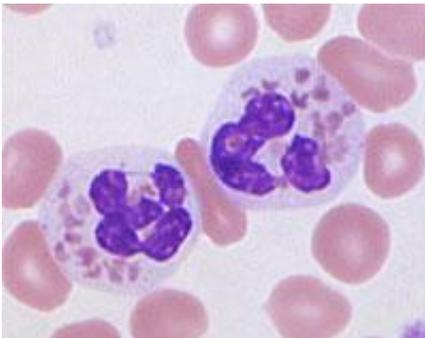
Нарушение продукции нейтрофилов в костном мозге в результате дефекта созревания клеток-предшественников, тяжелая врожденная нейтропения

Тип наследования: аутосомно-рецессивный

Синдром "ленивых лейкоцитов" : замедление поступления в очаг воспаления

Характерна четкая цикличность течения (3 недели)

Клиника: тяжёлые рецидивирующие бактериальные гнойные инфекции: стоматит, хронический гингивит, повторные пневмонии. Иногда замедление умственного развития, микроцефалия, катаракта и низкорослость



Диагностика:

анализ крови: глубокий агранулоцитоз, лимфопения, характерна миелограмма: сохраняются только делящиеся нейтрофильные клетки, отсутствует клеточный и гуморальный иммунитет

Прогноз: без специальной терапии больные погибают к 2-3 годам

Ретикулярная дисгенезия

Комбинированный иммунодефицит

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Болеют в основном мальчики

Врожденное отсутствие Т- и В-лимфоцитов и лейкоцитов - самая тяжелая форма комбинированного иммунодефицита, связанная с нарушением дифференцировки *стволовой клетки*, клетки-предшественницы миелопоэза и лимфопоэза

Клеточный состав тимуса и лимфатических узлов представлен исключительно ретикулярными клетками, лимфоциты отсутствуют. В костном мозге отсутствуют клетки-предшественники лейкоцитов

Диагностика:

анализ крови: лимфопения, нейтропения, моноцитопения, гипогаммаглобулинемия и тромбоцитопения

Прогноз: характерна внутриутробная гибель плода, или дети гибнут вскоре после рождения от тяжелых множественных инфекций (сепсис)

Швейцарский тип ИДС

Комбинированный иммунодефицит

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Характерно отсутствие тимуса. У половины больных недостаточность аденозиндезаминазы – нарушен обмен аденозина, гипоксантина и, как следствие, блок созревания Т-лимфоцитов. Содержание В-клеток может быть нормальным, но эти клетки не способны секретировать Ig в достаточном количестве

Клиника: злокачественное течение.

Низкий рост, короткие конечности.

Яркая склонность к инфекциям: поражаются

- кожа (кореподобные высыпания, пиодермии, абсцессы)
- ЖКТ (безостановочная диарея, гипотрофия)
- дыхательные пути (сухой кашель, пневмонии)

Диагностика:

анализ крови: выраженная лейкопения, лимфопения, дефицит Ig всех классов

Прогноз: дети погибают от сепсиса до 2 лет.



Синдром Луи-Бар (синдром атаксии-телеангиэктазии)

Комбинированный иммунодефицит

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Дефект созревания, снижение функции Т-лимфоцитов, дефицит IgA, E, G. Вилочковая железа теряет функцию ИБН

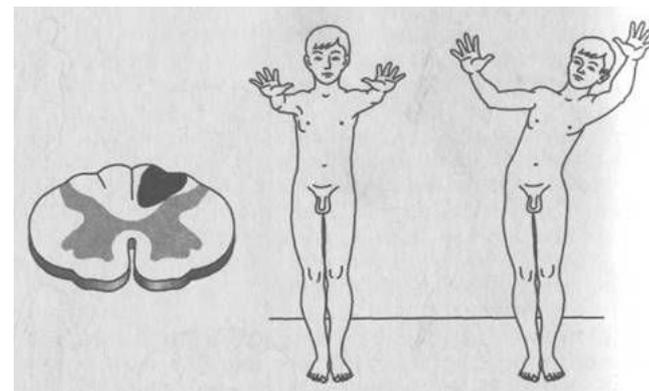
Клиника:

- мозжечковая атаксия, нарушение походки, замедленность произвольных движений, гиперкинезы, умственное отставание, невнятная речь, вялая поза
- на коже телеангиэктазии, витилиго
- затяжные тяжелые инфекции дыхательных путей с бронхоэктазами
- гипоплазия вилочковой железы
- лимфатических узлов, селезенки

Диагностика:

анализ крови: лимфоцитопения, снижена реакция бласттрансформации лимфоцитов, дефицит Ig A и E

Прогноз: 50% летальных исходов от инфекций или злокачественных новообразований. Некоторые больные доживают до 40-50 лет.



Синдром Вискота-Олдрича

Комбинированный иммунодефицит

Тип наследования: X-сцепленное рецессивное.

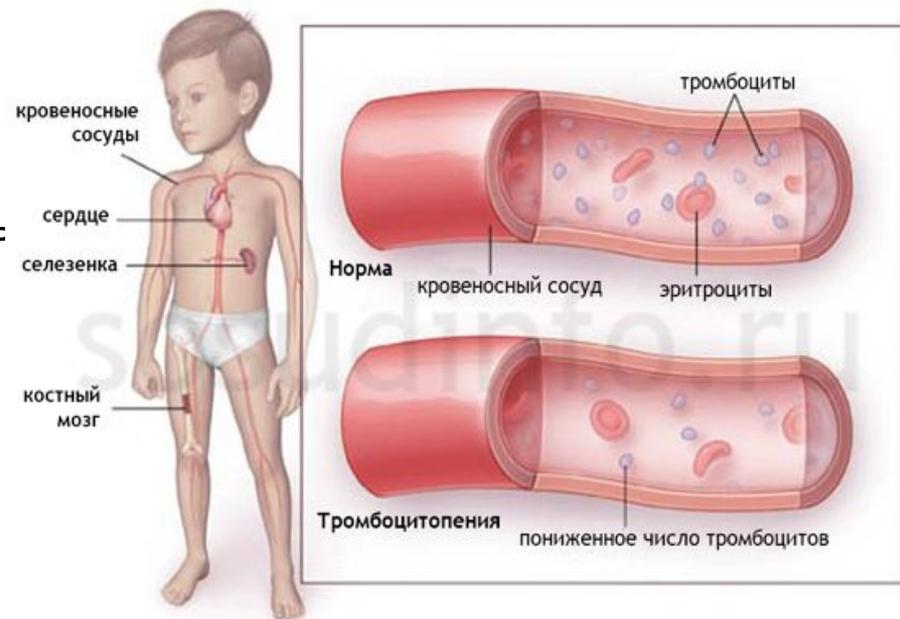
Дефицит периферических Т-лимфоцитов, обусловленный гипофункцией вилочковой железы. Болеют только мальчики.

Клиника: частые вирусные и бактериальные инфекции (гнойный отит, экзема, пиодермия, пневмония, колиты), гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический синдром, кровавый понос

Диагностика:

анализ крови: дефицит В- и Т-лимфоцитов, тромбоцитопения, Ig M, IgG в пределах нормы IgA и Ig E увеличены

Прогноз: дети гибнут до 10 лет от инфекций, геморрагий и злокачественных новообразований, лимфоретикулярной системы (лимфома, лейкоз)



Недостаточность системы комплемента

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Врожденный дефицит C1

Невозможна активация системы комплемента по классическому пути и, вследствие нарушения фагоцитоза и лизиса микробов, наблюдаются повторные тяжелые гнойные процессы.

Клиника: васкулиты, пневмонии, остеомиелит, менингит, сепсис, наследственный ангионевротический отек, люпус-нефрит

Врожденный дефицит ингибитора C3b:

Ввиду постоянной активности комплемент C3 в крови постепенно уменьшается, следовательно процессы фагоцитоза и бактерий тормозятся. В результате гнойные инфекции развиваются повторно.

Клиника: реактивные артриты, дерматиты, гломерулонефрит

Врожденный дефицит C5.

Склонность к инфекциям также связана с нарушением фагоцитоза и лизиса из-за невозможности образования соответствующих компонентов комплемента.

Клиника: менингококковые пневмонии, менингококкцемии, менингококковым менингитом

Диагностика:

Определение гемолитической активности системы комплемента по классическому и альтернативному путям активации, определение компонентов системы комплемента

Прогноз: относительно благоприятный

Диагностика первичных иммунодефицитов

- НЕОБХОДИМО ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ!
- Изучение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов крови
- Радиоизотопный метод исследования иммуноглобулинов (сывороточных и секреторных)
- Изучение синтеза антител при антигенной стимуляции (прирост антител)



- Биопсия лимфатических узлов и пункция костного мозга
- Исследование крови: биохимический и общий анализ, серология, исследование иммунного статуса
- УЗИ, рентген, МРТ, КТ и др. в зависимости от поражения органов

№	Дефект звена ИБН	Заболевания	Основные клинические проявления
1	Т-лимфоцитов	Синдром Ди-Джорджи	Судороги, задержки развития, пороки сердца, аномалии лицевого черепа.
		Синдром Незелофа	Сепсис, гнойные воспаления органов и кожи.
2	В-лимфоцитов	Болезнь Брутона	Артриты, экземы, энцефалиты, диареи, множественные гнойные поражения
		Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия (ОВГ)	Пневмонии, холангиты, гастриты, увеличение селезенки.
		Селективный дефицит IgG, IgA, IgE, IgD	С-м мальабсорбции, болезнь Крона, бронхоэктотическая болезнь, астма
		Синдром Джоба	Легочные и кожные холодные абсцессы, экземы, отиты
3	А-лимфоцитов	Синдром Чедиака-Хигаси	Альбинизм, нистагм, фотофобия, кровоизлияния
		Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	Гнойный лимфаденит, «вздутые кости», абсцессы и гранулемы кожи и органов
		Агранулоцитоз Костмана	Микроцефалия, низкорослость, снижение умственного развития, синдром «ленивых лейкоцитов», стоматит, катаракта
4	Комбинированные	Ретикулярная дисгенезия	Отсутствие Т- и В-иммунитета. В/у гибель плода, сепсис.
		Швейцарский тип ИДС	Диарея, пневмония, гипотрофия, низкий рост, короткие конечности
		Синдром Луи-Бар	Атаксия, телеангиэктазии, гиперкинезы, пневмонии
		Синдром Вискота-Олдрича	Частые инфекции, кровоточивость, экземы, кровавый понос
5	Системы компонента	Дефицит С1	Тяжелые гнойные инфекции, дерматиты, ангионевротический отек, менингококкцемии
		Дефицит ингибитора С3В, С5	

Лечение первичных иммунодефицитов

Зависит от типа первичной иммунологической недостаточности

- Трансплантация тканей и органов иммунной системы: костного мозга; эмбриональной печени, тимуса, лимфоидной ткани (при недостатке клеточных механизмов иммунитета)
- Прямые переливания крови от иммунизированных доноров
- Целенаправленная антибактериальная терапия
- Фармакологическая коррекция (левамизол, диуцифон, полианионы и др.)
- Активная иммунизация против частых инфекций. Пассивная иммунизация (при недостаточности гуморальных антител)
- Коррекция гормонами и медиаторами иммунной системы (тимические гормональные факторы, миелопептиды, цитокины типа интерферона, интерлейкины)
- Сорбционные методы (гемосорбция, иммуносорбция)



В настоящее время описаны случаи успешного проведения такого лечения!

Вакцинация детей с первичными иммунодефицитами

- Живые вакцины повышают риск развития осложнений!
- Если в семье погибали дети с первичными иммунодефицитами - БЦЖ новорожденным детям не проводится!
- При тотальных и субтотальных дефицитах антителопродукции (с-м Брутона) вакцинация неэффективна и даже опасна!
- При дефекте клеточного звена противопоказана вакцинация живыми вакцинами (заменяются инактивированными)
- При дефектах фагоцитоза (синдром Чедиака-Хигаси, болезнь Костмана, хроническая гранулематозная болезнь) противопоказана БЦЖ
- Вирус Varicella-Zoster противопоказана при всех формах первичных ИДС!



Тактика вакцинации детей с первичными иммунодефицитами

- Вакцинации проводить в период ремиссии очагов инфекции, на фоне поддерживающей антибиотикотерапии
- Прививки можно осуществлять на фоне заместительной терапии иммуноглобулинами под контролем титров антител
- При неблагоприятной эпидемиологической ситуации – сокращать сроки между вакцинациями



Некроз на месте вакцинации против натуральной оспы у ребенка с синдромом Брутона

Прогноз

Прогноз всех типов иммунологической недостаточности неблагоприятный

Однако в последнее десятилетие появляется все больше случаев продолжительной жизни больных при условии раннего распознавания заболевания и своевременного целенаправленного и постоянного лечения



Вторичные иммунодефициты СПИД



Вторичные иммунодефициты –

нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых, не являющиеся результатом генетических дефектов.



Причины вторичных иммунодефицитов

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

- загрязнения окружающей среды
- СВЧ-излучение, ионизирующее излучение (с угнетением системы кроветворения)

ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ ОРГАНИЗМА

- дефект питания и общее истощение организма сезонной витаминной недостаточности (зима-весна)
- хронические бактериальные и вирусные инфекции, а также паразитарные инвазии (туберкулёз, стафилококкоз, пневмококкоз, герпес, хронические вирусные гепатиты, краснуха, ВИЧ, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз, аскаридоз и др.).
- потеря факторов иммунной защиты при сильных потерях крови
- диарейный синдром
- стресс-синдром, переутомление
- тяжелые травмы и операции
- эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз)
- острые и хронические отравления различными ксенобиотиками (химическими токсичными веществами, лекарственными препаратами, наркотическими средствами).
- низкая масса тела при рождении
- возрастные и физиологические особенности организма у людей старческого возраста, беременных женщин и детей
- злокачественные новообразования (лейкемия)

СПИД, история открытия

- 1981 г. – **СПИД** впервые описан Центрами по контролю и профилактике заболеваний США

Были выявлены 5 случаев пневмоцистной пневмонии и 28 случаев саркомы Капоши у мужчин, практиковавших гомосексуальные связи. В первой научной статье, которая признала особенности оппортунистических инфекций, иллюстрирующих СПИД, болезнь получила название гей-связанного иммунодефицита или "болезни четырех Г" - так как была обнаружена у *гомосексуалов*, жителей или гостей *Гаити*, *геофиликов* и лиц, употреблявших *героин*.

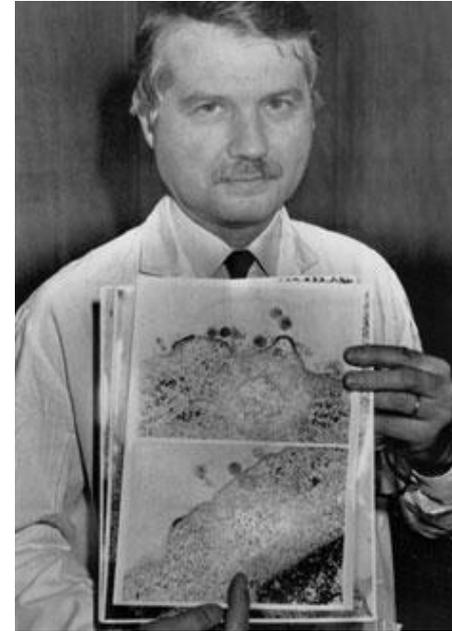
- 1982 г. – был введён термин acquired immune deficiency syndrome, AIDS.

Было показано, что СПИД не является заболеванием, эндемичным лишь для гомосексуалов.

- 1983 г. – **вирус иммунодефицита человека** был независимо открыт в двух лабораториях: Институте Пастера во Франции под руководством *Люка Монтанье* и Национальном институте рака в США под руководством *Роберта Галло*.

Выделенный из больных СПИДом вирус был впервые успешно размножен в культивируемых Т-лимфоцитах.

- 2008 г. – опубликованы данные о том, что вирус происходит из Конго (район Киншаса-Браззавиль) и попал в человеческую популяцию от обезьян в начале двадцатого века.



Люк Монтанье



Роберт Галло



Инфицирование

Источник ВИЧ-инфекции – инфицированный человек.

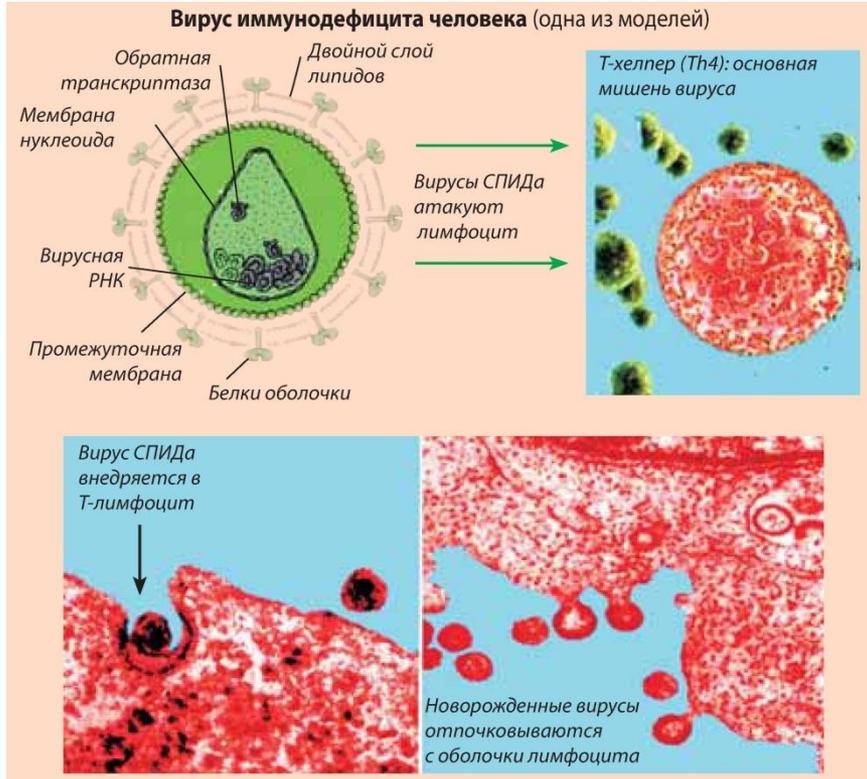
Пути передачи ВИЧ от одного человека другому:

- Половой**
- Гемотрансфузионный**
- Инструментальный**
(инъекционный)
- Перинатальный,**
(трансплацентарный)
- Молочный**
- Бытовой и профессиональный** (крайне редко, через поврежденную кожу и слизистые оболочки)



ВИЧ не может передаваться через слюну, слезы, пищу, воду или воздух!

СПИД



- **Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, англ. HIV) – РНК-содержащий вирус семейства Retroviridae, рода Lentivirus**

- считывание генетической информации с РНК на ДНК происходит при помощи фермента обратной транскриптазы, находящегося в составе вируса
- тропен к клеткам, имеющим на своей поверхности *рецепторы CD4* (Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии)
- поражая эти клетки, вирус угнетает работу иммунной системы.

- **ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека. Терминальной стадией ВИЧ-инфекции является СПИД.**

- **Синдром приобретённого иммунного дефицита (СПИД, англ. AIDS) — вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся в результате ВИЧ-инфекции и характеризующийся падением числа CD4+ лимфоцитов, множественными оппортунистическими инфекциями, неинфекционными и опухолевыми заболеваниями.**

Оппортунистические инфекции — заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, не вызывающими болезни у особей с нормальной иммунной системой. Развитие многих оппортунистических инфекций является критерием перехода ВИЧ-инфекции на стадию СПИД для взрослых и подростков.

Последствия снижения T-CD₄⁺

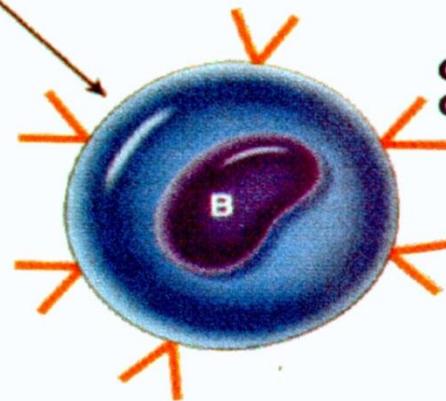
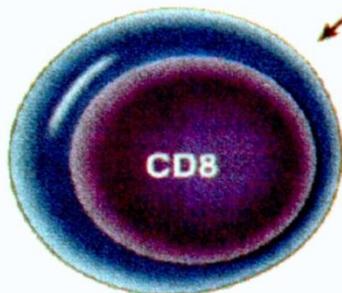
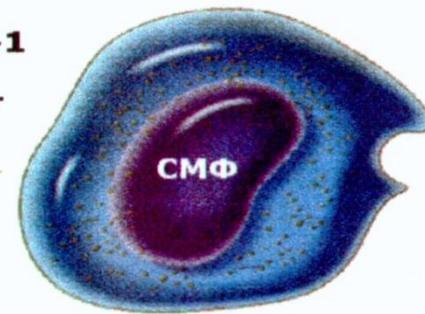
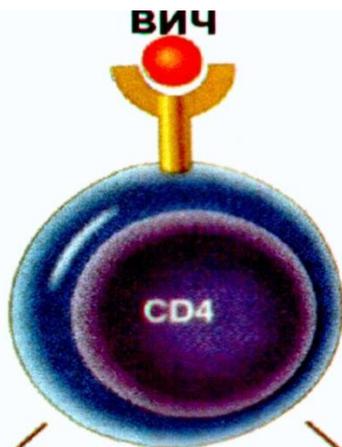
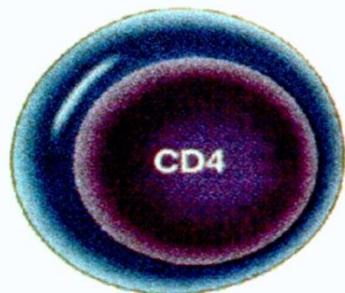
ВИЧ

СНИЖЕНИЕ:

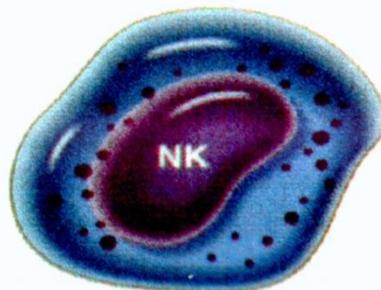
- *ПРОДУКЦИИ ЛИМФОКИНОВ
- *ИММУННОГО ОТВЕТА НА РАСТВОРИМЫЙ АГ

ОСЛАБЛЕНИЕ:

- *цитотоксичности
- *хемотаксиса
- *продукции ИЛ-1
- *прцессинга АГ
- *презентации АГ



СНИЖЕНИЕ СИНТЕЗА Ig



ПОДАВЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЦИТОЛИЗА

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЦИТОЛИЗА

Клиническое течение

(классификация В. И. Покровского)

Стадии оцениваются по определенной клинической картине и динамике ряда лабораторных показателей.

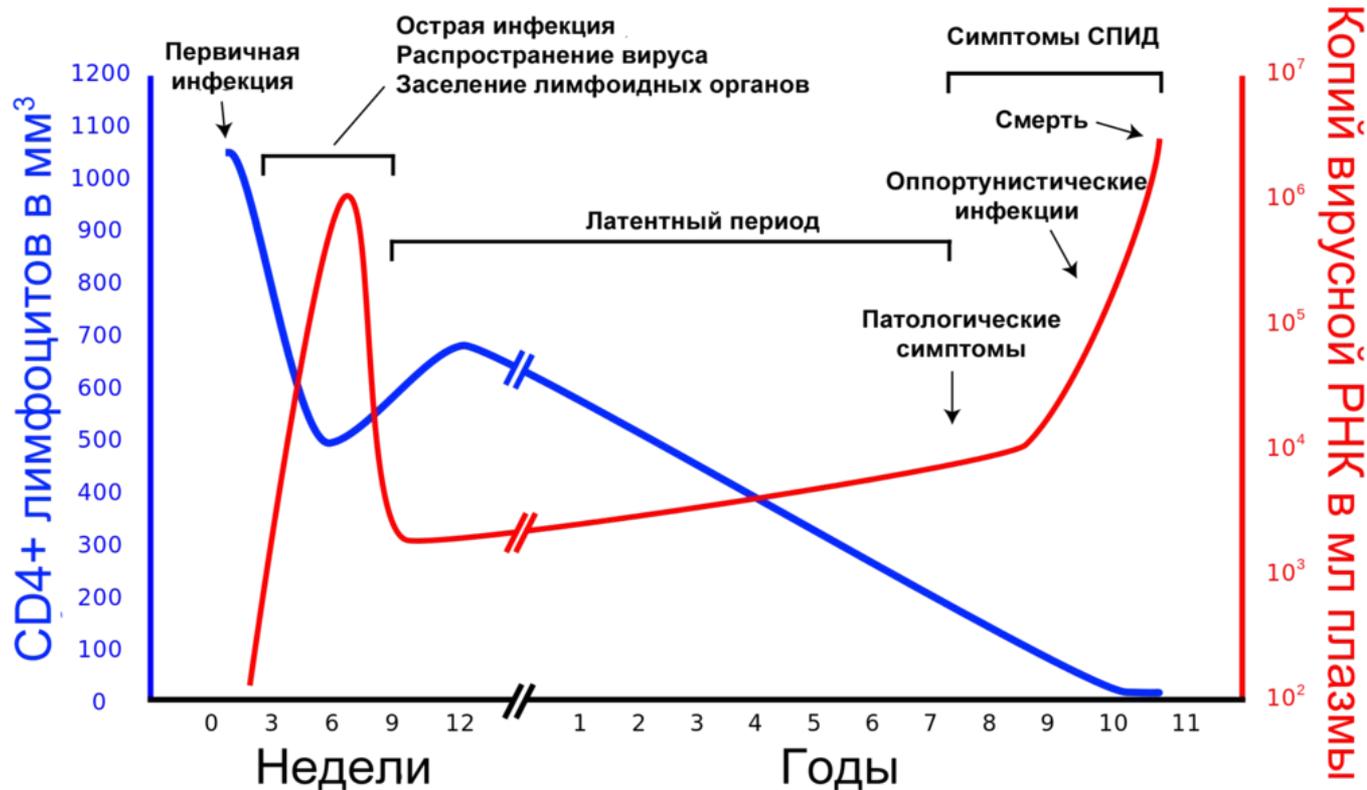
- **I стадия – инкубационный период** Предположительный диагноз ВИЧ-инфекции на основании эпидемиологических данных.
- **II стадия - стадия первичных проявлений** (2 - 15 лет). Первичная реакция организма на вирус, относительное равновесие между активностью репликации вируса и противодействием иммунной системы.
 - **IIА** – (1 нед - 3 мес) острая лихорадочная фаза, **синдром острой сероконверсии**. Реакция организма на интенсивную диссеминацию ВИЧ. На гемограмме снижение значения *индекса дифференцировки лимфоцитов* (соотношения CD4+/CD8+).
 - **IIБ** - **бессимптомная фаза**, характеризуется снижением на 25% относительного содержания CD4+-лимфоцитов и возрастанием на 20-40% абсолютного количества СВ8+-лимфоцитов по сравнению с нормой. В начале бессимптомной фазы в крови, как правило, антитела класса IgM, реже IgG к структурным белкам ВИЧ.
 - **IIВ** - **персистирующая генерализованная лимфаденопатия** (ПГЛ). Единственное клиническое проявление – увеличение не менее двух лимфоузлов в двух разных группах, исключая паховые (от 3 месяцев до нескольких лет).

Возможно чередование ПГЛ и бессимптомной фазы. В крови появляются IgG к белкам ВИЧ .

- **III стадия (вторичных заболеваний)** Развитие оппортунистических инфекций и паразитарных заболеваний на фоне нарушенного иммунитета. На гемограмме: анемия, лейкопения, повышение содержания IgG, реже повышение содержания IgA, лимфоцитоз или лимфопения. Прогрессирует уменьшение значения индекса дифференцировки Т-лимфоцитов и снижение содержания в крови CD4+-клеток (от значения меньше 500 мкл-1 до 200 мкл-1 и менее).

Клиническое течение

(классификация В. И. Покровского)



- **IV стадия – терминальная, СПИД** Развиваются кахексия, лихорадка, деменция. Содержание антител к ВИЧ в сыворотке крови снижается и может не улавливаться с помощью иммуноферментного анализа и иммуноблотинга; возрастает вирусемия. Содержание лимфоцитов в крови и индекс дифференцировки Т-лимфоцитов CD4/CD8 снижаются. Болезнь прогрессирует и заканчивается смертью. У ряда больных IV стадия характеризуется развитием острого энцефалита с быстрым летальным исходом.

«СПИД-ассоциированные» заболевания

Клинические стадии (ВОЗ, 1991)	Клинические проявления
I стадия (бессимптомная)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие симптомов 2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
II стадия (ранняя)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Потеря массы тела <10% 2. Рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей 3. Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет 4. Нетяжелые поражения кожи и слизистых оболочек
III стадия (промежуточная) В крови количество CD4 ⁺ -лимфоцитов 200–500 в 1 мм ³	<ol style="list-style-type: none"> 1. Потеря массы тела >10% 2. Необъяснимая диарея >1 мес. 3. Необъяснимая лихорадка >1 мес. 4. Кандидоз полости рта 5. Лейкоплакия ротовой полости 6. Легочный туберкулез в течение 1 года 7. Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония и др.)
IV стадия <u>собственно СПИД</u> (поздняя) В крови количество CD4 ⁺ -лимфоцитов 50–200 в 1 мм ³	<p>«СПИД-ассоциированные» заболевания (суперинфекции):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Микозы (пневмоцистоз, вызванный пневмоцистой carini (P. carini); кандидоз, криптококкоз, кокцидиоидоз); 2. Заболевания, обусловленные группой герпесвирусов (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна—Барр-вирусная инфекция, саркома Капоши); 3. Бактериальная инфекция (туберкулез, сальмонеллез, атипичные микобактериозы); 4. Паразитозы (токсоплазмоз, криптоспороидиоз). <p><u>Примерно у половины больных доминирует пневмоцистная пневмония, у четверти — саркома Капоши.</u></p>



лимфаденопатия



пневмоцистная пневмония



саркома Капоши

Стадия клинически выраженного СПИДа



Диагностика

- **ИФА**
(обнаружение антител к белкам вируса)
- **вестерн-блот**
(реакция антител на белки вируса)
- **ПЦР с обратной транскрипцией**
(обнаружение РНК вируса)
- **определение вирусной нагрузки**
(подсчёт количества копий РНК вируса в миллилитре плазмы крови, позволяет судить о стадии заболевания и эффективности лечения)



Профилактика

- Обязательная проверка донорской крови
- Обследование лиц из групп риска
- Обследование на антитела к ВИЧ беременных женщин
- Контроль деторождения у инфицированных женщин и отказ от грудного вскармливания их детей
- Пропаганда безопасного секса



Принципы лечения ВИЧ

1. **Этиотропное** - ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия)

Цели ВААРТ :

- вирусологическая
(остановка воспроизведения вируса в организме),
- иммунологическая
(восстановление количества CD4 лимфоцитов)
- клиническая
(увеличение продолжительности и качества жизни больного).



2. **Симптоматическая терапия оппортунистических инфекций**

- Определяет длительность III стадии ВИЧ-инфекции
- Уменьшение значения абсолютного содержания CD4+-лимфоцитов в крови ниже 250 мкл-1 – показание для назначения лекарственной профилактики оппортунистических инфекций, в первую очередь пневмонии, токсоплазмоза и микобактериальной инфекции
- Снижение концентрации CD4+-клеток ниже 50 мкл-1 рассматривается как признак терминальной стадии и показание для отмены дорогостоящей антиретровирусной терапии в связи с ее неэффективностью

Лечение вторичных ИДС

1. **этиотропное**: определение и устранение причины возникновения ИДС

- лечение иммунодефицита на фоне хронических инфекций начинают с санации очагов хронического воспаления
- иммунодефицит на фоне витаминно-минеральной недостаточности начинают лечить при помощи комплексов витаминов и минералов

Восстановительные способности иммунной системы велики, поэтому устранение причины иммунодефицита, как правило, приводит к восстановлению иммунной системы

2. **патогенетическое**: курс лечения иммуностимулирующими препаратами для ускорения выздоровления и стимуляции иммунитета.



Механизмы подавления иммунитета при вторичных иммунодефицитах различны, как правило, имеется сочетание нескольких механизмов. Нарушения иммунной системы выражены в меньшей степени, чем при первичных ИДС, как правило, вторичные иммунодефициты носят проходящий характер. В связи с этим лечение вторичных иммунодефицитов гораздо проще и эффективнее по сравнению с лечением первичных нарушений функции иммунной системы

Аллергия

(от греч. allos - иной, ergon - действую)

- иммунопатологическая реакция, возникающая на фоне повторного воздействия аллергена на организм с качественно измененной реактивностью, сопровождающийся повреждением собственных тканей организма и развитием гиперергического воспаления

Факторы риска развития аллергии

- ▣ Дефекты иммунологической реактивности
- ▣ Патология печени
- ▣ Нарушения эндокринной системы
- ▣ Особенности ВНС
- ▣ Характер аллергена

Виды аллергических реакций

Немедленного типа
(гуморального)

Замедленного типа
(клеточного)

- I. Анафилактические и атопические
- II. Цитотоксические
- III. Иммунокомплексная патология
- IV. Клеточно – опосредованная аллергия
- V. Рецепторно – опосредованная аллергия

Стадии развития аллергических реакций

1. Иммунологическая

а) сенсibilизация

б) образование иммунных комплексов при повторном контакте с АлГ

2. Патохимическая

продукция медиаторов аллергии

3. Патофизиологическая

развитие биологических эффектов медиаторов аллергии и клинически проявлений

Основные закономерности развития аллергии немедленного типа

- Возникает только при повторном контакте с АлГ
- АлГ – как правило сильные, растворимые (парентеральное введение)
- Эффекторы аллергии – гуморальные АТ

Виды аллергических АТ:

АТ – агрессоры:

- гомоцитотропные (реагины -Ig E, Ig G₄)
- компонент связывающие, агглютинирующие (Ig G₁, Ig G₂, Ig G₃, Ig M)

АТ- блокаторы

(защитные) высокое сродство к АГ, препятствуют взаимодействию с АТ агрессорами

АТ – свидетели

гемагглютинирующие, нарастание титра параллельно с развитием аллергии

Основные закономерности развития аллергии немедленного типа

- ▣ Развитие аллергии от нескольких секунд до 5-6 часов**
- ▣ Медиаторы аллергии – все медиаторы классического воспаления**
- ▣ Пассивная сенсibilизация**
- ▣ Эффективна как специфическая гипосенсибилизация, так и неспецифическая**

Анафилактические реакции

**Генерализованные
(анафилактический шок)**

**Местные
(атопические)**

**сенная лихорадка
поллиноз
крапивница
отек Квинке,
бронхиальная астма
конъюнктивит
ринит**



Особенности анафилактических АлГ



□ лекарственные

□ пыльцевые

□ бытовые

□ промышленные

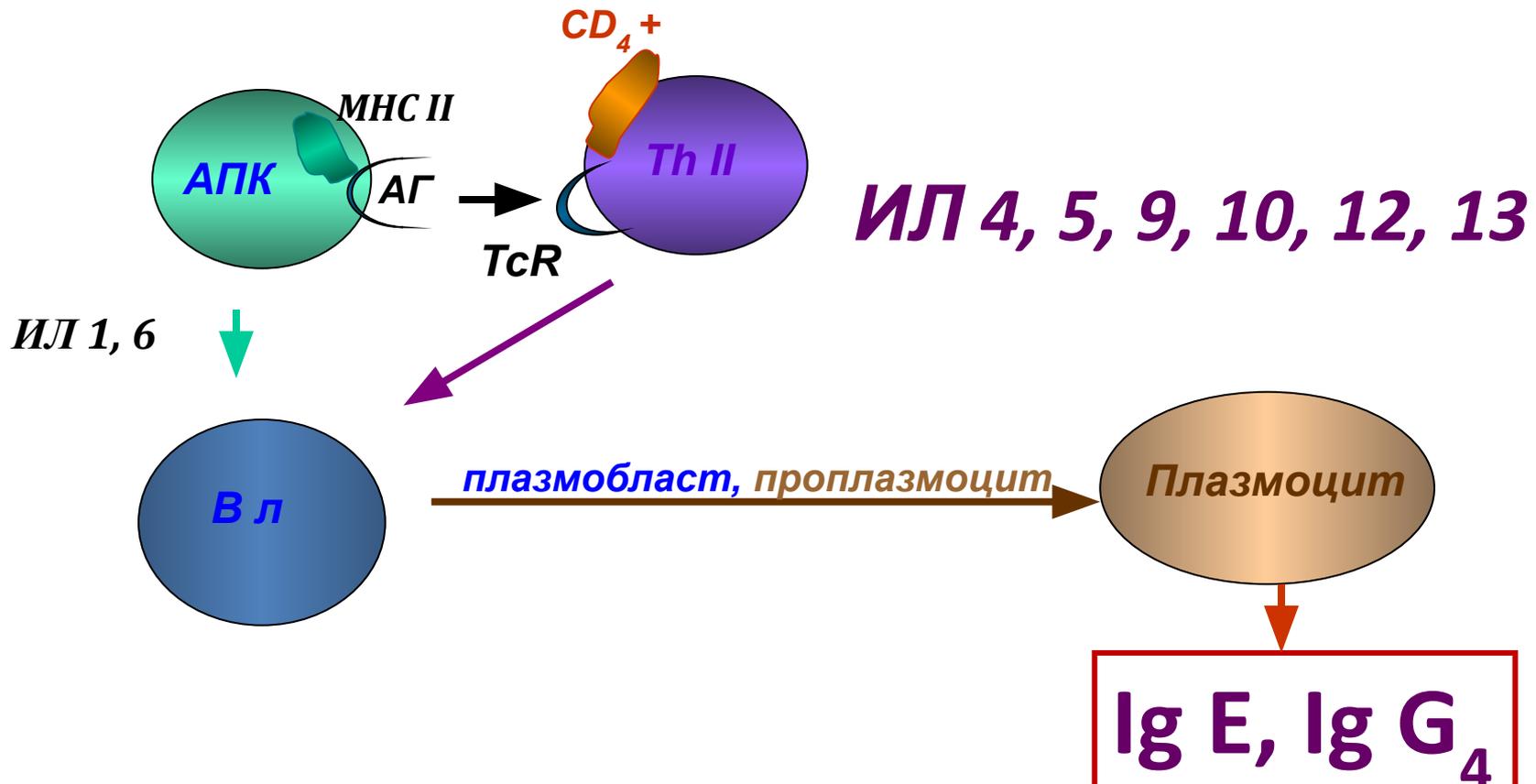
□ эпидермальные

□ инсектные



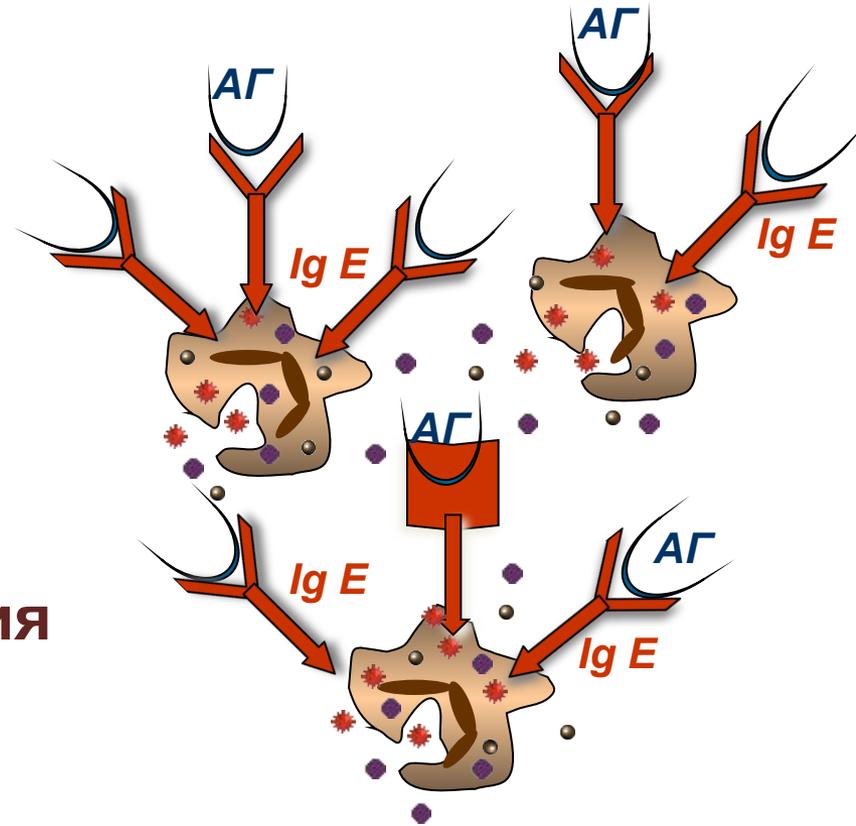
Основные этапы развития анафилаксии

I. Иммунологическая стадия а) сенсibilизация



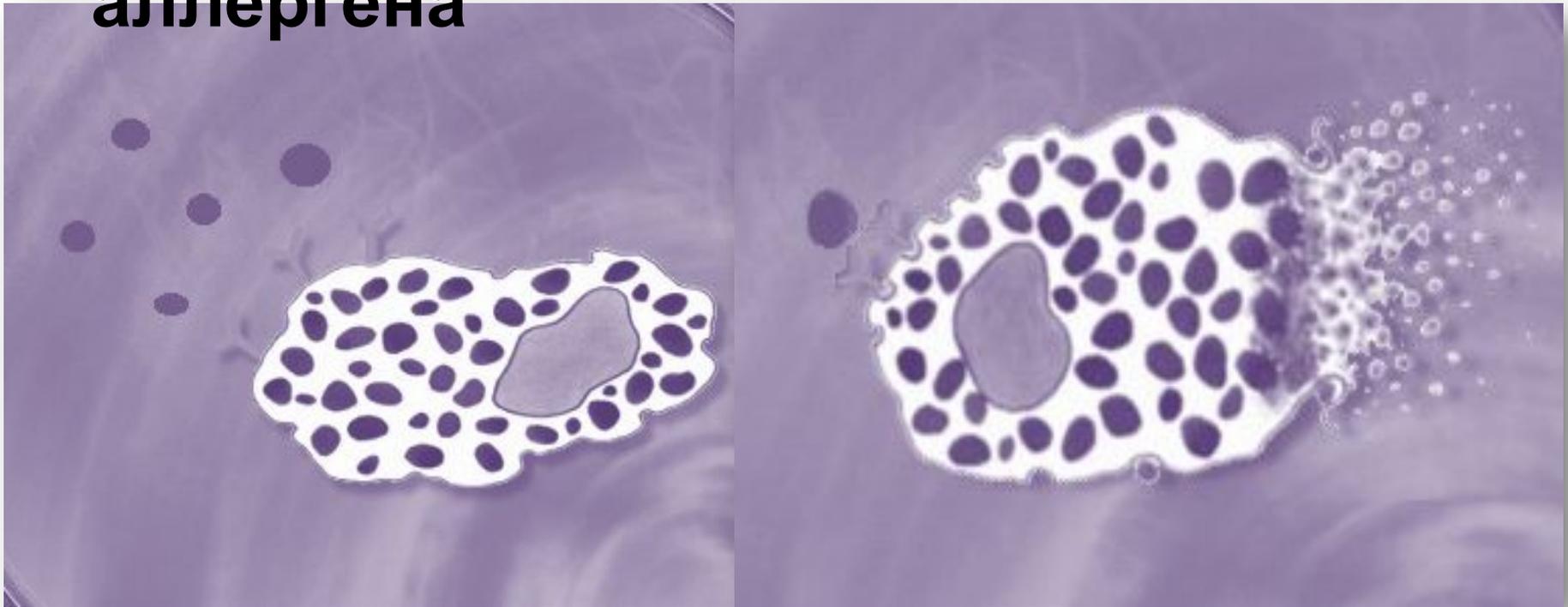
Основные этапы развития анафилаксии

- I. Иммунологическая стадия
б) образование иммунных комплексов
- II. Патохимическая стадия
оседание иммунных комплексов
- III. Патофизиологическая стадия
биологические эффекты медиаторов анафилаксии



Основные этапы развития анафилаксии

Дегрануляция тучных клеток
в ответ на повторное действие
аллергена



Медиаторы анафилаксии

1. Гистамин

2. Серотонин, гепарин

3. Фактор хемотаксиса

нейтрофилов, эозинофилов

4. Фактор активации тромбоцитов

5. Простагландины, лейкотритриены

**6. Кинины, катионные белки,
лизосомальные ферменты**

cellules
immunitaires

molécules HLA

réponse
spécifique

balance Th1-Th2

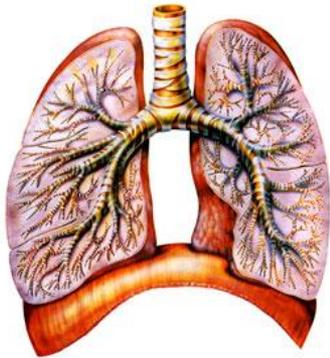
hypersensibilité
immédiate

Клинические проявления



Механизмы развития анафилактического шока

Биологические эффекты гистамина



бронхоспазм
гиперсекреция
диссекреция

ГИПОКСИЯ

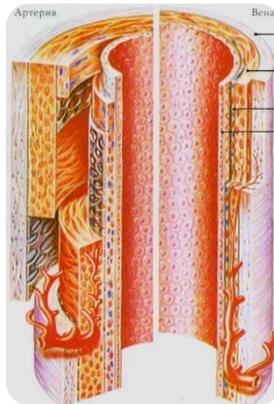
↓ ОЦ

К

экстравазация

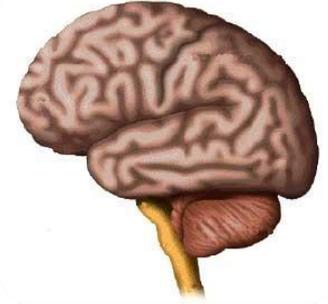
жидкости

↑ проницаемости стенки
сосуда



↓ базального
↓ тонуса

АД



возбуждение ➤ судороги

торможение ➤ потеря сознания

Ключевые звенья неотложной терапии анафилактического шока

Препарат

Точки приложения

АДРЕНАЛИН

Вазоконстрикция (α -адренорецепторы сосудов)

Инотропное действие (β_1 -адренорецепторы миокарда)

Бронходилатация (β_2 -адренорецепторы бронхов)

Торможение дегрануляции (активация 3,5-цАМФ в тучных клетках и базофилах)

Торможение дегрануляции

**ГЛЮКО
КОРТИКОИДЫ**

Мембраностабилизация

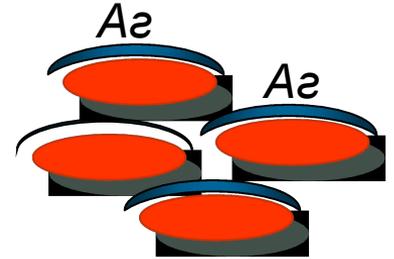
Повышение АД

Бронходилатация

Особенности цитолитических реакций

Возникают

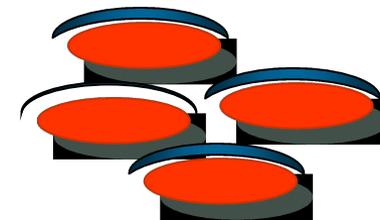
при гемотрансфузионном шоке,
резус – конфликте матери и плода,
аутоиммунных анемиях, лейкопениях,
тромбоцитопениях



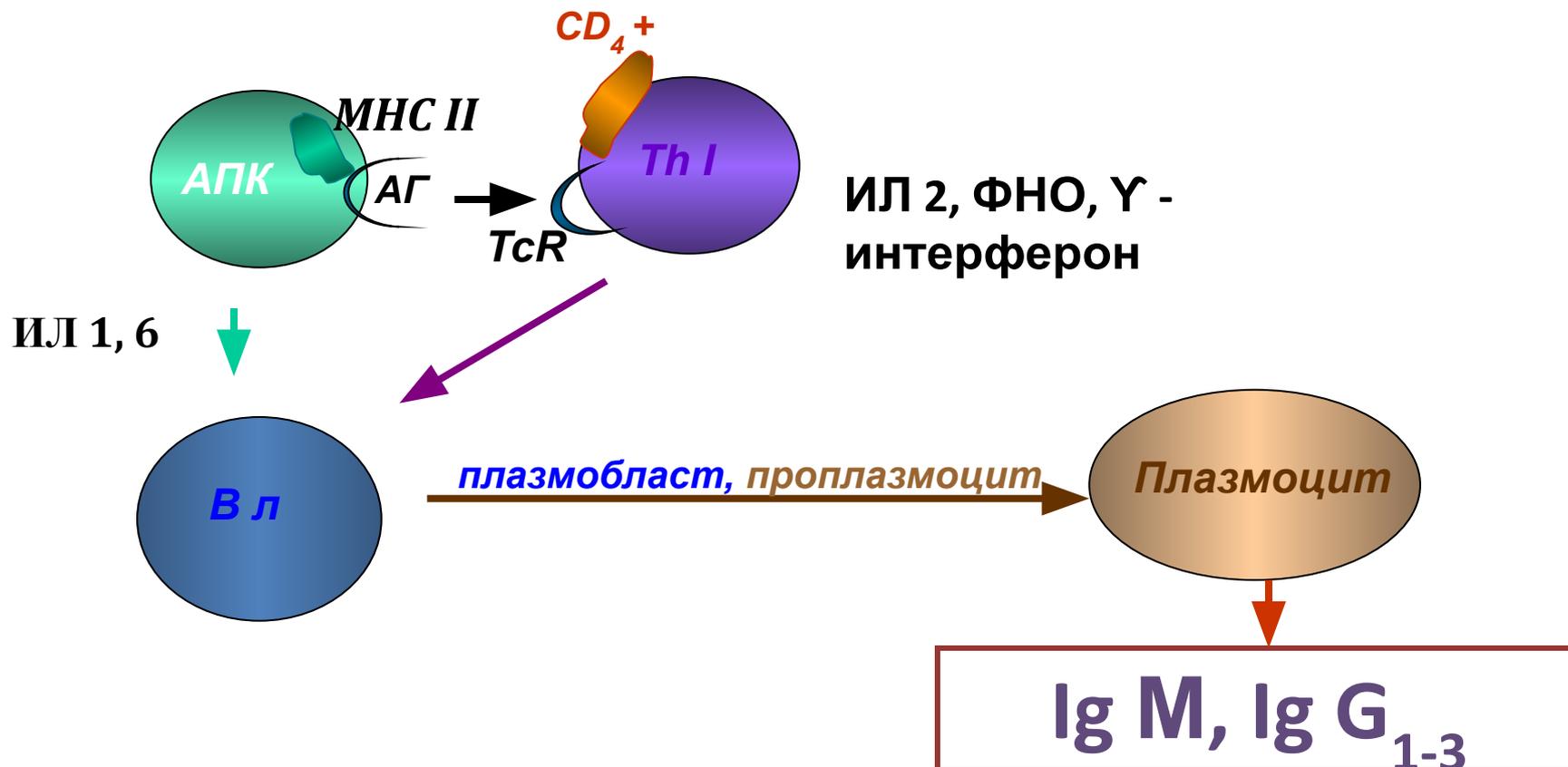
АГ – структурный компонент клеточной стенки

АТ – агрессоры $Ig G_{1-3}$, $Ig M$

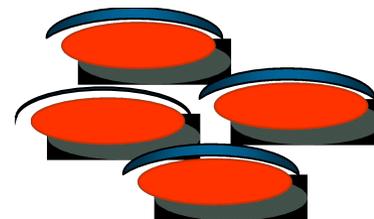
Основные этапы развития цитолитических реакций



I. Иммунологическая стадия а) сенсбилизация



Основные этапы развития цитолитических реакций



I. Иммунологическая стадия

б) накопление комплементсвязывающих АТ и образование иммунных комплексов

II. Патохимическая стадия

активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути

Основные медиаторы цитотоксических реакций

**1. Активированная система
комплемента**

2. Лизосомальные ферменты

**3. Кислородосодержащие свободные
радикалы**

cellules
immunitaires

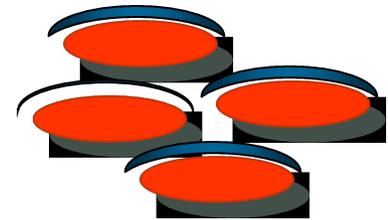
molécules HLA

réponse
spécifique

balance Th1-Th2

hypersensibilité
immédiate

Основные этапы развития цитолитических реакций

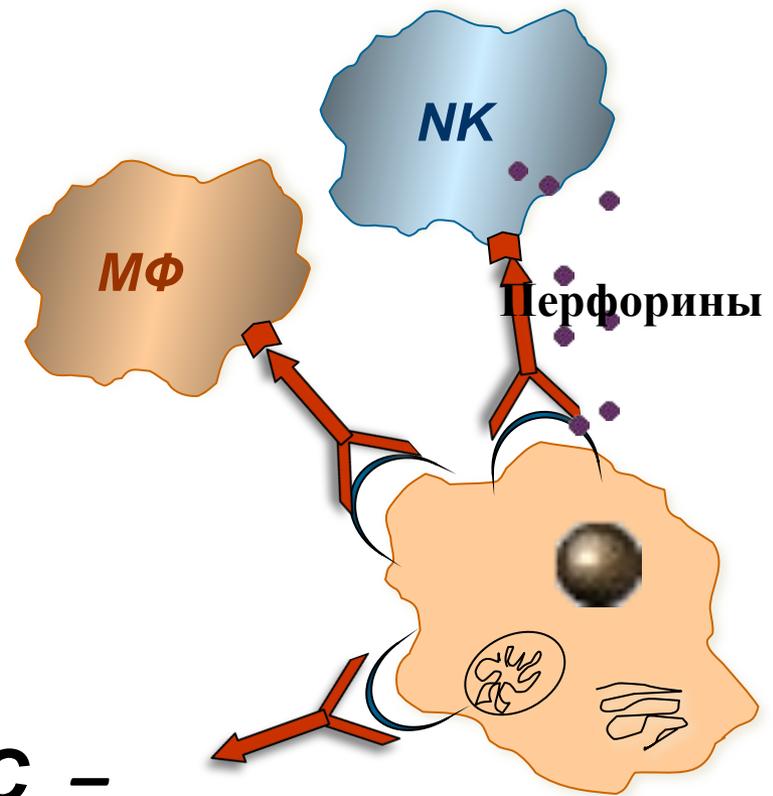


III. Патолофизиологическая стадия

а) комплемент-зависимый цитолиз

б) АТ – зависимый цитолиз

в) АТ – зависимый фагоцитоз



С₅ –
С₉

Иммунокомплексная патология

Генерализованная
форма (сывороточная
болезнь)

Местная форма
(феномен
Артюса)

Особенности иммунокомплексной патологии

Возникают при аутоиммунных заболеваниях,
дополняют реакции отторжения трансплантата

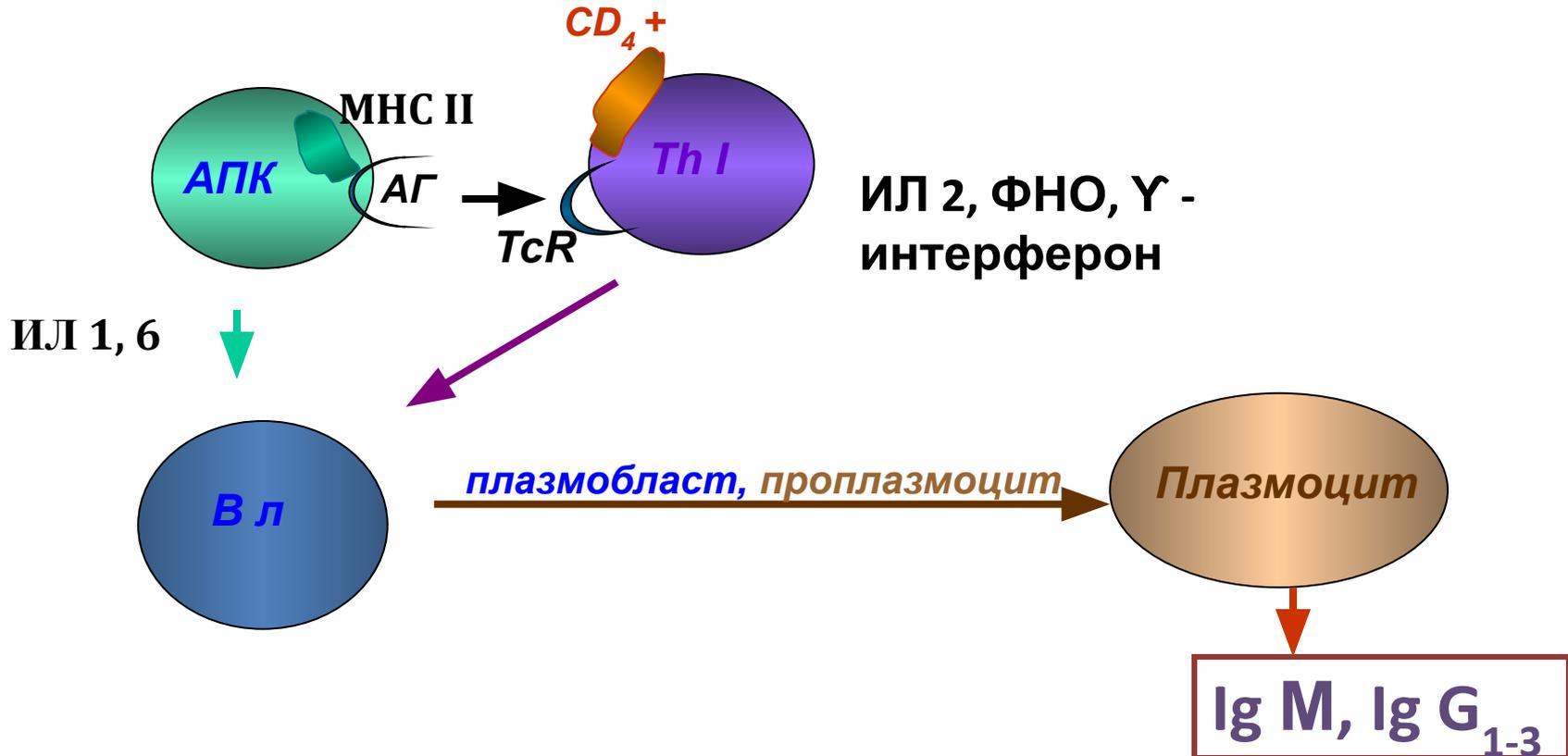
АГ – лекарственные препараты, антитоксические
сыворотки, аллогенные г – глобулины, бактерии и
вирусы и др.

АТ – агрессоры (комплементсвязывающие,
преципитирующие) – Ig G1-3 , Ig M

Основные этапы развития иммунокомплексной патологии

I. Иммунологическая стадия

а) сенсбилизация



Основные этапы развития иммунокомплексной патологии

I. Иммунологическая стадия

б) повторный контакт с Алг и образование ИК с высокой ММ

II. Патохимическая стадия

оседание ИК на поверхности и повреждение эндотелия сосудов



Основные медиаторы аллергических реакций III типа

- 1. Активированная система
комплемента**
- 2. Лизосомальные ферменты**
- 3. Цитотоксические факторы фагоцитов**
- 4. Кинины**

cellules
immunitaires

molécules HLA

réponse
spécifique

balance Th1-Th2

hypersensibilité
immédiate

Основные этапы развития иммунокомплексной патологии

III. Патофизиологическая стадия

сывороточная болезнь, васкулит, мембранозный гломерулонефрит, альвеолит, феномен Артюса -Сахарова



- ✓ ↑ Проницаемости сосудистой стенки
- ✓ Разрыхление базальной мембраны
- ✓ Выделение медиаторов

Аллергия замедленного типа

- **Инфекционная аллергия**
(инфекционная бронхиальная астма, туберкулиновая проба)
- **Аутоиммунные заболевания**
(СКВ, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона и т.д.)
- **Контактные дерматиты**

Основные закономерности развития аллергии замедленного типа

- АлГ – как правило слабые, плохо растворимые (бактериальные клетки, простейшие, вирусы, грибы, опухолевые клетки, собственные клетки с измененной АГ структурой)
- Развивается при двух и более контактах с АлГ
- Клинические проявления возникают через 24-72 часа после повторного контакта с АлГ
- Эффекторы аллергии – сенсibilизированные Т-лимфоциты
- Медиаторы аллергии – лимфокины, а также лейкотриены, простагландины, лизосомальные ферменты, кейлоны и т.д.

Виды лимфокинов

- Факторы влияющие на лимфоциты (фактор переноса Лоуренса, митогенный фактор, фактор, стимулирующий Т- и В- лимфоциты)
- Факторы, влияющие на макрофаги (миграцию активирующий фактор, миграцию ингибирующий фактор, фактор, усиливающий пролиферацию макрофагов)
- Цитотоксические факторы (лимфотоксин)
- Хемотаксические факторы (для макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов)
- Антивирусные и антимикробные факторы (γ-интерферон)

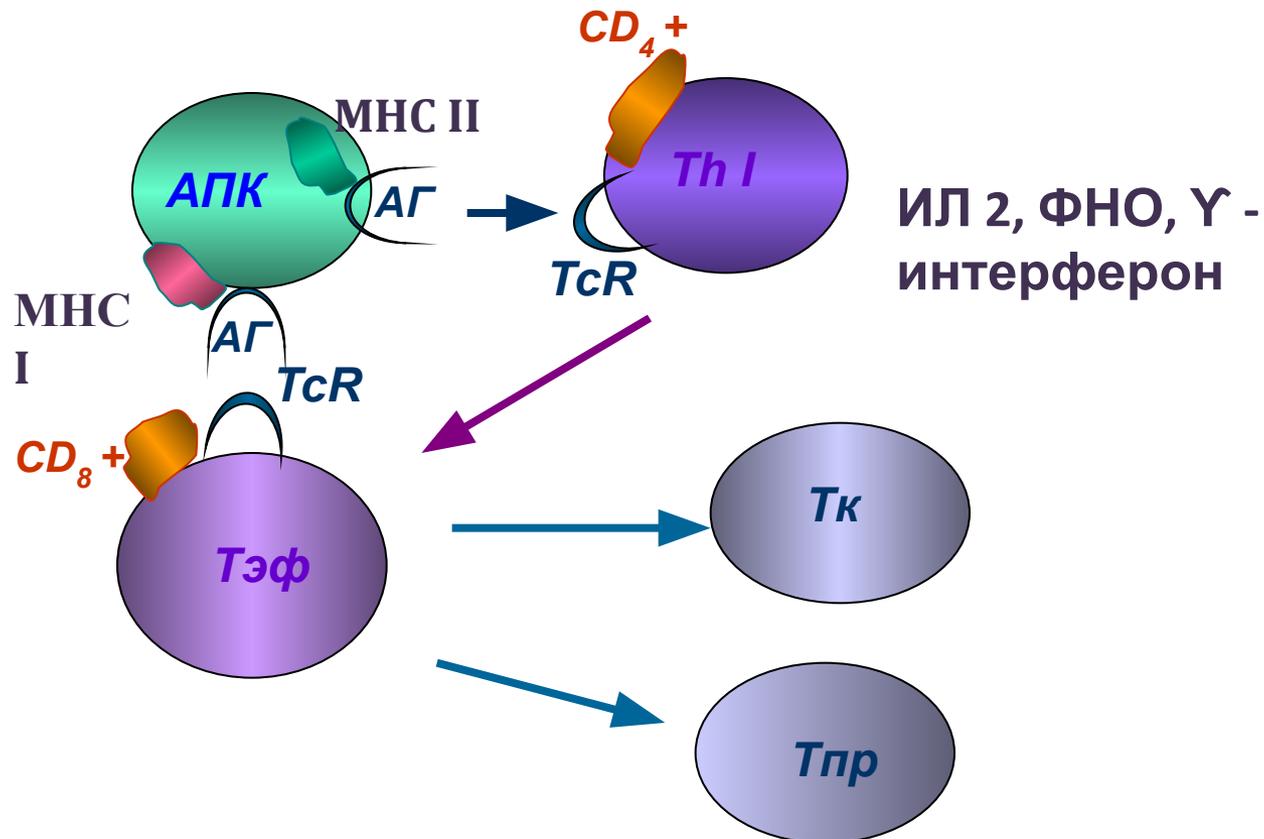
Основные закономерности развития аллергии замедленного типа

- ▣ Пассивная сенсibilизация возможна путем введения в организм сенсibilизированных лимфоцитов или лимфокинов, влияющих на другие лимфоциты (фактор переноса Лоуренса)
- ▣ Эффективна только неспецифическая (снижение иммунологической реактивности организма в целом)

Основные этапы развития аллергии замедленного типа

I. Иммунологическая стадия

а) сенсibilизация



Основные этапы развития аллергии замедленного типа

- I. **Иммунологическая стадия**
б) повторный контакт с АлГ и образование ИК
- II. **Патохимическая стадия**
продукция лимфокинов
- III. **Патофизиологическая стадия**
цитолиз под влияние цитокинов и
сенсibilизированных Т-киллеров

Отличия аллергии немедленного и замедленного

ТИ Признаки

АНТ

АЗТ

Время развития

от нескольких секунд до 5-6 часов

от 5-6 часов до 72 часов

Антигены

растворимые сильные (чаще белки)

корпускулярные слабые (чаще клетки)

Медиаторы

медиаторы классического воспаления

лимфокины

Пассивная сенсibilизация

путем введения АТ

трансплантация лимфоидной ткани, лимфоцитов, введение фактора переноса Лоуренса

Гипосенсibilизация

специфическая неспецифическая

неспецифическая

Гипосенсибилизация

АНТ

ИЯ

АЗТ

Специфическая:

разобщение контакта с Алг

введение субпороговых доз

Алг

введение АТ к собственным Ig

Неспецифическая:

Мембраностабилизаторы

Антимедиаторные препараты

(блокаторы H_1 -гистаминовых R_c ,

ингибиторы биосинтеза

лейкотриенов, калликреин-

кининовой системы, протеинкиназ,

антагонисты серотонина

Подавление афферентного звена
(АПК-клеток)

Подавление центральной фазы
(клеточной кооперации)

Подавление эфферентного звена