

- ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. Н.Н. БУРДЕНКО
- КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ИММУНОПАТОЛОГИЯ

Профессор Даниленко В.И.

Лекция: ИММУНОПАТОЛОГИЯ

«ИММУНИТЕТ (функции): -1. Защита от "несвоего" (инфекции, трансплантата).
2. Элиминация модифицированного "своего" (опухолей, повреждённых, стареющих клеток). 3. Регуляция роста и развития клеток и тканей.

НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ (18)

1901 E.A. Von Behring (Германия) за работы по иммунопрофилактике и иммунотерапии при дифтерии. 1905 R. Koch (Германия) за исследования в области туберкулёза.

1908 E. Metchnikoff (Россия) и P. Ehrlich (Германия) за открытие фагоцитоза с развитием клеточной теории иммунитета и за разработку гуморальной теории иммунитета).

1913 C.R. Richet (Франция) за открытие анафилаксии.

1919 J. Bordet (Бельгия) за работы по иммунологии (комplementу).

1930 K. Landsteiner (Австрия/США) за открытие групп крови человека.

1951 M. Theiler (Южная Африка) за разработку вакцинопрофилактики жёлтой лихорадки.

1957 D. Bovet (Италия/Швейцария) за открытия по гистамину и антигистаминным веществам,

1960 Sir F. McFarlane Burnet (Австралия) и Sir P.B. Medawar (Великобритания) за открытие приобретённой иммунологической толерантности.

1972 G.M. Edelman (США) и R.R. Porter (Великобритания) за их исследования химической структуры антител.

1977 R. Yalow (США) за разработку радиоиммунного анализа пептидных гормонов.

1980 B. Benacerraf (США), J. Dausset (Франция) и G.D. Snell (США) за открытие генетически главного комплекса гистосовместимости, который регулирует иммунные процессы.

1984 N.K. Jerne (Дания/Швейцария) за теории по специфичности развития (клональности лимфоцитов) C. Milstein (Аргентина/Великобритания) за открытие принципа получения моноклональных антител.

1987 S. Tonegawa (Япония/США) за исследования по генетической природе разнообразия антител.

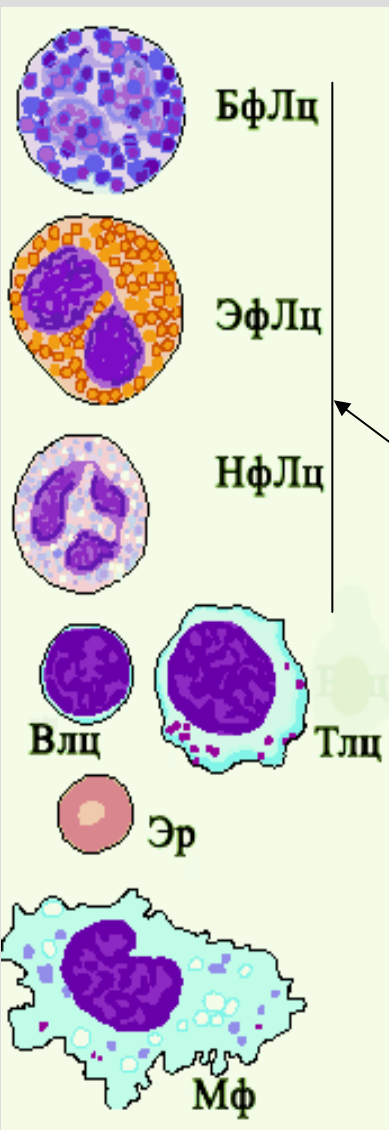
1990 J.E. Murray и E.D. Thomas (США) за исследования в области трансплантации органов и клеток с целью лечения болезней человека.

1996 P.C. Doherty (Австралия/США) и R.M. Zinkernagel (Швейцария) за открытие в области регуляции специфического иммунного ответа ("двойное распознавание").

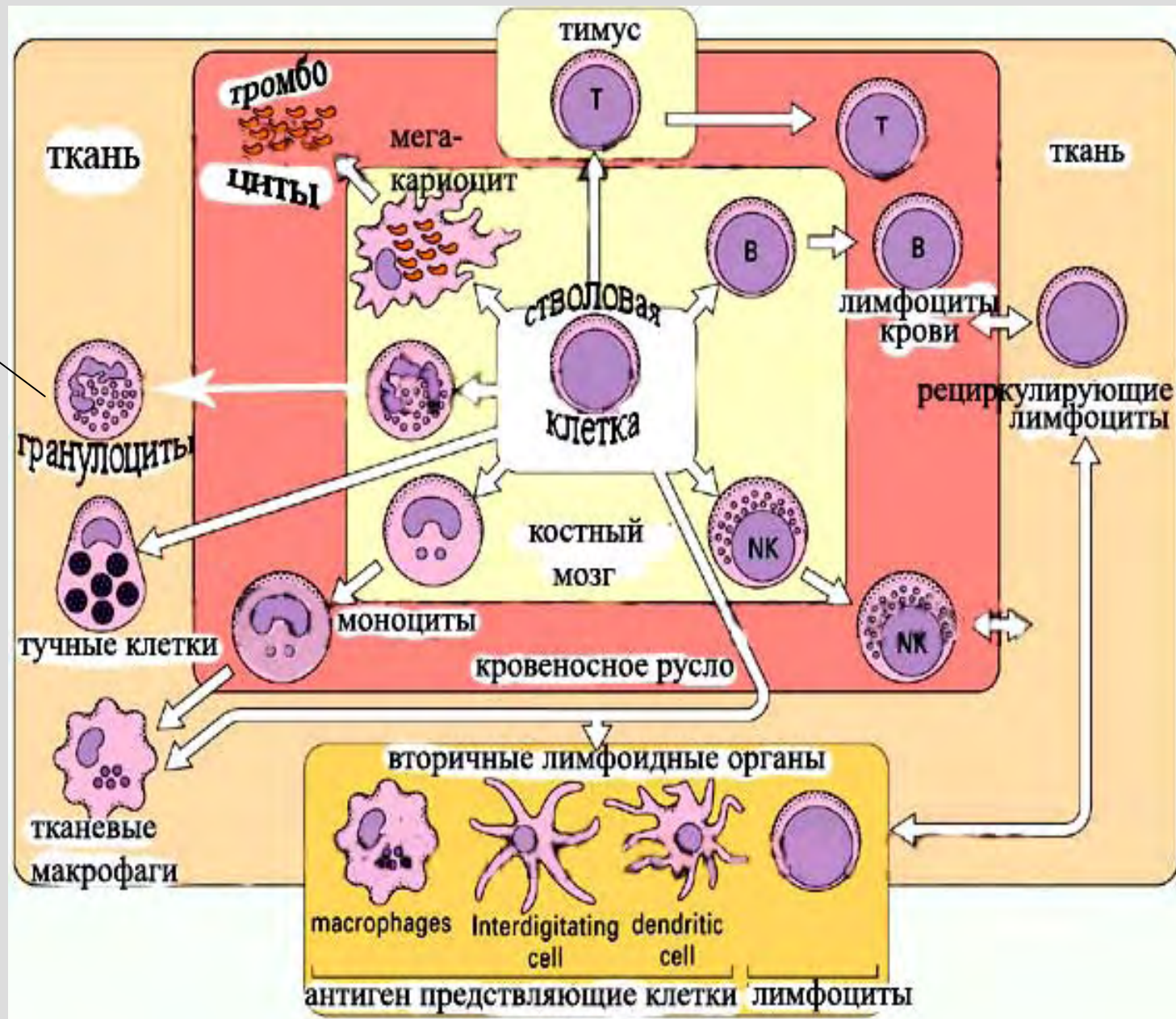
1997 S.B. Prusiner (США) за открытие прионов как нового биологического принципа инфекций.

1999 G. Blobel (США) за открытия в области сигнальной трансдукции.

Схема «этажей» иммунной системы



ОСНОВНЫЕ
КЛЕТКИ
ИМ.СИСТЕМЫ



ИММУНОПАТОЛОГИЯ:

1-Реакции

гиперчувствительности

(при внедрении в организм чужеродного агента, наблюдается повреждение тканей и воспаление).

2-аутоиммунные болезни

(клетки организма приобретают антигенные свойства или в организме вырабатываются антитела, способные реагировать с нормальными клетками).

3-иммунодефицит

(несмотря на поступление антигенного материала, иммунные реакции не разворачиваются).

4-амилоидоз (разнородные по происхождению нарушения белкового метаболизма, с внеклеточным отложением в тканях разных органов особого гликопротеида — амилоида, основным компонентом которого являются фибриллы белкового вещества).

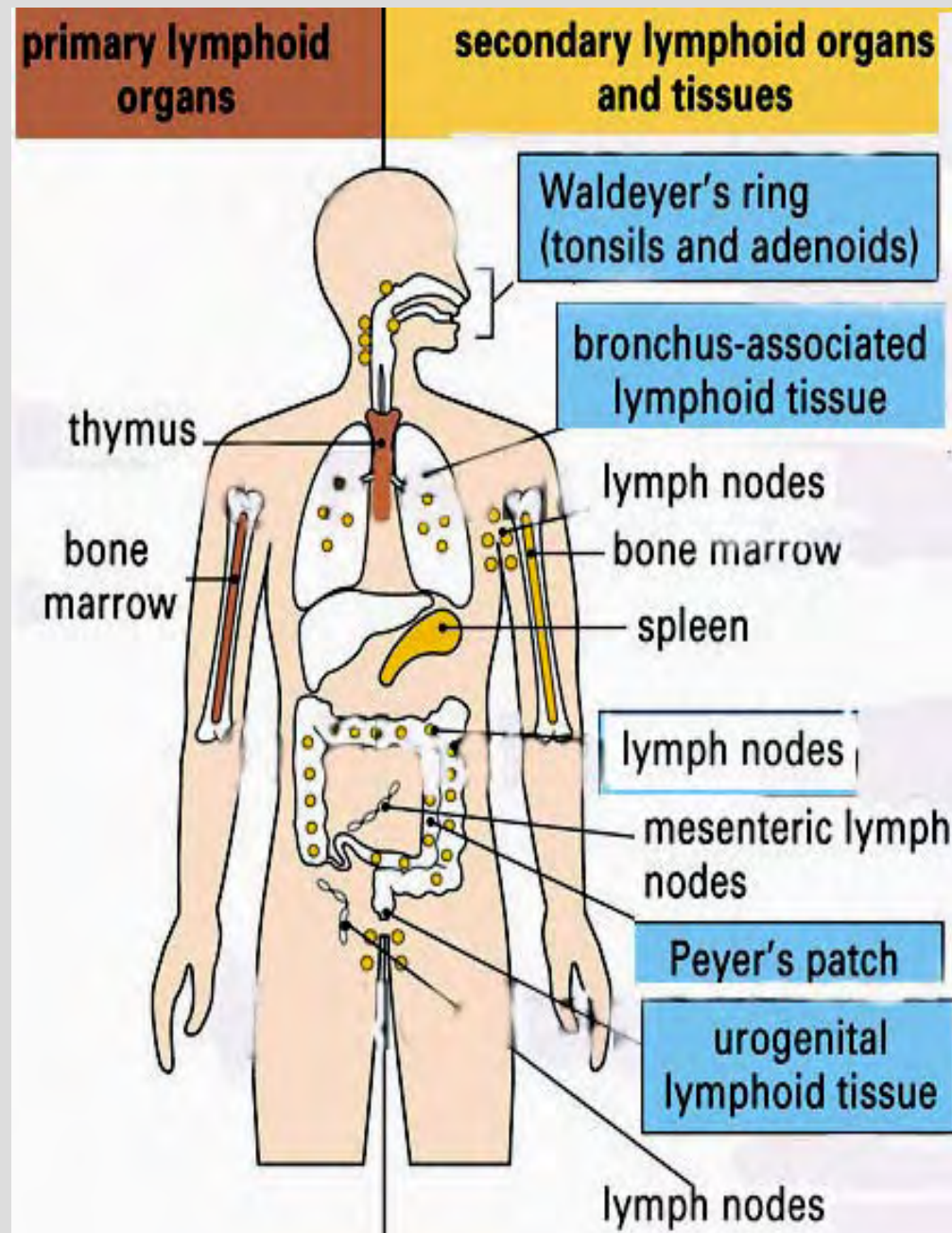


Табл.1	Реакции гиперчувствительности				
	Антительные реакции (ГНТ)				Клеточные р-ции (ГЗТ) 4 тип
	1 тип		2 тип	3 тип	
распространенность	Системно (Анафилаксия)	Локально (Атопия)	зонально	смешанные	Диффузно-очаговые
Клинико-морфологические особенности	Анафилактический шок Аллергические отеки	Крапивница <i>Риниты</i> Бронх астма <i>Боли в животе и диарея</i>	болезни: 1- с гемолизом; 2- с повышением секреции; 3- с понижением функционирования	с феноменом Артюса. или с Васкулитами	Цитолиз ; Гранулематоз;
Сопровождающее воспаление	<u>Антительные р-ции (1,2,3 тип) гиперчувствительности (ГНТ)</u> -отличаются быстротой развития, преобладанием альтеративных и экссудативных изменений с плазморрагией, выпотом фибрина с нейтрофилами и эритроцитами. В основном веществе -фибриноидноидный некроз.				Клеточные р-ции (ГЗТ) – отличаются лимфоцитарными и макрофагальными инфильтрами , гранулематозом +хроническое воспаление.

Клинико-морфологические признаки антительных
реакций гиперчувствительности немедленного
типа (**системные реакции ГНТ**)

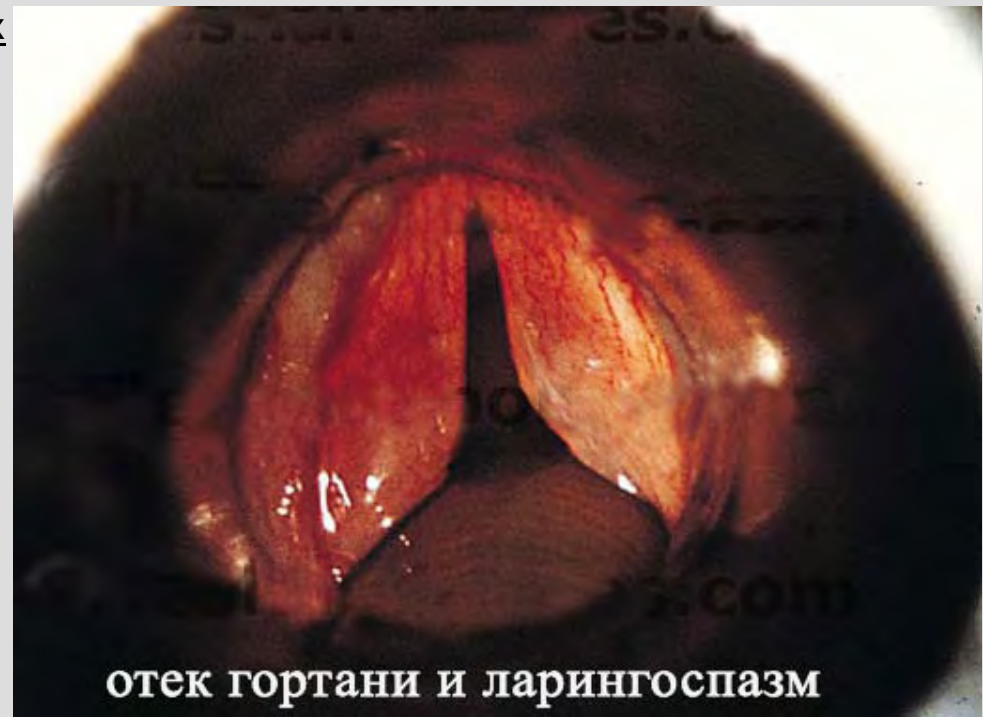
Системная анафилаксия обычно возникает при инъекции аллергенов (например, пенициллина, чужеродной сыворотки, местных анестетиков, рентген-контрастных веществ, на моллюски, крабы, яйца, ягоды) или при попадании аллергенов в кожу (укусы пчел и ос). У сенсibilизированных людей даже небольшое количество аллергена может спровоцировать развитие смертельной анафилаксии (например, введение пенициллина внутривенно).

Анафилаксия – редкая, но чрезвычайно опасная для жизни системная реакция гиперчувствительности I типа.

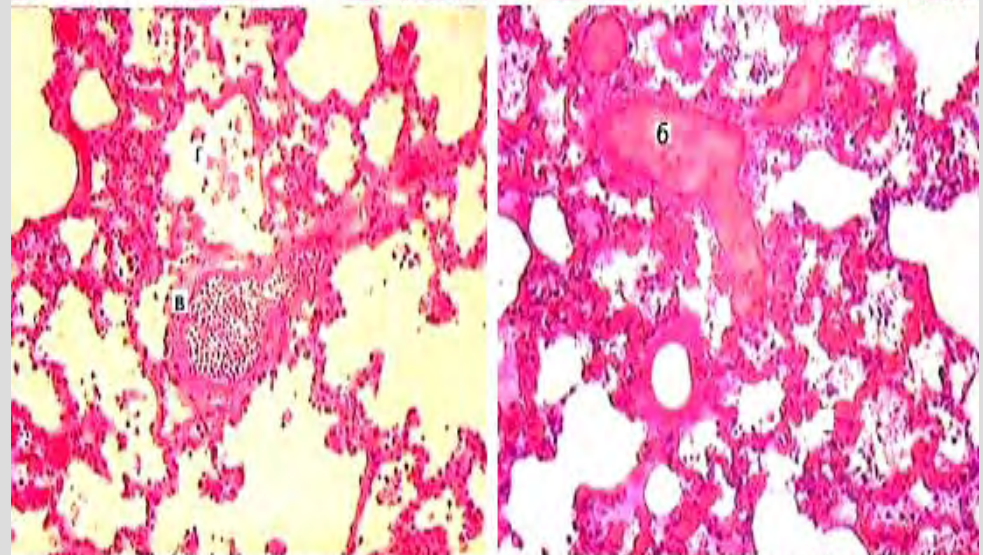
Попадание вазоактивных аминов в кровоток вызывает сокращение гладкой мускулатуры и увеличение сосудистой проницаемости с выходом жидкости из сосудов в ткани.

Возникающие при этом периферическая сосудистая недостаточность может привести к смерти в течении нескольких минут (анафилактический шок).

В менее тяжелых случаях увеличение сосудистой проницаемости вызывает аллергические отеки, которые наиболее опасны в гортани, т.к. вызывают фатальную асфиксию.



отек гортани и ларингоспазм



Шокное легкое. Полнокровие и стаз в капиллярах межальвеолярных перегородок (а); фибриновые тромбы в венах (б); лейкостаз (в); слущенные альвеолоциты (г) и эритроциты (д) в просвете альвеол.

Местные р-ции ГНТ I типа : -АТОПИЯ.

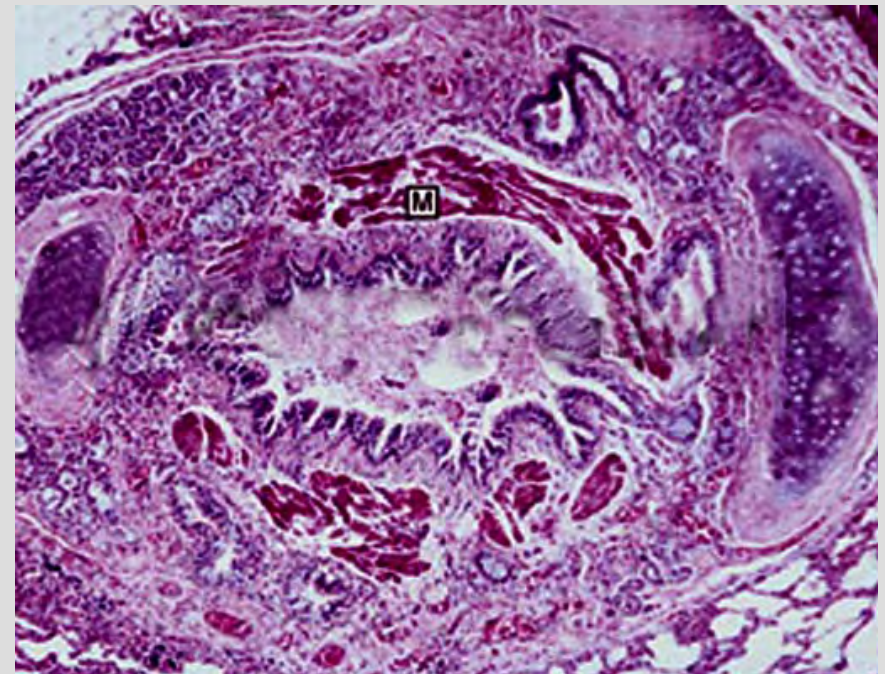
Атопия - семейная предрасположенность к патологическому ответу на некоторые аллергены.

Кожа –немедленное покраснение, отек (иногда с появлением волдырей [*крапивница*]) , зуд; острый дерматит или экзема. Антиген может входить в контакт с кожей непосредственно, при инъекциях (в том числе и при укусах насекомых) или пероральном поступлении в организм (при пищевой и лекарственной аллергии).

Слизистая носа – при вдыхании аллергена (например, пыльцы растений, шерсти животных) в слизистой оболочке носа возникает гиперсекреция слизи (*аллергический ринит*).

Легкие – ингаляция аллергенов (пыльца растений, пыль) ведет к сокращению гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекреции слизи, что приводит к острой обструкции дыхательных путей и удушью (*аллергическая бронхиальная астма*).

Кишечник – пероральное попадание аллергена (орехи, моллюски, крабы) вызывает сокращение мускулатуры и секрецию жидкости, что проявляется в виде спастических болей в животе и диареи (*аллергический гастроэнтерит*).



местные р-ции ГНТ -II типа

Реакции с гемолизом: -при переливании не совместимой крови; при гемолитической болезни новорожденных. Гемолиз может быть вызван лекарствами, при инфекционных болезнях, связанных с возникновением антиэритроцитарных антител (инфекционный мононуклеоз, микоплазменная пневмония).

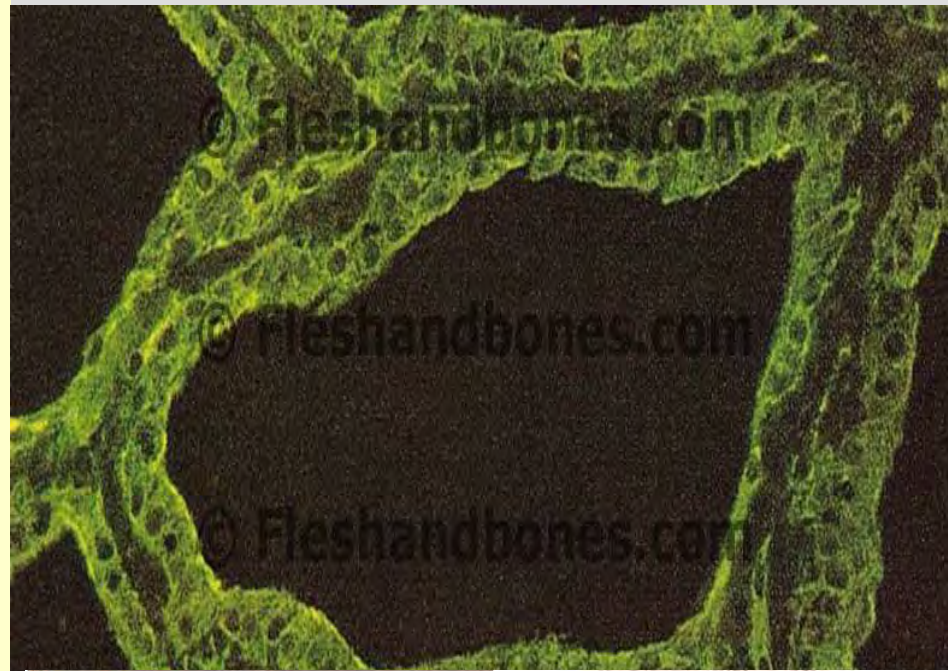
Идиопатическая тромбоцито-пеническая пурпура – аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела против собственных антигенов мембраны тромбоцитов.

Реакции на базальной мембране – антитела против антигенов базальных мембран в почечных клубочках и легочных альвеол возникают при синдроме Гудпасчера.

Стимуляция – антитела (IgG), которые связываются с рецепторами к ТТГ и вызывают болезнь Грейвса (первичный гипертиреозидизм) с секрецией повышенного количества гормонов щитовидной железы.

Ингибирование – антитела конкурируют с ацетилхолином за место связывания на рецепторе, блокируя таким образом передачу нервного импульса (при тяжелой миастении).

Механизм ингибирования также лежит в основе пернициозной анемии, при которой антитела связываются с внутренним фактором и ингибируют поглощение витамина B12.



Basedow/Graves disease



cretinismus

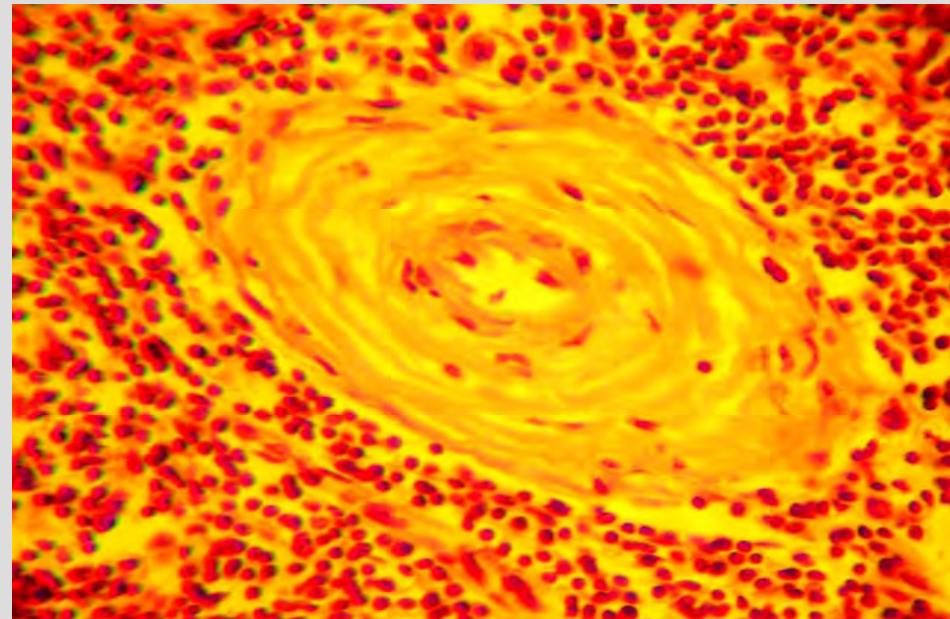
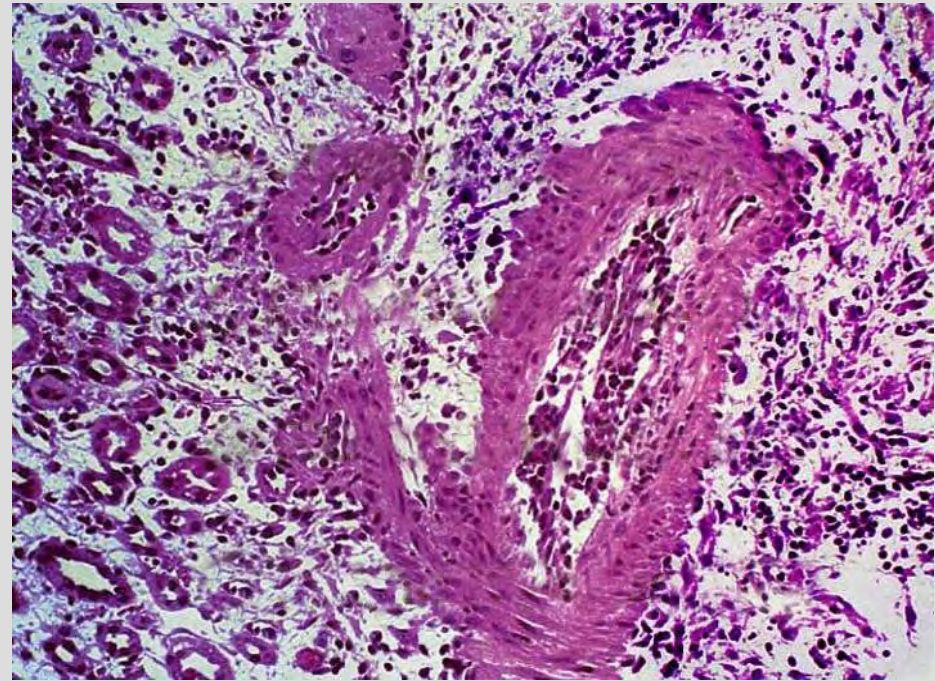
Местные р-ции ГНТ III типа (с накоплением иммунных комплексов в тканях).

Реакции типа феномена Артюса –некроз
ткани в участке введения антигена, например в коже при вакцинации от бешенства. По этому варианту возникает гиперчувствительный пневмонит который проявляется кашлем, диспноэ и лихорадкой через 6-8 часов после вдыхания некоторых антигенов. Если поступления антигена повторяются, то возникает хроническое гранулематозное воспаление.

Более частый вариант III типа –Васкулит.

Васкулит может быть:

- а) генерализованным, поражая большое количество органов (при сывороточной, системной красной волчанке – некротический васкулит обеспечивает главные клинические проявления болезни),*
- б) локальным (при постстрептококковом гломерулонефрите).*
- в) как осложнение.. При болезнях типа гепатита В, инфекционного эндокардита, малярии и некоторых типах злокачественных опухолей.*

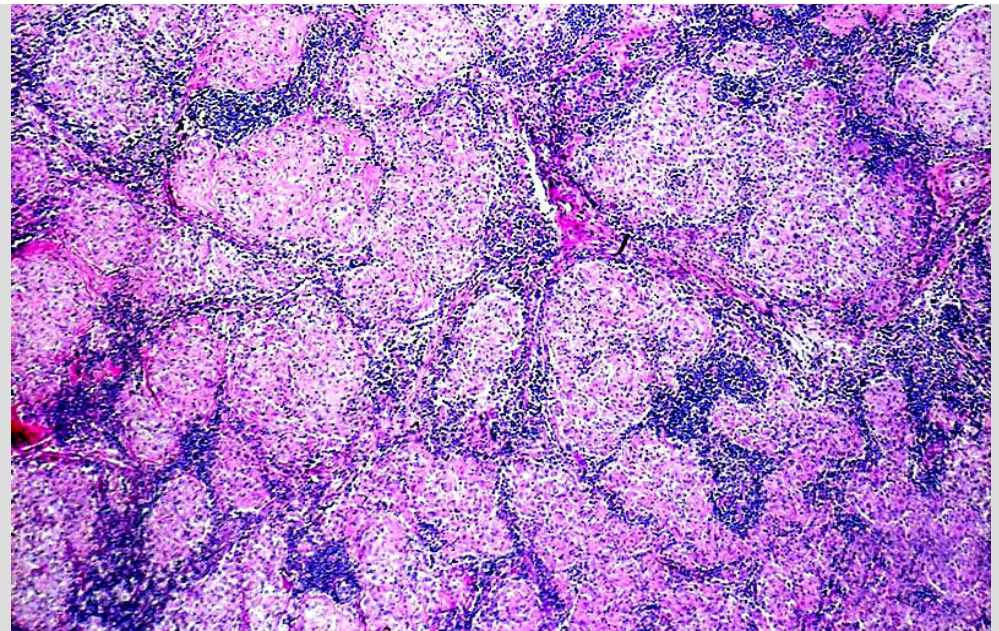
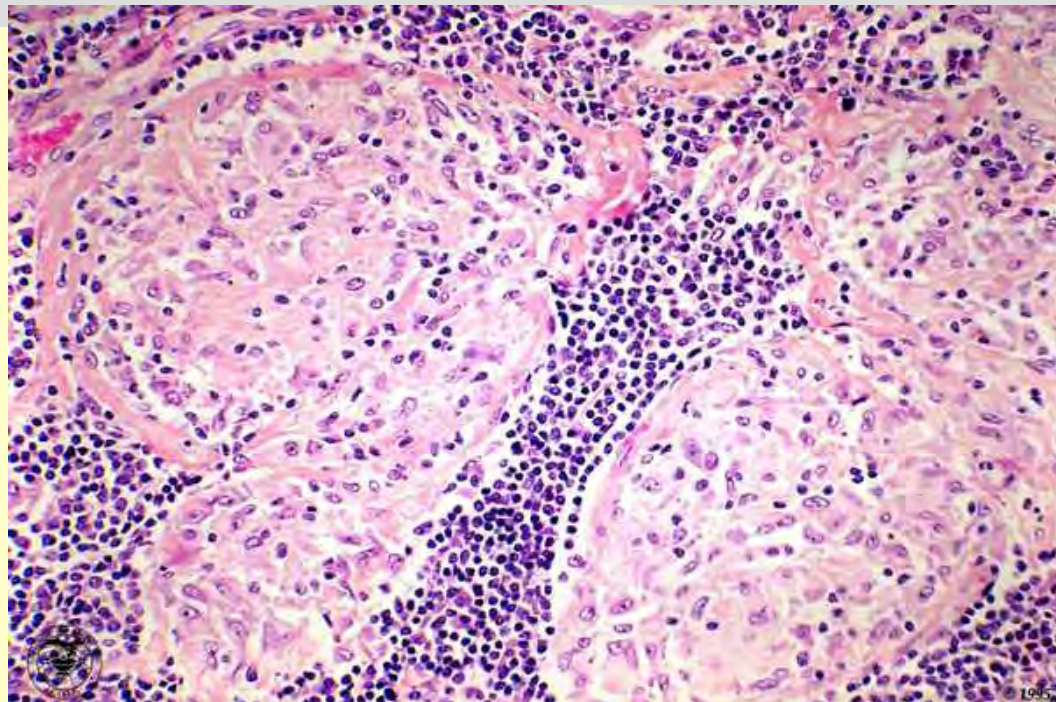


Клинико-морфологические особенности
клеточно-опосредованных реакций
Гиперчувствительности замедленного
типа (ГЗТ),

Морфология- некроз ,
диффузная лимфоцитарная
инфильтрация с лизисом
клеток; либо гранулематоз).

ГЗТ возникает:

- 1- против инфицированных
вирусом микобактериями и
грибами клеток (*ГЗТ лежит в
основе кожных тестов,
используемых в диагностике этих
инфекций: туберкулиновая,
лептоминовая кокацидиновая пробы*).
- 2- при аутоиммунных болезнях
- 3-против опухолевых или
пересаженных клеток
- 4-при контактном дерматите

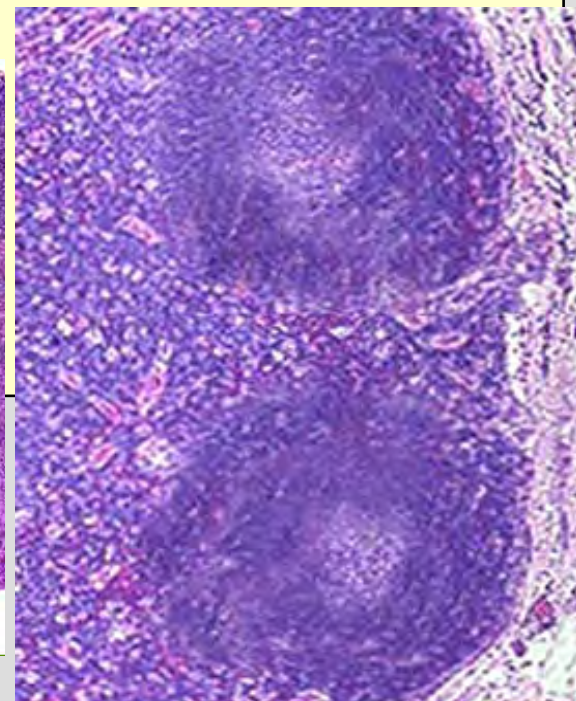
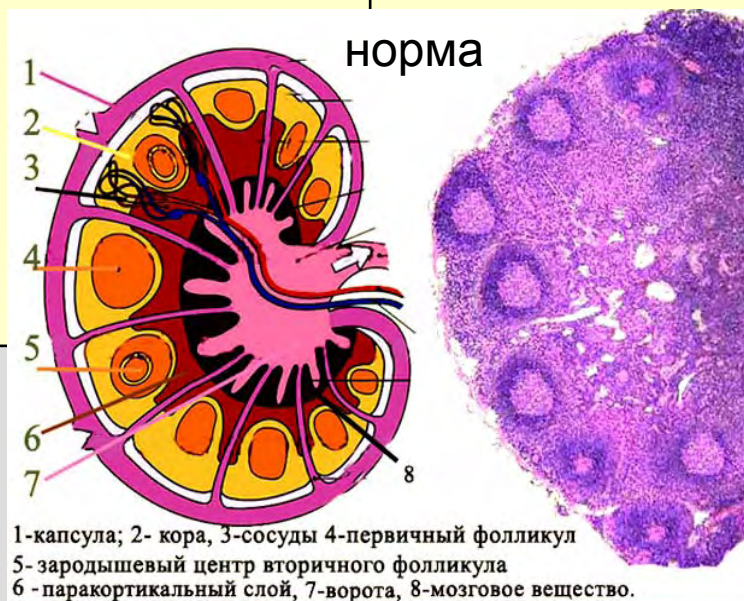
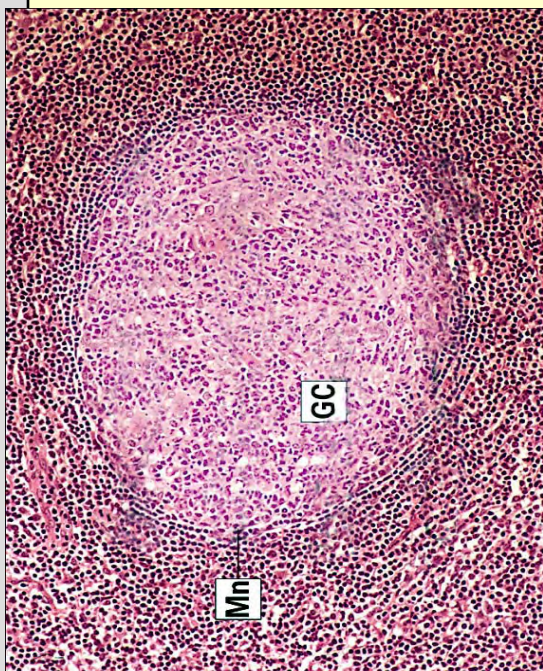


при ГНТ (I-III типы)

Лимфатические узлы увеличены в размерах, полнокровные. в светлых центрах фолликулов коркового и в мягкотных тяжах мозгового слоев обилие плазмобластов и плазматических клеток. Количество Т-лимфоцитов уменьшено. В синусах большое количество макрофагов

при ГЗТ (IV тип)

в лимфатических узлах в паракортикальной зоне пролиферируют в основном сенсibilизированные лимфоциты, а не плазмобласты и плазматические клетки. При этом происходит расширение Т-зависимых зон.



Отторжение трансплантата:

1-острейшее – молниеносная реакция, протекающая в пределах нескольких минут после трансплантации и характеризующееся тяжелым некротическим васкулитом с ишемическим повреждением пересаженного органа. (типа феномена Артюса)

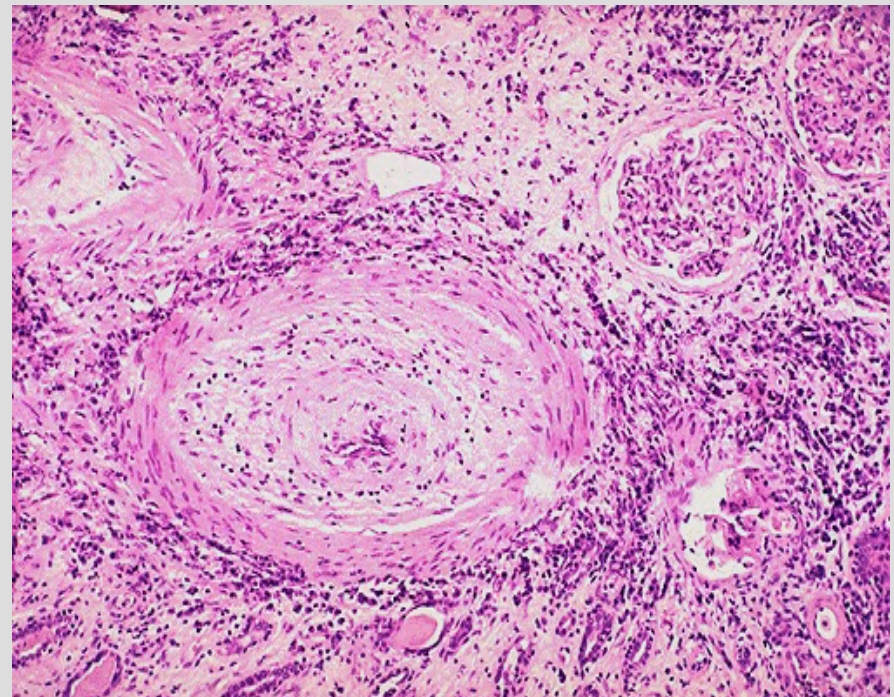
2-Острое отторжение характеризуется некрозом клеток и нарушением функций органа (например, острый некроз миокарда и сердечная недостаточность при пересадке сердца).

3- хроническое отторжение вызывает прогрессирующее ухудшение функции пересаженного органа в течении месяцев или лет. В пораженной ткани развивается фиброз с лимфоцитарной инфильтрацией.

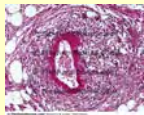
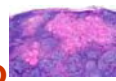
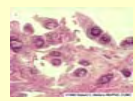
Болезнь “трансплантант против хозяина”

при трансплантации костного мозга или кишечника: **1- Раннее** (< 100 дней) - местные некрозы эпителиальных клеток в коже, криптах кишечника, желчных протоках и паренхиматозных клетках печени. Кожные высыпания, диарея и гепатаргия. + анемия, нейтропения и увеличение иммуносупрессии.

2-Хроническое (> чем через 100 дней) - широко распространенный фиброз с лимфоцитарной инфильтрацией,

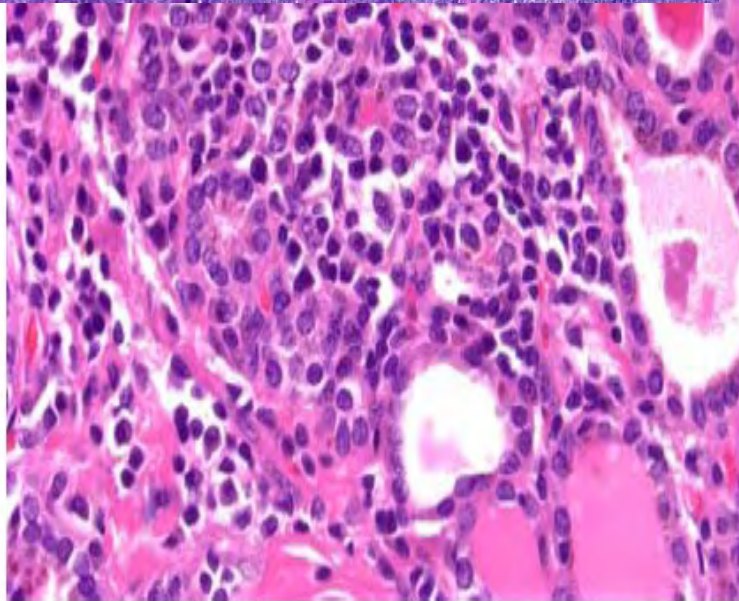
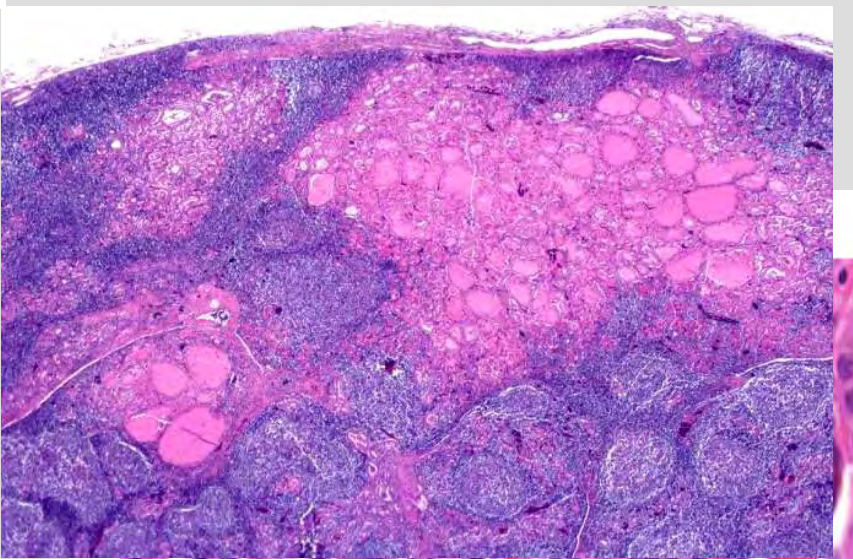


Признаки аутоиммунных болезней: 1-наличие р-ций гиперчувствительности на собственные ткани организма, 2-отсутствие других причин болезней

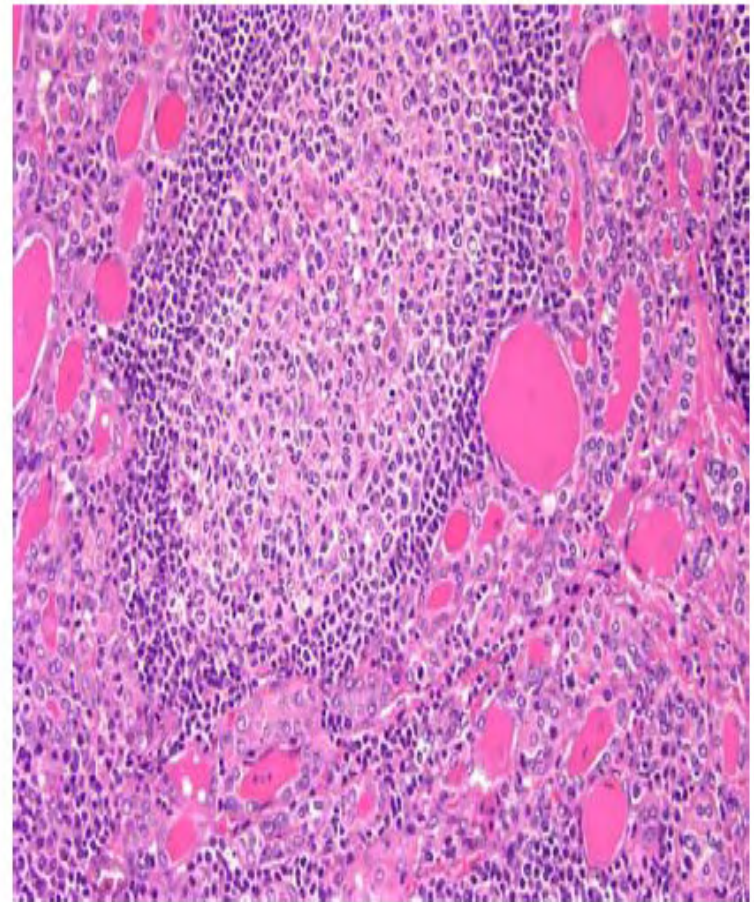
Органоспецифические АИБ			Органонеспецифические АИБ		
Орган	Название болезни	проявления	Орган	Название болезни	проявления
Кожа	Витилиго	депигментация	Сосуды, С.ткань	Системная красная волчанка	LE клетки, базоф.фибриноид, волчан.нефрит
Щит.ж-за	Б-нь Грейвса	Гипертиреозидизм			
Щит.ж-за	Б-нь Хашимото 	гипотиреозидизм	Кожа, скелетные мышцы	дерматомиозит	Уплотнение кожи Атрофия мышц
Надпочечники	Аддисонова б-нь	гипоадренкортицизм + Меланоз кожи			
Желудок	Аутоиммунный гастрит	Пернициозная анемия	Мелкие суставы 	Ревматоидный артрит	Разрушение суставных поверхностей с деформацией кистей рук
Островки подж.ж-зы	1тип сахарного диабета	Сах диабет с гибелью β к-к			
Мышцы Скелетн.	Тяжелая миастения	Атрофия мышц			

из 8,5 миллионов больных аутоиммунными заболеваниями, около 80 процентов - женщины.

Болезнь Хашимото

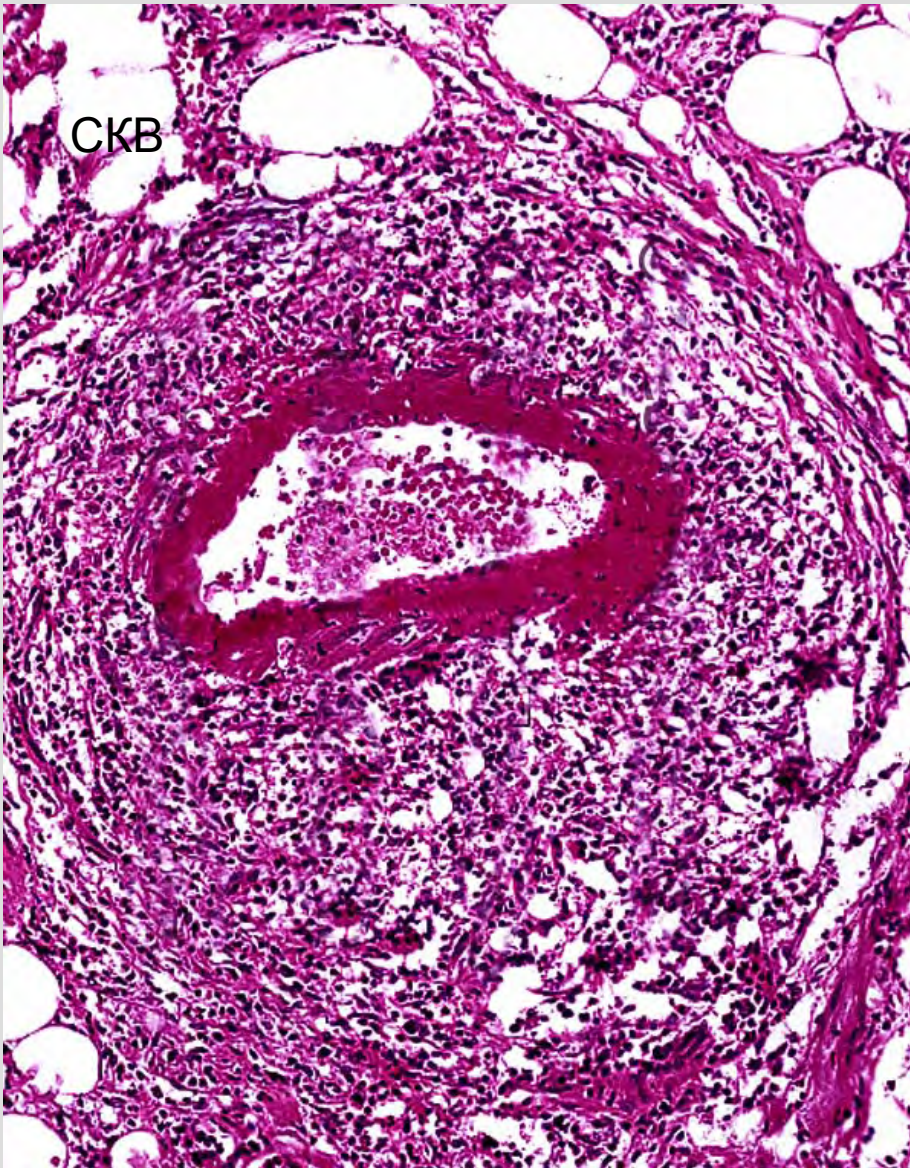


Atrophic follicles and lymphocytes

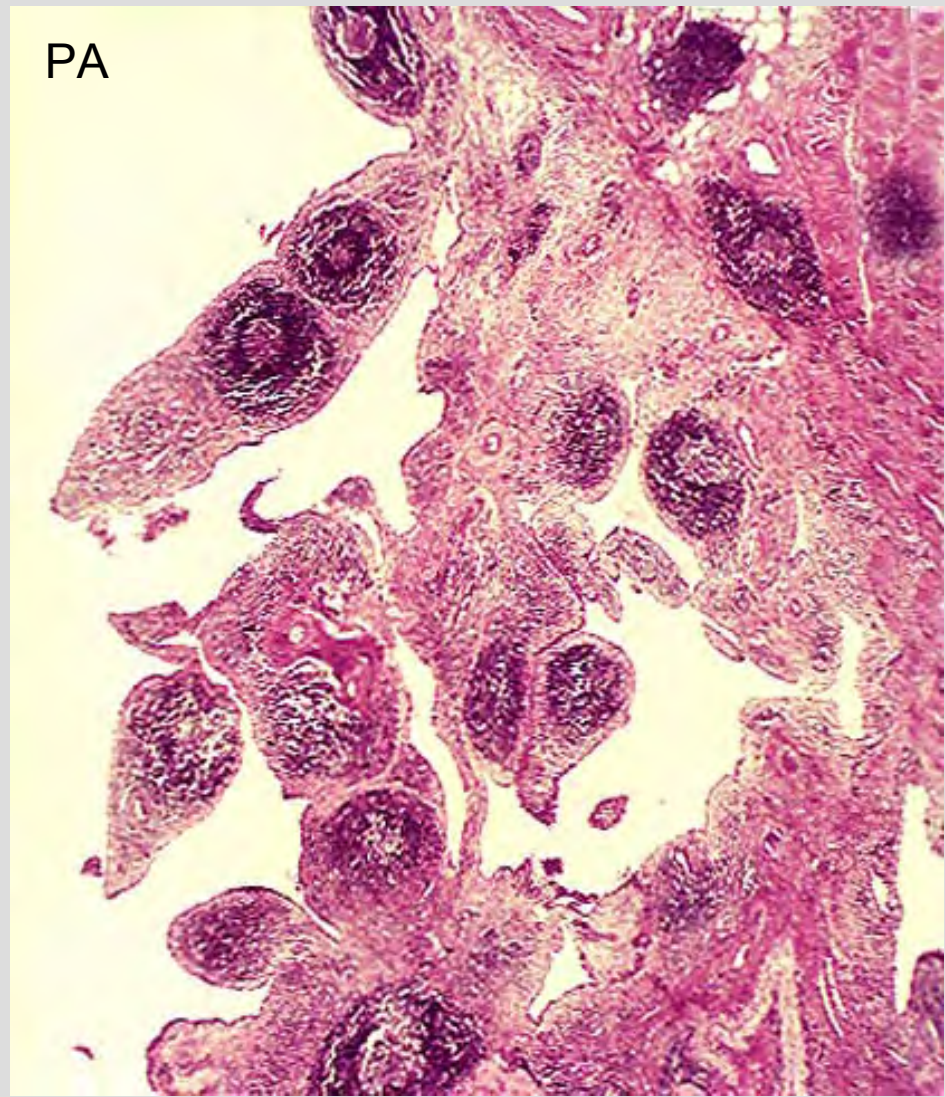


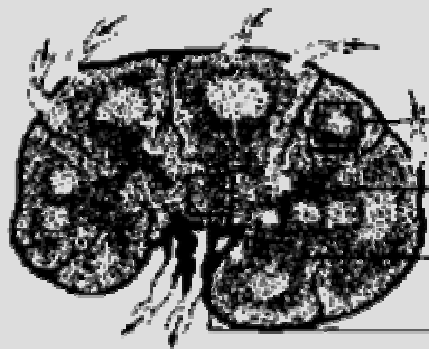
Germinal center of lymphocytes

CKB



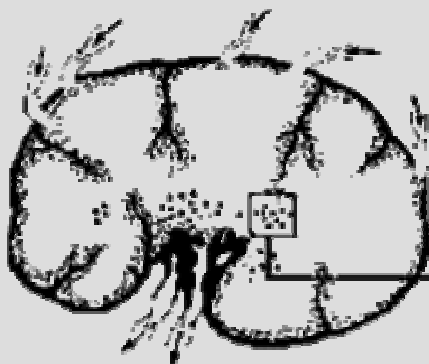
PA





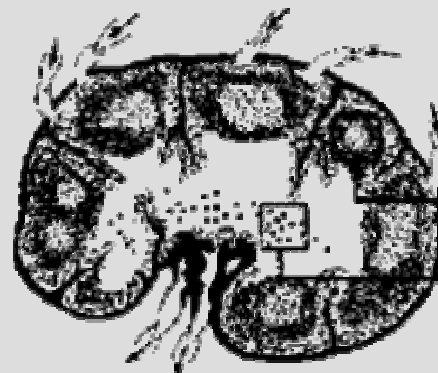
А. Нормальный лимфоузел

Кортикальный фолликул,
В-клетки
Паракортикальная зона,
Т-клетки
Мозговые синусы,
гистиоциты
Мякотные тяжи, плазмоциты



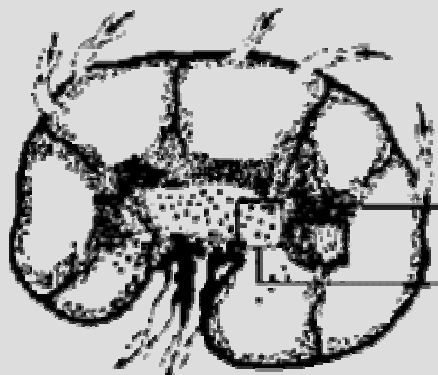
Б. Тяжелый комбинированный иммунодефицит

Отсутствуют Т- и В-зоны
Мозговые синусы,
гистиоциты
Плазмоцитов нет



В. Гипоплазия тимуса

Отсутствует Т-зона
Реактивный фолликул,
В-клетки
Мозговые синусы, гистио-
циты, плазмоциты



Г. Врожденная агаммаглобулинемия

Отсутствует В-зона
Паракортикальная зона,
Т-клетки
Мозговые синусы, гистио-
циты
Плазмоцитов нет

Иммунный дефицит (ИД)

Первичный, (обусловленными недоразвитием (гипоплазия, аплазия) центральных и периферических органов иммуногенеза). **Морфологические проявления** первичной недостаточности иммунного ответа связаны, как правило, с врожденными аномалиями тимуса, либо сочетанием этих аномалий с недоразвитием селезенки и лимфатических узлов.

Вторичный (приобретенный): при диабете, хр.почечн.недостаточности;опухолях,стероиды, белково-витамин.дефицит, СПИД.

ИД-подозревается при наличии рецидивирующих или оппортунистических инфекции.

Диагноз ИД - иммунологические тесты (определение уровней иммуноглобулинов сыворотки и уровня комплемента; общее количество лимфоцитов, уровень Т- и В-клеток)

Изучение биопсий лимфатических узлов, включая морфометрическую и иммуногистохимическую характеристику Т- и В- зависимых зон, **В лимфатических узлах отсутствуют фолликулы и корковый слой (В-зависимые зоны), сохранен лишь околкорковый слой (Т-зависимая зона).**

. Различают три морфологических стадии изменений при ВИЧ инфекции:

1-фолликулярной гиперплазии (системное увеличение лимфатических узлов до 2-3 см; Фолликулов очень много, они объемные, с большими зародышевыми центрами.

2-псевдоангиоиммунобластной гиперплазии;

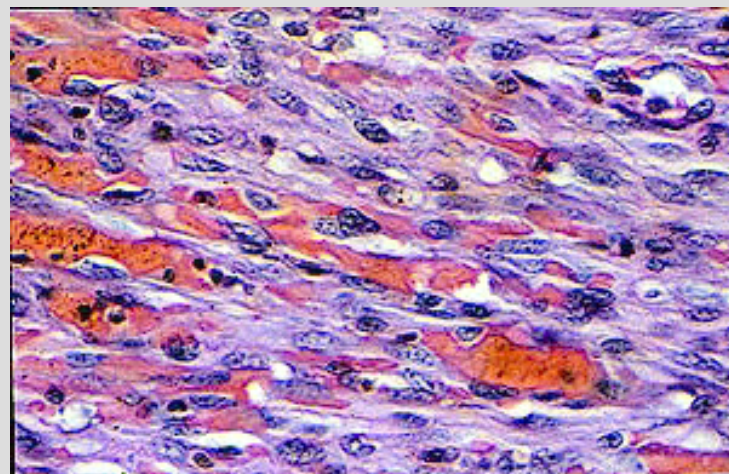
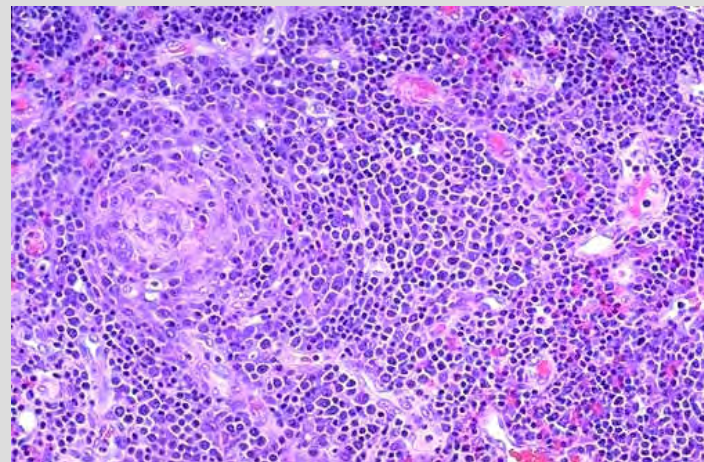
3-истощения лимфоидной ткани

(Лимфузлы маленькие, их структура на всем протяжении не определяется, сохранены лишь капсула и его форма. резко выражен склероз и гиалиноз). На этой стадии иммунодефицита развиваются злокачественные опухоли (саркомы Капоши и В-клеточные лимфомы.)

Возникновение инфекционных заболеваний зависит от типа иммунодефицита:

1)дефицит Т-клеток предрасполагает к инфекционным болезням, вызванных вирусами, микобактериями, грибами и другими внутриклеточными микроорганизмами, типа *Pneumocystis carinii* и *Toxoplasma gondii*.

2)Дефицит В-клеток предрасполагает к гнойным бактериальным инфекционным болезням.



Amyloidosis

По распространенности:

- 1-системный А. с отложением амилоида во многих тканях и органах,
- 2-локальные формы А., при которых может поражаться только один орган.

По патогенезу:

1- Вторичный (85% всех случаев)

2 – «не вторичный»:

а) первичный,

б) наследственный
(генетический)

в)старческий

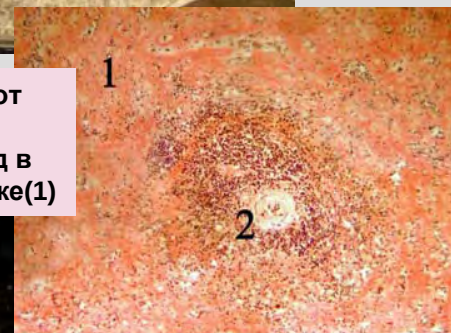
г)локальный

Вторичный А. является осложнением хронических гнойных процессов (в частности, остеомиелита), ревматоидного артрита (до 1/3 всех случаев), туберкулеза, миеломной болезни, лимфогранулематоз

При вторичном А. поражаются
селезенка, почки и печень.



Конго-рот
окрасил
амилоид в
селезенке(1)



Амилоидоз почек, протекает в 3 стадии :
1-протеинурическая, с протеинурией не более 3 г за сутки; (А.-только в пирамидах).

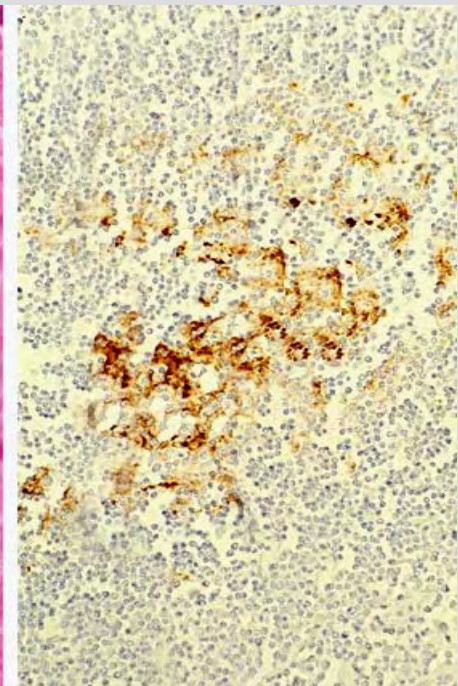
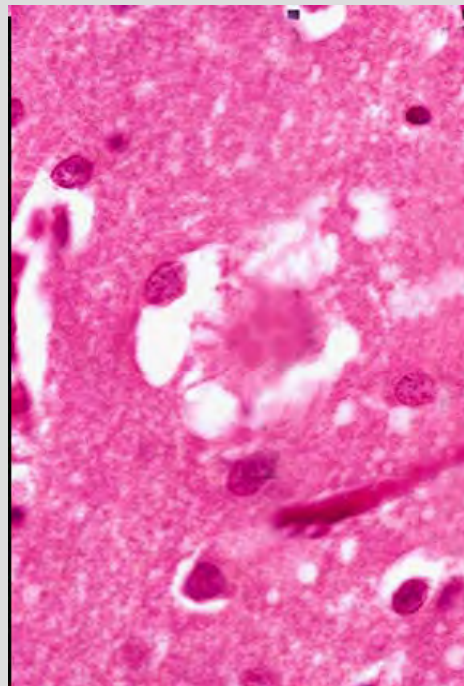
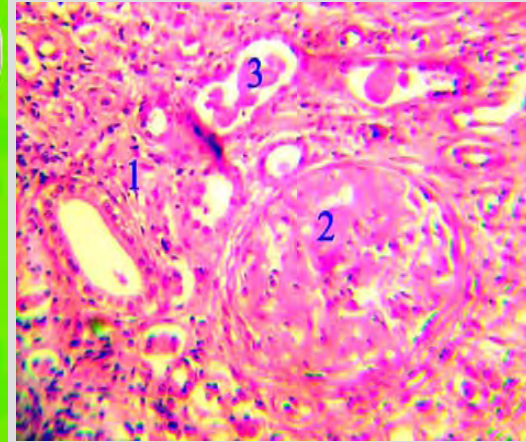
2-нефротическая, с отеками, олигурией, высокой протеинурией (20 г и > в сутки), (А.-уже и в корковом слое)

3-хронической почечной недостаточности, (А. везде, рубцы, атрофия паренхимы и сморщивание почек)

Для подтверждения А. вводят метиленовый синий или конго рот: они фиксируются на амилоиде и выводятся с мочой в меньшем количестве, чем у лиц без А. Диагноз подтверждают биопсией почек (слизистой оболочки прямой кишки, десны).

При «первичном», «старческом» А. Амилоид не красится Конго-Рот, поражаются мозг, сосуды и мышечные органы, (кардиомиопатия, макроглоссия). Часто амилоидоз, с поражением головного мозга сопровождается деменцией (болезнь Альцгеймера).

Амилоид в головном мозге может быть признаком смертельных медленных инфекций - губчатых энцефалопатий, (прионовых болезней). У человека к ним относятся куру, болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ), фатальная семейная бессонница (ФСБ) и прион-протеинцеребральная амилоидная ангиопатия. (ППА) .



ТЕРМИНЫ

признаки гиперчувствительности АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО типа-спазмы гладких мышц, выраженная плазморрагия, отек гортани, шок.

признаки ГНТ-экссудаты с фибрином, лейкоцитами эритроцитами;
фибриноидное набухание элементов стромы

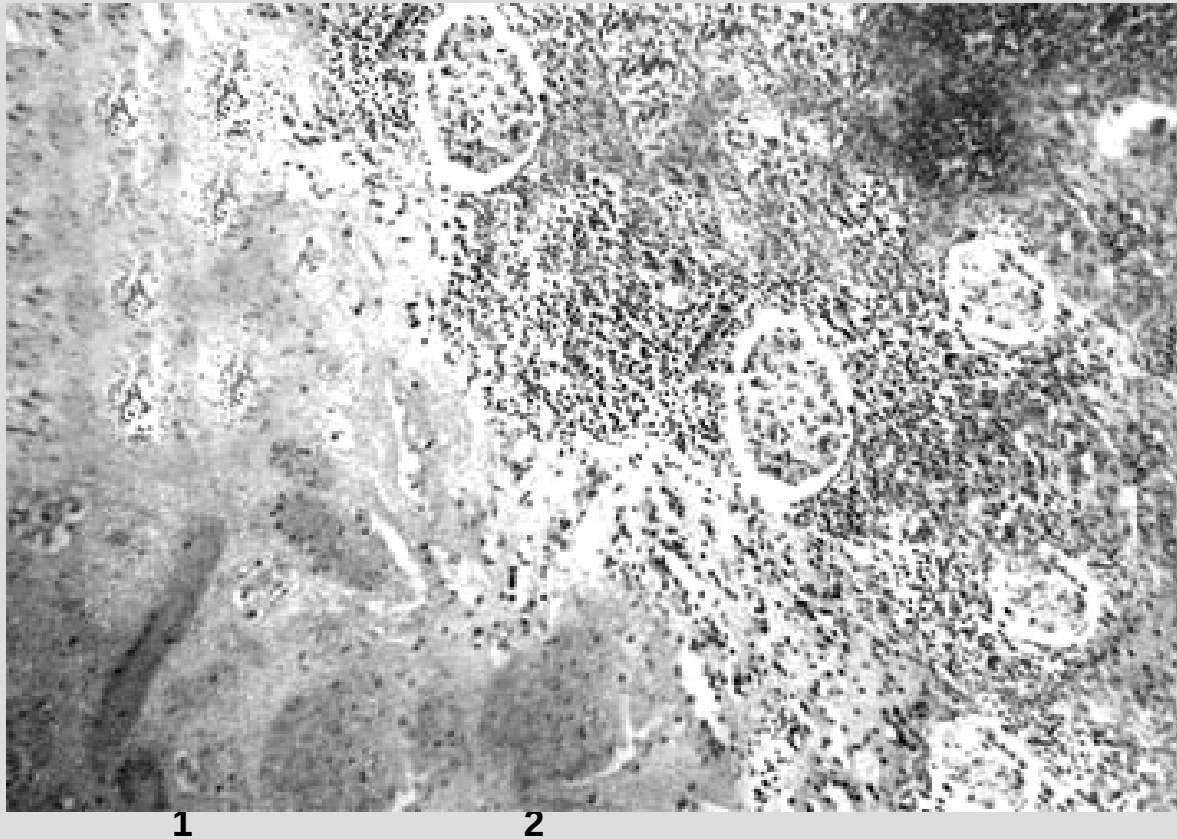
признаки ГЗТ- гранулематоз или лимфоцитарные инфильтраты с цитолизом.

признаки ОТТОРЖЕНИЯ трансплантата- нарушение его функции, лимфоидные инфильтраты, васкулиты, атрофия паренхимы и склероз.

Гостесты

003. Амилоидозом может осложниться а)гипертоническая болезнь
б)атеросклероз в)цирроз печени г)хронический абсцесс легких
д)ишемическая болезнь сердца

1847. Изменения периферической лимфоидной ткани при антигенной стимуляции организма выражаются: а) макрофагальной реакцией б) гнойным воспалением в) гиперплазией лимфоцитов г) кровоизлияниями д) плазмоцитарной трансформацией лимфоцитов

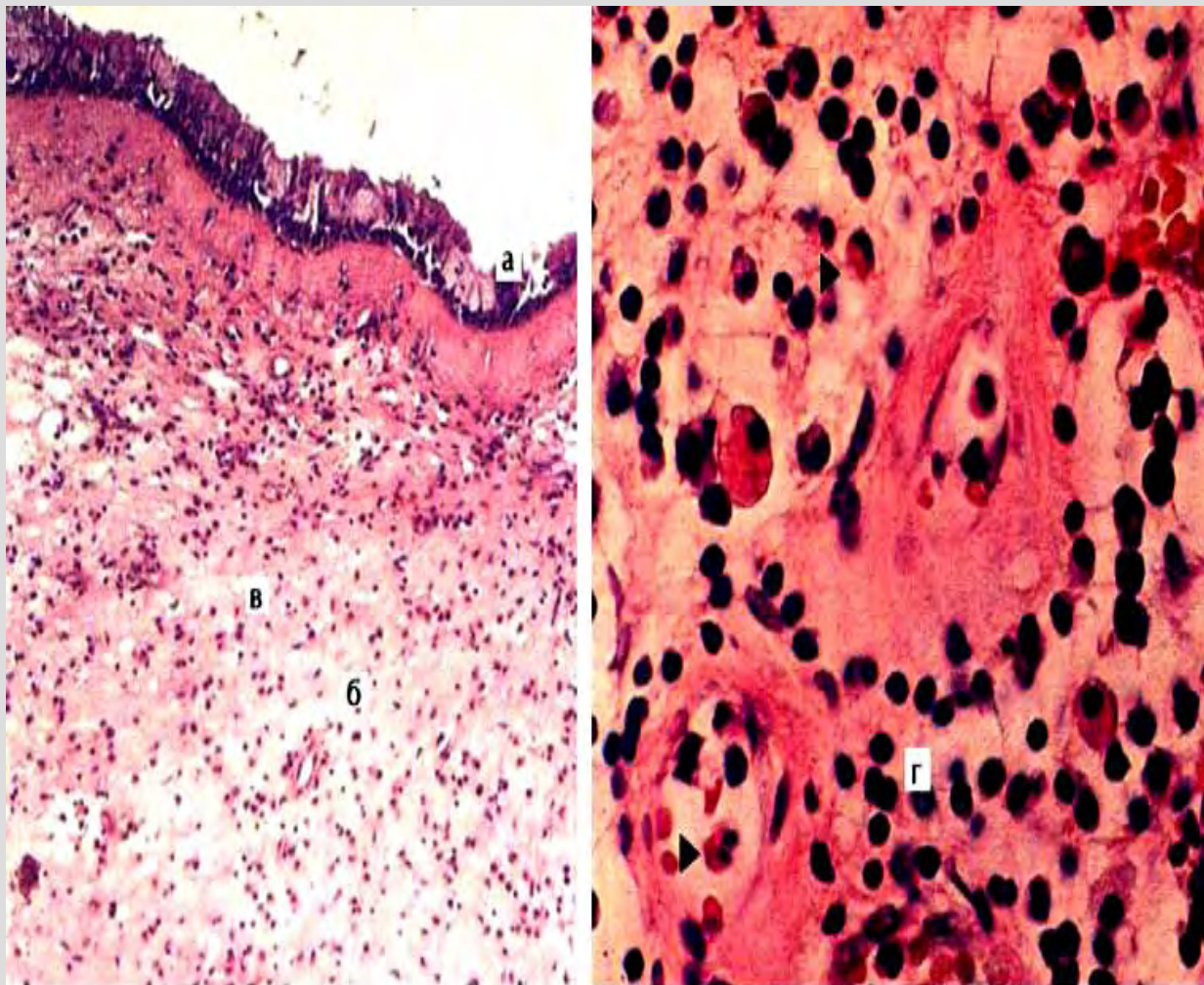


Через 7 дней после трансплантации почки, развилась анурия. Укажите, чему соответствуют изменения представленные на фото:

1- это: а) зона апоптоза, б) зона некроза, или в) зона альтерации?

2- это: а) зона гранулематоза, б) зона диффузной инфильтрации лимфоцитами или в) зона где канальцы подверглись цитолизу?

В итоге, причиной анурии очевидно является: а) инфаркт почки, б) отторжение трансплантата с преобладанием ГЗТ или в) отторжение трансплантата с преобладанием ГНТ?



Аллергический ринит. Дистрофизированный эпителий (а); отек (б) и инфильтрация (в) слизистой оболочки; лимфоциты (г); эозинофильные лейкоциты (▶).

Задача № 6-

Укажите :

1-Вид

(антительная
или клеточная?),

2- Тип

(1,2,3,4?),

**3-Распростра-
ненность**

(системно,
локально,зонально,
диффузно-
очагово?)

**гиперчувстви-
тельности**

представленной
на данном фото.