

## Тема: «ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ»

**Иммунопатологическими** называют такие процессы, развитие **которых** связано с **нарушением функции иммунокомпетентной (лимфоидной ткани)**.

Они возникают **в результате** иммунологического **конфликта** и нарушений иммунологического **гомеостаза**.

**Морфология иммунопатологических процессов** включает:

1) **нарушения иммуногенеза** (антигенная стимуляция или иммунный дефицит) 2) **местные иммунные реакции**, **которые** происходят в **сенсibilизированном** организме, — реакции гиперчувствительности.

### 1. НАРУШЕНИЯ ИММУНОГЕНЕЗА

Морфология нарушений *иммуногенеза* (иммунологического гомеостаза) может касаться :

а) **тимуса**,

б) **периферической лимфоидной** ткани.

Она **связанная** с двумя типами иммунных реакций -- **гуморальной** и клеточной.

#### **А) ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА.**

Тимус является **центральным органом иммунной системы** и **железой внутренней секреции**.

**Основные функции тимуса** (лимфопоэтическая, иммунорегуляторная и эндокринная). В течение жизни человека **тимус** подвергается **вековой инволюции**, **которая** характеризуется медленным замещением ее ткани жировой клетчаткой. Однако в любом возрасте в жировой клетчатке переднего **средостения** остаются островки **паренхимы тимуса** и частично **сохраняется** секреция **тимических** гормонов и продукция Т-лимфоцитов. **Вековая инволюция тимуса** — одна по причинам снижения активности клеточного иммунитета и увеличения частоты инфекционных, **аутоиммунных** и онкологических заболеваний у людей преклонного возраста.

#### **Патология тимуса:**

**Аплазия, гипоплазия, дисплазия тимуса** является врожденными аномалиями развития **тимуса** и сопровождаются дефицитом клеточной цепи иммунитета или комбинируемым иммунным дефицитом. Тимические гормоны не **производятся** совсем или продукция их минимальная.

При **аплазии (агенезии)** **тимус** совсем отсутствует;

при **гипоплазии и дисплазии** размеры его уменьшены; распределение на кору и мозговое вещество **нарушено**, количество лимфоцитов резко снижено.

**Акцидентальная инволюция тимуса** представляет собой **быстрое** уменьшение его массы и объема под влиянием прежде всего **глюкокортикостероидов** при **разных** стрессовых ситуациях, в том числе при инфекционных болезнях, интоксикациях, травмах. При этом прогрессивно снижается продукция **тимических** гормонов, усиливается эмиграция Т-лимфоцитов с **тимуса**, хотя основная масса их подлежит распаду на месте (**апоптоз**). Акцидентальная **инволюция тимуса** может быть обратимой, но в случаях неблагоприятного течения приводит к **атрофии тимуса**.

**Атрофия тимуса** развивается как неблагоприятный исход **акцидентальной инволюции тимуса** и может быть причиной части приобретенных иммунологических синдромов (при хронических инфекционных заболеваниях, **иммунодепрессивной** терапии). **В результате** уменьшения лимфоцитов и коллапса сетки эпителиальных клеток дольки **паренхимы тимуса** уменьшаются в объеме, **тимические** тельца **обызвествляются**, в **периваскулярных пространствах** разрастается **соединительная** и жировая ткань. Продукция **тимических** гормонов при этом значительно **снижается**.

**Тимомегалия** характеризуется **увеличением массы и объема паренхимы тимуса** выше **вековой** нормы при **сохранении** ее нормального строения. Она может быть врожденной или приобретенной.

Врожденная тимомегалия бывает чаще у детей, реже во взрослых, достаточно часто соединяется с пороками развития нервной, сердечно-сосудистой систем, врожденной дисфункцией эндокринной системы, прежде всего хронической недостаточностью надпочечников и половых желез. Врожденная тимомегалия, особенно при инфекционных болезнях, сопровождается генерализованной гиперплазией лимфоидной ткани. Продукция тимических гормонов при этом сниженная, отмечают нарушения преимущественно клеточного звена иммунитета, какие близки к врожденному иммунодефицитному синдрому.

Приобретенная тимомегалия встречается во взрослых в молодом возрасте при возникновении у них хронической недостаточности надпочечных желез и сопровождается подобными с врожденной тимомегалией иммунными нарушениями.

Причиной смерти больных тимомегалиею могут быть инфекционные и инфекционно-аллергические заболевания. В связи с эндокринными нарушениями под воздействием стрессовых факторов (врачебные манипуляции, хирургические вмешательства) возможна внезапная смерть.

Гиперплазия тимуса с лимфоидными фолликулами характерная для аутоиммунных заболеваний. В резко расширенных периваскулярных пространствах паренхимы тимуса накапливаются В-лимфоциты, плазматические клетки, появляются лимфоидные фолликулы, которые в норме там не встречаются. Продукция тимических гормонов может быть повышенной или сниженной.

## 2. ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ.

Изменения периферической лимфоидной ткани наиболее характерные при А) антигенной стимуляции и Б) наследственной недостаточности.

А) При антигенной стимуляции (сенсibilизации) организма изменения периферической лимфоидной ткани проявляются макрофагальной реакцией, гиперплазией лимфоцитов с последовательной плазмоцитарной их трансформацией.

В лимфатических узлах, которые увеличиваются, становятся полнокровными и отечными, в их корковом слое, в светлых центрах фолликулов и мозговом слое появляется большое количество плазмобластов и плазматических клеток. Они вытесняют лимфоциты. Отмечается пролиферация и десквамация клеток синусов, образование значительного количества макрофагов и белково-полисахаридных веществ в строме.

Селезенка увеличивается, имеет вид полнокровной и сочной; на поверхности вскрытия хорошо видно большие фолликулы. Отмечается гиперплазия и плазматизация как красной пульпы, так и ее фолликулов, периферическая зона которых складывается из плазмобластов и плазматических клеток. В красной пульпе много и макрофагов.

Б) Наследственная недостаточность периферической лимфоидной ткани характеризуется изменениями как селезенки, так и особенно лимфатических узлов. В селезенке размеры фолликулов значительно уменьшены, светлые центры и плазматические клетки отсутствуют. Такие изменения характерные для наследственных иммунодефицитных синдромов, связанных с дефектом гуморального иммунитета

## 2. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Реакции гиперчувствительности — это местные иммунные (аллергические) реакции, которые происходят в сенсibilизированном организме.

Механизмы развития реакций гиперчувствительности :

Первый механизм связанный с аллергическими антителами или реагинами, которые фиксируются на поверхности клеток (лаброциты, базофилы). Выброс медиаторов при соединении антител с клеткой (антигеном) приводит к развитию острого воспаления -анафилактической реакции немедленного типа.

Второй механизм отмечается цитотоксическим и цитолитическим влиянием на соответствующие клетки циркулирующих антител и (или) комплемента — цитотоксические реакции. Цитолиз может быть обусловлен либо комплементом, который активизируется при соединении антител с антигеном, либо антителами

Третий механизм связанный с токсическим влиянием на клетки и ткани циркулирующих иммунных комплексов, которое приводит к активации компонентов комплемента и развития *реакций иммунных комплексов*.

Четвертый механизм обусловленный влиянием на ткани **эффекторных клеток** — лимфоцитов-киллеров и макрофагов. Развивается **цитолиз**, обусловленный лимфоцитами.

Пятый механизм — **гранулематоз**.

Реакции, связанные с иммунопатологическими механизмами, которые являются проявлениями гуморального иммунитета, называют реакциями гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), а связанные с проявлениями клеточного иммунитета, — реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Кроме того, выделяют *реакции трансплантационного иммунитета (реакции отторжения)*.

Реакции гиперчувствительности морфологически отображены в **иммунном воспалении**. Оно названо иммунным потому, что пусковым механизмом развития этого **воспаления** является иммунная реакция.

Иммунное **воспаление** может быть:

- 1) **острым**
- 2) **хроническим**.

Реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) морфологически является проявлением **острого иммунного воспаления**. Ему свойственны скорость развития, преимущество **альтеративных** и сосудисто-экссудативных **изменений**, замедленный ход **репаративных** процессов. Альтеративные **изменения** касаются преимущественно стенок сосудов, основного вещества и волокнистых структур **соединительной** ткани. Они представлены **плазматическим пропитыванием**, **мукоидным и фибриноидным набуханием**, **фибриноидным некрозом**. С ярко выраженными **плазморрагическими** и сосудисто-экссудативными реакциями **связано** появление в зоне иммунного **воспаления** грубодисперсных белков, фибрина, **нейтрофилов** переваривающих иммунные комплексы, и эритроцитов. В связи, с этой наиболее характерной для реакции ГНТ **является фибринозный или фибринозно-геморрагический экссудат**. Проллиферативно-репаративные реакции при реакции ГНТ развиваются позже и плохо **выражены**.

Наиболее **типично** динамика **морфологических изменений** при ГНТ отображена при **феномене Артюса**, который возникает у **сенсibilизированных** животных при локальном **введении разрешающей** дозы антигена.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). В этой реакции участвуют два вида клеток — **сенсibilизированные** лимфоциты и макрофаги. **Морфологическим проявлением реакции ГЗТ является гранулематоз**

К **клинико-морфологическим** проявлениям реакции ГЗТ относят такие:

- 1) реакцию **туберкулинового** типа в коже в ответ на **введение** антигена,
- 2) контактный дерматит (контактную аллергию),
- 3) **аутоиммунные** болезни,
- 4) иммунитет при многих вирусных и **некоторых** бактериальных инфекциях (вирусный гепатит, туберкулез, бруцеллез).

Реакции ГНТ и ГЗТ нередко соединяются или **изменяют** друг друга, отображая при этом динамику **иммунопатологического** процесса.

Проявления **трансплантационного иммунитета** представлены реакцией организма реципиента на генетический посторонний трансплантат донора, *то есть реакцией отторжения трансплантата*. Антигены трансплантата **стимулируют** образование специфических антител, **которые** циркулируют в крови, и продукцию **сенсibilизированных** лимфоцитов, **которые осуществляют** клеточную инвазию трансплантату. Основную роль в реакции отторжения играют **сенсibilизированные** лимфоциты.

Морфологические проявления реакции отторжения сводятся к инфильтрации трансплантата в основном лимфоцитами, а также **гистиоцитами** в **результате** инвазии этих клеток и размножения их на месте. Клеточная инфильтрация сопровождается

нарушениям кровообращения и отеком трансплантата. В финале среди клеток инфильтрата появляется много **нейтрофилов** и макрофагов. Ферменты, **которые** освобождаются **из** активизированных лимфоцитов, разрушают клетки трансплантата, который приводит **к освобождению** новых **трансплантационных** антигенов. Так осуществляется **растущая ферментативная деструкция трансплантата**. Реакция отторжения может быть подавлена **посредством** ряда **иммунодепрессивных** средств. Это **позволяет** при пересадке органов и тканей пользоваться не только **изотрансплантатом** (реципиент и донор — близнецы), но и **алотрансплантатом** (реципиент и донор — **чужеродные**) как от живого человека, так и от трупа.

### АУТОИММУНИЗАЦИЯ И АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Аутоиммунизацией (**аутоалергией, аутоагрессией**) называют состояние, **которое** характеризуется появлением **реакции** иммунной системы на **нормальные антигены собственных тканей**.

Аутоиммунизация тесно **связанная** с понятием **иммунологической толерантности** (от. лат. — переносить, терпеть), **которое** характеризуется состоянием **ареактивности** ( \_терпимости) **лимфоидной** ткани по отношению к антигенам, **которые** способны вызывать иммунный ответ. **В период созревания лимфоидной ткани** возникает иммунологическая толерантность **к антигенам** всех органов и систем, **кроме тканей глаза, щитовидной железы, половых и надпочечных желез, головного мозга и нервов**. «Свои и \_чужие» тканевые антигены иммунная система начинает распознавать в новорожденного **через** несколько недель после рождения.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИММУНИЗАЦИИ:

**хронические вирусные инфекции, радиация и генетические повреждения**. Этиология тесно **связанная** с патогенезом.

**К вызывающим факторам иммунизации** следует отнести **некоторые** гены; гормональный фон, **связанный**, прежде всего с **полом** (у женщин **аутоиммунные заболевания** встречаются в 6—9 раз чаще, чем у **мужчин**) и **генетически обусловлены** **Иницилирующими факторами** могут быть вирусные и бактериальные инфекции, физические, химические повреждения как органов иммунной системы, так и органов-мишеней.

**Содействующие факторы** -- это дисфункция иммунной системы — снижение **супрессивной** активности Т-лимфоцитов и антител.

**АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ** — это болезни, **которые** возникают **в результате аутоиммунизации**, то есть агрессии **аутоантител**, циркулирующих иммунных комплексов, которые содержат **аутоантигены**, и **эффекторных** иммунных клеток (лимфоцитов-киллеров) по отношению к антигенам собственных тканей организма. **Поэтому аутоиммунные** болезни называют также **аутоагрессивными**.

Различают две группы **аутоиммунных** заболеваний.

**Первая группа — это органоспецифические аутоиммунные заболевания**, **которые** возникают в связи с повреждением физиологичных барьеров иммунологически обособленных органов, что **позволяет** иммунной системе реагировать на их неизменные антигены выработкам **аутоантител** и **сенсibilизированных** лимфоцитов. При этом в органах возникают морфологические **изменения**, характерные преимущественно для реакции ГЗТ — ткань органов **инфильтрируется** лимфоцитами, **паренхиматозные** элементы погибают, в финале развивается склероз. **К** этой группе принадлежат:

- 1) **тиреодит** (болезнь Хасимото),
- 2) **енцефаломиелит**,
- 3) **полиневрит**,
- 4) **рассеянный склероз**,
- 5) **идиопатическая аддисонова болезнь**,
- 6) **асперматогения**,
- 7) **симпатичная офтальмия**.

**Вторая группа --это органонеспецифические аутоиммунные заболевания**. Ведущим при этих заболеваниях есть нарушение контроля иммунологического гомеостаза **лимфоидной** системой.

Аутоиммунизация при этом развивается по отношению к антигенам многих органов и тканей, **которые не имеют** органной специфики и не способны вызывать продукцию антител при **парентеральном введении**. В органах и тканях

развиваются морфологические **изменения**, характерные как для реакций гиперчувствительности замедленного типа, так и **особенно** немедленного типа.

К этой группе **аутоиммунных** болезней следует отнести

- 1) системную **красную волчанку**,
- 2) **ревматоидный артрит**,
- 3) системную склеродермию,
- 4) **дерматомиозит** (группа ревматических болезней),
- 5) вторичную **тромбоцитопеническую пурпуру** (**болезнь** Мошковича).

**Аутоиммунные болезни промежуточного типа**, то есть близкие к аутоиммунным заболеваниям первого или второго типа.

- 1) **миастения гравис**,
- 2) **сахарный диабет 1 типа**,
- 3) **тиреотоксикоз**,
- 4) **синдромы Шегрена и Гудпасчера**

### БОЛЕЗНИ С АУТОИММУННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.

Появление **аутоантигенов** при этих заболеваниях связывают с **изменением** антигенных свойств тканей и органов — денатурацией **тканевых белков** (при ожогах, облучении, травме, хроническом **воспалении**, вирусных инфекциях); образование антигенов возможно под воздействием бактериального антигена. Аутоиммунизация в этих условиях обуславливает **не возникновение заболевания, а прогресс характерных для него локальных изменений**, которые отображают морфологию реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типов. К этой группе заболеваний включают:

- 1) **некоторые** формы **гломерулонефрита**,
- 2) гепатит,
- 3) хронический гастрит и энтерит,
- 4) цирроз печени,
- 5) ожоговую болезнь,
- 6) **тромбоцитопению**,
- 7) **агранулоцитоз**,
- 8) медикаментозную аллергию.

### ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ

Они могут быть **первичными**, обусловленными недоразвитием (**гипоплазия, аплазия**) иммунной системы - **наследственные и врожденные иммунодефицит!**, или **вторичными (приобретенными)**, **которые** возникают в связи с болезнью или лечением.

**ПЕРВИЧНЫЕ СИНДРОМЫ** могут быть проявлением недостаточности:

- 1) клеточного и **гуморального** иммунитета;
- 2) клеточного иммунитета;
- 3) **гуморального** иммунитета.

**1) СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НАЗЫВАЮТ КОМБИНИРОВАННЫМИ.** Они встречаются у детей и новорожденных, **передаются** за аутосомно-доминантным типом (**агаммаглобулинемия** швейцарского типа, или синдром Гланцмана и Риникера, **атаксия-телеангиэктазия** Луи-Бар). При этих синдромах находят **гипоплазию как тимуса, так и периферической лимфоидной ткани**, что и определяет дефект клеточного и **гуморального** иммунитета. В связи с недостаточностью иммунитета у таких детей часто возникают

инфекционные болезни, которые рецидивируют и дают тяжелые осложнения (пневмония, менингит, сепсис), отмечается задержка физического развития. При комбинированных иммунодефицитных синдромах часто возникают отставание развития и злокачественные мезенхимальные опухоли (атаксия — телеангиэктазия Луи-Бар).

**2) СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА** в одних случаях наследуются, за аутосомно-доминантным типом (иммунодефицит с ахондроплазией, или синдром Мак-Кьюсика); в других — являются врожденными (агенезия или гипоплазия тимуса, или синдром Дайджорджа). Для этих синдромов характерны множественные пороки развития. Дети погибают от пороков развития или от осложненных инфекционных болезней.

**3) СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА** имеют наследственную природу, причем установлена сцепляется их с X-хромосомой. Болеют дети первых пяти лет жизни. Для одних синдромов (агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой, или синдром Брутона) характерная потеря способности к синтезу всех иммуноглобулинов, что морфологически подтверждается отсутствием В-зависимых зон и клеток плазмочитарного ряда в периферической лимфоидной ткани, прежде всего в лимфатических узлах и селезенке. Другим синдромам свойственны дефицит одного с иммуноглобулинов, тогда структура лимфоидной ткани не изменяется. Однако при всех синдромах недостаточности гуморального иммунитета возникают тяжелые бактериальные инфекции с преимущественно гнойно-деструктивных процессов в бронхах и легких, желудочно-кишечном тракте, коже, ЦНС, которые достаточно часто заканчиваются сепсисом.

Кроме иммунодефицитных, известны также

### **СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОНОЦИТАРНЫХ ФАГОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ.**

К ним относят: гранулематозная болезнь, синдромы Чедиака — Хигаси и Джоба .

**ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ** возникают в связи с 1) болезнью или 2) соответствующим видом лечения больного.

1) Среди заболеваний, которые ведут к развитию недостаточности иммунной системы, основное значение имеет распространенный во многих странах мира синдром приобретенного иммунного дефицита, или СПИД. Развитие вторичных иммунодефицитных синдромов могут вызвать также разные инфекции, лейкозы, злокачественные лимфомы (лимфогранулематоз, ретикулосаркома), тимомы, саркоидоз. При этих болезнях возникает недостаточность гуморального и клеточного иммунитета в результате дефекта популяции как В-, так и Т-лимфоцитов, а возможно, и их предшественников.

2) Среди видов лечения, которые ведут к вторичной недостаточности иммунной системы, значительное место занимают лучевая терапия, использование кортикостероидов и иммунодепрессантов, антилимфоцитарной сыворотки, тимектомия, дренирование грудного протока и др. Недостаточность иммунной системы, которая возникает в связи с лечением той или другой болезни, рассматривается как патология терапии (ятрогения).

При вторичных, как и при первичных иммунодефицитных синдромах, часто наблюдаются гнойные инфекции, заострение туберкулезного процесса, сепсис.