

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Неспецифический иммунный ответ

- **Механическая защита** (целостность эпителиального барьера, движение слизи , перистальтика кишечника)
- **Гуморальные механизмы** (лизоцим , защитные белки крови и других сред- С-реактивный белок, интерфероны, компоненты комплемента)
- **Клеточные механизмы** (ПЯЛ, макрофаги, естественные киллеры-НК-клетки)

Специфический иммунный ответ

- **Гуморальная реакция** (синтез плазмацитами антител-иммуноглобулинов классов G, M, A, D, E
- **Клеточные реакции** реализуются с помощью Т-лимфоцитов (цитотоксические Т-клетки CD8+, CD4, антигенспецифические клетки памяти, антигенпрезентирующие клетки

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ:

- 1. Синдромы иммунного дефицита**
- 2. Амилоидоз**
- 3. Аутоиммунные болезни**
- 4. Реакции гиперчувствительности**

Первичные иммунодефициты
Агаммаглобулинемия Брутона (связана с X-хромосомой, развивается у мальчиков, отсутствуют В-лимфоциты, плазматциты, в фолликулах нет центров размножения).

Изолированный дефицит IgA - низкий уровень сывороточного и секреторного IgA - результат дефекта конечной дифференцировки плазматических клеток, секретирующих IgA. У некоторых больных этот дефект связан с нарушением функции Т-супрессоров. У большинства больных протекает асимптоматически, у отдельных больных имеется предрасположенность к возникновению легочных и кишечных инфекций

Первичные иммунодефициты

Синдром Вискотта–Олдрича — сцепленный с X-хромосомой иммунодефицит у мальчиков, характеризующийся Т-клеточным дефектом — нарушениями цитоскелета Т-лимфоцитов — и сочетанными аномалиями В-клеточной функции — выраженными нарушениями в составе сывороточных иммуноглобулинов. Характеризуется экземой, тромбоцитопенией и иммунодефицитом

Синдром Ди Джорджи - гипоплазия тимуса. Сочетается с нарушением развития дуги аорты и лицевого черепа, отсутствием паращитовидных желез. Тяжелая гипокальциемия, приводит к смерти в раннем возрасте.

Первичные иммунодефициты

- Синдром Чедиака-Хигаси - из-за мутации в гене, кодирующем белок, обеспечивающий транспорт секреторных везикул, появляются гигантские гранулы (видоизмененные лизосомы, меланосомы и плотные телеца тромбоцитов) в нейтрофилах, CD8+ Т- и NK-клетках, меланоцитах и тромбоцитах. Нарушается хемотаксис и уничтожение бактерий внутри фагоцитов, дисфункция трубочек из-за отсутствия дегрануляции, нарушает

Первичные иммунодефициты

- активность клеток-киллеров и снижает антителозависимую клеточную цитотоксичность.
- **Клинически болезнь** проявляется в следующих симптомах: рекуррентные инфекции пиогенными бактериями, частичный альбинизм глаз и кожи, склонность к кровотечениям, патологические проявления со стороны нервной системы (в нейронах также могут сливаться везикулы)

Вторичные иммунодефициты

1. **Иммунодефицит при хроническом дистрессе.** Длительный стресс (хронический дистресс-синдром) сопровождается увеличением содержания в организме глюкокортикоидных гормонов, которые в высоких концентрациях оказывают иммунодепрессивный эффект.

2 **Нозогенные иммунодефициты.** (от греч. *nosos* — болезнь) называются иммунодефициты, развитие которых связано с каким-либо тяжёлым заболеванием. Чаще всего формируется при вирусных инфекциях (например, при ВИЧ-инфекции или кори), а также при злокачественных новообразованиях.

Вторичные иммунодефициты

3. Ятрогённые иммунодефициты.
(обусловленные лечением) возникают при назначении цитостатиков и длительном применении препаратов глюкокортикоидных гормонов (*лекарственный иммунодефицит*), лучевой терапией (*радиогенный иммунодефицит*), у больных, перенёсших операции с массивной хирургической травмой тканей в условиях общего наркоза.

Вторичные иммунодефициты

4. **Возрастной иммунодефицит.** Связан со старением организма.

5. **Алиментарные иммунодефициты.** (недостаточность белка, витаминов и микроэлементов в пище особенно цинка и кобальта).

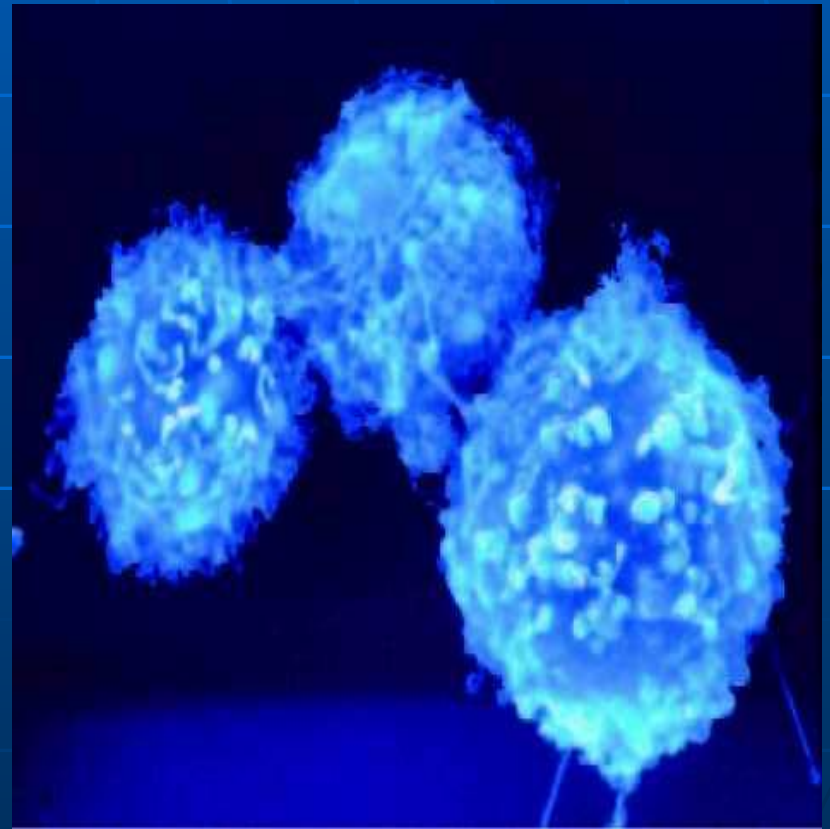
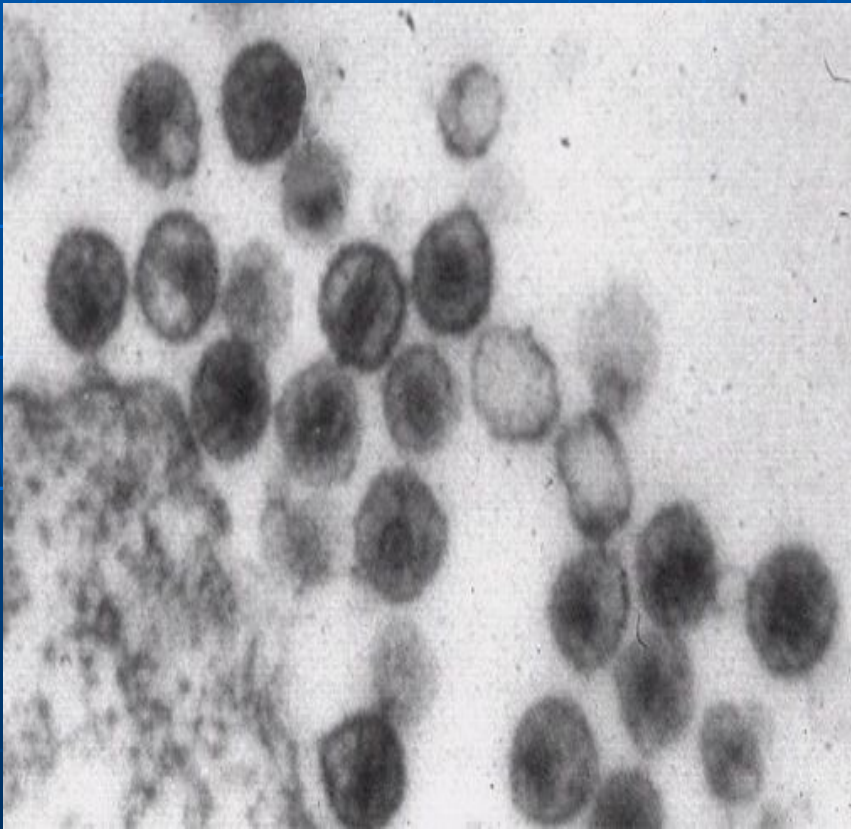
6. **Физиологический гравидарный иммунодефицит.** При беременности под влиянием хорионического гонадотропина возникает физиологическое иммунодефицитное состояние. Иммунодефицит при беременности необходим для нормального вынашивания плода, поскольку плодное яйцо является чужеродным для материнского организма.

Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)

- **Этиология.** Возбудитель СПИДа — вирус иммунодефицита человека — ретровирус семейства лентивирусов. Различают две генетически разные формы вируса: вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (HIV-1 и HIV-2, или ВИЧ-1 и ВИЧ-2). ВИЧ-1 наиболее распространённый тип, встречается в США, Европе, Центральной Африке, а ВИЧ-2 — главным образом в Западной Африке.

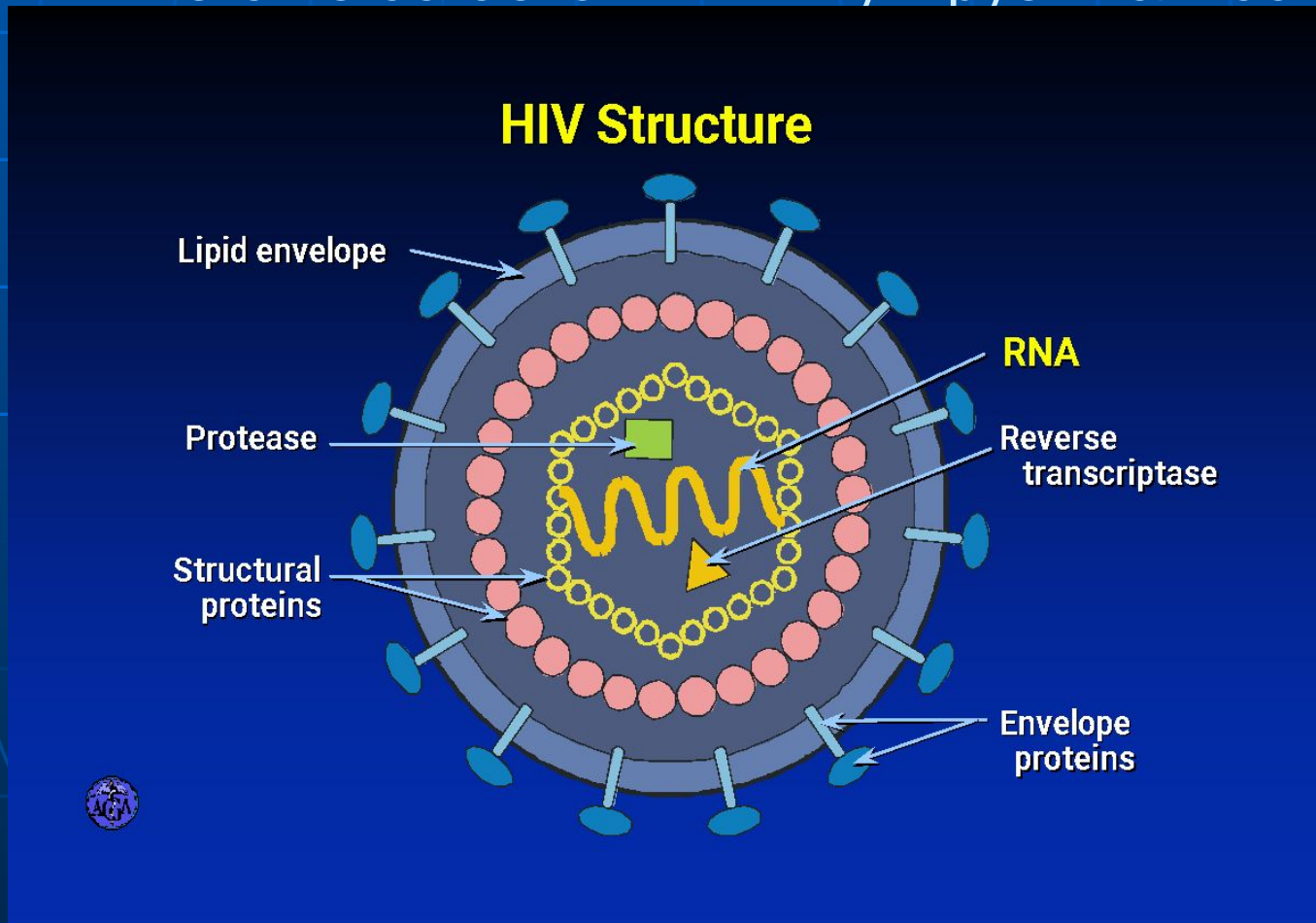
ВИЧ в электронном микроскопе

Сферические частицы , по размерам в 60 раз
меньше эритроцита.



Антигены ВИЧ

постоянно изменяет геном, каждый последующий вирус отличается от предыдущего на один шаг цепочки РНК – нуклеотид. ВИЧ-геном имеет длину в 104 нуклеотида, а количество ошибок при воспроизведении таково, что примерно через 5 лет от исходных комбинаций ничего не остаётся: ВИЧ мутирует полностью



- **Источник инфекции** – человек в любой стадии инфекционного процесса. Вирус выделяют из крови, спермы, влагалищного секрета, слюны и других выделений.
- **Пути и способы инфицирования** – половой, парентеральный, трансплацентарный, с молоком ВИЧ-инфицированной матери

ПАТОГЕНЕЗ

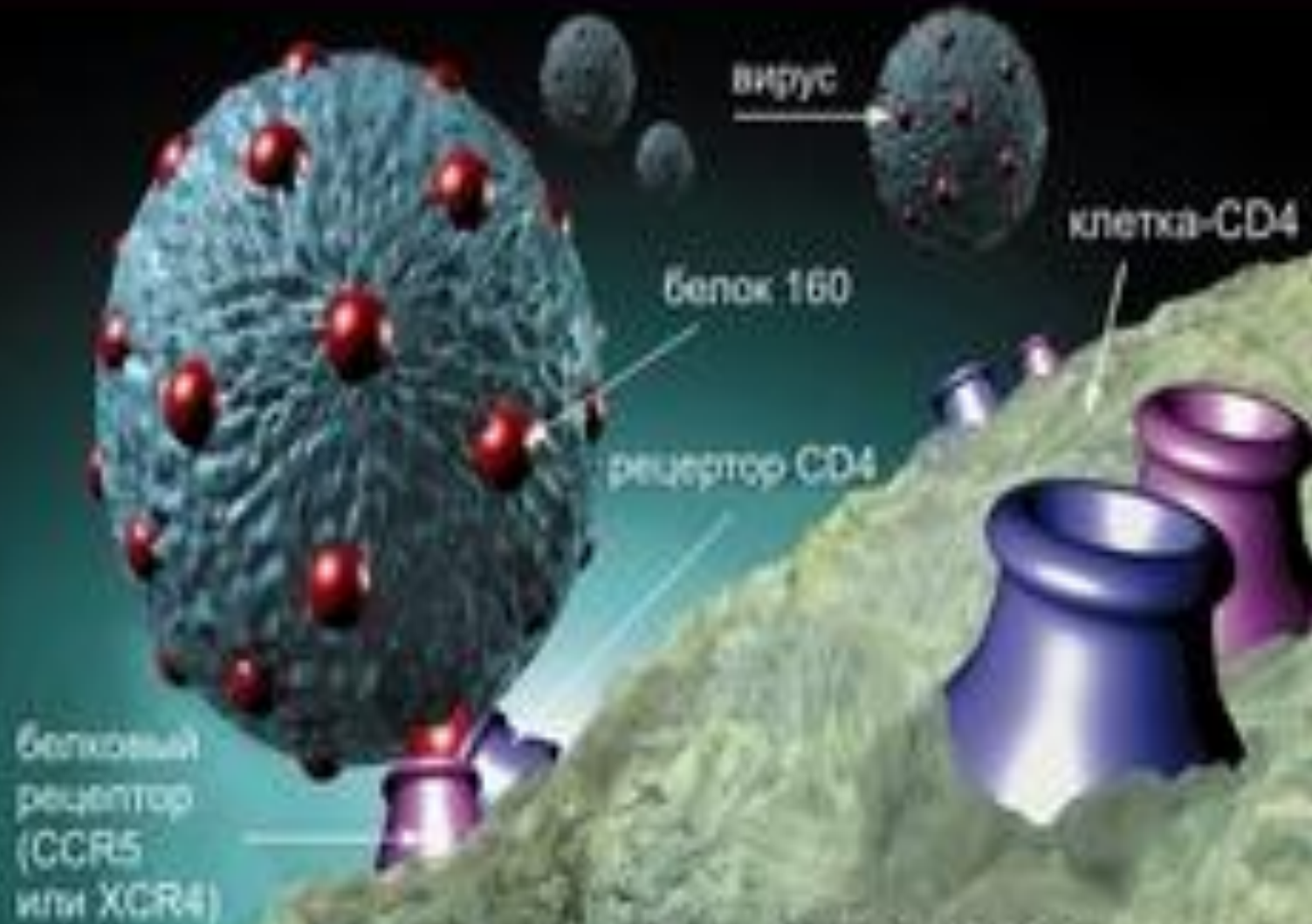
- Тропизм вируса определяется наличием на клетке-мишени **рецептора** для данного вируса, а также возможностью встраивания генома вируса в геном клетки.

Клетки-мишени для ВИЧ

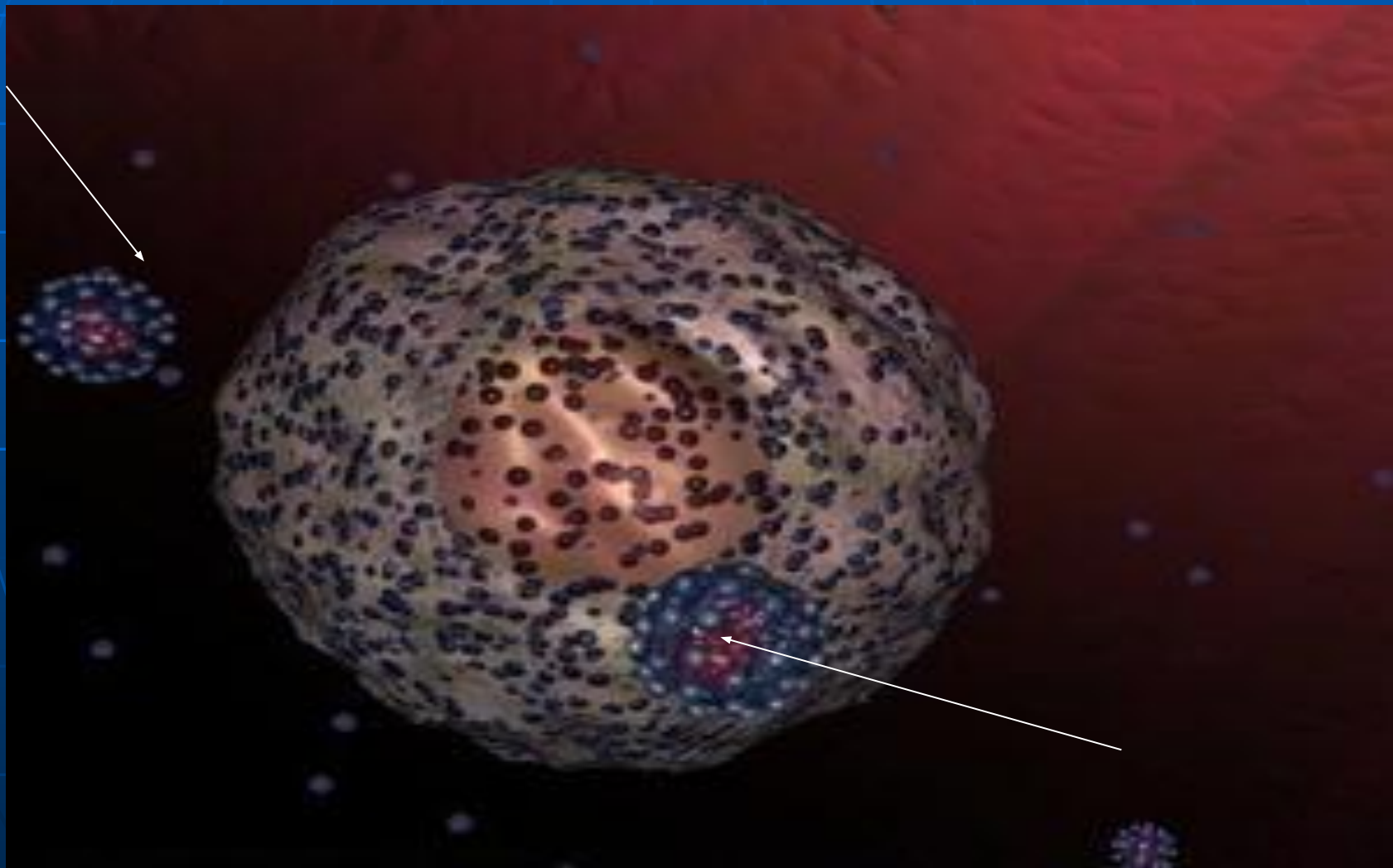
Рецептором для ВИЧ является антиген CD4, расположенный на некоторых клетках иммунной системы (Т-хелперы, макрофаги, дендритные клетки, В-клетки).

Наибольшая концентрация антигена на Т-хелперах, поэтому основными клетками, поражаемыми ВИЧ, являются Т-хелперы (CD4-лимфоциты).

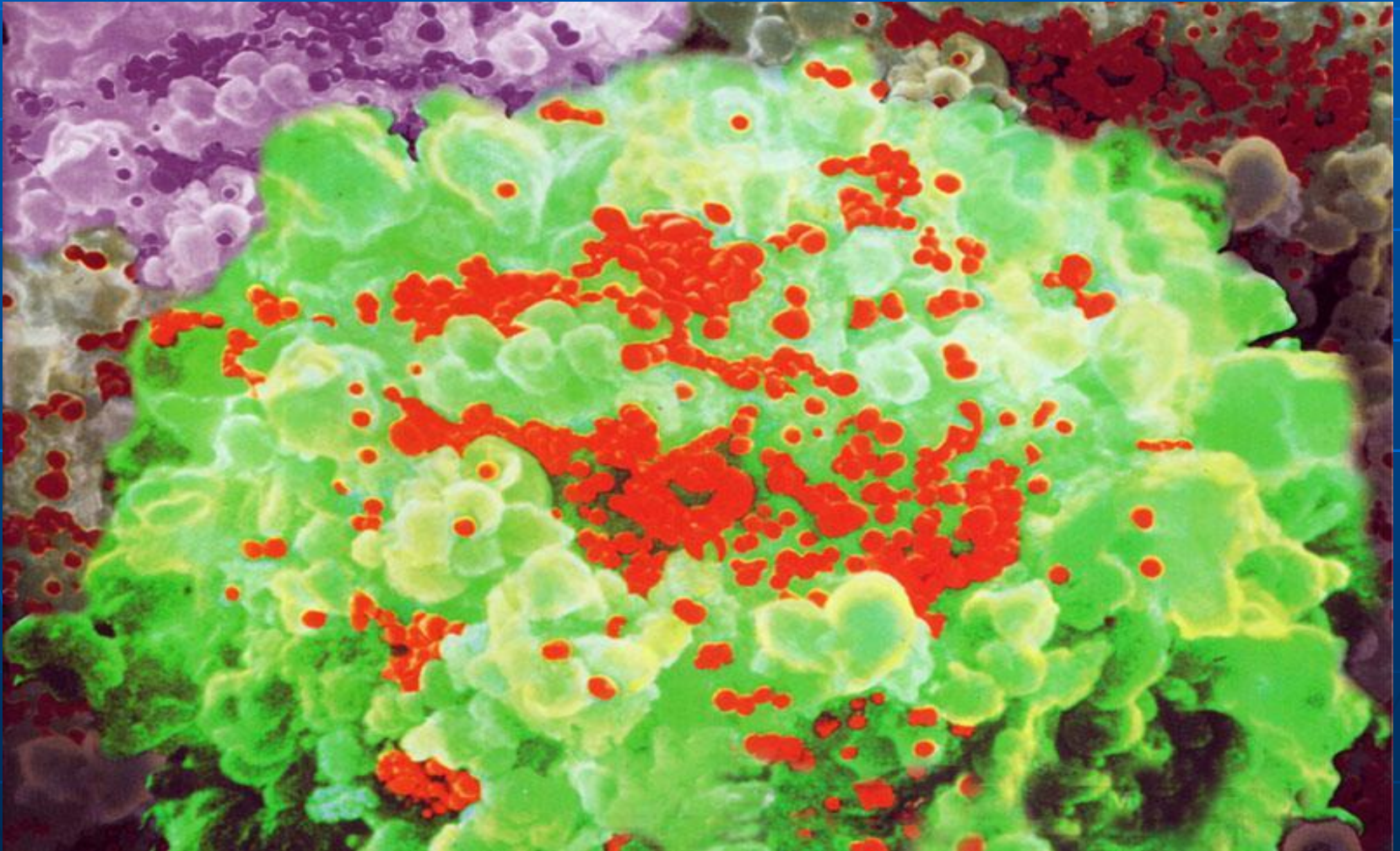
1-этап: ПРИКРЕПЛЕНИЕ



CD4-клетку покидают вновь образовавшиеся ВИЧ

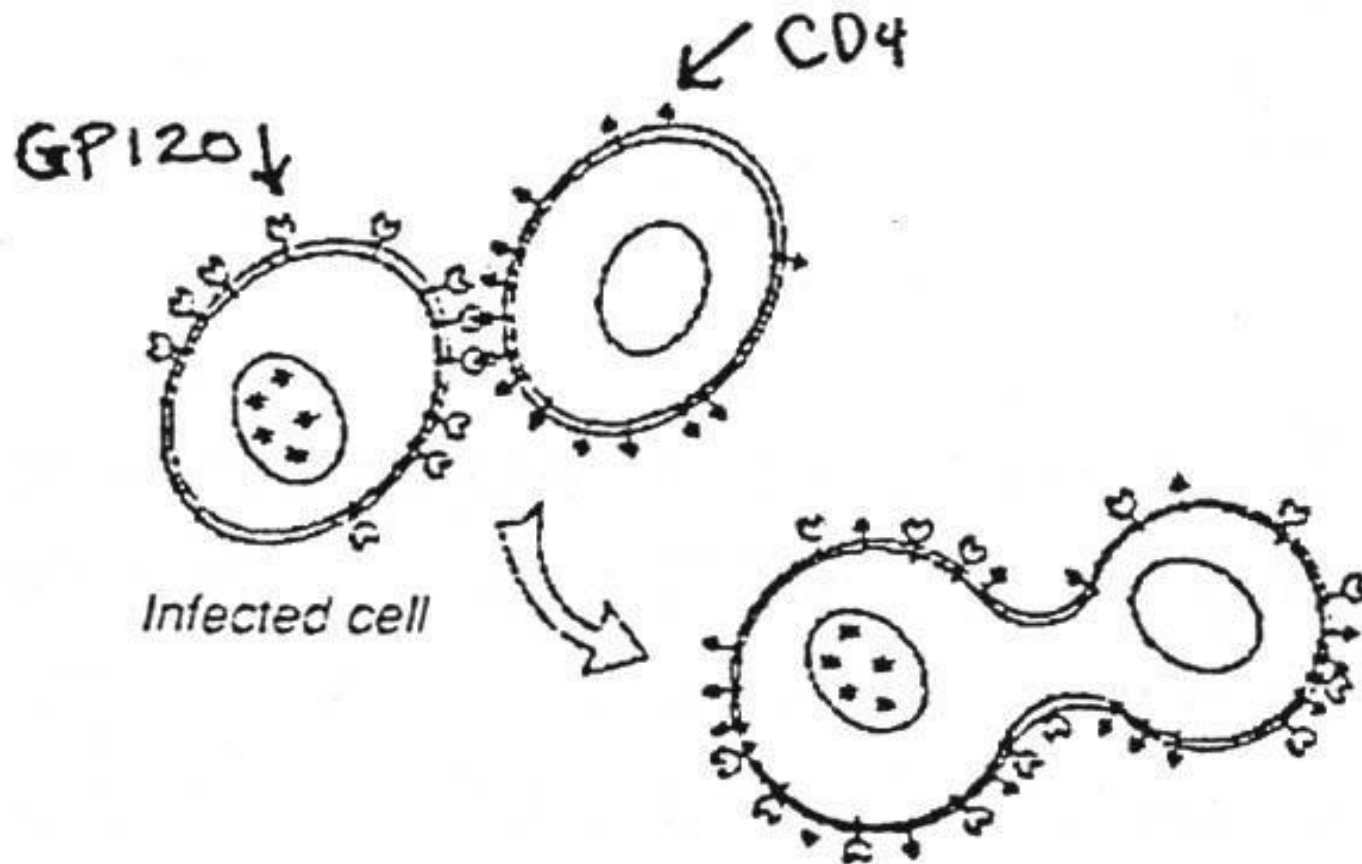


***T-лимфоцит продуцирует новые вирионы.
В организме больного ежедневно образуется
до 10 млрд. новых ВИЧ***



**Репликация вируса
начинается с момента
заражения и
продолжается до конца
жизни больного.**

Формирование синцития путем слияния ВИЧ инфицированных и неинфицированных CD4 клеток



Фазы течения ВИЧ инфекции:

Острая фаза Развивается первоначальный ответ иммунокомпетентного индивидуума на вирус. Эта фаза характеризуется высоким уровнем образования вируса, виремией и распространённым обсеменением лимфоидной ткани, но инфекция ещё контролируется с помощью antiviralного иммунного ответа.

Клинически: гриппоподобная картина, слабость, головная боль, боль в горле, лимфаденопатия. Все спонтанно исчезает через несколько недель

Фазы течения ВИЧ инфекции:

- Хроническая фаза — период относительного сдерживания вируса, когда иммунная система интактна, но наблюдается слабая репликация вируса, преимущественно в лимфоидной ткани. Эта фаза может продолжаться несколько лет.

Клинически: диффузная лимфаденопатия, головная боль.

В лимфоузлах увеличение фолликулов за счет герминативных центров (неспецифическая активизация В-клеток)

Фазы течения ВИЧ инфекции:

- **Финальная фаза** характеризуется нарушением защитных механизмов хозяина и безудержной репликацией вируса. Снижается содержание CD4⁺ Т-клеток. После неустойчивого периода появляются оппортунистические инфекции, опухоли, поражается нервная система.

Лимфоузлы не пальпируются

Вич-энцефаломиелит-демиелинизация

Саркома Капоши, оппортунистические инфекции (пневмоцисты, токсоплазмы..)

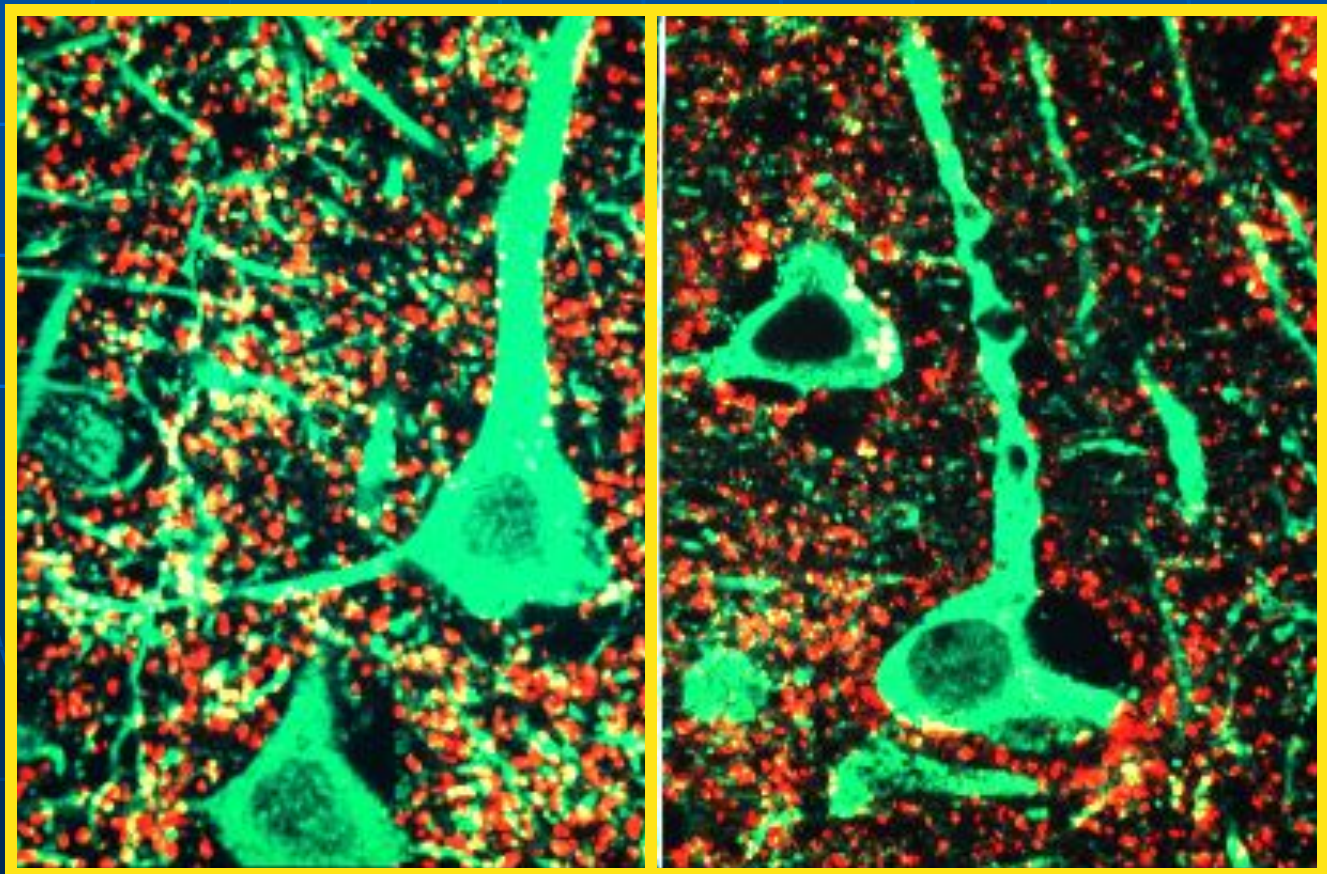
ВИЧ-энцефалит



Повреждение нейронов при ВИЧ энцефалите: повреждение синапсо-дендрических соединений

Норма

ВИЧ энцефалит



Красный:
синапсы
(синаптофизин)

Зеленый:
нейроны и
дендриты



Саркома Капоши (ангиосаркома)



Саркома Капоши (ангиосаркома)
Висцеральные проявления при СПИДе
tucosa.



Саркома Капоши (ангиосаркома)
Висцеральные проявления при
СПИДе

Кандидоз (псевдомембранозный) слизистой полости рта при ВИЧ- инфекции



АМИЛОИДОЗ

-Иммунопатологический процесс, характеризующийся появлением аномального фибриллярного ультраструктурно, но светоптически гомогенного белка с отложением его в межклеточной ткани и стенках сосудов

Физико-химическая характеристика всех типов амилоида

1. При нанесении йодидов на свежую ткань, содержащую амилоид, она окрашивается в коричневый цвет.
2. При окраске г/э имеет гомогенно розовый цвет.
3. При окраске метилвиолетом, йод грюн, конго красный амилоид красится в коричнево-красный цвет.
4. Выявляется иммуногистохимически при помощи антител, специфичных для различных подтипов фибрилл.

Химический состав амилоида

- АМИЛОИД ИЗ ИММУНОЛОБУЛИНОВ (AL- синтезируется опухолевыми плазматическими клетками (миелома) И В-лимфоцитами (В-клеточные лимфомы)
- Амилоид другого происхождения:
 - 1. Сывороточный амилоид-ассоциированный белок-белок острой фазы воспаления
 - 2. Преальбумин
 - 3. Другие пептидные фрагменты (AA, AF, AS, AD)

Классификация амилоидоза

- Системный амилоидоз
- 1. Первичный системный амилоидоз тип **AL** (сердце, ЖКТ, язык, кожа, нервы)
- 2. Семейный амилоидоз (тип **AA, AF** почки, сердце, нервная система)
- 3. Вторичный амилоидоз (тип **AA**) образуется из альфа 1-глобулина плазмы крови (печень, селезенка, почки, кишечник, надпочечник)

Классификация амилоидоза

- Местный амилоидоз (встречается редко в языке, мочевой пузырь, легкие, кожа) связан с небольшими новообразованиями из плазматических клеток. При болезни Альцгеймера скопление амилоида в виде бляшек во внеклеточном веществе мозга
- Амилоид в новообразованиях (AE)
- Сенильный амилоидоз (AS) в сердце, поджелудочной железе, селезенке

Амилоид накапливается

- **1. в интимае или адвентиции сосудов**
- **2. в интерстициальной ткани**
- **3. в базальной мембране эпителиальных структур**
- **Внешний вид органа зависит от степени развития процесса**

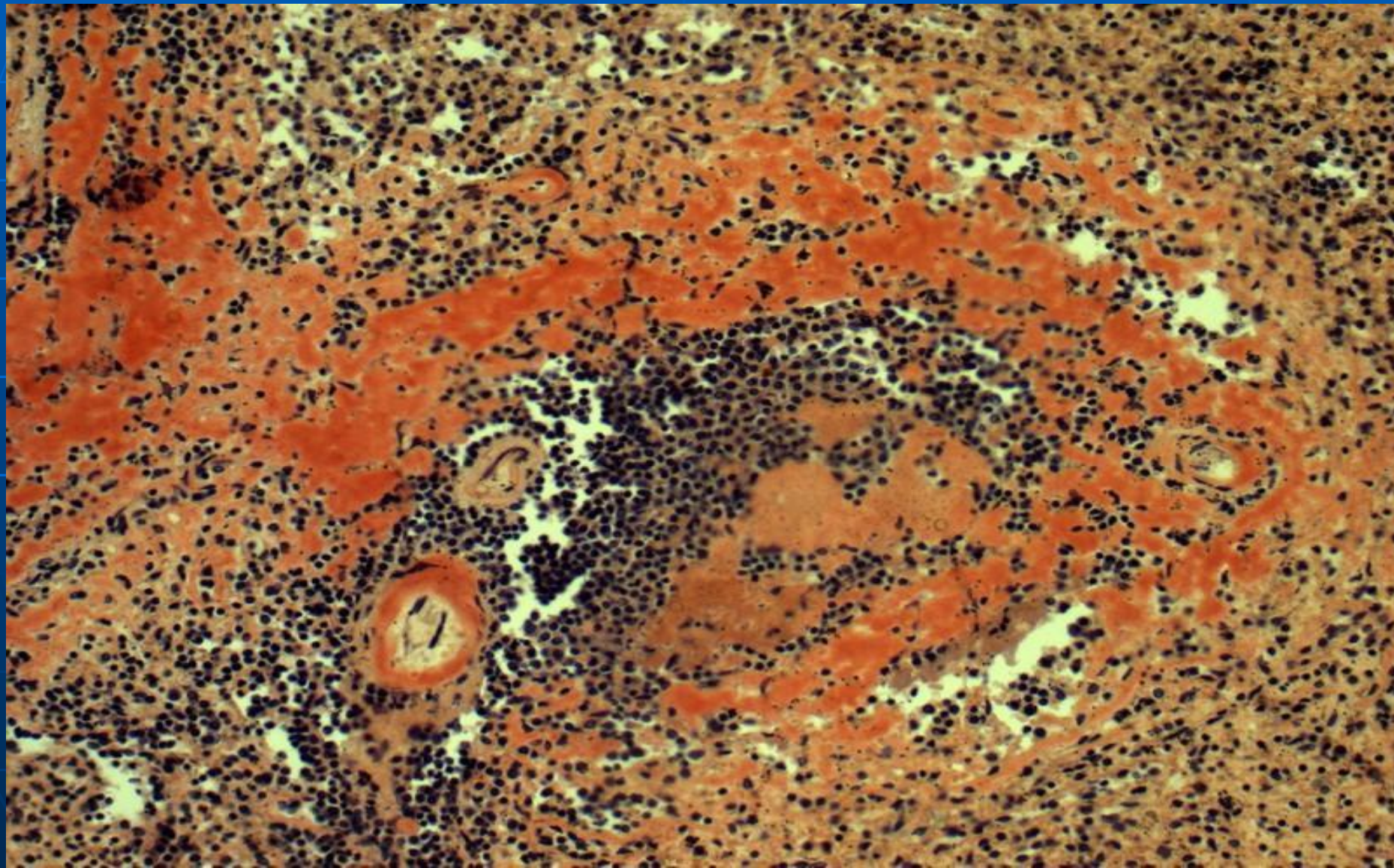
Макроскопия

- При выраженном амилоидозе органы увеличены в объеме, бледные с сальным блеском, плотные, сосуды пораженные амилоидозом кровоточат при повреждении. Органы на разрезе сальный или восковидный вид.

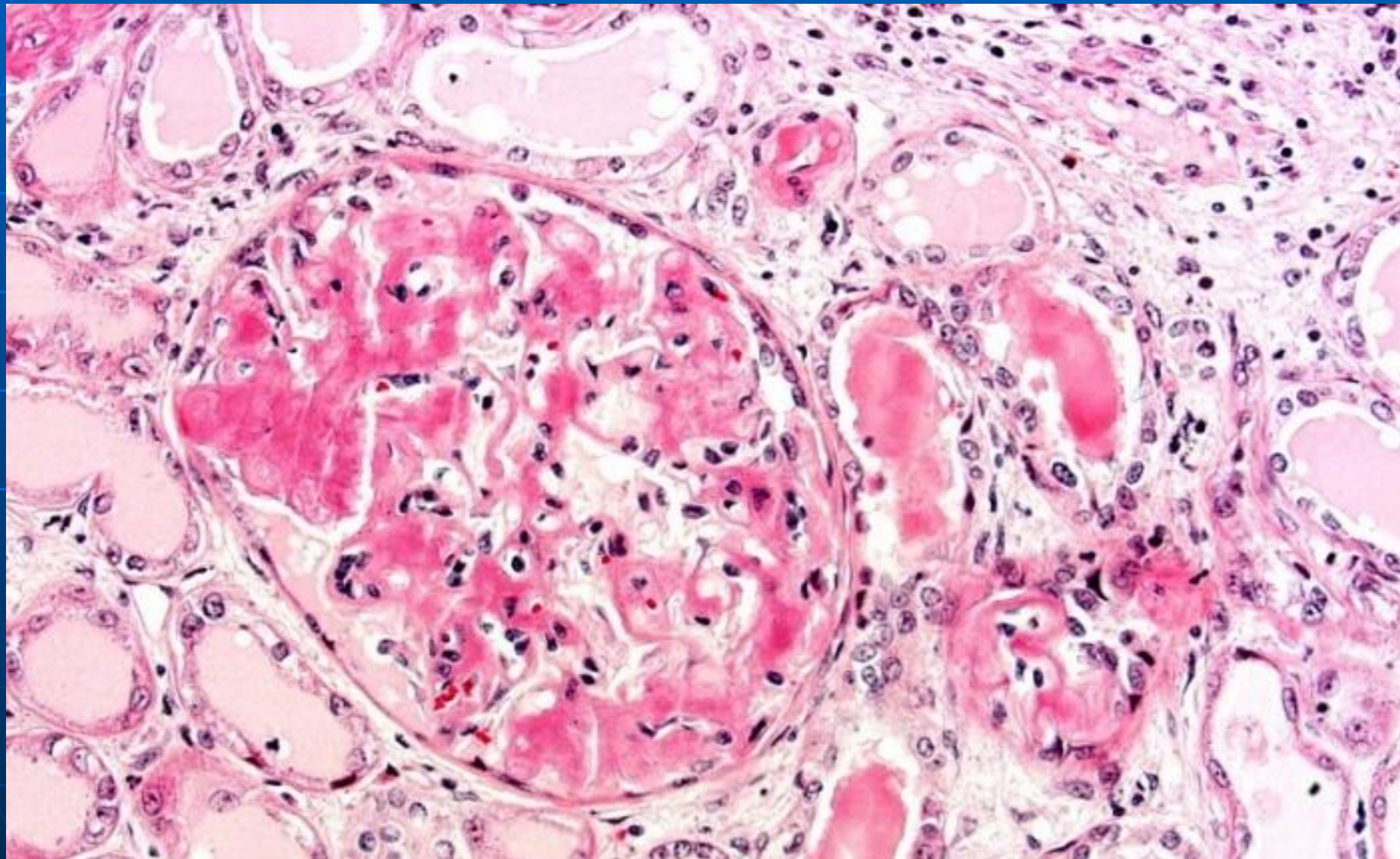
АМИЛОИДОЗ ПОЧКИ



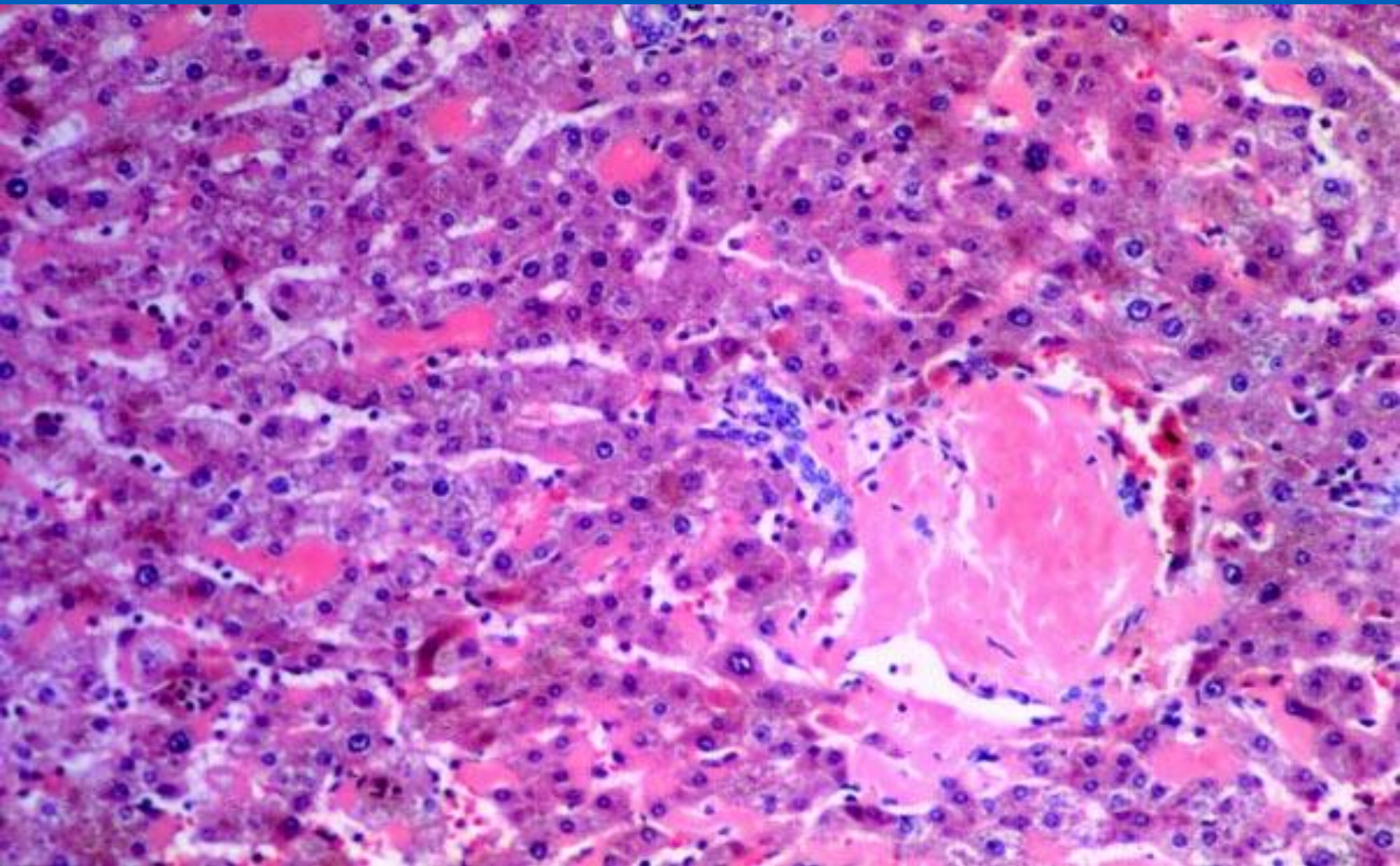
Амилоидоз селезенки



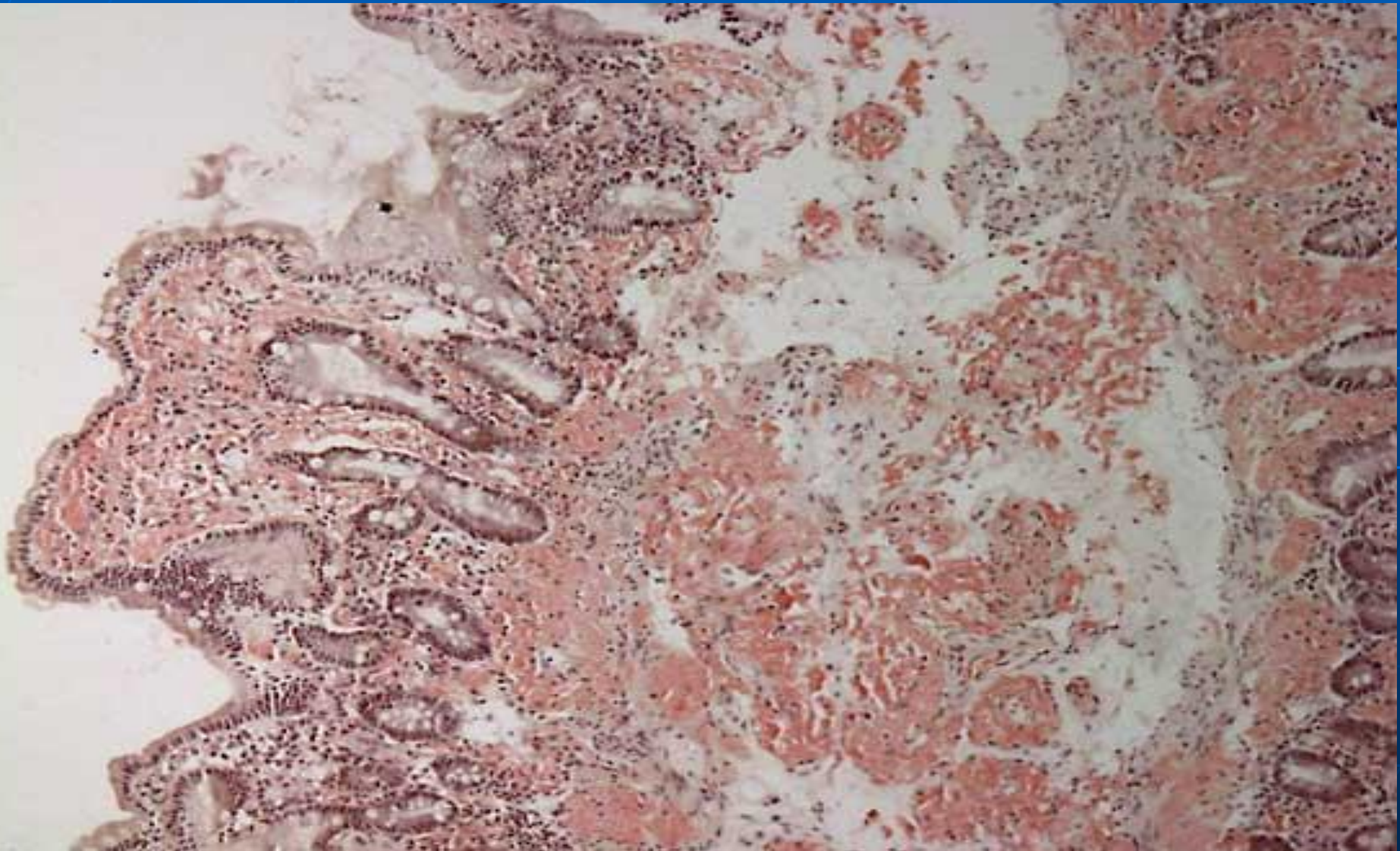
Амилоидоз почки



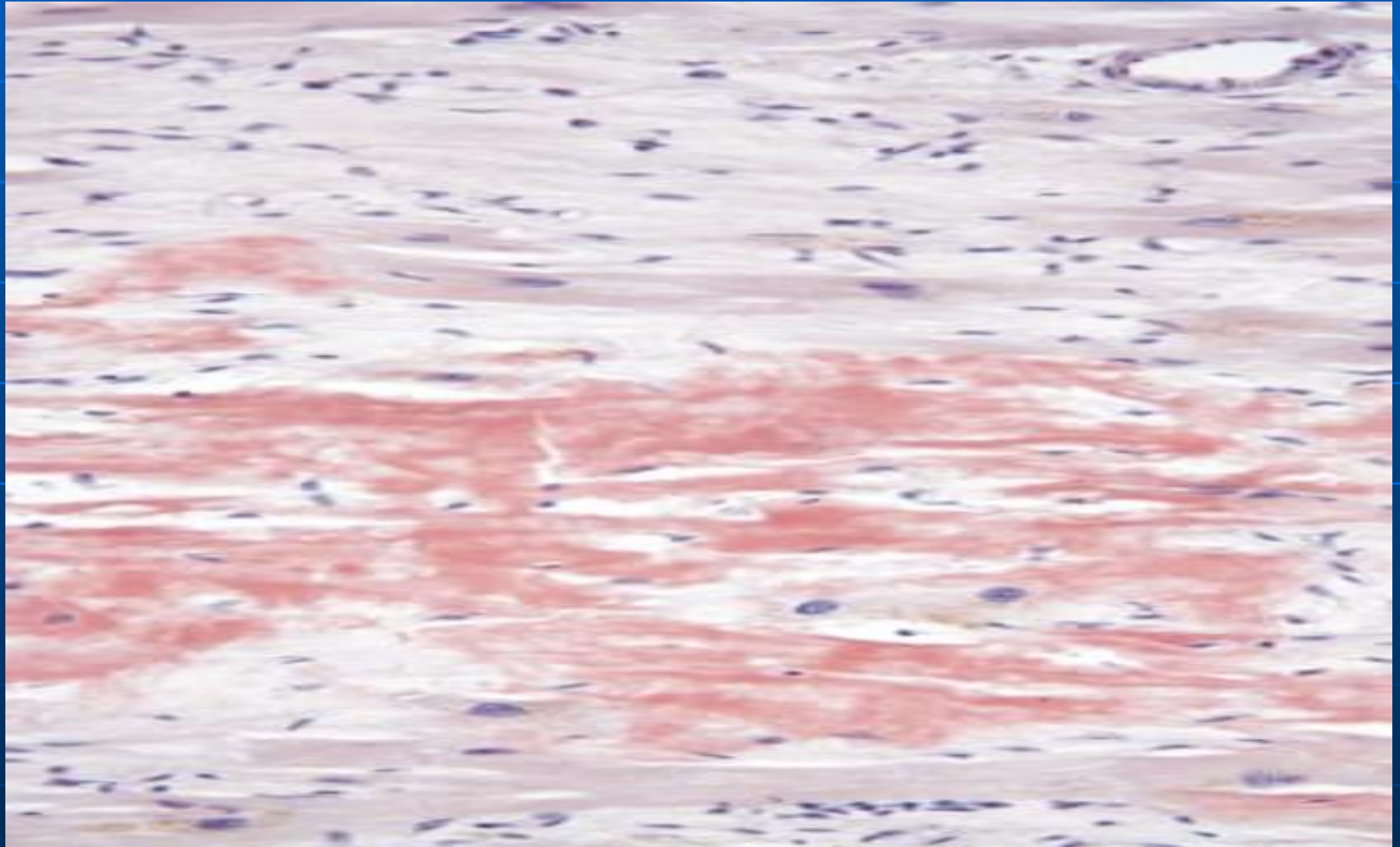
Амилоидоз печени



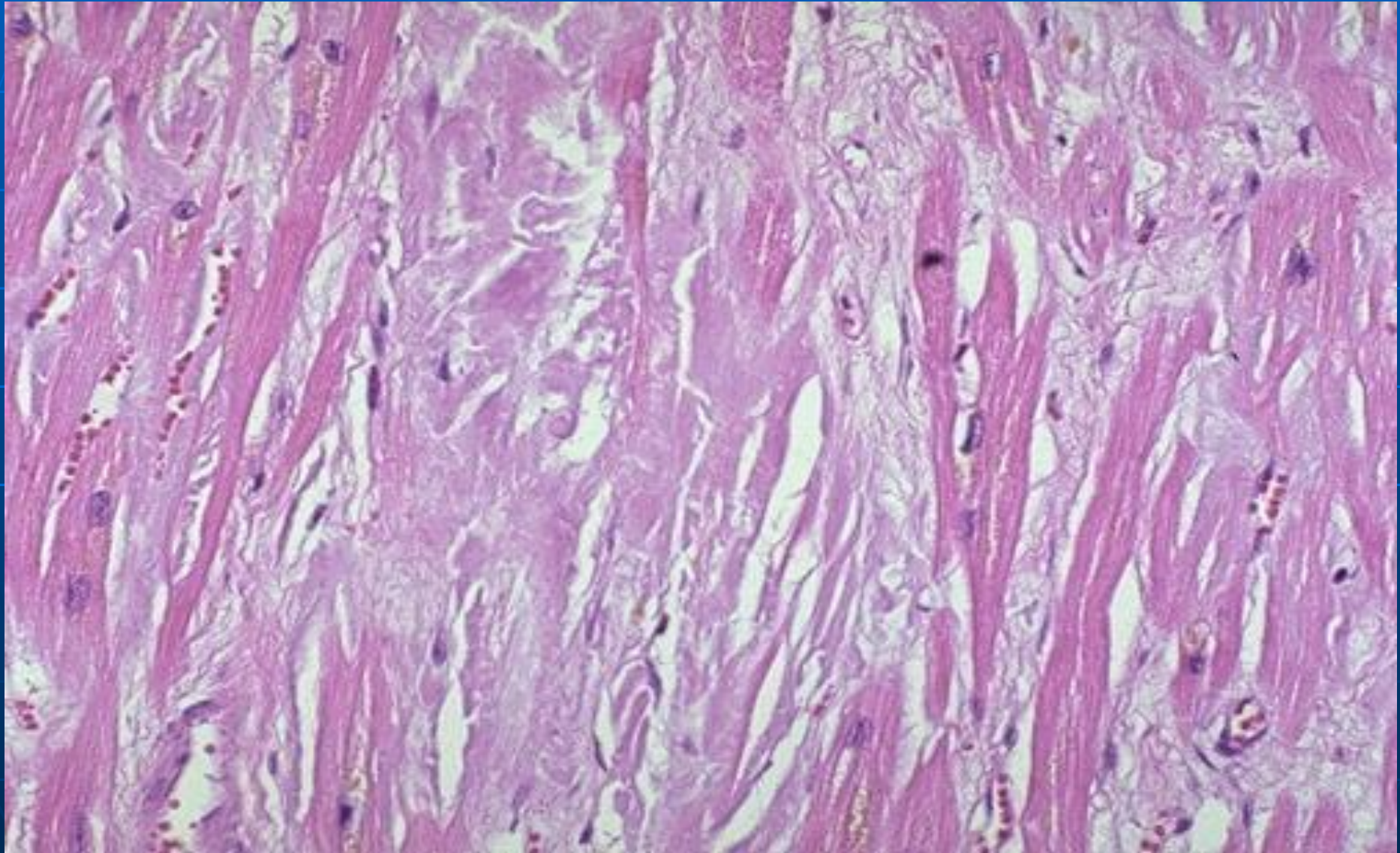
Амилоидоз кишечника



Амилоидоз сердца



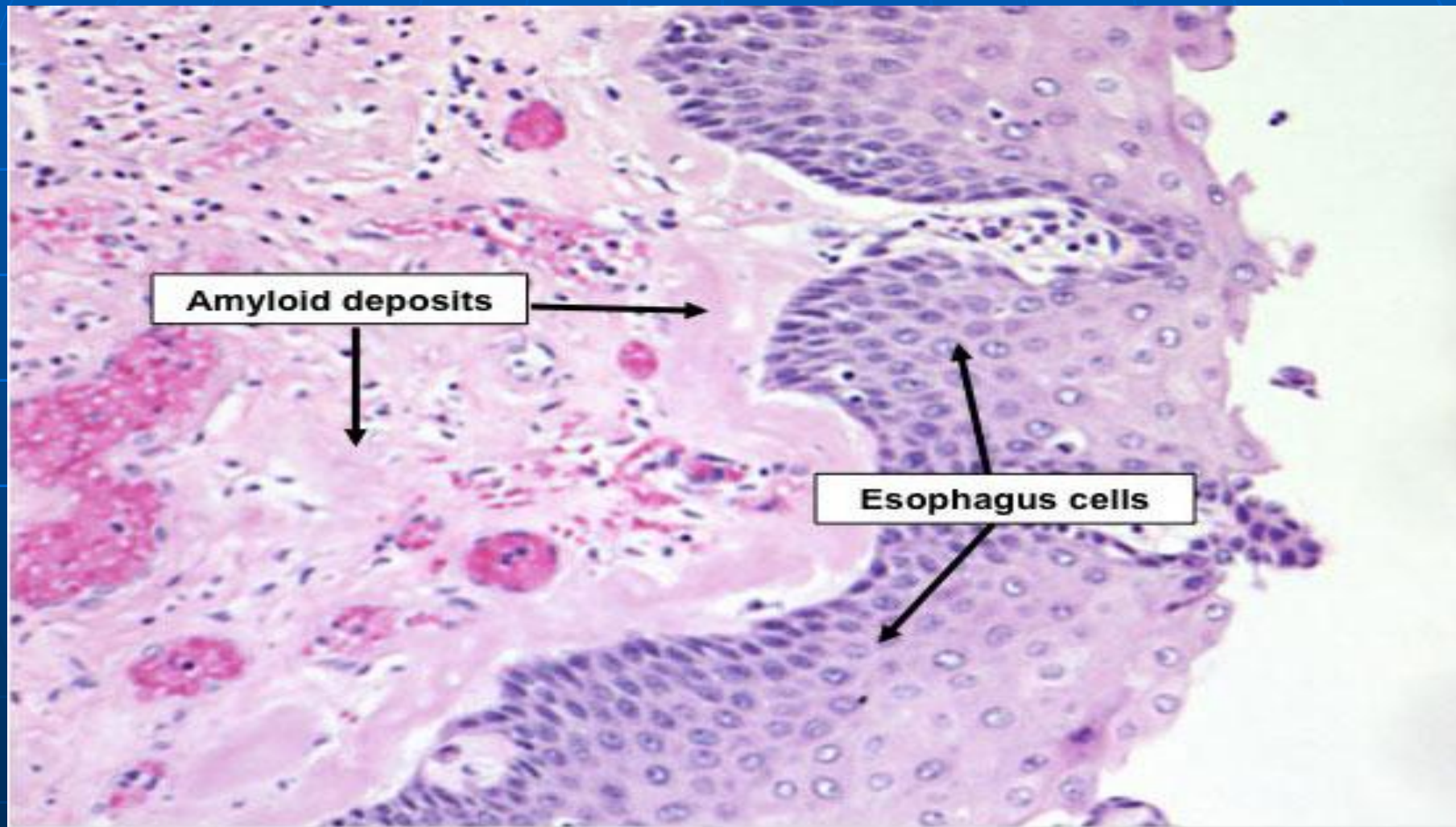
Амилоидоз сердца



Амлоидоз кожи



Амлоидоз кожи



Амилоидоз языка

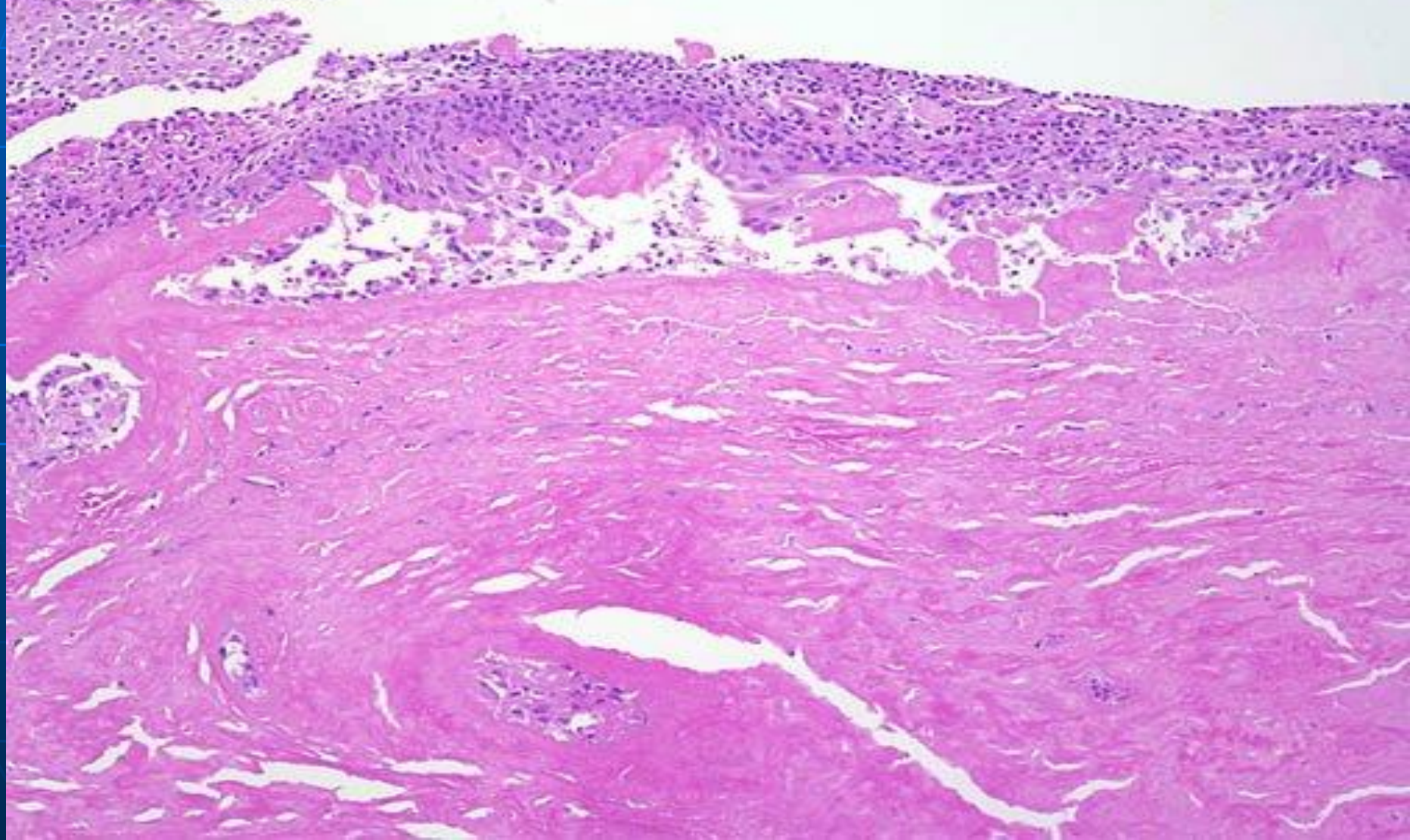


sehha.com

لسان متضخم بسبب الإصابة بالداء النشواني

Амилоидоз языка

©WebPathology.com

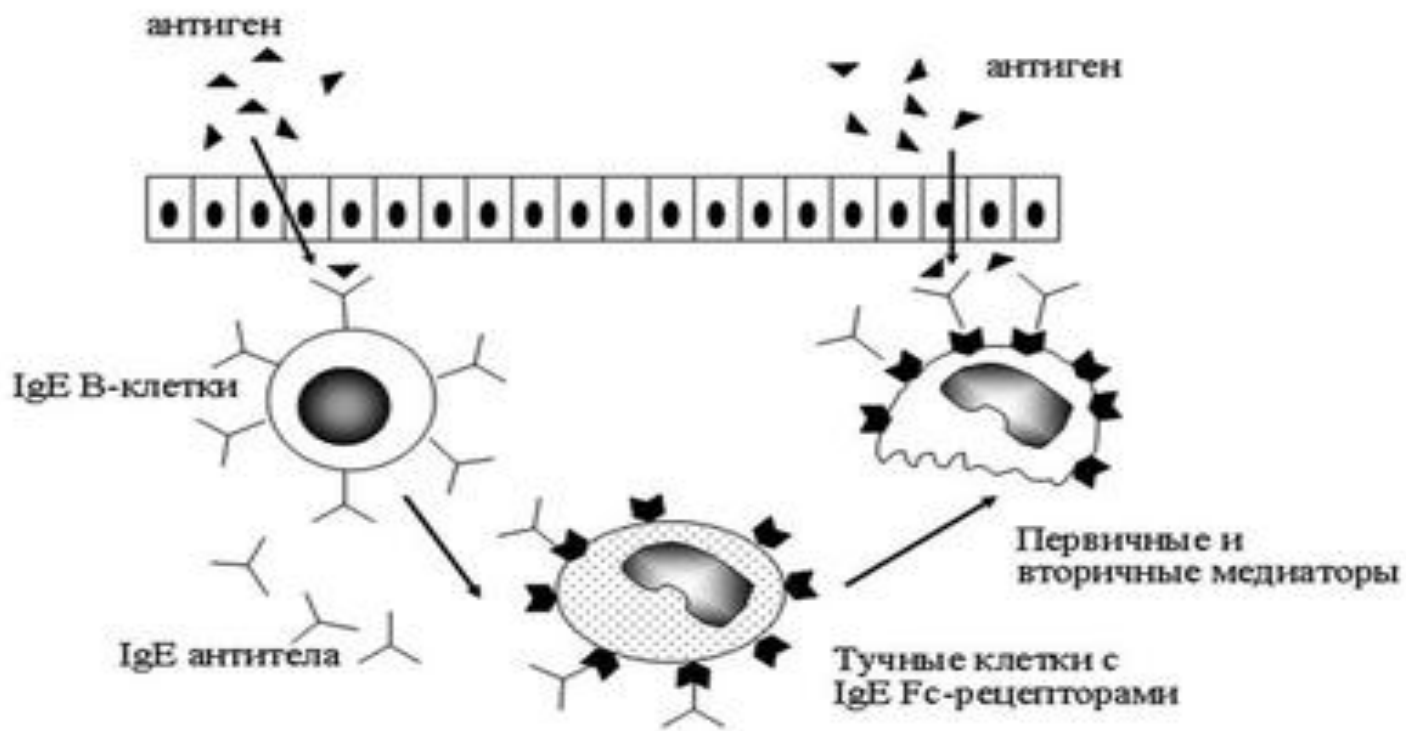


Типы гиперергических (аллергических) реакций

1. Анафилактические
(реагиновые)
2. Цитотоксические
3. Иммунокомплексные
4. Замедленного типа
(гранулематозные)

Реакции гиперчувствительности :

Реакция гиперчувствительности I типа.



Патогенез

- вазоактивные вещества (гистамин и разнообразные ферменты, участвующие в синтезе брадикинина и лейкотриенов), которые вызывают вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости и сокращение гладкой мускулатуры. Тканевые базофилы также выделяют факторы, которые являются хемотаксичными для нейтрофилов и эозинофилов;

Патогенез

- В месте , где возникла реакция гиперчувствительности I типа, определяется большое количество эозинофилов, а также в крови больных наблюдается повышение количества эозинофилов. Эозинофилы активируют как свертывание крови, так и систему комплемента и способствуют дальнейшей дегрануляции базофилов крови и тканевых базофилов. Однако эозинофилы также выделяют арилсульфатазу В и гистаминазу, которые разрушают лейкотриены и гистамин соответственно; таким образом они ослабляют аллергический ответ.

Анафилаксия

1. Местная (атопическая аллергия)

2. Системная анафилаксия

Причина: введение пенициллина, чужеродной сыворотки, местных анестетиков, рентгеноконтрастных веществ, ферментов, гормонов

Попадание вазоактивных аминов в кровоток вызывает сокращение гладкой мускулатуры, распространенную вазодилатацию и увеличение сосудистой проницаемости с выходом жидкости из сосудов в ткани. Возникающие при этом периферическая сосудистая недостаточность и шок могут привести к смерти в течение нескольких минут (**анафилактический шок**)

Реакция гиперчувствительности 2

типа развивается при :

- Переливании несовместимой крови;
- Эритробластозе плода;
- Антигенных различиях между матерью и плодом;
- Миостения
- Болезнь Грейвса

Механизм развития

гиперчувствительности II типа

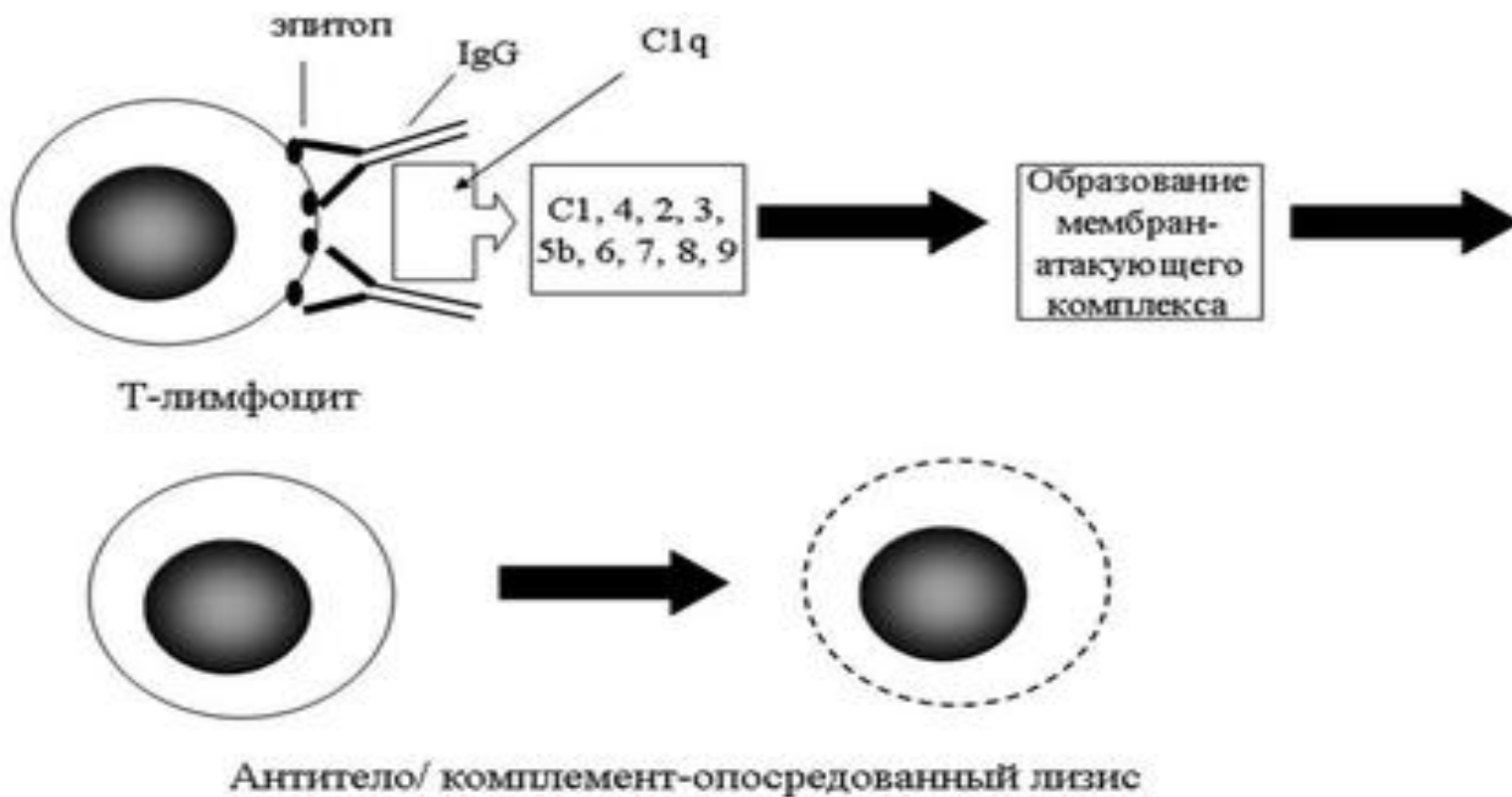
- 1. Характеризуется реакцией антитела с антигеном на поверхности клетки хозяина, которая вызывает разрушение этой клетки. Вовлеченный антиген может быть собственным, но по каким-то причинам распознанным иммунной системой как чужеродный (при этом возникает аутоиммунное заболевание), может быть внешним -накапливаться на поверхности клетки (например, лекарство может быть гаптеном, при соединении с белком мембраны клетки , оно стимулирует иммунный ответ).
- 2. В результате поступления первой ("сенсibiliзирующей") дозы антигена происходит синтез обладающих специфической реактивностью антител преимущественно класса G.

Пути повреждения клеток при реакции гиперчувствительности 2 типа :

- **1. Лизис клетки** – активация каскада комплемента ведет к формированию “мембранатакующего” комплекса C5b,6,7,8,9, который вызывает лизис мембраны клетки.
- **2. Фагоцитоз** – несущая антиген клетка поглощается макрофагами, которые имеют Fc или C3b рецепторы, что позволяет им распознавать комплексы антиген-антитело на клетке.

Реакции гиперчувствительности :

Реакция гиперчувствительности II типа, опосредованная антителами.



Пути повреждения клеток при реакции гиперчувствительности 2 типа :

3. Клеточная цитотоксичность – комплекс антиген-антитело распознается несенсибилизированными “нулевыми” лимфоцитами (естественные киллеры) , которые уничтожают клетку.

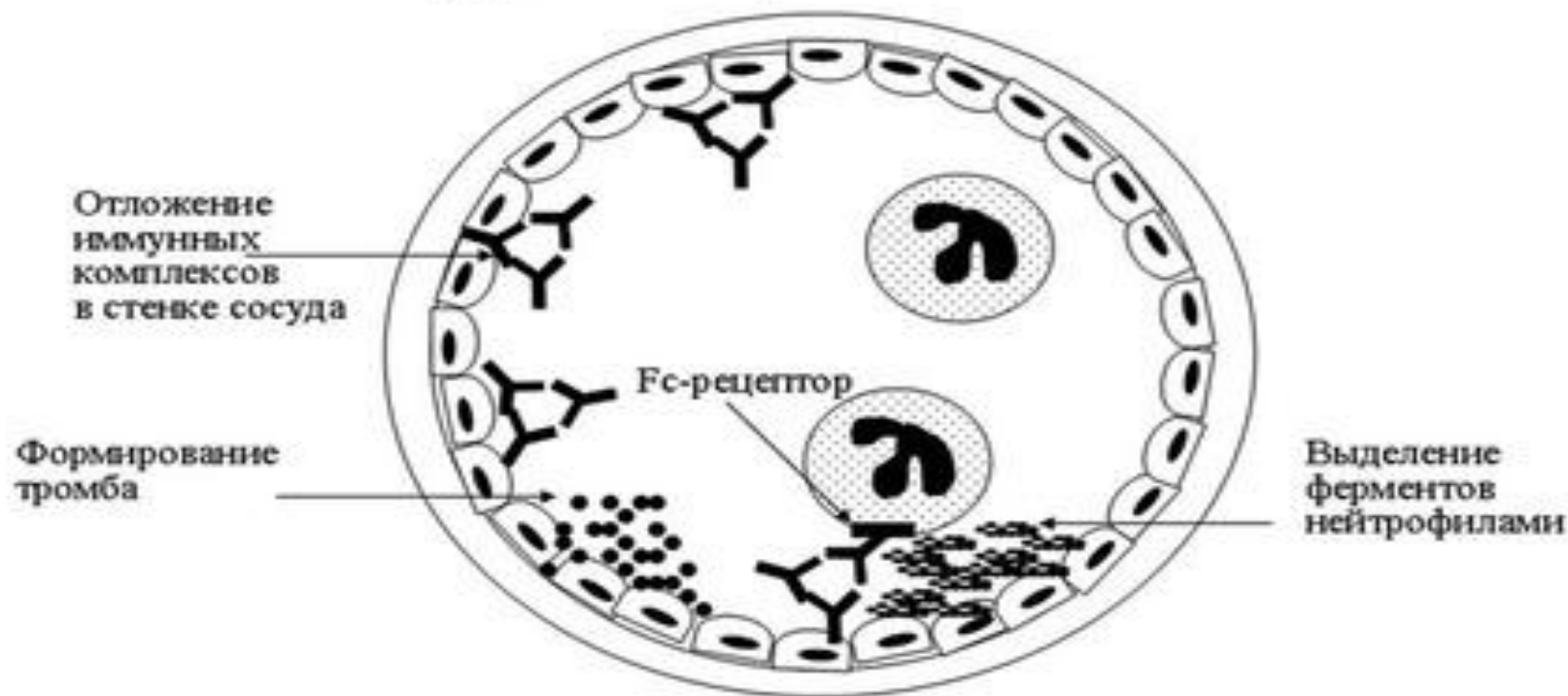
4. Изменение функции клеток – антитело может реагировать с поверхностными молекулами клетки или рецепторами, вызывая или усиление, или ингибирование определенной метаболической реакции, не вызывая некроз клетки.

Механизм развития гиперчувствительности III типа

1. Взаимодействие антигена и антитела может приводить к формированию иммунных комплексов, и накопление их в тканях местно в участке повреждения, или генерализованно в кровотоке. 2. Накопление иммунных комплексов в различных участках организма активирует комплемент и вызывает острое воспаление и некроз.

Реакции гиперчувствительности :

Реакция гиперчувствительности III типа,
опосредованная иммунными комплексами.



Реакция гиперчувствительности III типа

Местная – реакция Артюса (пик-4-10 часов-иммунокомплексный васкулит, фибриноидный некроз мелких сосудов кожи, зона отека с кровоизлияниями.

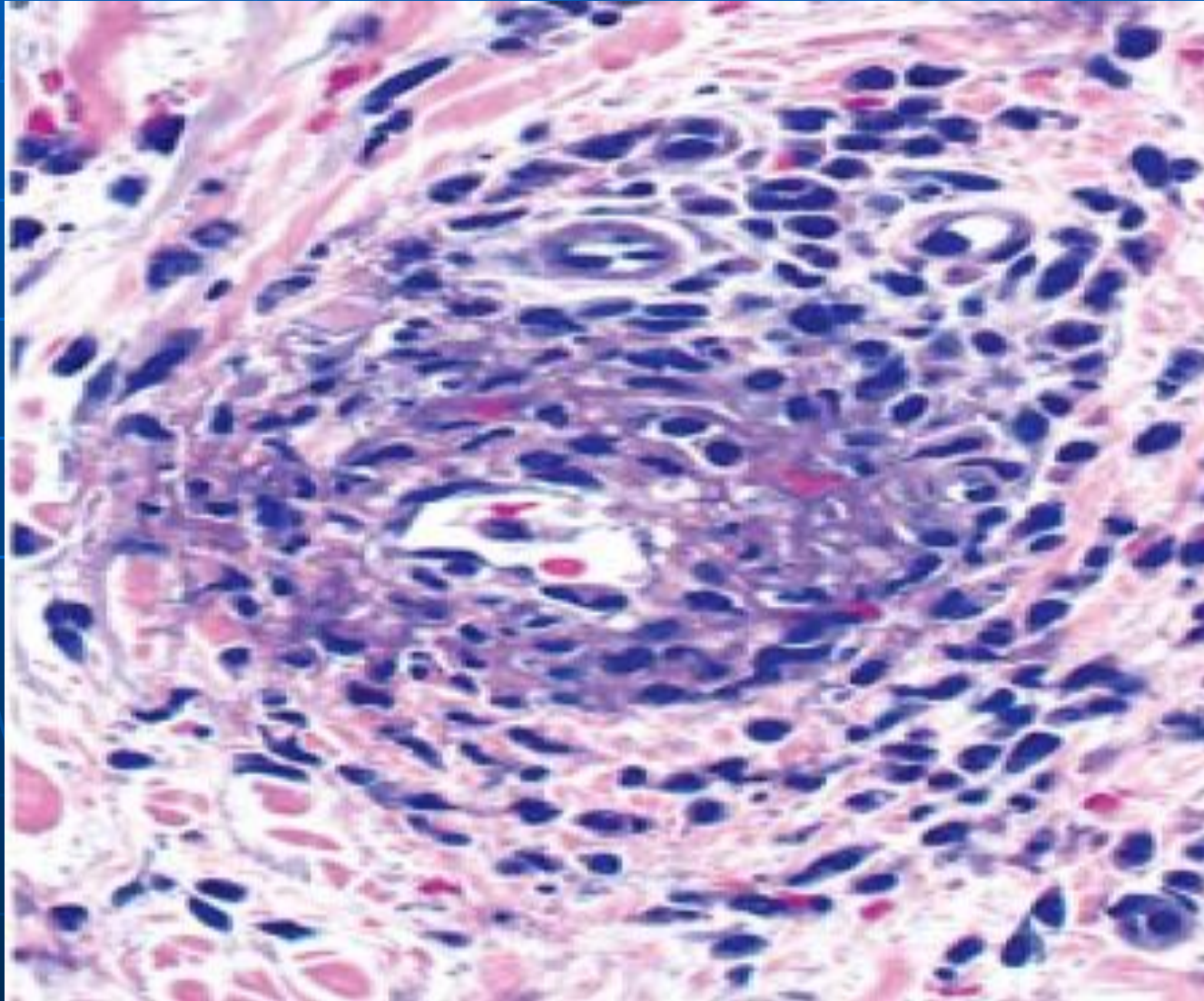
Реакция бывает в коже после повторного введения антигена (например, при вакцинации от бешенства, когда делаются многократные введения вакцины).

■ **Системная ИКБ**- острый некротизирующий васкулит во многих органах (почки , суставы)

Системная ИКБ (острая сывороточная болезнь после многократного введения больших доз чужеродной сыворотки-пассивная иммунизация)

- Фазы развития: 1-попадание АГ в кровь и продукция АТ-образование комплексов АГ+АТ (1-5день);
- 2.Оседание комплексов в органах (5-10 день);
- 3.Воспаление с 10 дня (лихорадка, крапивница, артралгия, протеинурия, увеличение лимфоузлов)-Острый некротизирующий васкулит

Острое воспаление в стенке сосуда при реакции гиперчувствительности III типа



Диагностика иммунокомплексных заболеваний:

- 1. Достоверный диагноз иммунокомплексного заболевания может быть установлен при обнаружении иммунных комплексов в тканях при электронной микроскопии.
- 2. Иммуногистохимические методы (используют меченые анти-IgG, анти-IgM, анти-IgA или антикомплементные антитела, которые связываются с иммуноглобулинами или компонентом в иммунных комплексах).

**А, Мембранопролиферативный гломерулонефрит 1 типа. Небольшие субэндотелиальные депозиты в мезангиальном матриксе (М) (указано стрелкой) . В, 2 тип мембранопролиферативного гломерулонефрита, с плотными депозитами внутри базальной мембраны .
СL, капилляр.**

Механизм развития

гиперчувствительности IV типа

1. В отличие от других реакций гиперчувствительности, в ГЗТ участвуют клетки, а не антитела.
2. Тип опосредуется сенсibilизированными Т-лимфоцитами, непосредственно проявляющие цитотоксичность, или путем секреции ими лимфокинов.
3. Реакции ГЗТ обычно возникают через 24–72 часа после введения антигена сенсibilизированному человеку.

Реакция ГЗТ

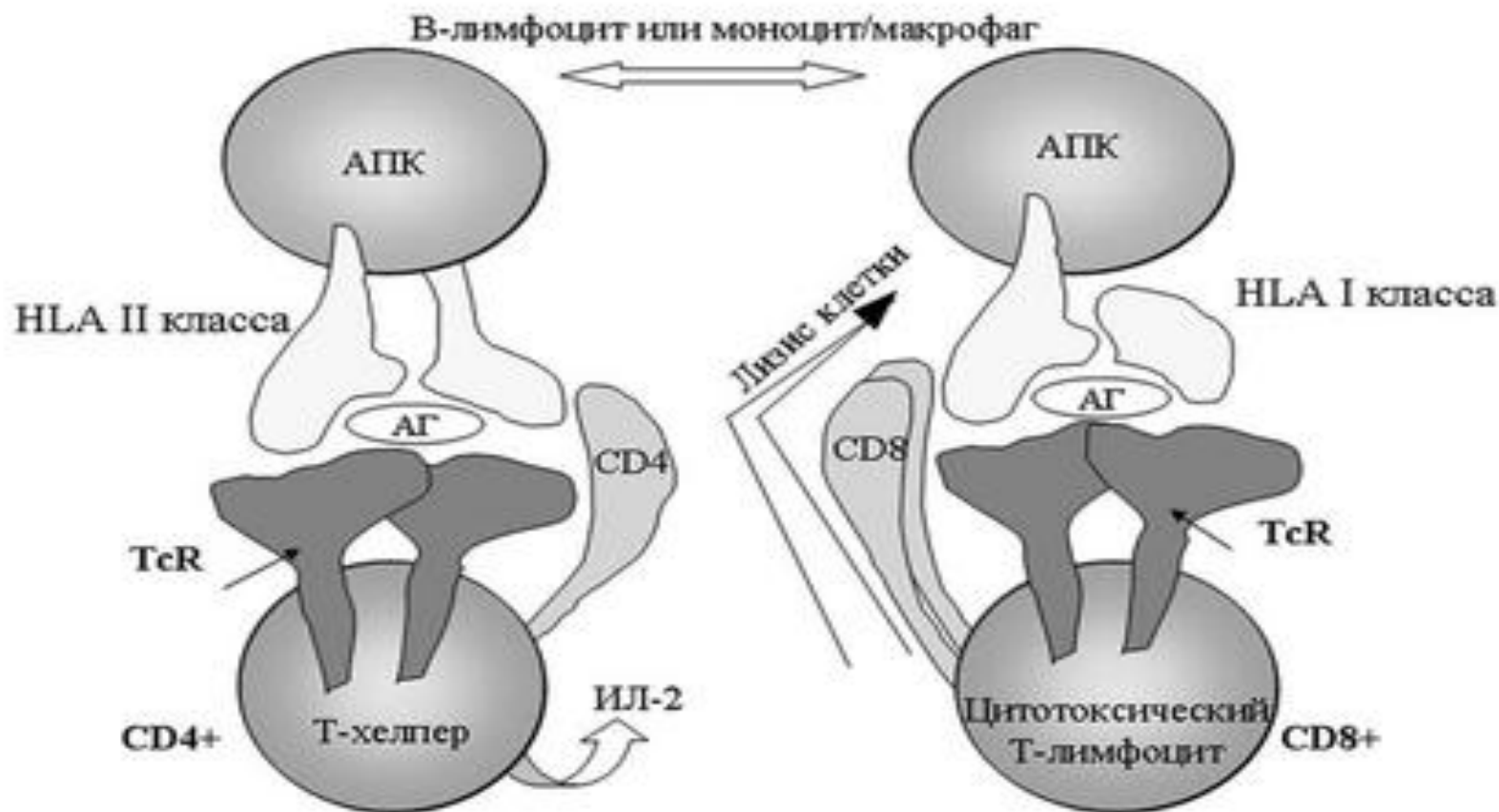
- При гистологическом исследовании тканей, в которых протекает реакция гиперчувствительности IV типа, выявляется некроз клеток и выраженная лимфоцитарная инфильтрация. Прямая цитотоксичность Т-клеток играет важную роль при контактном дерматите, в ответе против опухолевых клеток, инфицированных вирусом клеток, пересаженных клеток, несущих чужеродные антигены и при некоторых аутоиммунных болезнях.

Реакция ГЗТ

- При гистологическом исследовании Т-клеточная гиперчувствительность в результате действия различных лимфокинов также играет роль при гранулематозном воспалении, причиной которого является внутриклеточная персистенция антигена, который по каким-то причинам не уничтожается макрофагами. Длительная цитокиновая стимуляция макрофагов приводит к слиянию последних и формированию гигантских клеток.

Реакции гиперчувствительности :

Клеточно-опосредованная реакция гиперчувствительности IV типа.



Обозначения: АПК – антигенпредставляющая клетка, HLA – антигены главного комплекса гистосовместимости, ТсR – Т-клеточный рецептор, CD – рецептор лимфоцитов (кластер дифференцировки), ИЛ – интерлейзин, АГ – антиген.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- Селезенка увеличивается, становится полнокровной. При I-III типах гиперчувствительности на разрезе хорошо видны резко увеличенные большие серовато-розоватые фолликулы. **Микроскопически** отмечается гиперплазия и плазматизация красной пульпы, обилие макрофагов. В белой пульпе, особенно по периферии фолликулов, также много плазмобластов и плазмоцитов. При IV типе реакции морфологическая перестройка аналогична изменениям, наблюдаемым в лимфатических узлах в Т-зонах.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- в органах и тканях, в которых развивается реакция ГНТ (I, II, III типы), имеет место острое иммунное воспаление. Быстро развиваются альтеративные и экссудативные изменения (в виде мукоидного, фибриноидного набухания и фибриноидного некроза наблюдаются в основном веществе и волокнистых структурах соединительной ткани). В очаге иммунного воспаления выражена плазморрагия, выявляется фибрин, нейтрофилы, эритроциты. При IV типе -хроническое иммунное воспаление, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация.

Аутоиммунные заболевания

-Нарушения иммунологической толерантности, приводящие к своеобразной иммунологической реакции на собственные антигены организма — аутоиммунной агрессии и формированию состояния аутоиммунитета. В норме аутоантитела могут быть найдены в сыворотке крови или тканях у многих здоровых людей, особенно в старшей возрастной группе. Эти антитела образуются после повреждения ткани и играют физиологическую роль в удалении её остатков. Кроме того, нормальный иммунный ответ необходим для распознавания собственных антигенов гистосовместимости.

Признаки аутоиммунных заболеваний

- наличие аутоиммунной реакции;
- наличие клинических и экспериментальных данных о том, что такая реакция не вторична к повреждению ткани, а имеет первичное патогенетическое значение;
- отсутствие иных определённых причин болезни.

Аутоиммунные болезни

- 1) **Органоспецифические иммунные болезни** развиваются вследствие повреждения гистогематических барьеров и характеризуются первичным поражением какого-либо одного забарьерного органа (например, щитовидной железы при тиреоидите Хасимото, тимуса при аутоиммунном тимите, энцефаломиелите, полиневрите, рассеянном склерозе, идиопатической аддисоновой болезни, асперматогении, симптоматической офтальмии)

Аутоиммунные болезни

■ 2) Органоспецифические аутоиммунные заболевания;

отличаются первичным вовлечением в процесс многих органов. При этом в одних случаях аутоиммунное поражение формируется в соединительных тканях (диффузные болезни соединительных тканей), в других — в стенках кровеносных сосудов (системные васкулиты). **К диффузным болезням соединительных тканей** относятся ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит (дерматомиозит), болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит).

Аутоиммунные болезни

Среди **системных васкулитов** наиболее часто встречаются нодулярный полиартериит (узелковый периартериит), неспецифический аортоартериит Такаясу, височный артериит Хортона, гранулематоз Вегенера. Ведущим механизмом развития патологической аутоиммунизации при этих заболеваниях является недостаточная функция клеток-супрессоров.

- ведущими при этих заболеваниях являются нарушения контроля иммунологического гомеостаза лимфоидной системы.