

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Время 3 ак.ч.

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Актуальность темы: развитие иммунных расстройств, выражающееся в изменении значений иммунных параметров, является причиной или следствием различных патологических процессов, фактором утяжеления их течения, что объясняется функциональным единством иммунной, нервной, эндокринной и других систем макроорганизма.

Учебные цели занятия: изучить этиологию и патогенез первичных и вторичных форм иммунодефицитных состояний (ИДС); изучить становление и развитие особой качественно измененной формы иммунологического реагирования — аллергии; рассмотреть механизмы отмены естественной иммунологической толерантности как фактора инициации самоповреждения тканей организма эффекторными популяциями иммунной системы; изучить этиологию, патогенез и принципы диагностики аутоиммунных заболеваний на примере системной красной волчанки (СКВ).

Воспитательные цели занятия: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать основные клинико-диагностические критерии ИДС, связанных с поражением клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также комбинированных форм иммунологической недостаточности.
2. Уметь интерпретировать дефекты функций фагоцитов, приводящие к ослаблению иммунной защиты.
3. Знать проявления ИДС при недостаточности системы комплемента.
4. Знать этиологию и патогенез ВИЧ-инфекции, клинические проявления синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД).
5. Знать основные принципы диагностики и лечения ИДС.
6. Рассмотреть диалектическую взаимосвязь между иммунитетом и аллергией как двух сторон одного процесса, основанного на иммунологической реактивности.
7. Охарактеризовать номенклатуру аллергенов.
8. Охарактеризовать общий патогенез аллергических реакций по стадиям формирования.
9. Знать I, II, III, IV, типы аллергических реакций по классификации Желла и Кумбса, уметь объяснить механизмы их формирования.
10. Знать основные принципы диагностики, профилактики и лечения аллергических заболеваний.
11. Знать основные причины отмены естественной иммунологической толерантности, патогенез аутоиммунных заболеваний.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

- строение микроциркуляторного русла как морфологической структуры гематопаренхиматозных барьеров (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*);
- строение и функции иммунной системы, виды иммунитета; характеристика иммунокомпетентных клеток, механизмы иммунного ответа; характеристика иммунологической толерантности; структуру иммуноглобулинов и их физико-химические характеристики (*курс микробиологии, вирусологии и иммунологии*);

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Наследственные и приобретенные иммунодефициты (ИД): причины, механизмы формиро-

вания и проявления ИД.

1. Принципы диагностики и иммунотерапии ИД.
2. Аллергия: определение понятия, этиология, классификация, стадии аллергических реакций.
3. Аллергических реакций I типа: патогенез и основные клинические проявления
4. Аллергических реакций II типа: патогенез и клинические проявления.
5. Аллергические реакции III типа: патогенез и клинические проявления.
6. Аллергических реакций IV типа: патогенез и клинические проявления.
7. Аутоиммунные заболевания: определение понятия, классификация, механизмы нарушения иммунной толерантности и возникновения иммунной аутоагрессии.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме

Стадии иммунного ответа

1. Эндоцитоз, процессинг и презентация антигена
2. Распознавание антигена
3. Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов
4. Клональная экспансия лимфоцитов
5. Созревание эффекторных лимфоцитов и клеток памяти
6. Эффекторная активность

Структура иммуноглобулинов и характеристика их свойств

Эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа являются *иммуноглобулины M, G, A, E и D*.

IgG состоит из легких и тяжелых цепей, которые образуют три фрагмента: два Fab (антигенсвязывающие сайты) и один Fc выполняющий неспецифические эффекторные функции. Цепи укладываются таким образом, что возникают «клубки» — домены. Существуют константные и переменные домены. Гипервариабельные области переменных доменов формируют антигенсвязывающие сайты. Между Fab- и Fc-фрагментами тяжелых цепей имеется шарнирная область, обеспечивающая гибкость молекулы антитела.

В сыворотке крови человека содержится около 75% IgG от общего числа иммуноглобулинов. IgG способны проникать в ткани, через плаценту, связывать комплемент и активировать его по альтернативному пути. У человека имеется 4 подкласса IgG, различающихся последовательностью аминокислот в тяжелой цепи.

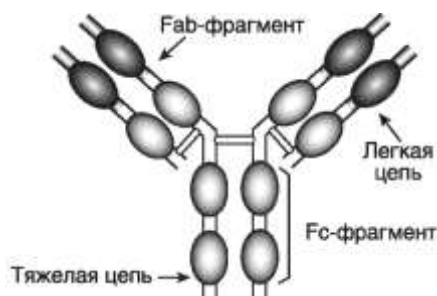


Рисунок 1 — Структура IgG

IgM в сыворотке крови существуют в виде пентамеров (5 мономерных субъединиц). В виде мономера являются основными рецепторами для распознавания антигенов на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Составляют 5–10% всех иммуноглобулинов. Являются первыми антителами новорожденных, не проникают через плаценту. Они появляются в крови в начале иммунного ответа и затем замещаются IgG. Связывают комплемент и активируют его по классическому пути.

IgA существует в двух формах — сывороточной и секреторной. Сывороточный IgA существует в виде мономеров или димеров. Секреторный иммуноглобулин A представляет собой димер IgA - sIgA, состоящий из 2-х соединенных между собой молекул IgA и гликопротеина, называемого секреторным компонентом (СК). СК образуется в эпителиальных клетках и предохраняет молекулу IgA от расщепления. IgA содержатся в секретах (слюне, слезной жидкости, секретах ЖКТ и мочеполового тракта, слизистой носа и грудной желез), где предотвращает проникновение антигена с внешних поверхностей в ткани. В сыворотке на долю IgA приходится 7–15% от общего количества сывороточных иммуноглобулинов.

IgE присутствует в сыворотке в виде мономера, имеет наиболее низкую концентрацию — около 0,003%. Накапливается преимущественно в слизистых оболочках и коже, где через Fc-фрагмент фиксируется на поверхности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. При связывании антигена с IgE происходит дегрануляция клеток и выброс в кровь биологически активных веществ. Участвует в защите против гельминтов и простейших, установлено повышение сывороточной концентрации также при аллергических состояниях.

IgD экспрессируются на поверхностной мембране В-лимфоцитов. Участвуют в формировании антигенраспознающего В-клеточного рецептора (BCR). Содержание в сыворотке не превышает 1%. Не фиксирует комплемент, не проходит через плаценту, не обладает тропностью к тканям.

АФФИНОСТЬ — степень комплементарности активного центра иммуноглобулина эпитопу антигена.

АВИДНОСТЬ — прочность связывания всей молекулы иммуноглобулина с антигеном. Возрастает с увеличением количества активных центров в молекуле иммуноглобулина. Наибольшей авидностью обладает IgM, так как является пентамером и имеет 10 антигенсвязывающих центров.

Генетический контроль иммунного ответа

Сила иммунного ответа регулируется индивидуальным набором HLA-генов (6-я хромосома у человека), белковые продукты которых способны с разной эффективностью загружать различные антигенные пептиды.

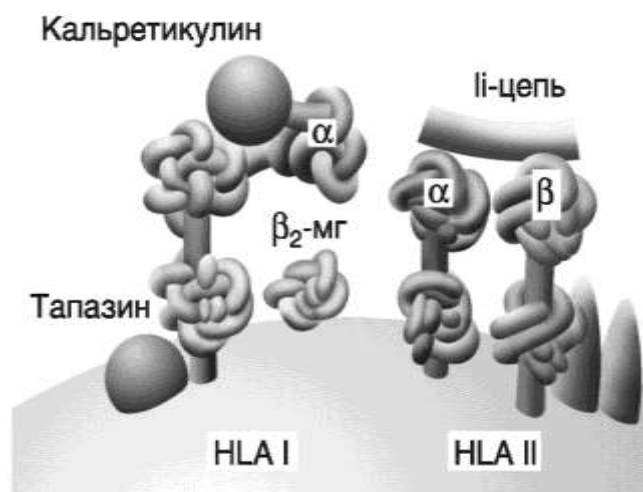


Рисунок 2 — Структура белков гистосовместимости (HLA I и HLA II) и шаперонов.

Молекула HLA I состоит из α -цепи (три домена) и β_2 -микроглобулина (β_2 -мг). Молекула HLA II содержит две цепи: α и β по два домена в каждой. Шапероны кальретикулин, тапазин, Ii-цепь представляют собой белки, ответственные за правильную укладку белковых молекул.

Роль апоптоза в иммунопатологии

Согласно современным представлениям развитие аутоиммунных заболеваний может быть результатом принципиальных недостатков апоптоза — генетически запрограммированной элиминации аутореактивных лимфоцитов. Напротив, апоптоз индуцированный негативными воздействиями служит причиной иммунодефицитов. Апоптоз «по умолчанию» развивается в тех случаях, когда лимфоцит получает лишь один из двух сигналов, необходимых для участия в иммунном ответе: сигнал отбора (дифференцировки) или сигнал пролиферации.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРЫ ИММУНОГЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Иммунный ответ на антиген <i>отсутствует</i>	
иммунная система <i>неспособна</i> вследствие ее нарушения (наследственного, приобретенного) или истощения	– иммунная система <i>перестроена</i> после первичного воздействия антигена (снижена чувствительность к антигену) – антиген <i>недоступен</i> иммунной системе
↓	↓
ИММУНОДЕФИЦИТ	ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунный ответ на антиген <i>чрезмерен</i> (с явлениями повреждения тканей)	
– иммунная система перестроена после первичного воздействия антигена (повышена чувствительность к антигену) – количество антигена слишком большое – иммунная система испытывает дефицит времени для формирования адекватного ответа	иммунная система ошиблась из-за: – ее дефектности (мутации, нарушения в системе ауторегуляции иммунного ответа, дефект апоптоза) – антигенной идентичности «своего» и «чужого» – срыва естественной иммунной толерантности (к ряду тканей)
↓	↓
АЛЛЕРГИЯ	АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ — заболевания обусловленные дефектами в отдельном гене или целых кластерах генов, ответственных за синтез белковых молекул иммунной системы, что приводит к нарушению развития и созревания клеток иммунной системы.

Для первичных иммунодефицитов характерны следующие клинические проявления:

- рецидивирующие инфекции, плохо поддающиеся лечению
- упорные оппортунистические инфекции, деструктивные пневмонии, абсцессы
- отставание в развитии у младенцев в сочетании с инфекционной диареей
- лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, артрит, склеродермия, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания

Классификация первичных иммунодефицитов

По уровню нарушения и локализации дефекта:

1. Недостаточность лимфоидной системы:
 - В-клеточного звена иммунитета и АТ
 - Т-клеточного звена иммунитета
 - Комбинированная недостаточность обоих звеньев
2. Дефекты фагоцитоза
3. Дефекты факторов комплемента.
4. Комбинированные иммунодефициты, включающие недостаточность нескольких звеньев иммунной системы и стволовых клеток

Общая характеристика ИДС с недостаточностью В-клеточного звена иммунитета и антител. Развиваются вследствие неспособности В-клеток продуцировать иммуноглобулины, характеризуются:

- появлением симптомов в возрасте 7–9 месяцев, после исчезновения материнских АТ
- повторными инфекционными заболеваниями, вызванными инкапсулированными бактериями
- хроническими очагами инфекции (синуситы, бронхиты, пневмонии), гнойными лимфаденитами, абсцессами
- менингитами, септициемией, остеомиелитом, возникающими в результате гематогенного распространения патогена
- редкой заболеваемостью грибковыми и вирусными инфекциями (за исключение энтеровируса)
- выживаемостью до зрелого возраста при адекватном лечении
- повышенной частота аллергических и аутоиммунных заболеваний
- гипоплазия периферических лимфатических узлов и назофарингеальной лимфоидной ткани (характерно для синдрома Брутона)
- лимфоидная гиперплазия (гепатоспленомегалия при ОВИД).

Синдром Брутона (сцепленная с полом агаммаглобулинемия у детей)

Тип наследования и частота «классической» формы — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Заболевание наблюдается только у мальчиков. Частотой 1 : 50 000. *Генетический дефект и патогенез.* Дефектный ген (Xq 22) кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу В-клеток (Btk). В результате дефекта нарушено превращение пре-В-клеток в зрелые В-клетки.

Клинические проявления. Заболевание проявляется с 7-8 мес. жизни (так как начинает разрушаться IgG получаемый от матери). При этом заболевании снижена резистентность организма к стафилококку, стрептококку, пневмококку, а также к некоторым грамотрицательным микроорганизмам (кишечной палочке, сальмонеллам, протее, клебсиелле), часто наблюдаются грибковые заболевания, а также паразитарные (пневмоцистные) пневмонии. Дети *часто* болеют рецидивирующими пневмониями, отитом, синуситом, конъюнктивитом, пневмонией, пиодермией, которые нередко приводят к

развитию сепсиса. Низкая сопротивляемость к бактериальным инфекциям не сочетается со снижением резистентности к вирусам. Некоторые вирусные заболевания (краснуха, корь, вирусный гепатит) у них протекают даже легче, чем у детей с сохраненной иммунологической реактивностью.

Диагностика. Общее содержание IgG в крови ребенка составляет менее 2 г/л. Особенно резко снижено содержание IgG и IgA. При антигенной стимуляции (например, при вакцинации АКДС) отсутствует нарастание титров соответствующих антител. Показатели, характеризующие клеточный иммунитет, не отличаются от таковых в норме. Отмечено уменьшение или отсутствие лимфоцитов и плазмоцитов в костном мозге, последние не содержатся в лимфатических узлах и селезенке. Прогноз по сравнению с другими ИДС относительно благоприятный. Пациенты обычно достигают возраста 20 лет. Продолжительность жизни во многом зависит от тяжело протекающих вирусных инфекций (полиомиелита, энтеровирусная), а также от лимфоретикулярных опухолей (около 6 % случаев).

Селективный дефицит IgA

Частота. Является самой частой формой аномалии иммунной системы. Изолированный дефицит IgA у европейских народов встречается с частотой 1 на 100 – 700 жителей. *Генетический дефект и патогенез.* Причины патологии не известны. Патогенетической основой является нарушение процессов терминальной дифференцировки В-клеток. Существенным фактором является уменьшение CD40 на В-лимфоцитах, что снижает возможности их кооперирования с Т-хелперами и АПК в инициации синтеза IgA.

Клинические проявления. Основными клиническими проявлениями селективного дефицита IgA являются рецидивирующие заболевания верхних и нижних дыхательных путей и ЖКТ (целиакия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

Диагностика — низкий сывороточный IgA (до 5 мг/дл) в динамике при нормальном содержании других иммуноглобулинов. Количество Т- и В-клеток в норме. Пролиферативная активность В-клеток в ответ на полисахариды, как правило, снижена.

ОВИД (общий переменный иммунодефицит)

Представляет собой тотальный дефицит антител, характеризующийся стойким снижением суммарной концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Частота: в популяции встречается с частотой 1: 25 000 человек. *Генетический дефект и патогенез.* Дефектными при этой патологии являются ICOS — молекула семейства иммуноглобулинподобных костимуляторов Т-клеток и белок CD19 участвующий в антигензависимой активации В-лимфоцитов. Заболевание сцеплено с HLA -B8 и HLA -DR3. Основным фактором патогенеза считается нарушение взаимодействия между Т- и В-клетками → нарушается активация и антигензависимой дифференцировки В клеток и переключения синтеза иммуноглобулинов.

Клинические проявления. Рекуррентные бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, тяжелая диарея, могут развиваться аутоиммунные заболевания.

Диагностика. Снижение сывороточной концентрации IgA, IgG, IgM. Число В-лимфоцитов не изменено или несколько снижено. Снижена способность к выработке антител в ответ на иммунизацию.

Дефицит субклассов IgG

Иммунодефицит развивается при нарушении продукции любого субкласса. При этом компенсаторно увеличивается синтез других субклассов, а суммарное количество IgG может оставаться в норме.

Наиболее часто встречается селективный дефицит IgG₄. Он может протекать бессимптомно. Дефицит IgG₂ может быть селективным или сочетаться с другими дефицитами. Характерным признаком является снижение резистентности пациентов к бактериальным инфекциям, поражающим преимущественно респираторный тракт. Одновременный дефицит IgG₂ и IgG₃ имеет высокую степень ассоциации с ювенильным

диабетом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, СКВ и атопической патологией. Для селективного дефицита IgG₁ характерна высокая частота респираторных инфекций.

Гипер-IgM синдром

Тип наследования. В 70% случаев наследуется по сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу. *Генетический дефект и патогенез.* В основе заболевания лежит дефект гена CD40-лиганда на Т-лимфоцитах, что нарушает их взаимодействие с В-клетками → нарушается переключение с синтеза IgM на образование других иммуноглобулинов.

Клинические проявления. Рецидивирующие пиогенные инфекции.

Диагностика. Гиперпродукция IgM, на фоне снижения других классов иммуноглобулинов IgG, IgA.

Общая характеристика ИДС с недостаточностью клеточных иммунных реакций. Основными клиническими проявлениями дефектов клеточного иммунитета являются:

- появление симптомов в раннем грудном возрасте (4–5 месяцев)
- повторные инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, грибами, микобактериями
- инфекционные заболевания, вызываемые оппортунистическими микроорганизмами
- фатальные инфекционные заболевания, развивающиеся в результате вакцинации живыми вирусными вакцинами или после введения БЦЖ
- болезнь «трансплантат против хозяина» в результате трансфузии препаратов крови, содержащих лимфоциты, или внутриутробном попадании лимфоцитов матери
- увеличение риска малигнизации

Синдром Незелофа (алимфоцитоз, лимфоцитарная дисгенезия)

Тип наследования. Аутосомно-рецессивный. *Генетический дефект и патогенез.* Существование конкретного генетического дефекта при данном синдроме не доказано. Характеризуется отсутствием клеточных реакций иммунологической защиты. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются гипоплазия или атрофия вилочковой железы и лимфатических узлов.

Клинические проявления. Проявляется в первые недели и месяцы жизни. Отмечаются задержка развития ребенка, затяжной септический процесс с гнойными очагами в коже, легких и других органах, нередко развивается грибковый сепсис. Повышена чувствительность к грибам и вирусным инфекциям, вызываемым *Herpes simplex* и *Herpes varicella zoster*. В большинстве случаев заболевание имеет летальный исход.

Диагностика. Типична количественная и качественная недостаточность Т-лимфоцитов при нормальном содержании иммуноглобулинов в плазме крови. В периферической крови определяется крайне низкое содержание лимфоцитов, значительное уменьшение числа Т-клеток, при этом соотношение CD4⁺/CD8⁺ сохраняется в пределах нормы. Резко угнетена реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), слабо выражена реакция ГЗТ. Содержание иммуноглобулинов всех классов в периферической крови в пределах нормы или незначительно снижено, способность к образованию антител сохранена.

Синдром Ди Джорджи (синдром глоточного кармана)

Частота. 1:400 — 1:6000. *Генетический дефект и патогенез.* У большинства пациентов в локусе 22q11.2 обнаружены микроделеции ДНК. К развитию синдрома также приводят и мутации генов хромосомы 11p13. Заболевание обусловлено нарушением эмбриональной дифференцировки эпителия в области 3-го и 4-го глоточного карманов, что приводит к врожденному отсутствию вилочковой железы и паращитовидных желез или аномалиям их строения. Иммунодефицит при этом синдроме связан с отсутствием или гипоплазией тимуса, т.е. сужением плацдарма созревания Т-лимфоцитов, и бывает различной степени тяжести.

Клинические проявления. Типичные черты лица: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, микрогнатия, низко расположенные уши. У новорожденных отмечаются гипокальциемические судороги. В некоторых случаях описаны расщепление язычка, врожденные пороки сердца и крупных сосудов (общий артериальный ствол, двойная дуга аорты, дэкстракардия, неправильное отхождение вен и т.д.), атрезия пищевода, аплазия щитовидной желез (атиреоз, гипотиреоз), нефрокальциноз. Дети отстают в общем физическом развитии. Особенно выраженные аномалии не совместимы с жизнью. Если дети переживают период новорожденности, они страдают от генерализованных инфекций — наблюдаются хронические риниты, пневмонии, абсцессы, грибковая инфекция. Отмечаются слабость, отсутствие аппетита. Смерть может наступить внезапно в первые два года жизни.

Диагностика. Биохимически выявляются гипокальциемия и гиперфосфатемия, иммунологическими методами — нарушение трансформации лимфоцитов под влиянием ФГА и антигенов (снижена функциональная активность лимфоцитов), снижение количества Т-клеток (наблюдается у 1/5 пациентов). Нарушения гуморального иммунитета отсутствуют (уровень иммуноглобулинов может быть снижен или нормальным при повышенном количестве В-клеток), в ряде случаев наблюдается повышение уровня IgE. Причинами этого явления могут быть отсутствие регуляторных Т-клеток и нарушение механизма обратной связи при переключении синтеза Ig.

Общая характеристика комбинированных Т- и В-клеточных иммунодефицитов.

Группа иммунодефицитов характеризующихся дефицитом и анергией Т-лимфоцитов, отсутствием антительного ответа при нормальном (иногда) содержании В-клеток в крови. В клинической картине выявляются остановка развития и роста, неукротимый понос, рвота, обширная молочница.

Синдром Вискотта-Олдрича

Тип наследования. Рецессивное Х-сцепленное заболевание. **Генетический дефект и патогенез.** Дефектный ген локализуется в 11 хромосоме и обуславливает аномальную экспрессию молекулы CD43 на тромбоцитах и лимфоцитах. Что приводит к нарушению процесса созревания и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, передвижения и активации Т-лимфоцитов. Также следствием мутации является нарушение адгезии, агрегации, освобождения АДФ тромбоцитами.

Клинические проявления. Проявляется классической триадой: тромбоцитопенией, экземой, возвратными инфекциями,

Диагностика. Дефицитом и нарушением пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, снижением уровня IgM при увеличении содержания и IgE в сыворотке крови.

Синдром Луи-Барр (наследственная атаксия-телеангиоэктазия)

Тип наследования и частота. Аутосомно-рецессивный, 1: 500 000 — 1: 1 000 000. **Генетический дефект и патогенез.** Дефектным является ген АТМ картированный в 11 хромосоме. Его продуктом является белок АТМ участвующий в контроле клеточного роста, распознавании поврежденной ДНК и ее репарации. В основе патологии лежит дефект репарации и конечной дифференцировки Т-лимфоцитов.

Клинические проявления. Признаки: атаксия, телеангиоэктазии, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, уменьшение или отсутствие IgA. Патогенетическая взаимосвязь этих проявлений не ясна. Заболевание начинается в раннем детстве и проявляется в первую очередь мозжечковой атаксией. Отмечаются качание головы и туловища, нарушение походки, тремор и хореоатетоз. Характерным изменением глаз являются нарушение движения глазного яблока и косоглазие. В возрасте от 2 до 6 лет появляются телеангиоэктазии на конъюнктиве и открытых участках тела, слизистой мягкого и твердого неба. Важным признаком являются хронические респираторные инфекции

(синуситы и пневмонии). У больных часто развиваются злокачественные новообразования, причем в 10–30% поражается лимфоретикулярная система.

Диагностика. Количество и активность циркулирующих Т-клеток резко снижены. У 70% пациентов имеется недостаточность IgA, у некоторых и дефицит IgG₂ и IgG₄.

ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит)

Это гетерогенная группа заболеваний. В большинстве случаев ТКИД заканчивается летальным исходом в раннем детском возрасте ввиду развития генерализованных оппортунистических инфекций (возбудители — пневмоцисты, вирус герпеса, ЦМВ, кандиды, аденовирусы, вирус Эпштейна–Барр).

Основными клиническими критериями позволяющими заподозрить ТКИД являются:

- тяжелые, часто летальные инфекции, начиная с периода новорожденности; у пациентов развивается затяжная диарея, пневмония, сепсис
- характерно инфицирование маловирулентными микроорганизмами
- появление с рождения кожной сыпи в виде эритродермии, обусловленной материнскими лимфоцитами, поступившими к плоду во время беременности
- отставание ребенка в росте и массе

Тип наследования и частота. Сцепленный с X-хромосомой, аутосомно-рецессивный. Частота встречаемости ТКИД от 1: 5 000 000 до 2–4 на 100 000. ТКИД составляет 40% от всех первичных иммунодефицитов. *Генетический дефект и патогенез:*

– X-сцепленный ТКИД обусловлен мутацией гена γ -цепи рецепторов для цитокинов. Вследствие этого нарушено взаимодействие ИЛ-7 и его рецептора, в результате стволовые клетки не получают сигналы необходимые для дифференцировки и созревания Т- и В-лимфоцитов.

– Аутосомно-рецессивный ТКИД обусловлен мутацией гена ADA (аденозиндезаминаза), JAK3 (сигнальная тирозинкиназа, передающая сигнал с цитокиновых рецепторов), IL-7RA (α -цепь IL-7), RAG1 и RAG2 (рекомбиназы — белки реанжировки генов Ig), Artemis (фермент репарации ДНК после реанжировки), CD45 (трансмембранный белок лейкоцитов обладающий свойствами тирозинфосфоорилазы, регулирует сигнальную трансдукцию в лимфоцитах).

Клинические проявления. Манифестирует в первые месяцы жизни с задержки прибавки массы тела, анорексии, отставании в развитии. Развивается затяжная диарея, инфекция кожи и слизистых, тяжелые поражения верхних и нижних дыхательных путей. Иммунизация таких детей стандартными живыми вакцинами (полиомиелит, туберкулез) может привести к прогрессирующей инфекции с летальным исходом.

Диагностика. Снижено количество CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. На рентгенограмме грудной клетки выявляется гипоплазия или отсутствие тени тимуса. Гистологически обнаруживается отсутствие в тимусе лимфоидных клеток и телец Гассала. Лимфатические узлы и миндалины маленькие или отсутствуют. Лимфоидные центры и зародышевые фолликулы не выявляются.

Общая характеристика первичной недостаточности фагоцитов. Основными клиническими проявлениями дефекта нейтрофилов являются рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции с поражением кожи и внутренних органов.

Основные причины и механизмы незавершенного фагоцитоза

1. Уменьшение количества фагоцитов (при снижении гранулоцитопоеза; гипоплазии селезенки; аутоиммунной нейтропении; при заболеваниях со спленомегалией).

2. Неэффективный гранулоцитопоез (качественные изменения нейтрофилов):

а) нарушения подвижности фагоцитов (нарушения обратимой полимеризации сократительного белка фагоцитов — актина ↓ энергии или ↓ цАМФ в клетках);

б) нарушения образования фаголизосом (наследственный дефект образования лизосомальных гранул — их слияние → гигантские гранулы).

в) нарушение инактивации и разрушения объектов фагоцитоза (наследственный дефицит кислородзависимого механизма бактерицидности — ↓ НАДФ-оксидазы и/или миелопероксидазы в фагоцитах; наследственный дефицит кислороднезависимого механизма бактерицидности — ↓ лизоцима, лактоферрина, катионных белков в фагоцитах).

3. Нарушение распознавания объектов фагоцитоза (наследственный дефицит/дефект рецепторов фагоцита или приобретенный дефицит опсонинов и хемоаттрактантов при тяжелых болезнях печени, интоксикациях)

4. Нарушения нейрогормональной регуляции фагоцитоза (ацетилхолин и глюкокортикоиды снижают активность фагоцитоза).

Синдром Чедиака-Хигаси

Тип наследования и частота. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. *Генетический дефект и патогенез.* Мутация гена перемещения лизосом в локус приводит к нарушению LYST (lysosomal trafficking regulator) и появлению гигантских но функционально не активных гранул, нарушается процесс поступления миелопероксидазы в вакуоли, характерен слабый ответ нейтрофилов на хемотаксические стимулы.

Клинические проявления. Гепатоспленомегалия, альбинизм кожи, волос, глаз, фотофобия, лимфоаденопатия, бронхиты, пневмонии, абсцессы в коже и клетчатке, ретикулярные злокачественные лимфомы

Диагностика. Гранулоцитопения, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза. Снижено количество ЕК-клеток и их функциональная активность.

Хроническая гранулематозная болезнь

Тип наследования и частота. Наиболее часто встречается X-сцепленная форма (около 70%). Частота встречаемости около 1: 200 000. *Генетический дефект и патогенез.* Мутация одного из генов, ответственных за синтез НАДФ·Н. Вследствие этого дефекта фагоциты пациентов не способны продуцировать супероксидный радикал и перекись водорода → отсутствие кислородзависимых механизмов бактерицидности. В результате микроорганизмы внутри фагоцитов остаются жизнеспособными, персистируют внутриклеточно, вызывают иммунный ответ с формированием гранулем. Гранулемы могут нарушать функцию органов в которых располагаются (задержка мочи, обструкция кишечника).

Клинические проявления. Экзематозный дерматит, гнойные поражения кожи, абсцессы в различных органах, гепатоспленомегалия, лимфадениты, бронхопневмонии, дерматиты, диарея, грибковая инфекция.

Диагностика. Отсутствие или резкое угнетение киллинга фагоцитированных бактерий и грибов, отрицательные и сниженные НСТ-тест (фагоциты больных краситель не восстанавливают), хемилюминесценция после фагоцитоза частиц зимазана или латекса, хемотаксис нейтрофилов.

Наследственные дефекты молекул адгезии (LAD —Leucocyte Adhesion Deficiency)

Тип наследования и частота. Аутосомно-рецессивный, 1 : 1 000 000. Описано менее 100 случаев. Выделяют следующие варианты LAD в зависимости от вида дефектных молекул: LAD I, LAD II, LAD III. *Генетический дефект и патогенез.* Аномалии рецепторов адгезии CD11 / CD18 (интегрины) приводит к нарушению миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в зону воспаления.

Клинические проявления. Характерной особенностью является отсутствие гноя, плохо заживающие раны, рецидивирующие бактериальные инфекции.

Диагностика. Массивный нейтрофильный лейкоцитоз, нарушение экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах.

Общая характеристика наследственно обусловленных дефектов системы комплемента. Дефекты системы комплемента описаны практически для всех ее компонентов (C1q, C1r, C1s, C2-C9, пропердина). Они подразделяются на дефициты ранних компонентов классического пути активации комплемента и дефициты поздних компонентов комплемента. Дефекты системы комплемента являются аутосомно-рецессивными кроме X-сцепленного дефицита пропердина. Сопровождаются снижением противоинфекционной резистентности и развитием иммунокомплексных болезней в связи с нарушением элиминации циркулирующих иммунных комплексов. Также к данной группе нарушений относятся дефициты ингибиторов комплемента (например, аутосомно-доминантный дефицит C1-ингибитора).

Таблица 1 — Клинические проявления недостаточности отдельных компонентов системы комплемента (Е. И. Соколову, 1998)

<i>Название компонента</i>	<i>Клинические проявления</i>
C1	СКВ, гломерулонефрит, васкулиты, иммунологическая недостаточность
C2	СКВ, дерматиты, гломерулонефрит, геморрагический васкулит
C3	Рецидивирующие бактериальные инфекции (пневмония, менингиты, отиты, синуситы), сепсис
C4	СКВ
C5	СКВ, гломерулонефрит, васкулиты, опоясывающий лишай, гоно- и менингококковый сепсис, экзема
C6	Синдром Рейно, гоно- и менингококковый сепсис
C7	Синдром Рейно, инфекции мочевыводящих путей, менингит, сепсис
C8	СКВ, стафилококковые инфекции, гонококковые инфекции, сепсис
C9	Рецидивирующая лихорадка
Ингибитор C1	Наследственный ангионевротический отек
Ингибитор C1	Рецидивирующие кокковые инфекции
Ингибитор C1	Рецидивирующий отек, крапивница

Наследственный ангионевротический отек

Тип наследования. Аутосомно-доминантный. *Генетический дефект и патогенез.* Недостаточность C1-ингибитора комплемента приводит к невозможности блокирования классического пути активации комплемента → активация комплемента в результате травмы, физического перенапряжения и др. → образование кинина C2 и брадикинина → повышение проницаемости стенок посткапиллярных венул → выход плазмы в ткани → отек.

Клинические проявления. Периодически возникающий ограниченный отек кожи, слизистых оболочек без признаков воспаления.

Диагностика. Определение количества C1-ингибитора.

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ — заболевания формирующиеся в постнатальном периоде вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему, не имеют наследственной природы

Основные причины развития вторичных иммунодефицитов

1. Протозойные и глистные инвазии (токсоплазмоз, лейшманиоз, трихинеллез)
2. Бактериальная инфекция (туберкулез, стафилококковая, пневмококковая инфекция)
3. Вирусные острые и персистирующие инфекции (корь, краснуха, герпес, ветряная оспа, хронический гепатит В, ВИЧ)
4. Нарушение питания: белково-калорийная недостаточность, истощение, потеря белка через кишечник и почки.
5. Злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные
6. Аутоиммунные заболевания

7. Состояния, приводящие к потере иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов (кровотечение, лимфоррея)
8. Экзогенные и эндогенные интоксикации (иммунодепрессанты, кортикостероиды, наркотики)
9. Иммунодефициты после воздействия физических факторов (ионизирующая радиация)
10. Нарушение нейрогуморальной регуляции
11. Иммунодефицит старческого возраста

Дефицит некоторых элементов питания может привести к развитию некоторых вторичных ИД:

- недостаток железа нарушает фагоцитирующую способность нейтрофилов,
- недостаток витамина А — снижает число некоторых субпопуляций лимфоцитов;
- недостаток витамина В₆ и фолиевой кислоты нарушает клеточный иммунитет,
- недостаток цинка снижает соотношение Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов.

Классификация вторичных иммунодефицитов:

По типу:

- нарушения Т-клеточного звена
- нарушения гуморального
- нарушения эффекторных факторов
- комбинированные дефекты

По течению:

- острый ИД
- хронический ИД

По распространенности

- ИД с преимущественным поражением местных иммунных механизмов (слизистой, кожи и др.), т.н. «местный» ИД;
- системный ИД.

По тяжести: легкий; среднетяжелый; тяжелый.

ВИЧ-инфекция

Заболевание впервые описано в 1981 г. в США, когда 5 молодых мужчин скончались от пневмонии. При этом в их крови практически отсутствовали CD4+ лимфоциты. Возбудитель ВИЧ-инфекции был открыт в 1983 г. одновременно двумя исследователями — Р. Галло (США) и Л. Монтанье (Франция).

Этиология ВИЧ инфекции

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ –1, ВИЧ —2). ВИЧ –1 является основным возбудителем ВИЧ-инфекции. Распространен в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Центральной, Южной, Восточной Африке. ВИЧ – 2 — менее вирулентный вирус. Распространен в Западной Африке.

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов. Вирус имеет геномную РНК и фермент обратная транскриптаза (ревертаза), которая после проникновения вируса в клетку-мишень обеспечивает синтез ДНК по матрице вирусной РНК; вирусный фермент интегразы катализирует интеграцию вирусной ДНК в геном человека

Жизненный цикл вируса состоит из 4 основных стадий:

1. адсорбция проникновение вируса в клетку;
2. высвобождение вирусной РНК, синтез по ней однонитчатой, а потом двунитчатой ДНК провируса (обратная транскрипция) и интеграция провируса с помощью интегразы в геном клетки хозяина; в таком состоянии геном вируса может передаваться неопределенно долго в клеточных поколениях, обуславливая длительное латентное течение инфекции;

3. производство новых вирионов, когда запускается транскрипция генов провируса, синтез РНК, трансляция и формирование вирусных белков;
4. сборка, созревание и высвобождение вновь образованных вирусов. Этот процесс происходит спорадически только в некоторых зараженных клетках.

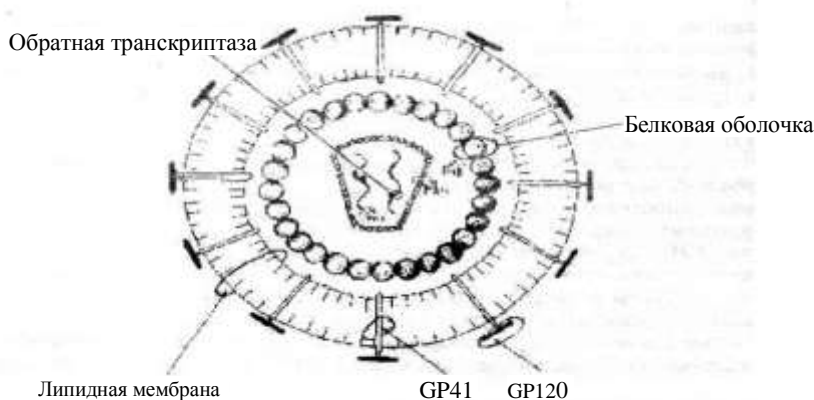


Рисунок 1 — Строение вируса иммунодефицита человека

Таблица 2 — Гены и белки ВИЧ-1

Ген	Белок	Функции
<i>env</i>	gp120	Наружный белок, обеспечивает связывание с клетками-мишенями. Лиганды — молекула CD4, галактозилцерамиды, рецепторы для цитокинов
	gp41	Обеспечивает интернализацию вириона в клетку
<i>gag</i>	p24	Составляет оболочку ядра вируса (нуклеокапсида)
	p17	Составляет матричное вещество вируса
	p9	Связан с геномной РНК
	p7	То же
<i>pol</i>	p66	Обратная транскриптаза
	p31	Интеграза
	p10	Протеаза (расщепляет большие белковые трансляты на дефинитивные белки вируса)
<i>tat</i>	p14	Активирует транскрипцию с вирусных генов, стабилизирует вирусную мРНК, усиливает трансляцию с вирусной мРНК
<i>rev</i>	p19	Необходим для экспрессии белков оболочки
<i>nef</i>	p27	Предположительно может усиливать и ингибировать репликацию вируса
<i>vif</i>	p23	Необходим для выхода нового поколения вируса из клетки мишени

Патогенез

Связываясь с клетками-мишенями вирус блокирует своим гликопротеидом gp120 рецепторы CD4 → ускорение апоптоза и нарушение регуляторных функций Т-хелперы → уменьшение количества клеток-мишеней → снижение цитотоксической активности Т-киллеров → появление оппортунистических инфекций и СПИД-индикаторных опухолей. Мишенями являются преимущественно клетки несущие CD4 рецепторы: Т-хелперы, дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы, тимоциты, нейроны, микроглиальные клетки.

Вторым объектом для воздействия ВИЧ после иммунной системы является ЦНС. Предполагают, что ВИЧ не оказывает прямого цитопатогенного эффекта, а нарушение их функций связано нейротоксическим действием gp120 и появлением аутоантител против антигенов мозговой ткани.

В течении ВИЧ-инфекции выделяют следующие стадии

Ассимптомная — острая инфекция, проявляющаяся гриппоподобными симптомами с недомоганием, мышечными болями, фарингитом саморазрешается. Далее наступает в бессимптомный период и/или бессимптомная генерализованная лимфаденопатия. Длительность стадии варьирует от 3 до 10-12 лет.

Стадия СПИД-ассоциированного симптомокомплекса (пре-СПИД, ранняя симптоматическая стадия) — снижение массы тела на 10% и более, лихорадка на протяжении 3 месяцев и более, необъяснимая хроническая диарея более 1 месяц. Вторичные заболевания: рецидивирующий кандидоз; лейкоплакия языка, локализованная форма саркомы Капоши; легочный туберкулез; периферическая нейропатия; тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции. Продолжительность стадии от 3 до 7 лет.

Стадия СПИДа (поздняя, симптомная) — терминальная стадия развития ВИЧ-инфекции. Начинается, когда число CD4-лимфоцитов падает ниже 200 клеток на микролитр плазмы. Характеризуется тяжелыми, генерализованными, угрожающими жизни инфекциями и злокачественными новообразованиями. ВОЗ определила эти заболевания как СПИД-индикаторные. Поражения органов и систем носят необратимый характер.

Принципы терапии ВИЧ-инфекции

1. Высокоактивная антиретровирусная химиотерапия — HAART (highly active antiretroviral therapy).
2. Химиотерапия злокачественных новообразований и специфическое лечение вторичных заболеваний.
3. Патогенетическая терапия, направлена на коррекцию иммунологической недостаточности — использование иммуностропных средств (препараты интерферона), стимуляторов эритропоэза при анемиях, заместительной терапии иммуноглобулинами.

Группы риска ВИЧ-инфекции

- гомо- и бисексуальные, гетеросексуалы
- наркоманы, использующие внутривенно наркотики
- реципиенты крови, ее компонентов, трансплантируемых органов;
- медицинские работники, контактирующие с продуктами крови и жидкостями организма
- больные гемофилией

Принципы профилактики ВИЧ-инфекции

- Выявление ВИЧ-инфицированных лиц среди угрожаемых контингентов (лица, контактирующие с инфицированными, проститутки, наркоманы, подозрительные больные).
- Предупреждение инфицирования медицинского инструментария, лекарств, препаратов крови.
- Пропаганда знаний по предупреждению заражения ВИЧ при половых контактах (исключение случайных связей, применение средств индивидуальной защиты, презервативы).
- Предупреждение заражения медработников при контакте с больными и их биологическими жидкостями (кровь, секреты, экссудаты, моча и т.д.).

Основные принципы лечения ИДС

1. Устранение симптомов клинических синдромов, в том числе инфекционных
2. Коррекция самого иммунодефицита
3. Профилактика рецидивов и осложнений иммунодефицита

Классификация реакций гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу

<i>Тип иммунного повреждения</i>	<i>Аллергия</i>	<i>Аутоиммунные заболевания</i>
I Реагиновый или анафилактический	– атопическая бронхиальная астма – аллергические риниты – аллергические конъюнктивиты – аллергическая крапивница – отек Квинке – анафилактический шок	НЕ РАЗВИВАЮТСЯ
II Цитотоксический или цитолитический	– аллергический лекарственный агранулоцитоз, – гемотранфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови	– аутоиммунная гемолитическая анемия
III Иммунокомплексный	– аллергический альвеолит – сывороточная болезнь – феномен Артюса	– системная красная волчанка – васкулиты
IV Клеточноопосредованный	– аллергия, при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис) – аллергический контактный дерматит, – реакция отторжения трансплантата	– ревматоидный артрит – рассеянный склероз
V Антирецепторный	НЕ РАЗВИВАЮТСЯ	– иммунный тип сахарного диабета – аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гипофиза

АЛЛЕРГИЯ — это типовой иммунопатологический процесс, развивающийся при контакте с антигеном (гаптеном) и сопровождающийся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов.

Патогенетическая классификация аллергических реакций (по Джеллу и Кумбсу):

- I тип реагиновый или анафилактический
- II цитотоксический или цитолитический
- III иммунокомплексный
- IV клеточноопосредованный

Аллергические реакции I типа (реагиновые, анафилактические)

АТОПИЯ — генетически обусловленный (наследственный) вариант немедленной аллергической реакции, обычно зависимой от наличия IgE-антител. (Например, атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма). Известно, что поллинозы ассоциированы с HLA-A1, B8; атопический дерматит — с HLA-B35.

I. Иммунологическая стадия. В ходе сенсибилизации происходит взаимодействие следующих клеток: дендритных, Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа и В-лимфоцитов. В результате В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки и синтезируют IgE и IgG₄. Иммуноглобулины фиксируются на клетках-мишенях (тканевые базофилы и базофилы крови).

При повторном проникновении антигена в организм он связывается с IgE, фиксированном на этих клетках, вызывая их дегрануляцию.

II. Патохимическая стадия. Тучные клетки (тканевые базофилы) — это клетки соединительной ткани. Они обнаруживаются преимущественно в коже, дыхательных путях, по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Гранулы тучных клеток и базофилов крови содержат медиаторы: гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН). Эффекты этих медиаторов характеризуют стадию биохимических реакций. Медиаторы аллергических реакций I типа представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Медиаторы аллергической реакции I типа и их эффекты (по Е.Д.Гольдбергу, 2009)

Первичные предсуществующие медиаторы	Биологическая активность
Гистамин	Действуя через H ₁ рецепторы приводит к повышению проницаемости сосудов, расширению артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, увеличению секреции слизи. Воздействие на H ₂ приводит к противоположному эффекту.
Фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ-А)	Хемотаксис эозинофилов
Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН-А)	Хемотаксис нейтрофилов
Базофильный калликреин	Образование брадикинина из кининогена
Гепарин	Антикоагулянт, антикомплементарная активность
Первичные вновь синтезируемые медиаторы	Биологическая активность
Лейкотриены C ₄ и D ₄	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов
Лейкотриен B ₄	Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов
Простагландин D ₂	Сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД
Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры
Тромбоксан A ₂	Сокращение гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов
Вторичные медиаторы	Биологическая активность
Простагландин P _{2α}	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, стимуляция высвобождения медиаторов из тучных клеток
Простагландин E ₂	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток
Брадикинин и лейкокинин	Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов
Серотонин	Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, спазм сосудов почек, сердца, мозга, легких, расширение сосудов скелетных мышц
Лизосомальные ферменты гранулоцитов и оксиданты	Повреждение клеток

III. Патопфизиологическая стадия. В результате действия медиаторов повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, что сопровождается развитием отека и серозного воспаления. При локализации процесса на слизистых оболочках возникает гиперсекреция. В органах дыхания развивается бронхоспазм, отек стенки бронхиол и гиперсекреция мокроты → резкое затруднение дыхания. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступов бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, кожного зуда, местного отека, диареи и др. Очень часто I тип аллергии сопровождается увеличением количества эозинофилов в крови, мокроте, серозном экссудате, так как одним из медиаторов является ФХЭ.

Аллергические реакции II типа (цитотоксические)

I. Иммунологическая стадия Причиной цитотоксических реакций является возникновение в организме клеток с измененными компонентами цитоплазматической мембраны. Появление аутоаллергенов запускает процесс сенсибилизации (выработка аутоантител IgG- и IgM). Они обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать его активацию. Часть антител обладает *опсонизирующими* свойствами (усиливают фагоцитоз) и обычно не фиксирует комплемент.

II. Патохимическая стадия — стадия выделения медиаторов. Медиаторы и их эффекты представлены в таблице 2. Выделяют 3 типа реализации этой стадии описанные ниже.

Комплементзависимый цитолиз. Комплексы АГ+АТ, фиксированные на поверхности измененной клетки, присоединяют и активируют комплемент (по классическому пути). Конечным этапом этой активации является образование медиаторов — компонентов комплемента: C4b2a3в; C3a; C5a; C567; C5678; C56789, лизирующих клетки.

Фагоцитоз. Фиксированные на измененных клетках организма IgG, IgM и C3в-компоненты комплемента оказывают опсонизирующее действие, т.е. способствуют связыванию фагоцитов с поверхностью клеток-мишеней и их активации. Активированные фагоциты поглощают клетки-мишени и разрушают их при помощи лизосомальных ферментов.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность. Реализуется путем присоединения клетки-киллера к Fc-фрагменту антител классов IgG и IgM покрывающих измененные клетки-мишени с последующим их лизисом с помощью перфоринов и продукции активных метаболитов кислорода. Антитела служат «мостиком» между клеткой-мишенью и эффекторной клеткой. К эффекторным К-клеткам относят гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки.

Таблица 2 — Медиаторы аллергических реакций II типа (по Е.Д.Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
Активированные компоненты комплемента C4b2a3в	Иммунное прилипание к фагоцитам (иммуноадгеренция), усиление фагоцитоза, экзоцитоз гранул нейтрофилов
C3a-, C5a-анафилатоксины	Хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, освобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, стимуляция высвобождения гистамина из тучных клеток, повышение проницаемости сосудов, непосредственное действие на гладкую мускулатуру и микроциркуляцию
C567	Селективный хемотаксис нейтрофилов
C5678	Медленное повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
C56789	Быстрое повреждение клеточных мембран, высвобождение лизосомальных ферментов
Оксиданты: O ₂ ⁻ – супероксид-ный анион -радикал OH ⁻ —	Инициирование перекисного окисления липидов, повреждение клеточных мембран

гидроксильный радикал	
Лизосомальные ферменты	Повреждение опсонизированных клеток

III. Патопфизиологическая стадия. Повреждение клетки: в мембране образуются цилиндрические поры → осмотический ток (вход в клетку воды) → гибель клеток → удаление путем фагоцитоза.

Аллергические реакции III типа (иммунокомплексные)

I. Иммунологическая стадия. В ответ на появление аллергена или антигена начинается синтез антител, преимущественно IgG₁₋₃ - и IgM-классов. В отличие от аллергической реакции II типа эти иммунные комплексы преципитируют в тканях или кровотоке, а не фиксированы на клетках мишенях. В норме ИК удаляются из организма с помощью системы комплемента (компонентов C1-C5), эритроцитов и макрофагов. Наследственные и приобретенные дефекты компонентов комплемента, а также рецепторного аппарата макрофагов и эритроцитов обуславливают накопление и циркуляцию в организме иммунных комплексов с последующей их фиксацией на сосудистой стенке и в тканях, провоцируя воспаление.

II. Патохимическая стадия. При чрезмерном процессе образования медиаторов они оказывают повреждающее действие. Действие всех перечисленных основных медиаторов характеризуется усилением протеолиза.

Таблица 3 — Медиаторы аллергических реакций III типа (по Е.Д.Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
мембраноатакующие комплексы C5678, C56789, C3b56789 ферменты фагоцитов и разрушенных клеток активные формы кислорода и свободные радикалы	Повреждение клеток и неклеточных структур
факторы повреждения клеток и неклеточных структур, стимуляторы фагоцитоза, факторы хемотаксиса, ФНО, кинины, лейкотриен В4 факторы комплемента C3a, C3b, C5a, C4b2a3b, C5, C5b67	Индукция воспалительных реакций в зоне аллергии
Гистамин, серотонин, лейкотриены C4, D4; факторы комплемента C3a, C5a.	Повышение проницаемости стенок сосудов и базальных мембран
Тромбоксан A2	Активация тромбообразования

III. Патопфизиологическая стадия. В результате появления медиаторов развиваются воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией, васкулиты, приводящие к появлению узловой эритемы, узелкового периартериита. Вследствие активации фактора Хагемана и/или тромбоцитов иногда происходит внутрисосудистое свертывание крови. Третий тип аллергических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка и др.). При значительной активации комплемента развивается системная анафилаксия в виде шока.

Аллергические реакции IV типа (клеточноопосредованные)

I. Иммунологическая стадия. Поступающий в организм антиген чаще всего контактирует с макрофагом, обрабатывается им, а затем в переработанном виде передается Т-хелперу, имеющему на своей поверхности рецепторы для антигена. Они распознают антиген, а затем с помощью интерлейкинов запускают пролиферацию эффекторных Т-клеток воспаления с фенотипами CD4+ и CD8+, а также клеток памяти, позволяющих сформировать быстрый иммунный ответ при повторном попадании антигена в организм. После одновременного связывания Т-клетки с антигеном начинается пролиферация лимфоцитов и их трансформация в бласты.

II. Патохимическая стадия. Антигенная стимуляция и бласттрансформация лимфоцитов сопровождаются образованием и выделением медиаторов — цитокинов (лимфокинов и монокинов). Медиаторы действуют на клетки-мишени (макрофаги и нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки костного мозга, опухолевые клетки, остеокласты и др.), несущие на своей поверхности медиаторные рецепторы. Биологический эффект медиаторов разнообразен и представлен в таблице 3. Они изменяют клеточную подвижность, активируют клетки, участвующие в воспалении, способствуют пролиферации и созреванию клеток, регулируют кооперацию иммунокомпетентных клеток.

Таблица 3 — Медиаторы аллергических реакций, опосредованных Т-клетками (по Е.Д. Гольдбергу, 2009)

Медиаторы	Биологическая активность
Фактор переноса ГЗТ (ФП)	Выделяется одними лимфоцитами и активирует другие (усиление цитотоксического действия, увеличение бласттрансформации)
Факторы трансформации лимфоцитов (ФТЛ): митогенный (Мф) и бластогенный	Определяют бласто- и митогенную активность, неспецифическое вовлечение лимфоцитов в аллергическую реакцию
Интерлейкин-1 (ИЛ-1) (продуцируется макрофагами)	Усиливает ответ тимоцитов и Т-лимфоцитов на антиген, активирует В-лимфоциты
Интерлейкин-2 (ИЛ-2) (продуцируется Т-лимфоцитами)	Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов под влиянием митогенов и антигенов, способствует дифференцировке предшественников Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-лимфоциты, проявляет хелперную активность в отношении В-лимфоцитов
Макрофагальный хемоаттрактантный белок (МХБ)	Способствует накоплению макрофагов в области аллергической альтерации
Макрофагальный воспалительный белок (МВБ)	Превращает макрофаги (моноциты) в активную форму, активирует эндотелий
Лимфоцитотоксин (ФНО-β)	Оказывает цитотоксический эффект
Интерферон-α	Оказывает противовирусное действие, усиливает цитотоксичность лимфоцитов, активирует макрофаги и естественные киллеры
Интерферон-γ	Оказывает противовирусный эффект, стимулирует иммунные реакции (усиление выработки антител, цитотоксичности лимфоцитов, фагоцитоза макрофагами)
Фактор, ингибирующий пролиферацию (ФИП)	Вызывает торможение деления клеток
5. Фактор, ингибирующий клонирование (ФИК)	Подавляет клональный рост клеточных культур

III. Патофизиологическая стадия зависит от природы этиологического фактора и той ткани, где разворачивается патологический процесс. Это могут быть патологические процессы в коже, суставах, внутренних органах. В воспалительном инфильтрате преобладают мо-

нонуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты/макрофаги). Нарушение микроциркуляции в очаге повреждения объясняется повышением проницаемости сосудов под влиянием медиаторов (кинины, гидролитические ферменты), а также активацией свертывающей системы крови и усилением образования фибрина. Отсутствие значительного отека, так характерного для иммунных поражений при аллергических реакциях немедленного типа, связано с весьма ограниченной ролью гистамина.

Основные принципы диагностики аллергических заболеваний

1. Сбор аллергологического анамнеза
2. Клинико-лабораторное обследование — проводится с целью уточнения нозологии, установления локализации процесса и фазы заболевания. Включает осмотр пациента, общий анализ крови, анализ мокроты, носового секрета, рентгенографию грудной клетки и околоносовых пазух.
3. Аллергологическое обследование включает:
 - кожные пробы,
 - провокационные тесты,
 - лабораторные исследования (определение содержания общего и аллергенспецифического IgE, реакция дегрануляции тучных клеток (прямая и непрямая), тест на эозинофильный катионный белок (ЕСР), выявление специфических антител, определение циркулирующих иммунных комплексов и их отложений в пораженных органах, проведение реакции бластной трансформации на соответствующий антиген).

Основные принципы лечения аллергических заболеваний

1. *Этиотропный* — заключается в устранении или предотвращение контакта организма с аллергеном.

2. *Патогенетический* — методы, приводящие в конечном итоге к состоянию гипо- или десенсибилизации организма. Это состояние достигается путем формирования толерантности к аллергену, снижения продукции антител и медиаторов аллергии, их разрушения и выведения.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — введение препарата вызывающего аллергическую реакцию через небольшие промежутки времени в течение нескольких часов в нарастающей дозе. Проводится только в условиях стационара.

Неспецифическая терапия заключается в применении антигистаминных препаратов, иммунодепрессантов, мембраностабилизаторов.

Симптоматическая терапия — предотвращение, устранение неприятных, тягостных ощущений у пациента. Применяют отвлекающую терапию, сеансы внушения, обезболивающие, седативные и психотропные средства.

3. *Саногенетическая терапия* — активация адаптивных реакций и процессов (в том числе реперационно-регенеративных). Для этого используются фитоадаптогены, микроэлементы, витамины, ферменты и другие лекарственные средства. Немедикаментозное воздействие заключается в использовании лечебного питания или голодания, закаливания и психотерапии.

Основные принципы профилактики аллергических заболеваний

Первичная — предупреждение возникновения аллергического заболевания, путем предотвращения или ограничения контакта с аллергеном.

Вторичная — ранняя диагностика и адекватное лечение возникшего аллергического заболевания, что способно в дальнейшем повлиять на возникновение других форм аллергий в более позднем возрасте.

Третичная – профилактика повторных обострений аллергического заболевания, чему способствует адекватное и своевременное лечение возникших обострений.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ — состояние приобретенной специфической ареактивности к антигену.

Виды иммунологической толерантности:

Полная — состояние ареактивности охватывает все лимфоциты, способные реагировать на данный антиген

Частичная — состояние ареактивности охватывает только часть лимфоцитов, способных реагировать на данный антиген.

Естественная — толерантность к своим антигенам.

Приобретенная — искусственно индуцируемая толерантность к чужеродному антигену.

Механизмы поддержания иммунологической ауто толерантности

1. Центральные — формируются в процессе лимфопоэза в центральных лимфоидных органах — тимусе и костном мозге.

Клональная делеция — гибель путем апоптоза в тимусе и красном костном мозге Т- и В-лимфоцитов, имеющих рецепторы к аутоантигенам.

Клональная анергия — ареактивность лимфоцитов, имеющих В-клеточные рецепторы к растворенным аутоантигенам в низких концентрациях. После контакта с антигеном лимфоцит сохраняет жизнеспособность, отвечает пролиферацией на неспецифические сигналы (IL-2), но не на сигналы, поступающие с антиген-специфических рецепторов, — клетки функционально не активны.

2. Периферические — формируются на этапе иммуногенеза в периферических органах и тканях в отношении Т- и В-лимфоцитов избежавших негативной селекции в центральных органах иммунной системы.

Т-клеточная иммуносупрессия — периферические аутореактивные лимфоциты подвергаются *апоптозу* или становятся *анергичными* вследствие супрессивного влияния цитокинов профиля Th2 (Т-хелперов 2).

Основные причины отмены естественной иммунологической толерантности

- Нарушение элиминации аутореактивных Т- и В-клеток
- Повреждение гистогематических барьеров и попадание антигенов забарьерных органов в кровоток.
- Аутоиммунизация вследствие существования перекрестно-реагирующих антигенов.
- Ослабление гуморальных супрессорных механизмов сдерживающих иммунный ответ и обеспечивающих его прекращение после элиминации антигена.
- Генетическая предрасположенность
- Аутоиммунизация организма матери клетками плода во время нормальной беременности (гипотеза зародышевых клеток).

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — это заболевания обусловленные образованием аутоантител и аутореактивных лимфоцитов против собственных тканей организма.

Аутоантигены: «секвестрированные», обычные, модифицированные

Патогенез аутоиммунных расстройств

1. Индуктивный этап — срыв механизмов иммунологической ауто толерантности.

2. Эффекторный этап любого аутоиммунного процесса протекает по одному или чаще нескольким (II, III, IV или V) типам гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу.

КЛАССИФИКАЦИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Класс А (первичные АИЗ с генетической предрасположенностью и без нее)

– *Органоспецифические* (аутоиммунизация развивается в связи с повреждением физиологических барьеров иммунологически обособленных органов и тканей; например, тиреоидит Хашимото).

– *Органонеспецифические* (срыв толерантности по отношению ко всем ауто-Аг при наследственном дефекте белка-индуктора апоптоза незрелых Т-лимфоцитов; например СКВ,).

– *Промежуточного типа* — близки к заболеваниям I и II группы (хронический активный гепатит).

Класс В. Вторичные аутоиммунные болезни (например, алкогольный цирроз печени)

Класс С. Аутоиммунные болезни на основе генетических дефектов комплемента (например, некоторые формы наследственной гемолитической анемии).

Класс D. Аутоиммунные болезни, связанные с медленными вирусными и прионовыми инфекциями (например, виллусный энцефалит, болезнь Альцгеймера и др.).

Класс Е. Комбинированные формы.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующиеся диффузным поражением соединительной ткани и сосудов.

Одно из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. Частота заболевания в Европе около 40 случаев на 100 000 населения.

В патогенезе важную роль играют генетические факторы, гормональная дисфункция, перенесенные инфекции, которые приводят к срыву ауто толерантности и формированию антител. Антитела могут быть направлены против ядерных, мембранных структур, сывороточных белков. У больных СКВ наблюдают снижение С2, С4, С3 компонентов комплемента и количество рецепторов к комплементу на эритроцитах. Поражение тканей формируется по механизмам гиперчувствительности II и III типов

Диагностика основана на обнаружении антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК и др.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развивается при трансплантации костного мозга. РТПХ у взрослых развивается в случае пересадки аллогенных клеток системы крови пациентам с подавленным иммунитетом, например, при иммунодефиците, химио- или радиотерапии опухолевых заболеваний. В основе подобной реакции лежит атака иммунокомпетентных клеток донора на ткани реципиента. Преобладает реакция CD4⁺ - лимфоцитов на продукты МНС II класса. Поэтому основной мишенью для поражения являются: клетки Лангерганса кожи, эпителиальные клетки тимуса. CD4⁺ -лимфоциты донора размножаются и инфильтрируют ткани-мишени, вытесняя собственные лимфоидные клетки.

Основные принципы диагностики аутоиммунных заболеваний

– Выявление специфических аутоантител или специфической клеточной сенсibilизации (клеточные тесты — например реакция бластной трансформации лимфоцитов на соответствующий антиген).

– Обнаружение отложений иммунных комплексов в тканях.

– Специальные методы исследования.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Дайте характеристику механизмов развития первичных иммунодефицитов.
2. Каковы основные причины развития вторичных иммунодефицитов?
3. Каково строение вируса иммунодефицита человека?
4. Охарактеризуйте механизмы взаимодействия вируса иммунодефицита с клеткой.
5. Какова роль повреждения Т-хелперов при развитии ВИЧ-инфекции?
6. Что такое оппортунистические инфекции?

7. Укажите взаимосвязь между иммунитетом, иммунологической реактивностью, аллергией и воспалением.
8. Объясните, почему аллергическая реакция является аномальной формой иммунной реакции организма. От каких параметров зависит возможность развития и степень выраженности аллергической реакции?
9. Каковы причины аллергических реакций?
10. Дайте характеристику патогенетической классификации типов аллергических реакций, учитывая тип иммунного повреждения тканей.
11. В чем заключается антителозависимая клеточная цитотоксичность?
12. Каковы этиология и патогенез аллергических реакций III типа?
13. Каковы этиология и патогенез аллергических реакций IV типа?
14. Объясните феномен естественной иммунологической толерантности.
15. Назовите основные группы аутоиммунных заболеваний.
16. Каков патогенез и основные проявления СКВ?
17. Каково значение Т-лимфоцитов реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)?

Задания для СУРС:

1. Анафилактический шок.
2. Иммунная регуляция онтогенеза.
3. Синдром Вискотта-Олдрича
4. Реакция отторжения трансплантата. Болезнь – «трансплантат против хозяина».
5. Основные принципы диагностики и терапии аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Высшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Реактивность. Иммунопатология : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов медицинских вузов / Т. С. Угольник, И. В. Манаенкова. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – 61 с.
4. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
5. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017

Составитель:
ассистент

И. В. Манаенкова