# Тема: Патофизиология иммунитета (2 лекции)

ЦЕЛЬ: способствовать формированию системы теоретических знаний по этиологии, патогенезу, видам, принципам диагностики и патогенетической терапии недостаточности иммунной системы

Время лекции – 2 лекции по 1 астрономич. часу.

Основные вопросы:

 Общая характеристика иммунопатологических состояний

Понятие иммунологической толерантности, виды, механизмы возникновения, использование в медицине.

Реакция «трансплантат против хозяина», виды, патогенез

Иммунодефициты и иммунодефицитные состояния: классификации, общая этиология и патогенез

Физиологические иммунодефициты

Патологические иммунодефициты.

Первичные иммунодефициты: виды, принципы диагностики и патогенетической терапии

Этиология и патогенез вторичной иммунологической недостаточности.

Иммунодефицитные состояния, патологическая толерантность, реакции «транс­плантат против хозяина» являются следствием дефекта или нарушения дея­тельности одного или нескольких звеньев системы ИБН, обеспечивающих в норме эффективный иммунный ответ.Этиология Иммунопатологические состояния могут быть первичными или вторичными. Причиной первичных нарушений является наследуемый или врождённый дефект генетической программы иммунокомпетентных клеток, а также клеток, обеспечивающих неспецифическую защиту организма. Причиной вторичных нарушений являются расстройства, возникающие после рождения на разных этапах онтогенеза индивида. Они развиваются в результате повреждения клеток системы ИБН, имевших нормальную гене­тическую программу, под влиянием факторов различной природы: - Физической (например, высокой дозы рентгеновского излучения или свободных радикалов). - Химической (в частности, цитостатических агентов или перекис] соединений). - Биологической (например, значительного повышения уровня в крови глюкокортикоидов, повреждения клеток иммунной системы вируса бактериями, чужеродными клетками и AT).

Патогенез: Гипорегенераторный. Этот вариант патогенеза (например, иммунодефицита и патологической толерантности) заключается в торможении пролиферации стволовых гемопоэтических и/или полипотентных, а также других пролиферирующих предшественников клеток иммунной системы. • Дисрегуляторный. Данный механизм нарушений иммунитета обусловлен расстройствами дифференцировки антигенпредставляющих клеток или Т- и/или В-лимфоцитов, а также кооперации этих клеток.Причины Изменение соотношения количества и/или эффектов разных категорий иммунокомпетентных клеток (например, увеличение числа супрессорных и уменьшение количества хелперных ). Нарушение содержания БАВ (цитокинов различных классов, кортикостероидов, анаболических стероидов и др.) либо числа или чувствительности рецепторов к ним на мембранах иммуноцитов, приводящее к иммунодефицитам, патологической толерантности. Деструктивный (цитолитический). Этот вариант патогенеза состоит в массированном разрушении иммуноцитов. Причины - Дефект самих иммуноцитов (как следствие мембрано- и/или энзимопатии) - Действие на иммунокомпетентные клетки цитолитических агентов (например, AT, мембраноатакующего комплекса комплемента, больших доз цитостатиков, глюкокортикоидов и др.). При массированном разрушении иммуноцитов раз­вивается лейкопения и различные иммунопатологические состояния.

**Патологическая толерантность Иммунологическая толерантность — состояние, характеризующееся «терпимостью» иммунной системы по отношению к чужеродным для неё Аг. Иммунологическую толерантность подразделяют на физиологическую, патологически и искусственную.**

*Физиологическая толерантность:*

• Элиминация в антенатальном периоде

• Изоляция Аг ряда органов от контакта с иммуноцитами структурно-физиологическими барьерами.

- Подавление пролиферации и дифференцировки аутоагрессивных (действующих против собственных клеток) Т-лимфоцитов в центральном органе иммунной системы — тимусе. Этот феномен называют центральной селекцией с ликвидацией аутоцитотоксических лимфоцитов.

- Гибель (апоптоз) клонов лимфоцитов, активирующихся аутоантигенами. В той же ситуации Т-лимфоциты, реагирующие на Аг собственного организма, экспрессируют Fas-рецепторы, на которые действуют Fas-лиганды нормальных клеток, что активирует программу апоптоза.

*Патологическая толерантность*

 В этом случае речь идет о «терпимости» системой ИБН чужеродных Аг, чаще всего — бактерий, вирусов, паразитов, клеток злокачественных опухолей или трансплантата.

 Основные механизмы патологической толерантности :

-Чрезмерное повышение активности Т-супрессоров.

- Ингибирование или блокада цитотоксических реакций клеточного иммунитета на соответствующий Аг (чаще всего клеток опухоли, трансплантата или вируссодержащих клеток).

- Перегрузка иммуноцитов избытком образующихся или вводимых в него извне чужеродных Аг.

-Гибель цитотоксических Т-лимфоцитов с развитием Т-клеточного иммунодефицита. Это наблюдается при экспрессии другими клетками (например, опухолевыми) Fas-лигандов. Последние, взаимодействуя с Fas-рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов, активируют программу их апоптоза.

*Искусственная толерантность*

Индуцированную (искусственную, медицинскую) толерантность воспроизводят при помощи воздействий, подавляющих активность иммунной системы. Обычно с этой целью применяют ионизирующее излучение, высокие дозы цитостатиков и иммунодепресантов.

Состояние индуцированной толерантности применяют для повышения успеха трансплантации органов и тканей, лечения аллергии, болезней иммунной аутоагрессии, эндокринной недостаточности и некоторых других состояний.

**Реакция «трансплантат против хозяина»**

Реакция «трансплантат против хозяина» развивается при трансплантации реципиенту («хозяину») тканей донора, содержащих иммуноциты (например костного мозга, селезёнки, лейкоцитарной массы).

Условия развития реакций «трансплантат против хозяина»

• Генетическая чужеродность донора и реципиента. • Наличие в трансплантате большого числа лимфоцитов. • Неспособность реципиента уничтожить или отторгнуть этот трансплантат.

Проявления • У взрослых называют гомологичной или трансплантационной болезнью. • У детей развивается рант-болезнь — болезнь малого роста

**Иммунодефициты и иммунодефицитные состояния**

В основе развития иммунодефицитных состояний и иммунодефицитов, как правило, находятся отсутствие или дефицит клеток иммунной системы и/или расстройства их функций. Это обусловливает высокую частоту развития при имунодефицитах различных инфекционных, паразитарных, опухолевых и аллергических заболеваний. С другой стороны, при истощающих заболеваниях часто развиваются иммунодефицитные состояния.

Иммунодефицитные состояния и иммунодефициты — типовые формы патологии системы ИБН, характеризующиеся снижением эффективности или неспособностью иммунной системы организма к осуществлению реакций деструкции и элиминации чужеродного Аг.

Иммунодефициты — самостоятельные заболевания (нозологические формы) и сопутствующие синдромы, характеризующиеся недостаточностью иммунной системы.

ВИДЫ • Первичные — врождённые (генетические) дефекты иммунной системы. • Вторичные — иммунная недостаточность развивается вследствие эндо- и экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему (например, окот 90% всех вирусных инфекций сопровождается транзиторной иммунодепрессией). • Избирательные — вызваны селективным поражением различных популящп иммунокомпетентных клеток. • Неспецифические — дефект(ы) механизмов неспецифической резистентное™ организма (неспецифического иммунитета), фагоцитов и комплемента. • Комбинированные — сочетанное поражение клеточных и гуморальных меха­низмов иммунитета (например, В- и Т-лимфоцитов).

ЭТИОЛОГИЯ

 Первичные иммунодефициты проявляются развитием инфекционных пораже­ний организма вскоре после рождения, но могут не иметь клинических про­явлений и до более позднего возраста.

Причина -Генные и хромосомные дефекты (многочисленные иммунодефициты раз­ных классов).

Причины иммунодефицитных состояний:

-Иммуносупрессивные препараты (включая фенитоин, дифенин, пеницилламин, глюкокортикоиды). - Недостаточность питания, полостного и мембранного пищеварения, а также кишечного всасывания. - Наркотики и токсические вещества. - Лучевые воздействия, химиопрепараты. - Рост злокачественных опухолей. - Вирусы (например, ВИЧ). - Состояния, приводящие к потере белка (например, нефротический синд­ром). - Гипоксия. - Гипотиреоз. - Уремия. - Аспления.

**Иммунодефицитные состояния**

Иммунодефицитными состояниями (ИДС) называют стойкие или временные состояния, характеризующиеся неадекватным иммунным ответом на антигенное воздействие микробного или другого происхождения, характеризующиеся нарушением антигенного гомеостаза.

Классификация иммунодефицитов.

1.Иммунодефициты разделяются на физиологические и патологические.

- физиологические: (новорожденных, беременных , старческого возраста)

- патологические 1. Первичные (врожденные) 2.Вторичные (приобретенные).

2.В зависимости от поврежденного звена иммунитета: Антительные (гуморальные формы, В- зависимые), Клеточные формы( Т- зависимые), Комбинированные, Фагоцитарные дефекты. 3.По совокупности клинических и лабораторных признаков: функциональные (имеются только клинические проявления), структурные (имеются как клинические, так и лабораторные признаки).

**Физиологические иммунодефициты**

1. Недостаточность иммунитета новорожденных характеризуется неполноценностью клеточного и гуморального звеньев, а также факторов неспецифической резистентности. Большое количество лимфоцитов в периферической крови новорожденных сочетается со сниженной функциональной активностью Т- и В-лимфоцитов. Синтез антител на антиген идет преимущественно за счет lgM, содержание lgG и lgA снижено и достигает уровней взрослых только к 11-14-ти годам. Отмечается низкая фагоцитарная активность и опсонизирующая способность крови. Уровень комплемента снижен и нормализуется к 3-6 месяцам жизни.

2. Иммунный статус беременных женщин отличается снижением числа и функций Т- и В-лимфоцитов, что можно объяснить увеличением супрессорной активности Th, что необходимо для подавления иммунного ответа на аллоантигены плода.

3. Недостаточность иммунитета при старении проявляется в снижении активности его гуморального и клеточного звеньев. Снижаются уровни нормальных антител в крови, уменьшается способность к синтезу антител на антигенную стимуляцию. Это, в основном, низкоавидные антитела lgM; выработка антител lgG и lgA значительно уменьшена.

Угнетается синтез антител lgE, поэтому острота аллергических реакций смягчается. Существенно страдает клеточное звено иммунитета. Снижается общее число лимфоцитов периферической крови, а также относительное и абсолютное число Т- и В-лимфоцитов и их функциональная активность.

Уменьшается фагоцитарная активность макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, активность комплемента, лизоцима и бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК). Аутоиммунные реакции учащаются и с возрастом становятся более интенсивными.

**Патологические иммунодефициты.**

Для всех видов иммунодефицитных состояний характерны следующие синдромы:

а) инфекционный; б) атопический, аутоимунный; в) пролиферативный; г) патология противотрансплантационного иммунитета.

Поражения **гуморального** иммунитета характеризуются следующими признаками:

1)снижена устойчивость к инфекциям, вызванным капсульными бактериями (так называемая «гноеродная флора»—стафилококки, стрептококки, включая пневмококк; менингококки и гонококки, Haemophilus influenzae, синегнойная палочка и др.).

2) Наиболее характерны рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и дыхательной системы (синусит, отит, бронхит, пневмония) вплоть до развития бронхоэктатической болезни. Не менее часто поражается кожа, реже — желудочно-кишечный тракт. Возможны менингиты и сепсис.

Проявления **клеточных** иммунодефицитов включают:

1) Наклонность к хронически-прогрессирующему или тяжёлому острому течению инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами и внутриклеточными паразитами (микобактерии, грибки, вирусы, простейшие); 2) Снижение способности к ГЗТ, выявляемое как анергия при кожных аллерготестах; 3) Реакция трансплантат против хозяина при переливании донорской крови и пересадках тканей; 4) Заболевания, вызванные живыми ослабленными вакцинами (например, БЦЖ или про-тивополиомиелитной);

Первичные иммунодефициты

Группу первичных иммунодефицитов образуют заболевания, в основе которых лежит наследственно обусловленная дефектность структуры и функционирования иммунной системы, которая проявляется в нарушении иммунной защиты. Первичные иммунодефициты можно разделить по преобладающему типу поражений звеньев иммунной системы на 3 типа: комбинированные иммунодефициты; иммунодефициты с преимущественным поражением клеточного иммунитета; преимущественно гуморальные иммунодефициты.

Вторичная иммунологическая недостаточность

 Вторичные, или приобретенные, иммунодефициты определяют как нарушение иммунной защиты организма, развивающееся в постнатальном периоде вследствие действия внешних или внутренних факторов, непосредственно не связанных с генетическим аппаратом.

Вторичные иммунодефициты распространены во много раз больше, чем первичные. Естественными периодами пониженной иммунологической резистентности являются младенчество, старость, беременность.

Основные причины

инфекции особенно, поражающие лимфоциты и макрофаги — цитомегаловирусная, герпетическая, гепатит В, корь, мононуклеоз, мйкобактериозы, сифилис); инвазии паразитов( малярия, токсоплазмоз, шистоматоз, лейшманиоз, трихинеллез). имеют апластические состояния вследствие: а) действия мутагенов (б) индукторов аутоиммунитета (гаптены), злокачественные новообразования (вследствие конкуренции клонов и аутоиммунных осложнений — например, лимфогранулематоз, миеломная болезнь, лимфолейкоз и лимфомы, тимомы, терминальные стадии любых карцином). иммунодефицит вследствие потери и недостаточного возобновления иммуно- логических эквивалентов (утрата иммуноглобулинов наступает при нефротическом синдроме, экссудативной энтеропатии, печеночной недостаточности и заболеваниях, сопровождаемых лимфорреей и плазморреей, например, ожоговой болезни. (С. Коен и соавт 1983). при почечной патологии важную роль играет токсичность уремических ядов для костного мозга и лимфоцитов. иммунодефицит, вызванный недоеданием и диетой, неполноценной по белку, незаменимым аминокислотам, витаминам и микроэлементам, особенно, железу и цинку.(иммунодефицит при квашиоркоре и алиментарном маразме) при избытоке холестерина( угнетается функции Т-лимфоцитов). при гиперкортицизме угнетаются иммунологические функции. при сахарном диабете имеются дефекты энергетического обеспечения фагоцитоза и деятельности иммунокомпетентных клеток, а также сосудистых механизмов воспаления. хронические стрессовые ситуации. дисбактериоз кишечника. частая и неадекватная антибактериальная терапия.

 Протозойные и глистные болезни (малярия, трипаносомоз, лейшманиоз, шистосомоз, трихинеллез и др.). Бактериальные инфекции (лепра, туберкулез, сифилис, пнев­мококковые, менингококковые и другие инфекции). Вирусная инфекции: 1) острые (корь, краснуха, грипп, паро­тит, ветряная оспа, острый вирусный гепатит); 2) персис-тирующие (коревая инфекция с подострым склерозирующим панэнцефалитом, хроническая инфекция вирусом гепати­та В, герпес); 3) врожденные (цитомегаловирусная, краснуха); 4) вирусные инфекции иммунной системы (СПИД, цитоме­галовирусная инфекция; вирусом Эпштейна—Барр). Нарушения питания (голодание), несбалансированное питание и т.д. Хронические соматические заболевания. Ятрогенные иммунодефицита. Иммунотоксическое действие лекарств, экологических и про­фессиональных факторов. Постстрессовые иммунодефицитные состояния. Последствия ожогов. Последствия травм, хирургических вмешательств. Заболевания органов выделения. Психические заболевания (депрессивные состояния).

 Инфекционные иммунодефициты.Большую группу заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, представляют инфекции: бактериальные, вирусные, паразитарные, грибковые, микоплазменные.

I. Протозойные и глистные болезни (малярия, трипаносомоз, лейшманиоз, шистосомоз, трихинеллез и др.). II. Бактериальные инфекции (лепра, туберкулез, сифилис, пнев­мококковые, менингококковые и другие инфекции). III. Вирусная инфекции: 1) острые (корь, краснуха, грипп, паро­тит, ветряная оспа, острый вирусный гепатит); 2) персистирующие (коревая инфекция с подострым склерозирующим панэнцефалитом, хроническая инфекция вирусом гепати­та В, герпес); 3) врожденные (цитомегаловирусная, краснуха); 4) вирусные инфекции иммунной системы (СПИД, цитоме­галовирусная инфекция; вирусом Эпштейна—Барр).

Дефекты иммунного статуса при паразитарных протозойных и гельминтных инфекциях сводятся к следующим вариантам: — угнетение функции макрофагов (малярия);

— гиперактивация Т-супрессоров (трипаносомоз); — митогенный эффект продуктов жизнедеятельности паразитов, например, поликлональная активация В-лимфоцитов при малярии и трипаносомозе с нарушением формирования первичного иммун­ного ответа в результате аутоагрессии; — выработка лимфоцитотоксинов (Fasciolo hepatico, Trichinello spiralis); — выработка супрессорных факторов (шисто- и трипаносомы).

Особым влиянием на иммунную систему обладают вирусы. Не­однократно с помощью различных тестов было показано резкое уг­нетение Т-лимфоцитов при кори, краснухе, гриппе, паротите, ос­тром гепатите, что является одной из основных причин опасности присоединения бактериальных осложнений. Очень часто, а особен­но при кори и гриппе, этот дефект сочетается со значительными нарушениями фагоцитоза нейтрофилами, что еще больше ослабляет противомикробную защиту, способствует аутоиммунизации.

Вирус Эпштейна —Барр (ЭБВ) — вирус инфекционного мононуклеоза.

*Б. Алкоголизм. В. Посттравматический иммунодефицит. Г. Иммунные нарушения при лейкозах.*

Для острого лейкоза характерно снижение как неспецифической, так и иммунологической защиты. В результате угнетения функциональной способности гранулоцитов при остром лейкозе снижается их миграционная и фагоцитарная активность в очаге воспаления, а также бактерицидные свойства. Вследствие возникновения недостаточности барьерной функции очага воспаления, он приобретает склонность к распространению. Значительно снижается в крови уровень бета-лизинов, обладающих широким спектром действия в отношении граммположительных микроорганизмов. Причина такого снижения заложена в глубоком нарушении нормального тромбоцитопоэза. Титр компонентов комплемента крови при остром лейкозе снижается, что приводит к уменьшению бактерицидности крови как по отношению к граммотрица-тельным, так и граммположительным микроорганизмам. Происходят также нарушения состояния клеточного (лимфоцитарного) звена иммунитета, выражающиеся в функциональной недостаточности лимфоцитов, в первую очередь в изменении соотношения CD4/CD8 с преобладанием последних.

Недостаточность питания и/или голодание повышают восприим­чивость организма к значительному числу инфекций. Так, дефицит белка в диете (вегетарианские диеты) часто сопровождается угнете­нием первичного иммунного ответа (синтез IgM); снижением РБТЛ с ФГА; угнетением фагоцитарной активности клеток. Иммунодефи­цит может быть обусловлен и недостаточностью микроэлементов: а) железа (снижение активности железосодержащих ферментов, функ­ции Т-лимфоцитов, уровня миелопероксидазы и активной формы кислорода — АФК); б) цинка (гипофункция тимуса со снижением числа СО4+-Т-лимфоцитов, ответа их на митогены, активности NK-клеток, фагоцитов); в) меди (снижение фагоцитоза, синтеза АФК, РБТЛ с ФГА и др.); г) селена (снижение уровня антител и продук­ции гормонов тимуса); д) кальция (нарушение фагоцитоза, метаболизма арахидоновой кислоты); магния (нарушение синтеза антител, активация системы комплемента); ж) лития (недостаточность Т-лим­фоцитов, особенно СО8+-Т-клеток);

Разумеется, большую роль играют витамины. Недостаточность витаминов приводит к существенным нарушениям гуморального и клеточного иммунитета, так как многие витамины (группа В и Е) являются коферментами метаболизма лимфоцитов, витамины Е и С —антиоксидантами и т.д.

 ИММУНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

В большом числе экспериментальных работ и клинических наблю­дений обнаружено иммунодепрессивное влияние даже коротких кур­сов таких антибиотиков, как пенициллин (препараты пенициллинового ряда), стрептомицин, тетрациклины, противотуберкулезные и противогрибковые антибиотики. При этом наиболее заметными эффектами антибиотиков являются:

— дефекты формирования первичного иммунного ответа (скорость образования клона плазматических клеток и антителогенез); — существенное снижение противовирусного иммунитета (особен­но против вируса гриппа, розового и отрубевидного лишая); — угнетение РБТЛ и снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов; — значительное уменьшение фагоцитарной активности фагоци­тов (нейтрофилов и макрофагов

Иммунотропные химические соединения можно подразделить на следующие группы [Wagner V., Wagnerova M., 1988].

1. Продукты полного и частичного сгорания органического топ­лива: летучая зола, токсические радикалы и перекиси азота, сернис­тый газ, окись углерода, полициклические ароматические углево­дороды (ПАУ) [бенз(а)пирены, безантрацены, холантрены];

2. Продукты химической промышленности: бензол, фенолы, ксилол, аммиак, формальдегид и содержащие его смолы, продук­ты переработки и синтеза пластмасс, продукты резиновой и лакок­расочной промышленности, нефтепродукты и др.

3. Продукты бытовой и сельскохозяйственной химии: пестици­ды, инсектициды, гербициды, удобрения, детергенты, пищевые и косметические красители, лекарства, вкусовые добавки, косметичес­кие и моющие средства и др.

4. Металлы: свинец, ртуть, кобальт, молибден и др.

5. Неорганическая пыль: двуокись кварца, асбест, углерод, тальк, полиметаллические аэрозоли, сварочный аэрозоль и др.

6. Биологические поллютанты: растительные пыльцевые аллергены, микроскопические клещи, грибы, вирусы, бактерии, паразиты и др.