**Министерство здравоохранения Украины**

**Днепропетровская государственная медицинская академия**

**Реферат на тему:**

# "Предмет и задачи клинической иммунологии"

**Выполнил: студент 6 курса, 2-го мед. ф-та, 6 десятка Ятин В.А.**

# **Днепропетровск 2002**

План:

1. Определение дисциплины, области современного применения
2. Основные органы и компоненты иммунной системы. Характеристика.
3. Регуляция деятельности иммунной системы: позитивная и негативная селекция, апоптоз, принцип сетей, нейро-эндокринные взаимодействия, генетическая рестрикция иммунного ответа
4. Этапы формирования иммунного ответа
5. Стадии иммунопатологической реакции
6. Классификация реакций
7. Реакция первого типа. Стадии. Значение в развитии атопичных заболеваний
8. Дифференциальная диагностика аллергии и псевдоаллергии
9. Реакция второго типа – цитотоксическая
10. Реакция третьего типа – иммунокомплексная
11. Реакция четвертого типа, ее варианты
12. Понятие иммунодефицита, классификация
13. Характеристика первичных иммунодефицитов
14. Вторичные иммунодефициты: экологические, инфекционные, стрессовые, метаболические при соматических и иммуноопосредованных состояниях, ятрогенные
15. Новые формы вторичных иммунодефицитов: антифосфолипидный синдром, адъювантная болезнь, синдром хронической усталости, вариабельная иммунологическая недостаточность.

***Определение дисциплины, области современного применения***

ВОЗ дает такое определение понятия клинической иммунологии "Клиническая иммунология - это клиническая и лабораторная дисциплина, занимающаяся изучением вопросов диагностики и лечения больных с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы, а также состояниями, в терапии и профилактике которых иммунопрепараты играют ведущую роль."

Каждая система в организме выполняет свои жизненно необходимые функции. Функции иммунной системы - распознавание и удаление из организма всего чужеродного - микробов, вирусов, грибков и даже собственных клеток и тканей, если они под действием факторов окружающей среды изменяются и становятся чужеродными. К ним относятся мутантные и опухолевые, поврежденные и состарившиеся клетки, которые появляются на протяжении всей жизни организма. Особые случаи конфликта между иммунной системой организма и чужеродными клетками возникают при хирургических пересадках органов и тканей.

Основные органы и компоненты иммунной системы. Характеристика.

Центральные лимфоидные органы

Вилочковая железа (тимус) получила название из-за сходства с вилами и листьями растения тимиана. У человека зачаток тимуса появляется на шестой неделе эмбрионального развития. Он интенсивно развивается и его масса по отношению к общей массе тела увеличивается до последней трети периода внутриутробного развития. B дальнейшем рост тимуса замедляется, и еще до рождения начинается прогрессивное снижение его относительной массы, сопровождающееся постепенным уменьшением количества лимфоцитов и телец вилочковой железы (тельца Гассаля), фиброзом и жировым перерождением. Однако у молодых людей размеры тимуса еще значительны. Динамика развития тимуса позволяет предположить что свою основную функцию он осуществляет на ранних этапах внутриутробного развития.

**Костный мозг** у млекопитающих относится к центральным органам иммунитета. Он состоит из ретикулярной стромы и находящихся в ней клеток эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного рядов. Костный мозг у человека имеет общую массу около 3 кг. Расположен в губчатом веществе костей, содержит кроветворную и жировую ткань в соотношении 1:1. Представлен сетью, образованной ретикулярной стромой, сосудами, нервными волокнами и эндостом. В ячейках ретикулярной сети располагаются клеточные элементы. С пятого месяца внутриутробного развития это основной кроветворный орган у человека.

В костном мозге содержатся предшественники IgM-синтезирующих клеток. Если добавлять к вводимому облученным животным костному мозгу Т-клетки, то при иммунизации бараньими эритроцитами титры антител возрастают в десятки раз, т. е. в костном мозге имеется дефицит Т-клеток.

Центральные лимфоидные органы заселяют лимфоцитами всю лимфоидную систему, а иммунологические процессы осуществляются в основном в лимфоидной ткани вторичных лимфоидных органов - в лимфоузлах, в селезенке, в миндалинах, в аппендиксе, в скоплениях лимфоидной ткани. У млекопитающих костный мозг является аналогом сумки Фабрициуса.

### **Периферические лимфоидные органы лимфатические узлы**

**Лимфатические узлы** представляют собой скопления лимфоидной ткани различных размеров губчатой структуры по ходу лимфатических и кровеносных сосудов. Они распространены по всему организму и соединены между собой и с другими лимфоидными органами посредством лимфатических сосудов. Состоят лимфоузлы из лимфоцитов, расположенных в сети, образованной ретикулярными клетками. Их функция - элиминация чужеродных частиц из лимфы. У человека и приматов лимфоузлов значительно больше, чем у других видов животных. У человека имеется 500-1000 лимфоузлов диаметром от 1 до 5 мм.

При инфекции и при злокачественных опухолях лимфоузлы увеличиваются в размерах и пальпируются. В лимфатическом узле различают корковое и мозговое вещество, являющиеся тимуснезависимыми зонами, и расположенную между ними паракортикальную зону.

Это тимусзависимая зона, так как после тимэктомии в ней наступают атрофические изменения. В паракортикальной зоне происходит пролиферация Т-клеток и кооперативное взаимодействие Т- и В-клеток.

**Селезенка** располагается селезенка в левой верхней части брюшной полости. Покрыта снаружи соединительнотканной капсулой. От последней отходят многочисленные трабекулы, образующие структурный каркас органа. Селезенка является лимфоидным органом и органом кроветворения. В ней осуществляется деструкция старых, мертвых и поврежденных эритроцитов.

Как и в тимус, в селезенку лимфоциты поступают кровеносным путем. Селезенка не имеет ни афферентных, ни эфферентных лимфатических сосудов. Артерии проникают в селезенку через ворота и их ветви расходятся по трабекулам в виде мелких артерий и артериол, переходящих в паренхиму. В участках, где артерии выходят из трабекул, они окружены бледно окрашивающейся массой лимфоидной ткани, именуемой белой пульпой, которая состоит из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и ретикулярных клеток (лимфоидные муфты). Центральные артериолы дают ответвления в виде капилляров. Затем кровь переходит в красную пульпу, состоящую из селезеночных тяжей и синусов. Последние представляют собой длинные сосудистые каналы, а селезеночные тяжи - это скопления клеток, лежащих между синусами. В них находятся лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и эритроциты.

Селезенка - лимфоидный орган, предназначенный для фильтрации крови, выполняет иммунологические и неиммунологические функции. Она удаляет из крови состарившиеся и поврежденные клетки крови, превращает гемоглобин в билирубин и возвращает железо в циркуляцию для реутилизации. Как и лимфоузлы, селезенка продуцирует лимфоциты и плазматические клетки. Особо важное значение имеет в детском и молодом возрасте, когда лимфоидная система еще не развита.

У человека **червеобразный отросток** является придатком слепой кишки. Он имеет длину 5-7 см и толщину около 1 см. В слизистой оболочке аппендикса содержится большое количество лимфоидных элементов. У кроликов аппендикс имеет относительно большие размеры и содержит до 50 % всей лимфоидной ткани.

При гистологическом исследовании червеобразного отростка кроликов выявлены следующие зоны: купол с короной, фолликулы, расположенные под куполом, связанная с ними тимусзависимая зона и грибовидные выступы слизистой оболочки, соединенные с тимусзависимой зоной перешейком. В зонах имеется специфический клеточный состав: в куполе смесь бластов и лимфоцитов, в короне и тимусзависимой зоне -малые лимфоциты, в фолликулах - клетки зародышевых центров. Купол отделяется от грибовидных выступов криптами, афферентными каналами для бактерий. В куполе, короне и фолликулах, в большом количестве обнаруживаются микробные клетки. Высказывается предположение, что купол выполняет функцию центрального лимфоидного органа, подобного бурсе Фабрициуса у птиц, а в фолликулах размножаются В клетки, стимулированные антигенами микрофлоры кишок. Аналогичная морфологическая структура выявлена в других лимфоидных тканях, связанных с кишками.

**Небные миндалины**. Физиологическая функция небных миндалин окончательно не установлена, как не решен вопрос о том, относятся ли они к центральным или периферическим лимфоидным органам. Возможно, что небные миндалины выполняют несколько важных функций: осуществляют защиту верхних дыхательных путей от инфекции, снабжают лимфоидную ткань всего организма коммитированными лимфоцитами и участвуют в формировании микробного ценоза полости рта и носовой части глотки. Небные миндалины, являющиеся основным образованием лимфоидного глоточного кольца, находятся у человека между небными дужками у входа в полость глотки.

**Кожа** не является лимфоидным органом, однако в коже имеются антигенпредставляющие дендритные (ретикулярные) клетки, лимфоциты и лимфоидная ткань. Кожа обеспечивает защиту от патогенных внутриклеточных микробов и от развития опухолевых клеток. Лимфоидные и ретикулярные клетки и лимфоидная ткань кожи обеспечивают функцию иммунного надзора в коже, в частности иммунное распознавание. В осуществлении иммунных реакций в коже участвуют кератиноциты, клетки Лангерганса и иммунокомпетентные лимфоциты. Клетки Лангерганса имеют костномозговое происхождение, составляют около 4 % эпителиальных клеток базального слоя кожи. По морфологии и способности к экспрессии белков Iа на цитоплазматической мембране они сходны с дендритными клетками, но отличаются по маркерам и наличию ферментов. Они, возможно, являются предшественниками дендритных клеток. Клетки Лангерганса играют важную роль в развитии ГЗТ, противоопухолевого иммунитета и реакций в отношении кожных трансплантатов.

**Лимфоидные скопления.** Лимфоидная ткань в виде скоплений ее элементов обнаруживается под слизистой оболочкой кишок, гортани, бронхов, мочеполовых органов, а также в почках, коже. Такие конгломераты легко возникают при хроническом воспалении. Лучше других изучены лимфоидные образования кишок. Лимфоидная ткань кишок синтезирует антитела, что имеет важное значение в невосприимчивости организма к кишечным инфекциям. Доказательством может служить проникновение микробов из кишок в кровь у облученных животных. Лимфатические узлы вдоль кишок и верхних дыхательных путей - это мелкие скопления лимфоидных элементов и фагоцитирующих клеток, отличающиеся от лимфоузлов отсутствием капсул. Они участвуют в реакциях неспецифической резистентности и специфического иммунитета. В них синтезируются IgE и IgA. Иммунологически компетентные клетки лимфоидной ткани кишок могут мигрировать в другие ткани и там размножаться.

**Кровь и лимфа.** К лимфоидной системе относятся также циркулирующие лимфоциты крови и лимфы. В крови человека лимфоциты составляют до 30 % всех лейкоцитов. Циркуляция лимфоцитов и медиаторов через кровь и лимфу объединяет лимфатические органы в единую систему и обеспечивает возможность генерализации иммунного ответа

#### Лимфоциты. Происходят лимфоциты от лимфоцитарной линии стволовых клеток, которые в результате трансформации превращаются в лимфобласты, в большие лимфоциты, а затем в малые лимфоциты. Лимфобласты - клетки размерами 15-20 мкм с овальным ядром и базофильной цитоплазмой.

В иммунологическом ответе участвуют лимфоциты, плазмоциты, ретикулярные клетки, эозинофилы и макрофаги. Лимфоциты и плазмоциты являются иммунокомпетентными клетками, все остальные - вспомогательными.

Лимфоциты участвуют во всех иммунологических реакциях и являются главным эффектором в иммунном ответе. Они воспринимают антигенные раздражения, способны дифференцироваться в клетки-эффекторы пролиферировать» увеличивая массу клеток» реагирующих на данный антиген сохранять иммунологическую память, обеспечивают возникновение иммунологической толерантности, выделяют медиаторы. Основными свойствами лимфоцитов являются: подвижность, высокая чувствительность к действию физических, химических и биологических факторов и способность дифференцироваться под воздействием специфического антигена. Они способны проникать в цитоплазму некоторых типов эпителиальных клеток. Специфической особенностью лимфоцитов, отличающей их от других клеток крови, является способность к распознаванию чужеродных структур. Результатом такого распознавания является элиминация чужеродных веществ и клеток как следствие непосредственного цитотоксического воздействия, отторжения и лизиса в результате реакций трансплантационного или же гуморального иммунитета или же в результате их кооперативного эффекта.

Различают малые, средние и большие лимфоциты. Малые лимфоциты имеют диаметр менее 8 мкм. В ядре у них находятся глыбки хроматина. Цитоплазма располагается вокруг ядра в виде узкого ободка, гомогенна, содержит мало или не содержит вовсе пиронина и рибосом. Средние лимфоциты имеют сходную с малыми структуру, размеры их 8-12 мкм. Большие лимфоциты имеют диаметр 12-14 мкм, ядро большое, светлое, с ядрышком и зернами хроматина, в цитоплазме много рибосом и пиронина. Лимфоциты составляют основную массу клеточных элементов лимфоидной ткани, 95 % клеток лимфы и 30 % общего числа лейкоцитов крови.

##### Регуляция деятельности иммунной системы

Основная функция зрелых Т-лимфоцитов - это распознавание чужеродных антигенных пептидов в комплексе с собственными антигенами тканевой совместимости на поверхности вспомогательных (антигенпрезентирующих) клеток или поверхности любых клеток-мишеней организма. Для выполнения этой функции Т-лимфоциты должны быть способны распознавать собственные антигены тканевой совместимости, специфичные для каждого индивидуума. Одновременно Т-лимфоциты не должны распознавать аутоантигенные пептиды самого организма, связанные с собственными антигенами тканевой совместимости. Между тем в процессе перестройки (реаранжировки) генов созревающих тимоцитов некоторые из них приобретают рецепторы Т-клеток (РТК), специфичные именно в отношении антигенных пептидов самого организма, то есть аутоантигенных пептидов. В связи с этим в тимусе одновременно с процессами пролиферации и созревания тимоцитов идут процессы их селекции - отбора нужных Т-лимфоцитов (рис. 3).

Селекция тимоцитов проходит в два этапа. После того как на индивидуальном тимоците экспрессируется РТК его уникальной специфичности, клетка вступает в этап позитивной селекции. Для того чтобы выжить и вступить в следующие этапы развития, тимоцит должен проявить способность распознавать собственные антигены тканевой совместимости, экспрессированные на эпителиальных клетках коры тимуса. Существуют сотни разных вариантов антигенов тканевой совместимости, из которых лишь малая часть экспрессирована на клетках данного индивида. Из широчайшего "репертуара" специфичностей РТК лишь немногие подойдут для распознавания индивидуального набора антигенов тканевой совместимости данного организма. Тимоциты с такими подходящими РТК получают сигнал дальнейшей дифференцировки. Они отобраны на этапе позитивной селекции и вступают в следующий этап.

На границе коркового и мозгового слоев тимуса созревающие тимоциты встречаются с дендритными клетками и макрофагами. Функция этих клеток - презентация антигенных пептидов в комплексе с собственными антигенами тканевой совместимости для распознавания Т-лимфоцитами. В данном случае эти клетки представляют пептиды самого организма - фрагменты аутоантигенов, которые могут заноситься в тимус с током крови. В отличие от зрелого Т-лимфоцита, который при встрече с антигенным пептидом, специфичным для его РТК, получает сигнал активации, незрелые тимоциты в тимусе при распознавании специфичных для их РТК антигенных пептидов получают сигнал генетически запрограммированной смерти - апоптоза. Таким образом идет негативная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов, которые подвергаются делеции.

В результате позитивной и негативной селекции из тимуса в кровоток и лимфоидные органы поступают только такие Т-лимфоциты, которые несут РТК, способные распознавать собственные молекулы тканевой совместимости в комплексе с пептидными фрагментами чужеродных белков и неспособные распознавать их в комплексе с аутоантигенными пептидами.

Апоптоз лежит в основе таких важных процессов, как позитивная и негативная [селекция Т-](http://obi.img.ras.ru/humbio/biochem/0022d1ee.htm) и [селекция В-лимфоцитов](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/empty/00289984.etm) , гибель лимфоцитов , индуцированная [глюкокортикоидами](http://obi.img.ras.ru/humbio/endocrinology/0010600f.htm), гибель клеток, вызванная [облучением](http://obi.img.ras.ru/humbio/01122001/medgen/empty/00023457.etm), нагревом или отсутствием специфических [ростовых факторов](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/00121389.htm). [Иммунодефицит](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/empty/00288676.etm) при [ВИЧ](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/0002f6e9.htm) инфекции определяется нарушениями в контроле апоптоза. [Цитотоксические лимфоциты](http://obi.img.ras.ru/humbio/immunology/000077a0.htm) и антитела к некоторым поверхностным антигенам индуцируют апоптоз в клетках-мишенях. Апоптоз обнаруживается в [пренеопластических очагах в печени](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/empty/00290d02.etm) при удалении [опухолевых промоторов](http://obi.img.ras.ru/humbio/01122001/canc_sv/000385b1.htm) и при инволюции гормон-зависимых тканей и [опухолей](http://obi.img.ras.ru/humbio/02022001/mucin/empty/00008738.etm) после удаления гормона. Многие противоопухолевые препараты индуцируют апоптотическую гибель клеток. Морфологически апоптоз проявляется в конденсации и маргинации [хроматина](http://obi.img.ras.ru/humbio/mutation/0008a49a.htm), уменьшении объема клетки, фрагментации [клеточного ядра](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/empty/0028fa52.etm) . In vivo процесс заканчивается фрагментацией клетки с образованием так называемых [апоптотических телец](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/empty/00287cf3.etm), которые быстро фагоцитируются [макрофагами](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/0013d0a3.htm) или соседними клетками. На биохимическом уровне для апоптоза характерна [энзиматическая межнуклеосомная фрагментация ядерной ДНК](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/00283703.htm), которая обычно предшествует нарушению целостности клеточной мембраны. Апоптоз является активным генно-регулируемым процессом, морфологичеcки характеризуемым конденсацией хроматина, реорганизацией [цитоскелета](http://obi.img.ras.ru/humbio/cytology/0001d849.htm), потерей контакта с экстраклеточным матриксом, фрагментацией ДНК и цитоплазмы, фагоцитозом изолированных клеточных компартментов без контакта их содержимого с внешней средой, что отличает апоптоз от некроза или других типов распада клеток. Разнообразие видов апоптоза в клетках иммунной системы и их мишенях определяется наличием субпопуляций клеток, появившихся на разных этапах филогенеза и участвующих как в Ag-зависимом распознавании, так и в "природном" иммунитете.

Апоптоз, или программируемая клеточная смерть, лежит в основе таких важных биологических процессов, как позитивная и негативная селекции Т- и В-лимфоцитов, гибель лимфоцитов, индуцированная глюкокортикоидами, гибель клеток, вызванная облучением, нагреванием или отсутствием специфических ростовых факторов. Апоптоз играет важную роль в защите организма при вирусных инфекциях. Иммунодефицит при ВИЧ-инфекции определяется нарушениями в контроле апоптоза.

Центральным механизмом развития иммунного ответа является генетическая рестрикция (ограничение), заключающаяся в том, что для естественного взаимодействия клеток в иммунном ответе необходимо наличие на их мембранах антигенов МНС данного генотипа ("своих"). Молекулы МНС I класса образуют комплекс с эндогенными, собственными, опухолевыми и вирусными антигенами, синтезированными своими клетками, а молекулы МНС II класса представляют Т-[хелперам](http://www.nature.ru/db/search.html?not_mid=1165479&words=%F5%E5%EB%EF%E5%F0%E0%EC) экзогенные пептиды-антигены. Этот процесс обозначают как "презентация" (представление) антигена. Обычно он осуществляется молекулами МНС II класса - HLA-DR-макрофагов, дендритных и других антиген-представляющих клеток (АПК). Если АПК будет отличаться по генотипу, то она не сможет представить экзогенный антиген-пептид, так как иммунный ответ будет развиваться на антигены МНС данной клетки. Этот феномен генетической рестрикции лежит в основе распознавания "своего и чужого", а в итоге запускает элиминацию чужого.

Изменение активности иммунной системы вызывает изменения в нейро-эндокринной системе. К примеру, некоторые медиаторы, синтезируемые в ней в ответ на проникновение антигена, влияют на продуцирование кортикостероидов. В то же время характер иммунного ответа напрямую зависит от гормонов тимуса, контролирующих <поведение> Т-лимфоцитов. Опосредованное влияние нейро-эндокринной системы наглядно проявляется при так называемой холодовой аллергии, когда воздействие на регуляторный центр гипоталамуса обусловливает сдвиг в синтезе гормонов, что и стимулирует развитие аллергической реакции.

***Этапы формирования иммунного ответа***

Лимфоидная система осуществляет два вида специфического иммунного ответа: гуморальный - синтез антител и клеточный - реакции ГЗТ, трансплантационного иммунитета и аутоиммунные реакции, определяемые механизмами как гуморального, так и клеточного иммунитета. Считают, что назначение гуморального иммунитета - освобождать организм преимущественно от чужеродных в антигенном отношении экзогенных веществ, а клеточного - элиминировать аутоантигены, какими могут явиться мутировавшие и денатурированные собственные клетки.

Для осуществления реакций гуморального иммунитета необходима кооперация нескольких параллельно и последовательно пролиферирующих и дифференцирующихся видов лимфоидных клеток распознающих и реагирующих на антиген клеток-эффекторов и вспомогательных, способствующих распознаванию и обработке антигена, пролиферации и дифференцировке отвечающих клонов - макрофагов, дендритных клеток, клеток-хелперов.

Реализация иммунного ответа осуществляется в различных морфологических микроструктурах лимфоидных органов, где имеются условия для определенных пространственных взаимоотношений тимусзависимых и тимуснезависимых лимфоцитов, для фагоцитоза антигенов, их концентрации, контакта антигена с клеточными элементами, для размножения, дифференцировки и кооперации клеток, участвующих в иммунном ответе. Этими структурными образованиями в лимфоузлах и селезенке являются краевые синусы, синусы и тяжи мозгового вещества, паракортикальная зона, лимфоидные фолликулы, зародышевые центры, артериолярные гильзы центральных артерий белой пульпы селезенки, плазмоклеточные островки. При антигенном стимуле в этих образованиях происходят характерные морфологические изменения. Некоторые из этих структур, такие как фолликулы, зародышевые центры, артериолярные гильзы, плазмоклеточные островки могут периодически исчезать и появляться вновь при стимуляции гомологичными антигенами.

Поступающий в организм экзогенный антиген диффундирует в ткани, где он подвергается метаболической деградации. Процессы, происходящие под влиянием антигенного стимула в лимфоидной ткани, направленные на увеличение количества лимфоидных микроструктур и клона специфически реагирующих клеток, можно условно разделить на три группы

1. Афферентная ветвь - проникновение антигена в организм и распределение его в тканях, катаболизм антигена, дальнейшее поступление его в определенные участки лимфоидных органов. Все эти процессы осуществляются в индуктивную фазу иммунного ответа.

2. Центральный компонент - формирование динамической популяции кооперирующихся иммунокомпетентных клеток, способных отвечать на антиген определенными направлениями дифференцировки и пролиферации и длительно существовать и пополняться.

3. Эфферентная ветвь - дифференцировка определенных клонов до клеток-эффекторов (плазмоциты или сенсибилизированные лимфоциты) и процессы, обеспечивающие локализацию антигенов, регуляцию их поглощения и переработку.

##### Стадии иммунопатологической реакции

Разнообразные по клиническим проявлениям аллергические реакции имеют общие патогенетические механизмы. Различают три стадии аллергических реакций: иммунологическую, биохимическую (патохимическую) и патофизиологическую, или стадию функциональных и структурных нарушений.

**Иммунологическая стадия** начинается при первой встрече организма с аллергеном и заканчивается взаимодействием антитела с антигеном. В этот период происходит сенсибилизация организма, т.е., повышение чувствительности и приобретение способности бурно реагировать на повторное введение антигена. Первое введение аллергена называется сенсибилизирующим, повторное же, которое непосредственно вызывает проявление аллергии, - разрешающим. В иммунологической стадии выделяют типы аллергической реакции — немедленный и замедленный. При *аллергической реакции немедленного типа* иммуноглобулины гуморальных антител распространяются по организму, выходят в ткани и секреты и при повторном введении антигена сразу же встречаются с ним и немедленно вовлекаются в реакцию антиген - антитело.

**Биохимическая стадия** аллергических реакций немедленного типа

Сущность биохимической стадии заключается в образовании или активации биологически активных веществ (БАВ), которое начинается уже с момента соединения антигена с антителом (рис. 14). При этом происходят следующие процессы.

1. Активизация системы комплемента. Активный комплемент обладает ферментной активностью, способностью разрушать мембраны микробных и тканевых клеток, вызывая при этом освобождение новых БАВ, способностью активировать фагоцитоз, протеолитические ферменты крови, фактор Хагемана, дегрануляцию тканевых базофилов.

2. Активация фактора Хагемана — двенадцатого фактора свертывания крови. Активированный фактор Хагемана в свою очередь активирует свертывающую систему крови, систему комплемента и протеолитические ферменты крови.

3. Активация протеолитических ферментов крови - трипсиногена, профибринолизина, калликреиногена. Биологическая активность этих ферментов проявляется в расщеплении белков на полипептиды, во взаимоактивации друг друга, в активации фактора Хагемана, системы комплемента, тканевых базофилов, в способности повреждать клетки тканей, разрушать с помощью фибринолизина фибрин.

**Биохимическая стадия** аллергических реакций замедленного типа

Реакция замедленной гиперчувствительности осуществляется при непосредственном контакте лимфоцита с антигеном. Если антиген является компонентом какой-нибудь клетки, то прикрепление к этой клетке Т- или В-киллера приводит к гибели клетки-мишени.

При контакте с антигеном Т-лимфоциты вырабатывают лимфокины, которые представляют собой биологически активные вещества. С помощью лимфокинов Т-лимфоциты управляют функцией других лейкоцитов. Лимфокины бывают стимулирующие и тормозящие. В зависимости от того, на какие клетки они действуют, выделяют пять групп лимфокинов.

**Патофизиологическая стадия** или стадия функциональных и структурных нарушений

Структурные и функциональные нарушения в органах при аллергии могут развиваться в результате прямого повреждения клеток лимфоцитами-киллерами и гуморальными антителами; в результате действия биологически активных веществ, индуцированных комплексом антиген - антитело; вторично как реакция на первичные аллергические изменения в каком-либо другом органе.

Нарушения, различные по форме и степени тяжести, вызванные комплексом антиген - антитело, в системах организма проявляются по-разному. Стадия функциональных и структурных нарушений при аллергических реакциях замедленного типа развивается чаще всего в виде воспаления, сопровождающегося эмиграцией лейкоцитов и инфильтрацией клетками. При этом Т-киллеры вызывают гибель клеток, содержащих антиген, а субпопуляция Т-лимфоцитов - медиаторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) - посредством лимфокинов активирует миграцию макрофагоцитов и лейкоцитов, фагоцитоз антигена. Проницаемость сосудов под действием лимфокинов и других биологически активных веществ повышается, развиваются нарушения микроциркуляции, характерные для воспаления.

***Классификация реакций***

Кумбс и Джелл выделили следующие типы иммунопатологических реакций:

I тип – анафилактические реакции. Антитело сорбировано на клетке, а антиген поступает извне. Комплекс антиген — антитело образуется на клетках, несущих антитела, В патогенезе анафилактических реакций существенным является взаимодействие антигена с IgE и IgG, сорбированными на тканевых базофилах, и последующая дегрануляция этих клеток.

К этому типу реакций относят анафилаксию общую и местную. Общая анафилаксия бывает при анафилактическом шоке. Местная анафилаксия подразделяется на анафилаксию в коже (крапивница, феномен Овери) и анафилаксию в других органах (бронхиальная астма, сенная лихорадка).

Тип II —реакции цитолиза или цитотоксического действия. Антиген является компонентом клетки или сорбирован на ней, а антитело поступает в ткани. Аллергическая реакция начинается в результате прямого повреждающего действия антител на клетки; активации комплемента; активации субпопуляции В-киллеров; активации фагоцитоза. Активирующим фактором является комплекс антиген — антитело. К цитотоксическим аллергическим реакциям относится действие больших доз антиретикулярной цитотоксической сыворотки Богомольца (АЦС).

Тип III — реакции типа феномена Артюса. Ни антиген, ни антитело не являются компонентами клеток, и образование комплекса антиген — антитело происходит в крови и межклеточной жидкости. Роль преципитирующих антител выполняют Ig M и Ig G. Микропреципитаты сосредоточиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке. Это приводит к нарушению микроциркуляции и вторичному поражению ткани, вплоть до некроза. Кроме того, IgM, IgGj, IgG2, IgG3 активируют комплемент, а посредством него — выработку других активных веществ, хемотаксис и фагоцитоз. Образуется лейкоцитарный инфильтрат — замедленный компонент феномена Артюса. Ig E, IgG4 способностью активировать комплемент не обладают.

Тип IV— реакции, замедленной гиперчувствительности. Главная особенность реакций замедленного типа состоит в том, что с антигеном взаимодействуют Т-лимфоциты. Реакция замедленной гиперчувствительности не менее специфична по отношению к антигену чем реакция с иммуноглобулинами, благодаря наличию у Т-лимфоцитов рецепторов, способных специфически взаимодействовать с антигеном. Этими рецепторами являются, вероятно, IgM, укороченные и встроенные в мембрану Т-лимфоцита. Однако в ткани, где происходит эта реакция, среди множества клеток, разрушающих антиген и ткань, обнаруживается только несколько процентов Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать с антигеном. Данный факт стал понятен после открытия лимфокинов - особых веществ, выделяемых Т-лимфоцитами. Благодаря им иммунные Т-лимфоциты даже в небольшом количестве становятся организаторами разрушения антигена другими лейкоцитами крови.

Реакция первого типа. Стадии. Значение в развитии атопичных заболеваний

Анафилаксия является эффектом, противоположным профилаксии, т. е. защитному действию иммунизации. В настоящее время анафилаксию по характеру образования комплекса антиген — антитело и свойствам иммуноглобулинов выделяют как отдельный тип аллергических реакций. Анафилаксия — это аллергическая реакция немедленного типа, возникающая при взаимодействии вводимого антигена с цитофильными антителами, образовании гистамина, серотонина, брадикинина и других биологически активных веществ, ведущих к общим и местным структурным и функциональным нарушениям.

Анафилактическая реакция может быть генерализованной (анафилактический шок) и местной (феномен Овери).

Механизм анафилактического шока заключается в том, что после введения сенсибилизирующей дозы антигена происходит выработка и распространение антител, в частности IgE и IgG, по всему организму. Антитела сорбируются на клетках органов и тканей, в первую очередь на тканевых базофилах. При введении разрешающей дозы антиген попадает в кровоток, а оттуда в ткани различных органов, реагируя с гуморальными антителами и лимфоцитами. Поскольку иммуноглобулины сорбированы на тканевых базофилах, базофильных гранулоцитах и других клетках, начинается массивная дегрануляция их, выброс гистамина, серотонина, активация других биологически активных веществ.

Артериальное давление вначале повышается до 100-140 мм рт. ст., а затем падает. Снижается температура тела, сокращается гладкая мышечная ткань внутренних органов. Повышается проницаемость сосудов, сгущается кровь, что характерно для многих видов шока. Далее механизм шока может развиваться по порочному кругу.

Картина анафилактического шока у человека - происходит спазм бронхиол, нарушение вентиляции легких, снижается артериальное давление, температура тела, нарушается свертываемость крови.

**Крапивница и отек Квинке.** Крапивница сопровождается появлением зудящих красных пятен или волдырей, которые могут исчезнуть в течение часа после попадания антигена в кожу из окружающей среды или из кровотока. Крапивница у некоторых людей развивается после приема таких пищевых продуктов, как клубника, а также лекарственных препаратов.

Отек Квинке иначе называют гигантской крапивницей или ангио-невротическим отеком. В отличие от крапивницы, при отеке наблюдается локализованное скопление большого количества экссудата в соединительной ткани и дерме, чаще всего в области век, губ, наружных половых органов, а также на слизистой оболочке языка и гортани. В некоторых случаях у людей с отеком Квинке обнаруживается наследственный дефект ингибитора, общего для калликреина и комплемента. У них облегчена активация биологически активных веществ, которая может быть вызвана не только комплексом антиген - антитело, но и неиммунными агентами, например холодом. Однако холод может вызвать и аллергическую реакцию путем индукции аутоаллергенов.

**Поллиноз** (от лат. pollen — пыльца). Сюда относятся сенная лихорадка и сенная астма, которые по виду аллергенов являются пыльцевой аллергией. Для этих заболеваний характерен сезонный характер, а одним из проявлений может быть сезонный насморк. Аллергенами служат пыльца и эффирные масла растений.

Сенную лихорадку, крапивницу, отек Квинке относят к атопиям — аллергическим реакциям, которые обнаруживаются преимущественно у человека и в возникновении которых важное значение имеют конституционные особенности организма (атопия дословно — странная болезнь).

**Идиосинкразия** (от греч.— возникшее произвольно смешение соков). Под идиосинкразией понимают особую чувствительность некоторых людей к отдельным пищевым веществам или лекарственным препаратам. Считали, что в отличие от анафилаксии идиосинкразия может быть вызвана веществами неантигенной природы, но в настоящее время такие случаи относят к парааллергии.

##### Дифференциальная диагностика аллергии и псевдоаллергии

**Псевдоаллергия** (греч. pseudes ложный +аллергия) — патологический процесс, по клиническим проявлениям похожий на аллергию, но не имеющий иммунологической стадии развития, тогда как последующие две стадии — освобождения (образования) медиаторов (патохимическая) и стадия клинических симптомов (патофизиологическая) — при псевдоаллергии и истинной аллергии совпадают.

К псевдоаллергическим процессам относят только те, в развитии которых ведущую роль играют медиаторы, присущие и патохимической стадии истинных аллергических реакций. Псевдоаллергические реакции наиболее часто встречаются при лекарственной и пищевой непереносимости. Многие лекарственные препараты (ненаркотические анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, плазмозамещающие растворы и др.) чаще приводят к развитию псевдоаллергии, чем аллергии. Частота псевдоаллергических реакций на лекарственные препараты варьирует в зависимости от вида препарата, путей его введения и других условий и колеблется, по данным разных авторов, от 0,01 до 30%. Даже атопические заболевания, являющиеся истинно аллергическими, могут иногда развиваться по механизму псевдоаллергии, т.е. без участия иммунного механизма.

Второй механизм псевдоаллергических реакций включает неадекватное усиление классического или альтернативного пути активации комплемента, в результате чего образуются многочисленные пептиды с анафилатоксической активностью. Они вызывают освобождение медиаторов из тучных клеток, базофильных тромбоцитов, нейтрофилов и приводят к агрегации лейкоцитов, повышению их адгезивных свойств, спазму гладких мышц и другим эффектам, что создает картину анафилактоксической реакции вплоть до выраженного шока. Активацию комплемента вызывают полианионы и особенно сильно — комплексы полианионов с поликатионами. Так, комплекс гепарин + протамин активирует С1, начальным звеном которой является связывание CIq. Полисахариды и полианионы определенной молекулярной массы активный альтернативный путь каскада превращений комплемента за счет связывания ингибитора третьего компонента.

Третий механизм развития псевдоаллергии связан с нарушением метаболизма ненасыщенных жирных кислот и, в первую очередь, арахидоновой. Последняя освобождается из фосфолипидов (фосфоглицеридов) клеточных мембран нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, тромбоцитов и др. под действием внешних стимулов (повреждение лекарством, эндотоксином и др.). Молекулярный процесс освобождения довольно сложен и включает как минимум два пути. Оба они начинаются с активации метилтрансферазы и заканчиваются накоплением кальция в цитоплазме клеток, где он активирует фосфолипазу А2, которая отщепляет арахидоновую кислоту от фосфоглицеридов. Освободившаяся арахидоновая кислота метаболизируется циклоксигеназным и липоксигеназным путями. При первом пути метаболизма вначале разуются циклические эндопероксиды, которые затем переходят в классические простагландины групп Е2, Е2a и Д2 (ПГЕ2, ПГF2a и ПГД2, простациклин и тромбоксаны. При втором пути под влиянием липоксигеназ образуются моногидропероксижирные кислоты. Хорошо изучены продукты, образующиеся под действием 5-липоксигеназы. Вначале образуется 5-гидроперокси-эйкозатетраеновая кислота, которая может превращаться в нестабильный эпоксид-лейкотриен А4 (ЛТА4). Последний может претерпевать дальнейшие превращения в двух направлениях. Одно направление — энзиматический гидролиз до лейкотриена В4 (ЛТВ4), другое — присоединение глутатиона с образованием лейкотриена С4 (ЛТС4). Последующие дезаминирования переводят ЛТС4, в ЛТД4 и ЛТЕ4.

**Клиническая картина** псевдоаллергических заболеваний аналогична или очень близка к клинике аллергических болезней. В ее основе лежит развитие таких патологических процессов, как повышение проницаемости сосудов, отек, воспаление, спазм гладкой мускулатуры, разрушение клеток крови. Эти процессы могут быть локальными, органными и системными.

С учетом того, что клиническая картина аллергических и псевдоаллергических заболеваний часто совпадает, а подходы к их лечению различаются, возникает необходимость их дифференциации. Иногда заключение о псевдоаллергическом характере реакции делается на основе знания свойств вызывающего реакцию аллергена. Так, например, известно, что анальгетики нарушают метаболизм арахидоновой кислоты, рентгеноконтрастные вещества прямо вызывают освобождение гистамина из базофилов и тучных клеток. Чаще же приходится применять весь арсенал специфических аллергологических диагностических методов. Отрицательные их результаты вместе с данными анамнеза и клиники позволяют сделать заключение о неиммунологическом характере заболевания.

В зависимости от характера заболевания и вовлекаемой в патологический процесс системы организма применяются специальные диагностические методы, проводимые в специализированных учреждениях. При непереносимости пищевых продуктов используют тест с введением в двенадцатиперстную кишку гистамина. При крапивнице информативны определение флюоресценции лимфоцитов с зондом 3-метокси-бензантроном, элиминационный тест и определение общего билирубина в сыворотке крови на фоне элиминационного теста. При анафилактоидных реакциях на прием лекарства ставят тест на выделение гистамина из лейкоцитов крови после добавления к ним in vitro исследуемого препарата. При бронхиальной астме добавление индометацина in vitro к взвеси лейкоцитов крови приводит к продукции лейкотриенов и гиперпродукции ПГЕ2a с высоким коэффициентом ПГF2a /ПГЕ2 только у больных с аспириновой астмой.

***Реакция второго типа – цитотоксическая***

Антитела реагируют с антигеном, находящимся на поверхности мембран клеток. Циркулирующие антитела агглютинируют клетки. В последующем комплекс антиген - антитело адсорбирует комплемент, что вызывает лизис клеток. Возможны два варианта реакций этого типа, при первом — антиген является составной частью клетки, а при втором - чужеродным веществом. Примером реакций первого типа могут служить осложнения при переливании крови несовместимой группы, когда изоантитела соединяются с изоантигенами эритроцитов, а также гемолитические анемии, при которых на эритроцитах адсорбируются аутоантитела, иммунный тиреоидит, при котором аутоантитела образуются к клеткам щитовидной железы, и реакции отторжения аллотрансплантата. Примером реакций второго типа служат реакции, обусловливающие феномены лекарственной аллергии, когда аллергеном является химический препарат, адсорбированный клетками крови и тканями.

Данный тип реакций гиперчувствительности был описан при ряде гематологических заболеваний, в основном при цитопениях, вызванных воздействием лекарств (так, применение пенициллинов способно вызвать развитие анемии, сульфаниламидов - лейкопении). В таких случаях развитие иммунологической патологии объясняется образованием комплексного антигена. Лекарственное вещество (гаптен) соединяется с антигенами мембран клеток, модифицируя их, в результате чего последние распознаются как чужеродные и на них вырабатываются антитела, которые, в свою очередь, фиксируются на мембранах клеток, активируют систему комплемента, что в итоге приводит к лизису последних. Отмена препарата, как правило, вызывает обратное развитие заболевания.

Более тяжелая ситуация наблюдается если антитела воздействуют на неизмененные антигены мембран клеток. Это характерно для ряда аутоиммунных заболеваний. Особо следует выделить ситуации, в которых в качестве антигенов выступают рецепторы к гормонам. В последнем случае мы не всегда наблюдаем активацию системы комплемента, гораздо чаще имеет место активирующее или ингибирующее действие на рецептор с реализацией или подавлением эффекта от действия соответствующего гормона. Однако в данном случае отсутствует всякая регуляция активности, в связи с этим возникают симптомы дисгормоноза. Очень часто такая ситуация встречается при заболеваниях щитовидной железы.

##### Реакция третьего типа – иммунокомплексная

**Иммунокомплексные реакции** влекут за собой повреждения, вызванные комплексом антиген - антитело. Циркулирующие в крови преципитины образуют комплексы со специфическим антигеном и комплементом, которые осаждаются на стенках мелких сосудов, повреждая эндотелий. Внутри сосудов образуются конгло­мераты форменных элементов крови, тромбы, что, в свою очередь, приводит к повреждению тканей. Эти реакции происходят при фено­мене Артюса и сывороточной болезни.

Наиболее часто образование иммунных комплексов происходит на основе инфекционных антигенов, особенно при длительно персистирующей инфекции. С момента попадания антигена до образования антител проходит минимум 2 недели. При персистирующей инфекции антиген длительно существует в организме, в связи с этим возможна встреча антигена со специфическими антителами и формирование иммунных комплексов.

Большое влияние на развитие иммунокомплексной патологии играет количественное соотношение концентрации антигена и антител в составе иммунного комплекса. В случае сильного преобладания концентрации антигена над концентрацией антител образуются мелкие иммунные комплексы, которые без проблем могут быть удалены через почки. По мере нарастания концентрации антител и приближения к уровню равновесия с концентрацией антигена образуются иммунные комплексы средних величин. Эти комплексы самые опасные - они плохо фагоцитируются и плохо выводятся из организма, но они уже способны активировать систему комплемента по классическому пути. Образующиеся при этом анафилатоксины С3а и С5а сами способны вызывать повреждение. При оптимальных соотношениях концентраций антигена и антител образуются крупные иммунные комплексы, которые менее патогенные, так как представляют собой объект фагоцитоза. Они связываются с C3R и с FcR. Если в организме имеется генетический дефект системы комплемента (например, дефицит С3) или дефект (-ы) фагоцитирующих клеток (например, нарушения фагоцитоза) то такие комплексы превращаются в патогенные. Если антитела в избытке, то образуются мелкие иммунные комплексы, которые легко выводятся через почки. С момента образования иммунных комплексов все последующие события опосредуются, в основном, через активацию системы комплемента. На первое место в этом случае выходит постепенное нарастание в циркуляции С3а и С5а. Под их воздействием изменяется тонус сосудов, состояние гладкой мускулатуры, изменяется работа системы свертывания крови. Эти молекулы также действуют на тучные клетки и базофилы, приводя к выбросу медиаторов из последних. Кроме того, С5а сильнейший хемоатрактант для гранулоцитов (особенно для нейтрофильных). В ткани начинается приток гранулоцитов с развитием инфильтрации, кроме того, гранулоциты активируются и секретируют огромное количество ферментов. Это может привести к повреждению тканей. В лечении иммунокомплексной патологии большое значение имеет сочетание плазмафереза с иммунодепрессивной терапией.

***Реакции гиперчувствительности IV типа.***

Основное отличие данного типа реакций гиперчувствительности от трех предыдущих - полное неучастие антител в развитии патологического процесса. Это чисто клеточные реакции, их также называют реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Основными действующими лицами являются Т-лимфоциты, макрофаги, а также цитокины.

Основные иммунопатологические феномены, которые можно привести в качестве примеров реакций данного типа - реакция отторжения трансплантата, РТПХ, контактный дерматит, различные варианты аллергических реакций на инфекции, особенно внутриклеточные (грибковые, бактериальные, некоторые вирусные). Итогом является формирование гранулем, которые являются одним из проявлений ГЗТ. Также как пример ГЗТ можно привести всем известную туберкулиновую пробу Манту.

В организме существует клон Т-лимфоцитов, способных распознавать аллерген, активироваться и опосредовать развитие ГЗТ. В первые 4 часа в место внедрения аллергена приходят нейтрофильные гранулоциты, и развивается неспецифическое воспаление, через 12 часов приходят моноциты и Т-лимфоциты, поступающие из кровеносного русла. Происходит встреча Т-лимфоцитов со "своим" аллергеном, затем идет активация мобилизованных лимфоцитов с соответствующим TCR, также идет активация моноцитов из кровеносного русла, которые превращаются в активированные макрофаги. Все основные события происходят в венулах - эндотелий набухает, повышается проницаемость стенок, плазма крови проникает в окружающие ткани, в ткани выходит фибриноген и превращается в фибрин, что обуславливает образование плотного инфильтрата. В очаге инфильтрации CD4+ и CD8+ активированные лимфоциты начинают продуцировать и секретировать цитокины. Основной - интерферон-гамма, который активирует макрофаги, что способствует резкому увеличению продукции и секреции монокинов, следовательно, резко возрастает уровень провоспалительных цитокинов. Кроме того, активированные Т-лимфоциты продуцируют IL-2 - регулирующий аутокринно пролиферацию и дифференцировку. Он также усиливает синтез интерферона-гамма, лимфотоксина (TNF), которые также участвуют в повреждающем действии. Кроме того, TNF усиливает цитотоксичность и фагоцитарную активность макрофагов, активирует продукцию супероксидных и нитроксидных радикалов. Таким образом, формируется очаг иммунного воспаления. В повреждении также участвуют ферменты макрофагов. На месте иммунного воспаления нередко возникают очаги некрозов.

Особо следует уделить внимание рассмотрению роли эндотелия в развитии реакций ГЗТ. Повышение проницаемости эндотелия - одно из главных условий развития иммунного воспаления. Кроме того, эндотелий способен под влиянием определенных цитокинов (особенно под влиянием TNF) активироваться и продуцировать цитокины и ряд биологически активных веществ. На активированном эндотелии повышается экспрессия адгезионных молекул. Также эндотелий продуцирует простациклин (PGI2) - вазодилататор, способствующий усилению притока крови и выходу лейкоцитов в очаг ГЗТ.

Единственный способ лечения - иммунодепрессия. Это чисто клеточный иммунный ответ с участием Т-лимфоцитов. Используют преднизолон и другие препараты глюкокортикоидов, ингибирующие ГЗТ и, Также глюкокортикоиды подавляют процессы пролиферации Т-лимфоцитов, Следует особо выделить циклоспорин А (CS-A), являющийся препаратом выбора, который ингибирует транскрипцию гена IL-2.

К иммунопатологическим реакциям 4 типа также относится реакция против трансплантата. Факторами, ограничивающими трансплантацию тканей, являются иммунологические реакции против пересаженных клеток и наличие соответствующих донорских органов. Не вызывает иммунологических реакций отторжения аутотрасплантация – трансплантация собственных тканей хозяина из одной части организма в другую (например, кожи, костей, вен), а также обмен тканями между генетически идентичными (монозиготными) близнецами (изотрансплантат), так как ткань воспринимается как “своя”.

При пересадке бессосудистых трансплантатов (например, роговицы) реакция иммунологического отторжения не появляется, так как отсутствие кровообращения в трансплантате предотвращает контакт иммунных клеток с антигенами, а для развития иммунного ответа необходимо соприкосновение антигена с клетками иммунной системы.

Трансплантация ткани между генетически разнородными людьми вызывает иммунологический ответ, который может вести к отторжению. Выраженность реакции отторжения увеличивается по мере роста генетических различий между донором и реципиентом. В настоящее время почти все органы пересаживаются от людей.

***Понятие иммунодефицита, классификация***

Заболевания, в которых участвует клеточно-опосредованный (Т-лимфоциты) или антительный (В-лимфоциты) ответ иммунной системы; некоторые расстройства проявляются в результате их нарушения. У больных развиваются рецидивирующие инфекции и, при определенной патологии, лимфопролиферативные новообразования. *Первичные нарушения* могут быть врожденными или приобретенными; часть из них носит наследственный характер. *Вторичные нарушения* не обусловлены поражением иммунных клеток, но вызваны инфекцией, цитостатическими средствами, лучевой терапией или злокачественными лимфоретикулярными новообразованиями. У больных с нарушением образования антител часты инфекции капсульными бактериями (стрептококки, *Hemophilus,* менингококки)*.* Лица с дефектами Т-лимфоцитов, в основном, подвержены инфекции вирусами, грибами и простейшими.

**Врожденный (первичный) иммунодефицит.** Морфологические проявления первичной недостаточности иммунного ответа связаны, как правило, с врожденными аномалиями тимуса, либо сочетанием этих аномалий с недоразвитием селезенки и лимфатических узлов.

Аплазия, гипоплазия тимуса сопровождаются дефицитом клеточного звена иммунитета или комбинированным иммунным дефицитом. При аплазии (агенезии) тимус отсутствует полностью, при гипоплазии размеры его уменьшены, деление на кору и мозговое вещество нарушено, число лимфоцитов резко снижено.

В селезенке размеры фолликулов значительно уменьшены, светлые центры и плазматические клетки отсутствуют.

В лимфатических узлах отсутствуют фолликулы и корковый слой (В-зависимые зоны), сохранен лишь околокорковый слой (Т-зависимая зона).

Морфологические изменения в селезенке и в лимфатических узлах характерны для наследственных иммунодефицитных синдромов, связанных с дефектом как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Все типы врожденного иммунодефицита редки. В настоящее время наиболее изученными являются:

* тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ);
* гипоплазия тимуса (синдром Дай Джоджа);
* синдром Незелофа;
* врожденная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона);
* общий вариабельный (переменный) иммунодефицит;
* изолированный дефицит IgA;
* иммунодефициты, связанные с наследственными заболеваниями (синдром Вискотта-Олдрича, синдром атаксии-телеангиоэктазии, синдром Блюма)
* дефицит комплемента

**Вторичный (приобретенный) иммунодефицит**. Иммунодефицит различной степени встречается довольно часто. Он возникает как вторичное явление при различных болезнях, или в результате лекарственной терапии и очень редко является первичной болезнью.

###### Характеристика первичных иммунодефицитов

**Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ)** – это одна из наиболее тяжелых форм врожденного иммунодефицита. Он характеризуется дефектом стволовых лимфоидных клеток, что приводит к нарушению образования и T-, и B-лимфоцитов. Нарушается процесс опускания тимуса с шеи в средостение. В нем резко снижено количество лимфоцитов. Их также мало в лимфатических узлах, селезенке, лимфоидной ткани кишечника и периферической крови. В сыворотке отсутствуют иммуноглобулины. Недостаточность и клеточного, и гуморального иммунитета является причиной разнообразных тяжелых инфекционных (вирусных, грибковых, бактериальных) заболеваний, возникающих сразу после рождения, что приводит к ранней гибели (обычно на первом году жизни).

**Гипоплазия тимуса** (синдром Дай Джоджа) характеризуется недостатком T-лимфоцитов в крови, в тимусзависимых зонах лимфатических узлов и селезенки. Общее количество лимфоцитов в периферической крови уменьшено. У больных обнаруживаются признаки недостаточности клеточного иммунитета, которые проявляются в виде тяжелых вирусных и грибковых инфекционных заболеваний в детстве. Развитие В-лимфоцитов обычно не нарушено. Активность T-хелперов практически отсутствует, однако концентрация иммуноглобулинов в сыворотке обычно нормальная. При тимусной гипоплазии генетические дефекты не выявлены. Это состояние характеризуется также отсутствием паращитовидных желез, неправильным развитием дуги аорты и лицевого черепа.

T-лимфопения при **синдроме Незелофа** сочетается с нарушением их функции. Предполагается, что это происходит в результате нарушения созревания Т-клеток в тимусе. Синдром Незелофа отличается от синдрома Дай Джоджа характерной ассоциацией повреждений других структур, развивающихся из третьего и четвертого глоточных карманов. Паращитовидные железы, при этом синдроме не повреждаются. Тимусная гипоплазия успешно лечится методом трансплантации человеческого эмбрионального тимуса, что восстанавливает T-клеточеный иммунитет.

**Врожденная агаммаглобулинемия** (болезнь Брутона) – генетически обусловленное рецессивное, связанное с Х хромосомой, заболевание, которое наблюдается главным образом у мальчиков и характеризуется нарушением образования B-лимфоцитов. Пре-В клетки обнаруживаются, но зрелые B-лимфоциты отсутствуют в периферической крови и в B-зонах лимфатических узлов, миндалин и селезенке. В лимфатических узлах отсутствуют реактивные фолликулы и плазматические клетки. Недостаточность гуморального иммунитета проявляется в заметном уменьшении или отсутствии иммуноглобулинов в сыворотке. Тимус и T-лимфоциты развиваются нормально и клеточный иммунитет не нарушается. Лечение таких больных производится путем введения иммуноглобулинов.

**Общий вариабельный иммунодефицит** включает в себя несколько различных болезней, характеризуемые уменьшением уровня отдельных или всех классов иммуноглобулинов. Количество лимфоцитов в периферической крови, включая количество B-клеток, является обычно нормальным. Количество плазматических клеток обычно уменьшено, возможно в результате дефекта трансформации B-лимфоцитов. В некоторых случаях наблюдается избыточное увеличение Т-супрессоров, особенно при приобретенной форме болезни, которая развивается у взрослых. В некоторых случаях описано наследственная передача заболевания с различными типами наследования. Недостаток гуморального иммунного ответа ведет к рецидивирующим бактериальным инфекционным болезням и лямблиозу. Профилактическое введение гаммаглобулинов менее эффективно, чем при агаммаглобулинемии Брутона.

**Изолированный дефицит IgA** – наиболее частый иммунодефицит, встречающийся у одного из 1000 людей. Он возникает в результате дефекта конечной дифференцировки плазматических клеток, секретирующих IgA. У некоторых больных этот дефект связан с ненормальной функцией Т-супрессоров. У большинства больных дефицит IgA протекает асимптоматически. Лишь у небольшого количества больных имеется предрасположенность к возникновению легочных и кишечных инфекций, так как у них определяется недостаток секреторного IgA в слизистых оболочках. У больных с выраженным дефицитом IgA в крови определяются анти-IgA антитела. Эти антитела могут реагировать с IgA, которые присутствуют в переливаемой крови, что приводит к развитию гиперчувствительности I типа.

**Синдром Вискотта-Олдрича** – наследственное рецессивное заболевание, связанное с Х хромосомой, которое характеризуется экземой, тромбоцитопенией и иммунодефицитом. Дефицит T-лимфоцитов может развиваться в ходе болезни, при этом уровень IgM в сыворотке снижен. У больных развиваются рецидивирующие вирусные, грибковые и бактериальные инфекционные болезни, часто возникают лимфомы.

**Атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар)** – наследственное заболевание, передающееся аутосомно рецессивно, характеризуемое мозжечковой атаксией, телеангиоэктазией кожи и дефицитами T-лимфоцитов, IgA и IgE. Возможно, что данная патология связанна с наличием дефекта в механизмах репарации ДНК, что приводит к появлению многократных разрывов нитей ДНК, особенно в хромосомах 7 и 11 (гены рецепторов T-клеток). Иногда у данных больных развиваются лимфомы.

**Синдром Блюма** передается аутосомно рецессивно, проявляется в виде других дефектов в репарации ДНК. В клинике наблюдается дефицит иммуноглобулина и часто возникают лимфомы.

Вторичные иммунодефициты

Среди ВИД условно можно выделить три формы: приобретенную, индуцированную и спонтанную. Наиболее ярким примером первой формы является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), развивающегося в результате поражения лимфоидной ткани человека соответствующим вирусом. Индуцированные ВИД — это такие состояния, возникновение которых связано с какой-то конкретной причиной: рентгеновское облучение, кортикостероиды, цитостатики, травмы и хирургические операции, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек и печени, злокачественные процессы и т. д.). Индуцированные формы ВИД, как правило, являются транзиторными, и при устранении вызвавшей причины в большинстве случаев происходит полное восстановление иммунитета. В отличие от индуцированной, спонтанная форма ВИД характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушение иммунологической реактивности. Так же как и при ПИД, эта форма иммунодефицита проявляется в виде хронических, рецидивирующих, инфекционно-воспалительных процессов бронхолегочного аппарата и околоносовых придаточных пазух, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей, вызываемых, как и ПИД, оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами и часто с наличием множественной устойчивости к антибиотикам. В количественном отношении спонтанная форма является доминирующей формой ВИД.

###### Новые формы вторичных иммунодефицитов

**Антифосфолипидный синдром** (АФЛС) - это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, кожные, гематологические и другие нарушения, серологическим маркером которого являются антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА),

Клинические варианты:

* 1. первичный АФЛС
	2. вторичный АФЛС при
		+ ревматических и аутоиммунных заболеваниях
		+ злокачественных новообразованиях
		+ применении лекарственных препаратов
		+ инфекционных заболеваниях
		+ наличии иных причин
	3. другие варианты
		+ "катастрофический" АФЛС
		+ ряд микроангиопатических синдромов (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром)
		+ синдром гипотромбинемии
		+ диссеминированная внутрисосудистая коагуляция
		+ АФЛС в сочетании с васкулитом

**Адъювантная болезнь**, термин - подразумевающий провоцирующую роль чужеродных веществ в развитии иммунного ответа и заболевания, аналогичного хронической реакции отторжения трансплантата хозяином. К примеру после пластических операций (на грудных железах, лице и др.) с использованием силикона, парафина или сходных веществ участились случаи различных проявлений склеродермии — от очаговой до системной форм заболевания с диффузным поражением кожи, характерными изменениями пищевода и легких. Реже отмечается развитие других заболеваний соединительной ткани: ревматоидного артрита, системной красной волчанки, тиреоидита Хашимото, синдрома Шегрена, у части больных — смешанных заболеваний этой группы. Предложенный термин “адъювантная болезнь” подчеркивает провоцирующую роль чужеродных материалов в развитии иммунного ответа и болезни, аналогично хронической реакции отторжения трансплантата хозяином. Следует также иметь в виду, что парафин содержит растворители, которые могут индуцировать болезнь, а силикон вследствие высвобождения силиция обладает фибробласт-пролифирирующим эффектом. После удаления протеза у большинства больных отмечено улучшение состояния. Описанная реакция отторжения (в частности, после трансплантации HLA-идентичного аллогенного костного мозга) также может сопровождаться развитием склеродермоподобного синдрома.

**Синдром хронической усталости**. Основными симптомами являются усталость, быстрая утомляемость, ухудшение памяти, снижение внимания, постоянная раздражительность, плохое настроение, депрессия. Усталость, которая наблюдается при этой болезни, в корне отличается от ежедневного физического или умственного утомления. Обычное утомление проходит после отдыха или смены вида деятельности, в этом же случае усталость не только не проходит, но постоянно нарастает. У больных регистрируются длительная низкотемпературная лихорадка, боли при глотании, перше-ние в горле, поражение лимфатических узлов (лимфаденопатия). Отмечаются пониженная физическая активность больных, эмоциональная неустойчивость, раздражительность, расстройства сна, депрессия, похудание, боли по ходу нервов, в мышцах и суставах, в области крестца. Могут быть высыпания на слизистых рта, глотки, миндалин, коже. У больных вне зависимости от пола могут регистрироваться клинические проявления урогенитальных инфекций (зуд, жжение, высыпания, выделения) Женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины. Болезнь выявляют обычно в возрасте 20-35 лет. СХУ - болезнь, причинным агентом которой является герпесвирус человека Ns6. СХУ-подобные заболевания могут развиваться при хронических рецидивирующих инфекциях, вызываемых другими герпесвирусами (цитомегаловирус, герпесвирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса).

Факторы, способствующие появлению болезни – это стрессы, длительные болезни, интенсивные умственные нагрузки, эндокринные заболевания.

**Общая вариабельная иммунная недостаточность** *(ОВИН).* Термин "Общая вариабельная иммунная недостаточность", в англоязычной литературе - “common variable immunodeficiency” (CVID), используется для описания группы еще не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител, что является абсолютно необходимым признаком для постановки диагноза. Кроме того, диагноз может базироваться на исключении всех прочих известных причин гуморального иммунного дефекта. Распространенность синдрома оценивается в диапозоне от 1:50 000 до 1:200 000. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Чаще всего клинические проявления возникают на втором или третьем десятилетии жизни.

Так же, как и для всех иммунодефицитов с поражением гуморального звена иммунитета, основным клиническим симптомом у больных CVID является повторные гнойные инфекции респираторного тракта. Важна ранняя диагностика, так как у некоторых больных заболевание выявляется уже при наличии хронических легочных заболеваний, включая бронхоэктатическую болезнь.

У некоторых больных отмечаются атипичные формы энтеровирусной инфекции с развитием хронического менинго-энцефалита и другими клиническими проявления, включая дерматомиозитоподобный синдром. Пациенты с CVID в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям. Частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей необычно высока среди больных с CVID. Лимфопролиферация часто обнаруживается при осмотре. В отличие от Х-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с CVID отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. В лимфоузлах выявляется выраженная фолликулярная гиперплазия. Как правило, в этот процесс вовлекается и желудочно-кишечный тракт, с развитием характерной нодулярной лимфоидной гиперплазии. Мальабсорбция с потерей веса, диареей и такими сопутствующими изменениями, как гипоальбуминемия, дефицит витаминов, и другие симптомы, сходны с проявлениями спру. Пациенты с CVID подвержены различным аутоиммунным нарушениям (например, пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении и нейтропении).

Как отмечено выше, обязательным признаком для диагноза CVID является дефект продукции антител. Обычно он сопровождается снижением уровня сывороточного IgG и часто, но не обязательно, сниженным уровнем IgA и IgM. У некоторых пациентов может быть нарушен клеточный иммунитет, снижена функция Т клеток и отсутствовать способность развивать реакции гиперчувствительности замедленного типа. В этих случаях поражаются и клеточный и гуморальный иммунитет, и заболевание может рассматриваться как "Комбинированный иммунодефицит", хотя клинические проявления соответствуют главным образом дефекту продукции антител.

Список использованной литературы:

1. Вершигора А.Е. "Общая иммунология" –К.: Вища школа, 1989 г.
2. под ред. Зайко Н.Н. "Патологическая физиология" - –К.: Вища школа, 1985 г.
3. А. Ройт "Основы иммунологии" изд. Мир 1991