



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ (реакции гиперчувствительности, аутоиммунитет)

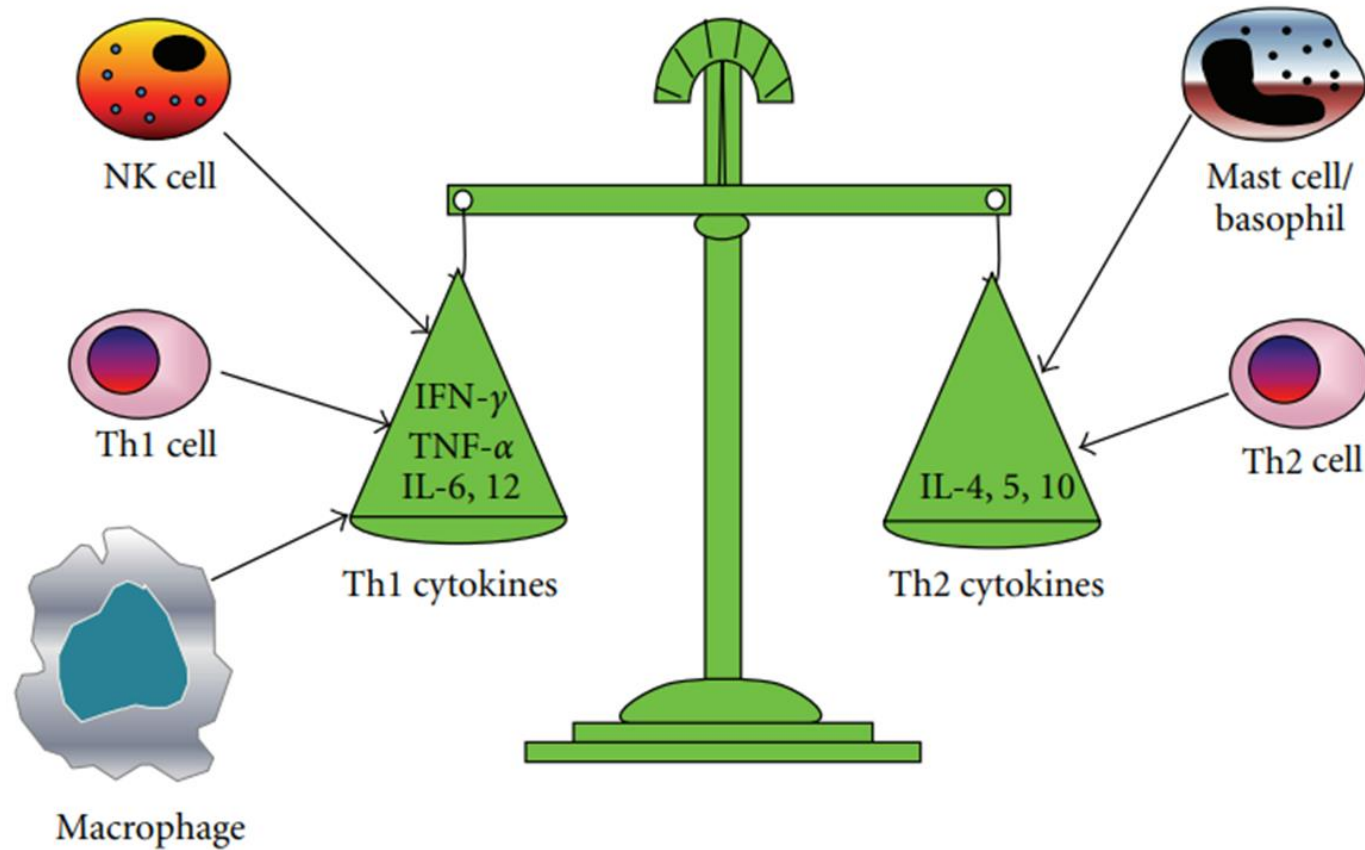
КРИСТИНА ТОМА,

др.мед.наук,

ассистент кафедры

Пульмонологии и аллергологии

ИММУННЫЙ БАЛАНС



Гиперчувствительность и реакции гиперчувствительности

- Иммунные механизмы очень сложны и до сих пор не до конца изучены.
- Иногда иммунный ответ перехватывается и направляется против тканей хозяина или запускается комменсальными микроорганизмами или антигенами окружающей среды (аллергенами), которые обычно безвредны, и таким образом становится способным вызывать повреждение тканей и болезнь
- «Гиперчувствительность" - субъект, который ранее подвергался воздействию антигена → проявляет заметную реакцию, или сенсibilизацию, при последующих встречах с тем же антигеном.
- Патологии, вызванные аномальными или неадекватными иммунными реакциями, были названы болезнями реакции гиперчувствительности (РГ).

Реакции гиперчувствительности

- РГ = чрезмерный и/или неадекватный иммунный ответ, вырабатываемый иммунной системой на контакт с различными антигенами

Характеристики:

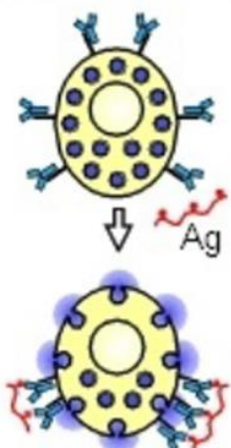
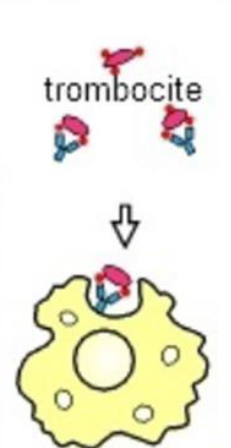
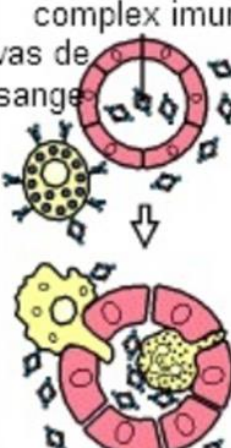
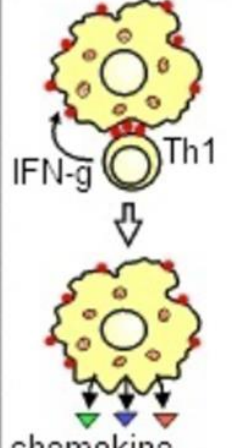
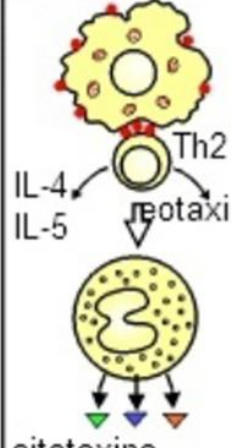
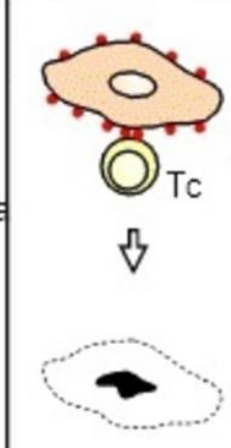
- реакции, возникающие после взаимодействия Ag-Ас in vivo
- их возникновение обусловлено предварительной сенсibilизацией организма хозяина
- результат действия специфического гуморального или клеточного иммунитета
- вызывают тяжелые повреждения тканей, провоцируя острые или хронические воспалительные процессы

Классификация в зависимости от:

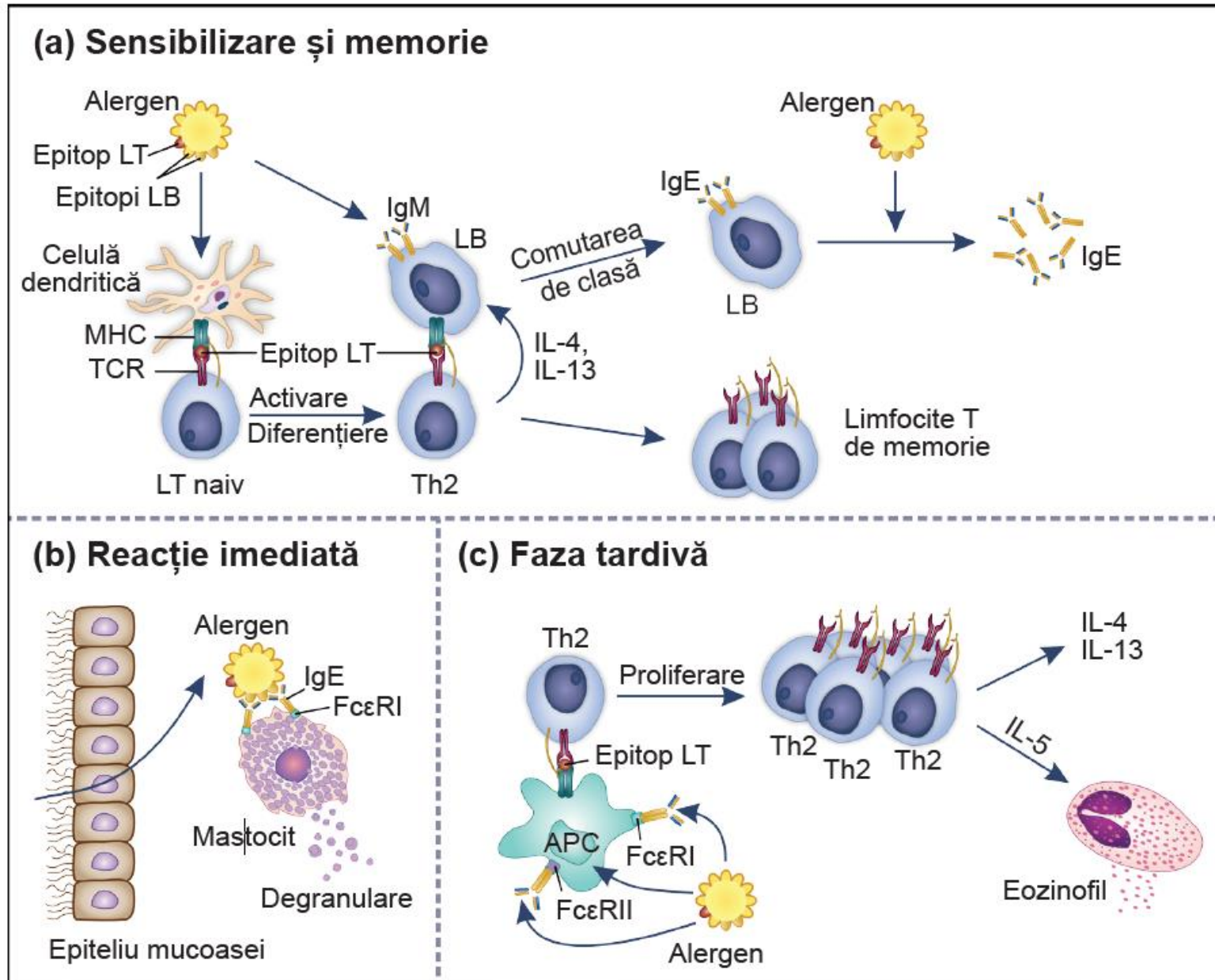
- задействованному иммунологическому механизму
- вовлеченные молекулы и клетки
- время появления симптомов

Гиперчувствительность и реакции гиперчувствительности

- **иммунный ответ против аутоантигенов** (аутоиммунитет и аутоиммунные заболевания) - дефект нормальных механизмов самотолерантности приводит к иммунному ответу ЛТ и ЛБ против собственных клеток и тканей;
- **иммунный ответ против микробных антигенов** - может вызвать заболевание, если реакции чрезмерны или если микробы персистируют (например, гранулемы при туберкулезе);
- **иммунный ответ против немикробных антигенов окружающей среды** – РГ на аллергены, IgE или не-IgE опосредованные, РГ на химические вещества или клеточно-опосредованный контакт (ЛТ или ЛБ), или РГ на лекарства.

	Tipul I	Tipul II	Tipul III	Tipul IV		
Reactant imun	IgE	IgG	IgG	Limfocite Th1	Limfocite Th2	Limfocite T citotoxice
Antigen	Antigene solubile	Antigene atasate celulelor	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigene atasate celulelor
Mecanism efector	Activarea mastocitelor	Celule FcR+ (fagocite, celule NK)	Celule FcR+ Complement	Activarea macrofagelor	Activarea eozinofilelor	Citotoxicitate
						
Exemple	Rinita alergica, astm, soc anafilactic	Unele alergii medicament. (ex. penicilina)	Boala serului, reactia Arthus	Dermatita de contact, reactia la tuberculina	Astm cronic, rinita alergica cronica	Dermatita de contact

Гиперчувствительность I типа или анафилактическая



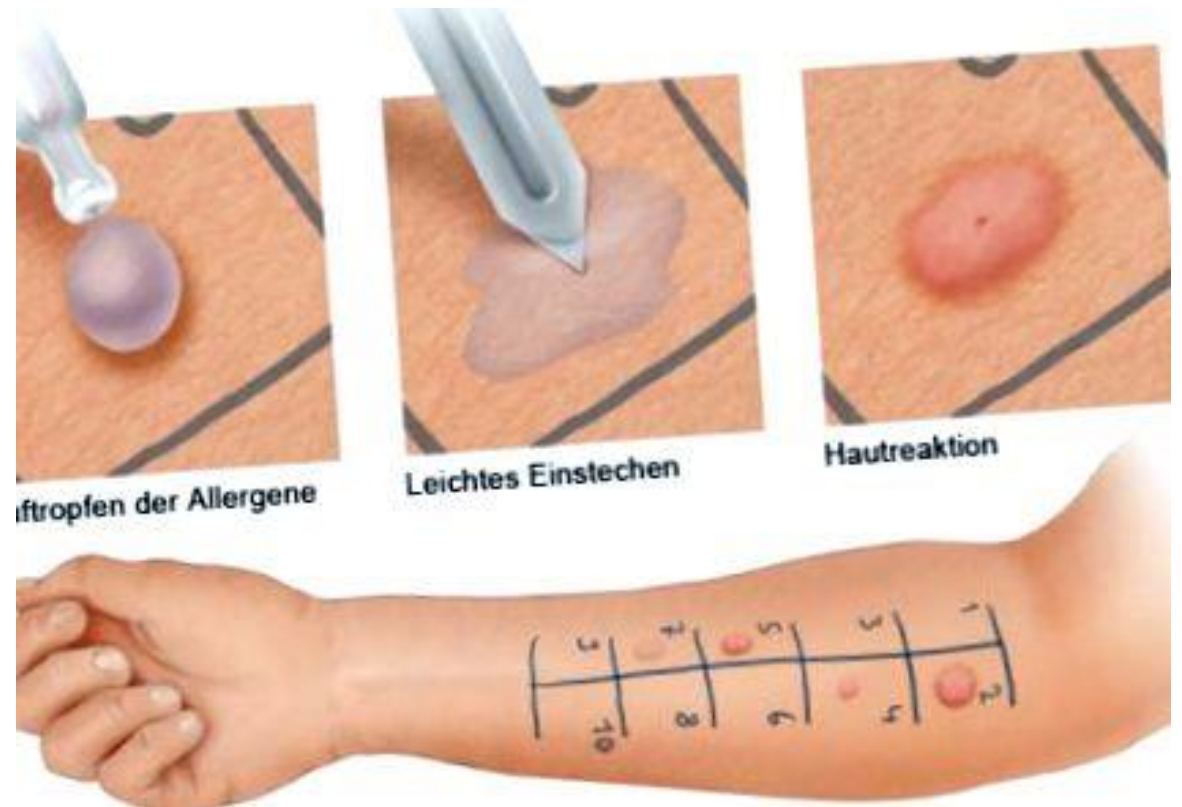
Клинические проявления

- аллергический ринит
- бронхиальная астма
- крапивница
- ангионевротический отек
- **анафилактический шок**
- желудочно-кишечные проявления при пищевой аллергии
- аллергия на укусы перепончатокрылых насекомых
- лекарственная аллергия



Принципы диагностики

- документирование сенсibilизации по типу IgE к важным аллергенам в контексте клинических проявлений
- тесты *in vivo* (кожные тесты *prick*, с немедленным чтением или провокационными тестами на аллергены)



Специфические IgE

in vitro – определение общего IgE и специфического IgE

Acarieni

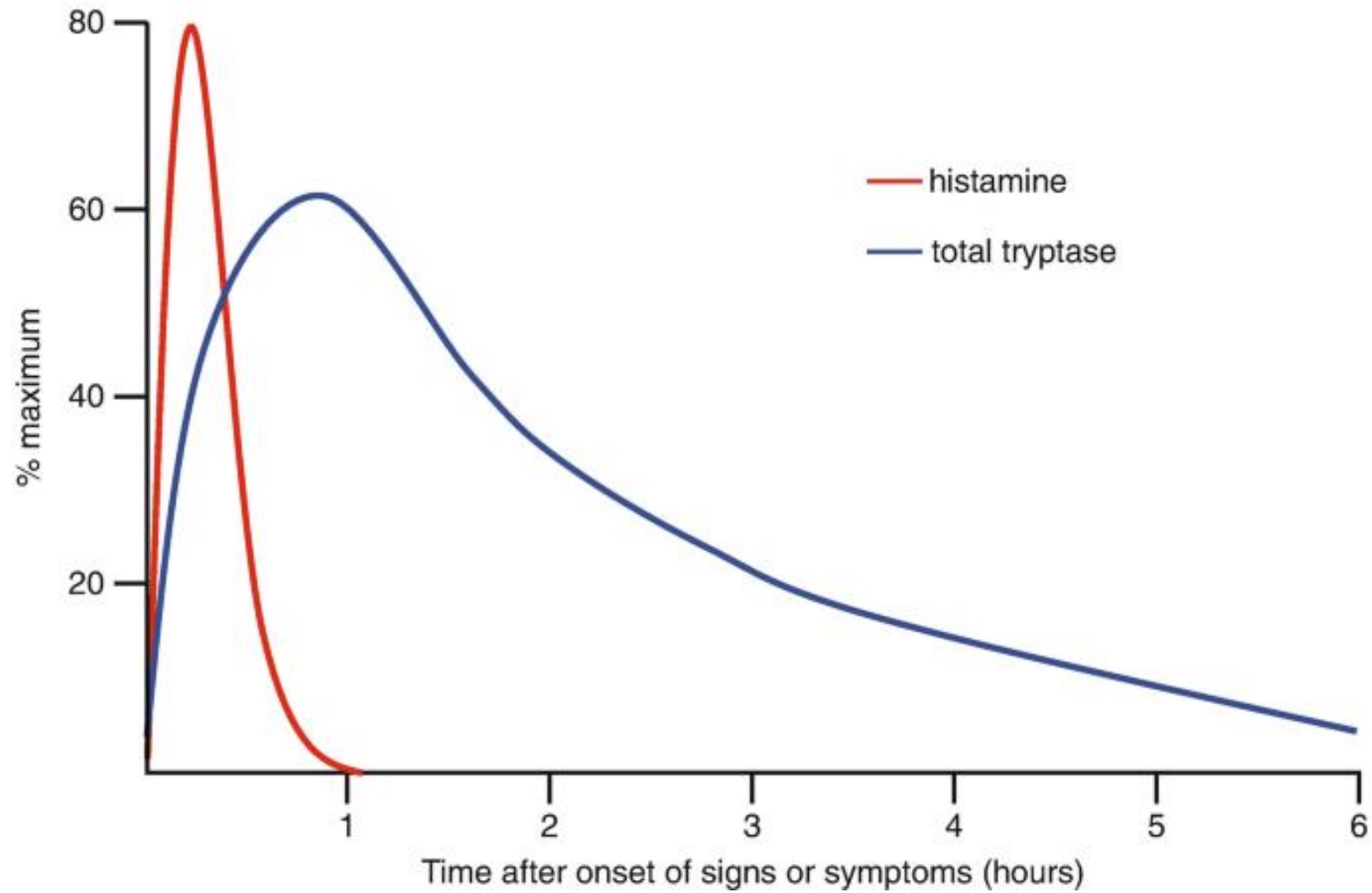
Dermatophagoides farinae	☉	Der f 1	Cistein-protează	≤ 0.10	
	☉	Der f 2	Familia NPC 2	12.69	
Dermatophagoides pteronyssinus	☉	Der p 1	Cistein-protează	≤ 0.10	
	☉	Der p 2	Familia NPC 2	12.98	
	☉	Der p 5	Necunoscut	≤ 0.10	

Polen de ierburi

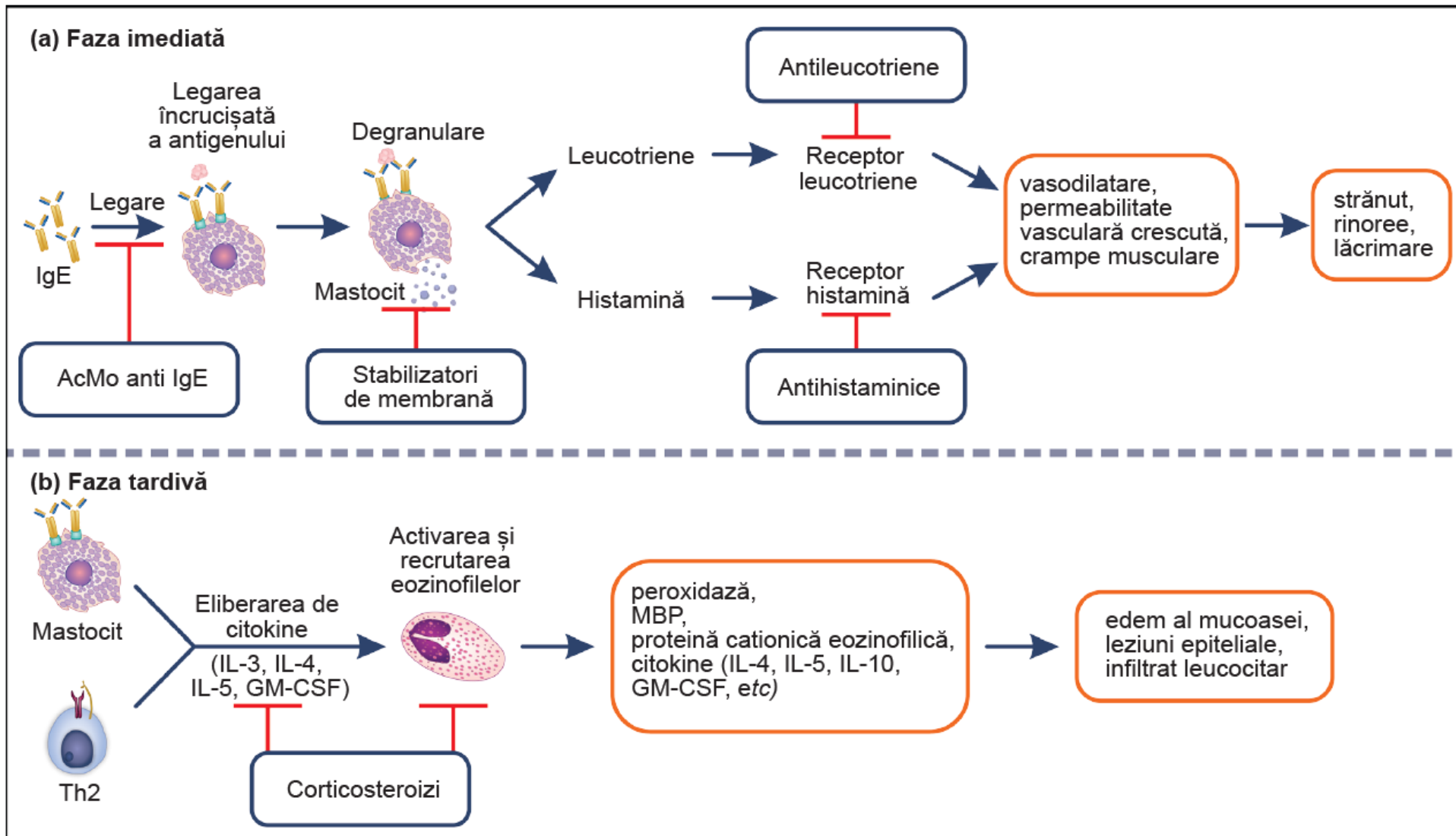
Știr	☼	Ama r		≤ 0,10	
Ambrozie	☼	Amb a		7,93	
	☉	Amb a 1	Pectat-liază	30,72	
	☉	Amb a 4	Defensina din plante	≤ 0,10	
Pelin negru	☼	Art v		≤ 0,10	
	☉	Art v 1	Defensina din plante	≤ 0,10	
	☉	Art v 3	nsLTP	≤ 0,10	



Определение уровня гистамина и триптазы



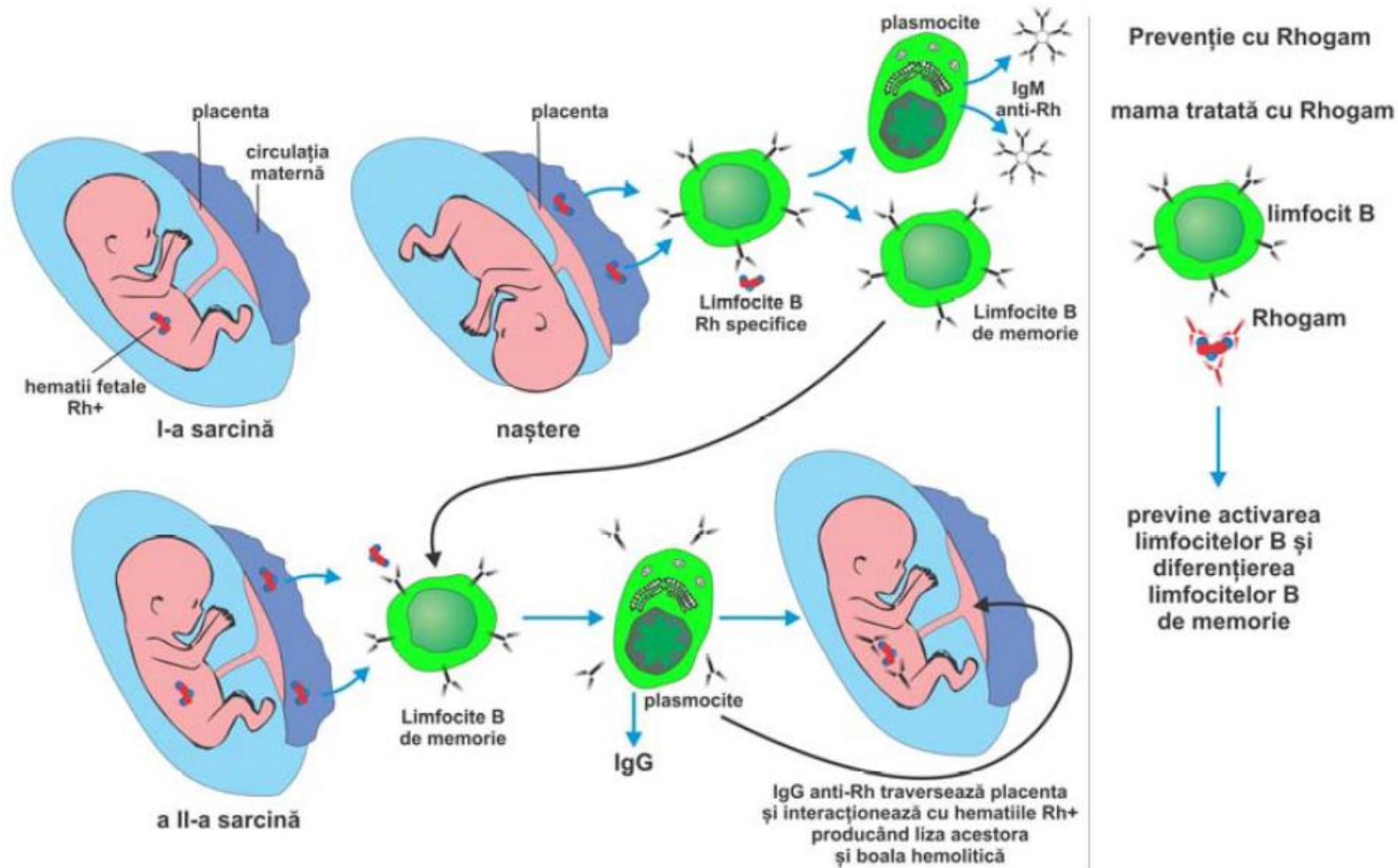
Принципы лечения РГ I типа



Гиперчувствительность II типа

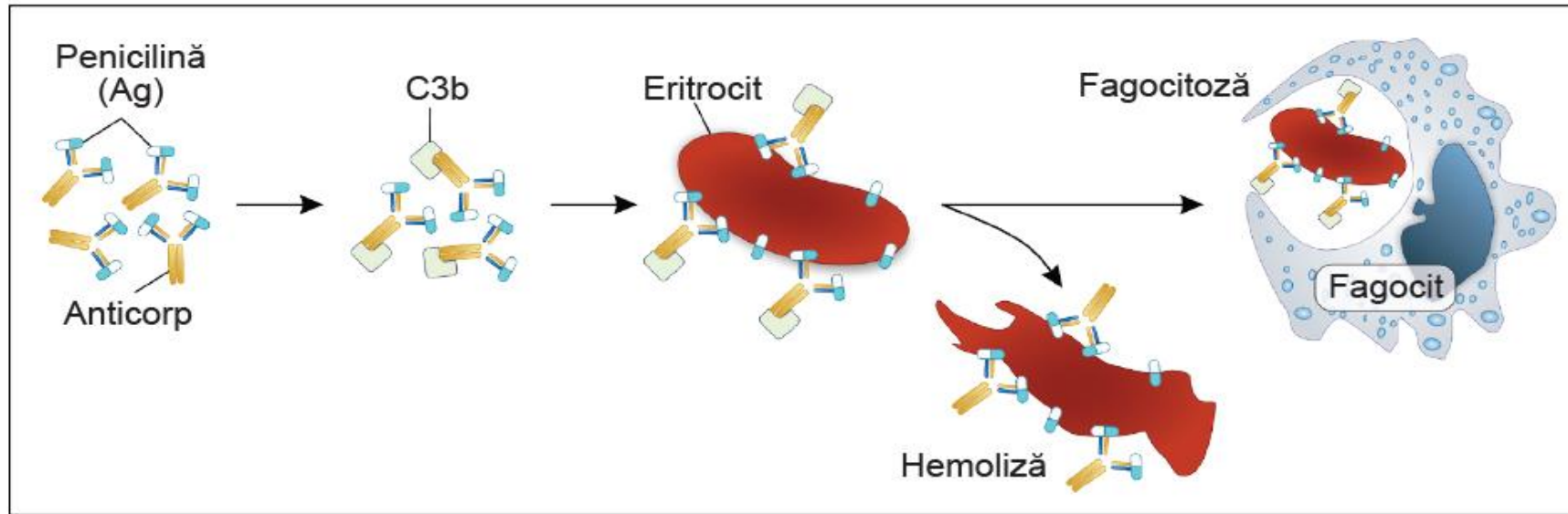
- Образуются антитела IgM или IgG, которые распознают собственные структуры или экзогенные Аг, связанные с собственными структурами.
- Антитела будут направлены на клеточные структуры, расположенные в различных тканях (суставы, мышцы, почки, легкие) или на элементы крови (эритроциты, тромбоциты), вызывая выраженные повреждения клеток и тканей.

Гиперчувствительность II типа - цитотоксическая



Гиперчувствительность II типа - цитотоксическая

Цитотоксическая реакция на пенициллин



АТ связывается с антигенами эритроцитов, вызывая гемолиз и фагоцитоз эритроцитов (макрофаги с рецепторами FcγR) = Гемолитическая анемия

- Эритроциты и тромбоциты подвергаются лизису в результате активации комплемента, будучи анулеарными клетками, они не обладают способностью синтезировать белки и восстанавливать свои мембранные структуры → разрушаются осмотическим лизисом
- Ядерные клетки могут восстанавливать свои мембраны путем синтеза белка, противостоят осмотическому лизису → уничтожаются механизмами ADCC (Ас-зависимой клеточной цитотоксичности)

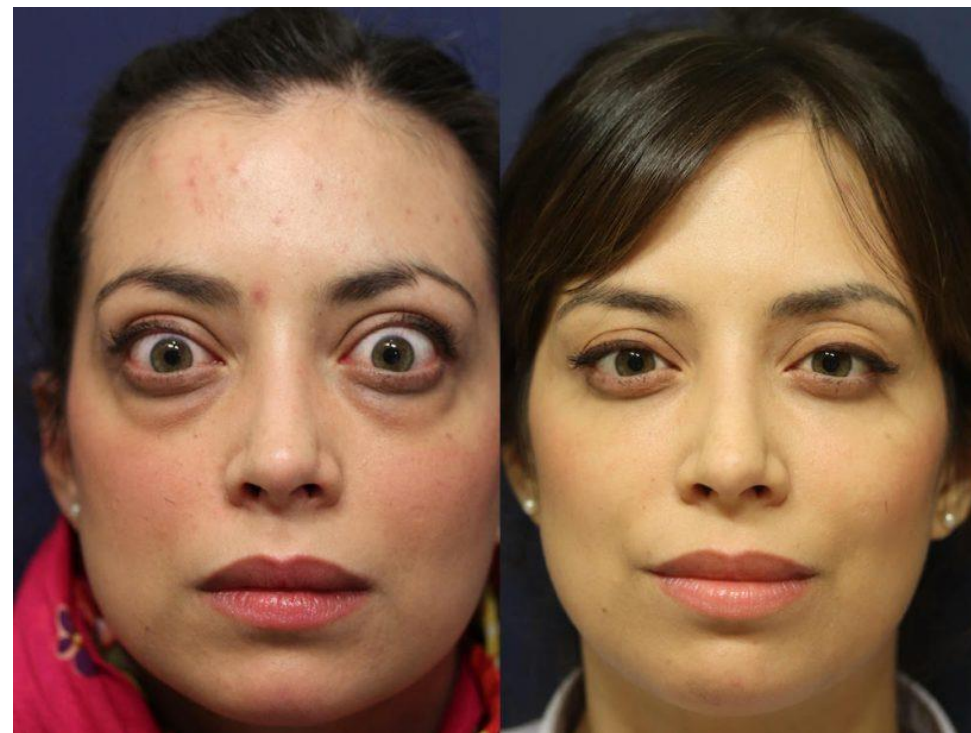
Аг-Ат механизмы, вмешивающиеся в нормальные физиологические процессы

Miastenia gravis



Ат связываются с рецепторами ацетилхолина на нервно-мышечных бляшках. Таким образом, блокируется физиологический механизм передачи импульсов от нейронов к мышечным клеткам, что нарушает нормальную подвижность и сократимость мышц. Клинически это проявляется в парезах и параличах мышц.

Болезнь Graves



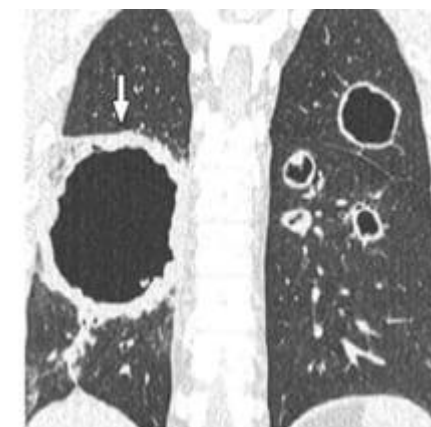
Происходит аномальный синтез Ат (тип IgG1), который стимулирует рецепторы TSH, вследствие чего происходит избыточная выработка тиреоидных гормонов, с появлением клинических проявлений, характерных для гипертиреоза (зоб, пучеглазие, тахикардия и т.д.) Рецепторы TSH (TSHR) экспрессируются на орбитальных фибробластах в большем количестве у пациентов с гипертиреозом по сравнению со здоровыми людьми.

Клинические формы ГЧ II типа

Табелул 13.2

EXEMPLE DE PATOLOGII CU FORMARE DE ANTICORPI

Boala	Ținta antigenică	Mecanismul imun	Manifestări clinice
Anemie hemolitică autoimună	Proteine ale membranei hematiilor	Oponizarea și fagocitoza hematiilor, liză mediată de complement	Hemoliză, anemie, icter
Purpura trombocitopenică autoimună	Proteine ale membranei trombocitelor (integrinele gp IIb-IIIa)	Oponizarea și fagocitoza trombocitelor	Hemoragie
Pemfigus vulgar	Proteinele de joncțiune intercelulară ale celulelor epidermale (desmogleina)	Activarea proteazelor mediată de Ac, perturbarea aderenței intercelulare	Bule tegumentare
Vasculite ANCA pozitive	Proteine din granulele neutrofilelor, probabil eliberate de neutrofilele activate	Degranularea neutrofilelor și inflamație	Vasculită
Sindromul Goodpasture	Proteina NC1 din membrana bazală a glomerulilor renali și epitelului alveolar	Inflamație mediată de complement și receptori Fc	Glomerulonefrită, hemoragii pulmonare
Reumatismul articular acut	Ac împotriva antigenelor peretelui celular al streptococilor; pot reacționa încrucișat cu antigene miocardice; se asociază cu HS de tip III - depunere de complexe imune în sinoviala articulațiilor	Inflamație, activarea macrofagelor	Miocardită, artrită
Miastenia gravis	Receptorii acetilcolinei din plăcile musculare	Anticorpii inhibă legarea acetilcolinei de receptorii musculari	Slăbiciune musculară, paralizie
Boala Graves (hipertiroidism)	Receptorul TSH	Stimularea receptorului TSH de către Ac	Hipertiroidism
Anemia pernicioasă (deficit de B12)	Factorul intrinsec al celulelor parietale gastrice	Neutralizarea factorului intrinsec, scade absorbția de B12	Eritropoieză anormală, anemie macrocitară, simptome neurologice
Conflictul Rh materno-fetal	Antigenul Rh de pe suprafața hematiilor	Hemoliza eritrocitelor fătului Rh+, din sarcini repetate la mamă Rh-	Hemoliză fetală, anemie
Purpura trombocitopenică postmedicamentoasă (ex. AINS, sulfonamide, chinina)	Membrana trombocitelor	Medicamentele se atașează de membrana trombocitelor formând Ag	Trombocitopenie, hemoragii la nivelul mucoaselor, purpură



Принципы диагностики и лечения

- Принципы диагностики основаны на определении сывороточных Ат или Аг на клетках-мишенях
 - Проба Кумбса – определение антиэритроцитарных Ат;
 - Иммунофлуоресценция выявляет тканевые Аг или Ат, связанные со специфическими Ат;
 - Определение уровня компонента, снижение значения которого указывает на потребление в реакциях клеточного лизиса (например, снижение СЗ при СКВ).

Принципы лечения:

Иммуносупрессивная терапия

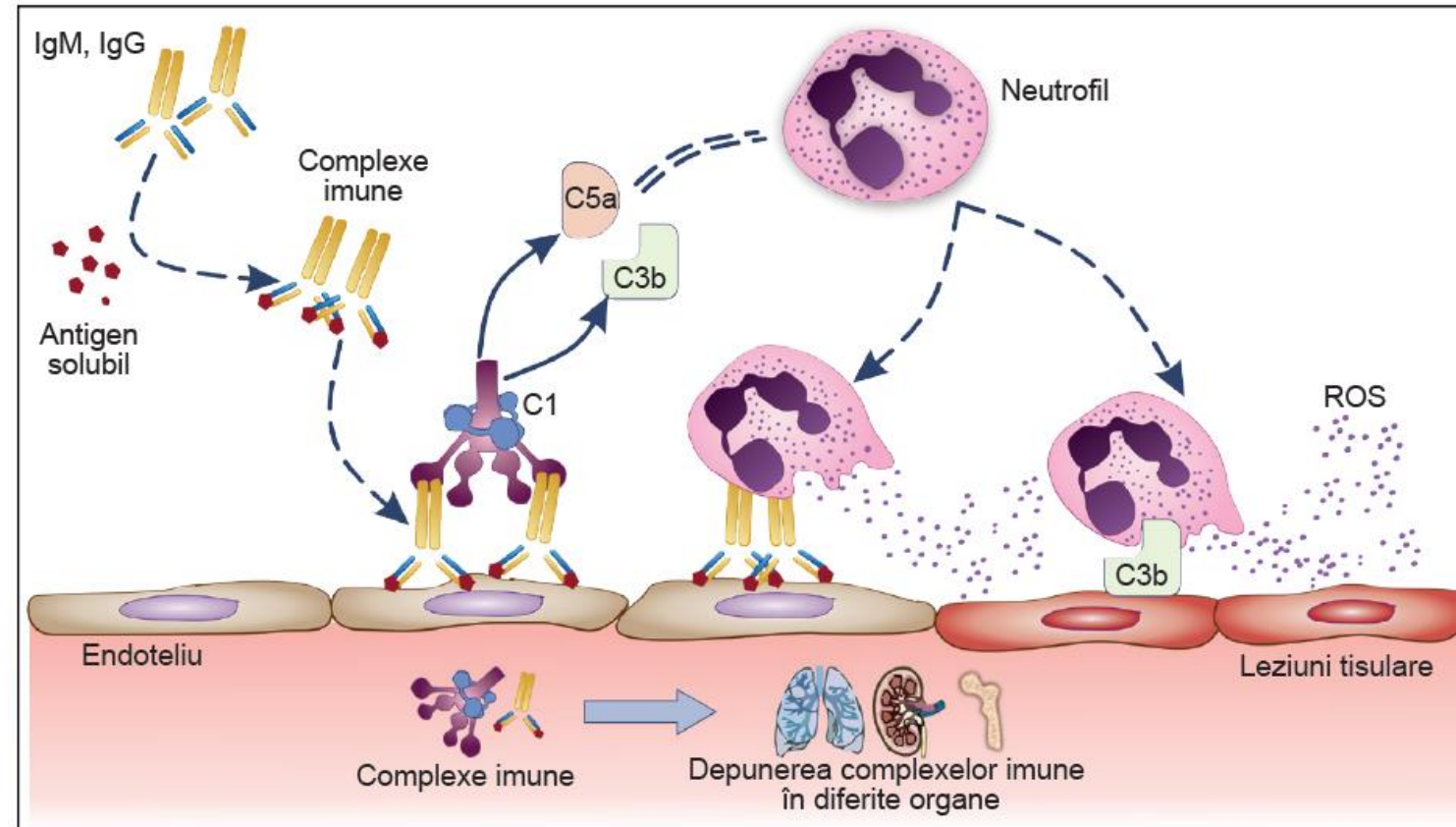
Плазмаферез (удаление циркулирующих цитотоксических Ат)

Гиперчувствительность III типа – опосредована иммунными комплексами

Избыток иммунных комплексов (циркулирующих либо тканевых) в результате аномальной вторичной гуморальной реакции

Антигены могут быть:

- микробными (стрептококки, стафилококки, вирусы гепетита, EBV, паразиты)
- аутоантигенами (ауто-АТ при аутоиммунных заболеваниях)
- Аг окружающей среды (споры плесени, яды, пыль, белки животных)



Клинические формы гиперчувствительности III типа

- Циркулирующие комплексы антиген-антитело могут привести к воспалению в месте их локализации
- Зависит от размера ЦИК, природы Аг и тканей, в которых они будут откладываться.
- Отложение ЦИК на разных уровнях:
 - в коже - СКВ или феномен Артюса;
 - почки - волчаночный нефрит;
 - легкие - АБЛА или пневмонит по механизму гиперчувствительности;
 - кровеносные сосуды - полиартериит;
 - суставах - ревматоидный артрит.
- Аг по типу белка *self* провоцирует аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит);
- Лекарства - реакции ГЧ на лекарства;
- Вирусные, бактериальные или паразитарные белки - постстрептококковый гломерулонефрит, менингит, гепатит, инфекционный мононуклеоз, подострый бактериальный эндокардит.

Принципы диагностики и лечения

Диагностические принципы основаны на документации ЦИК

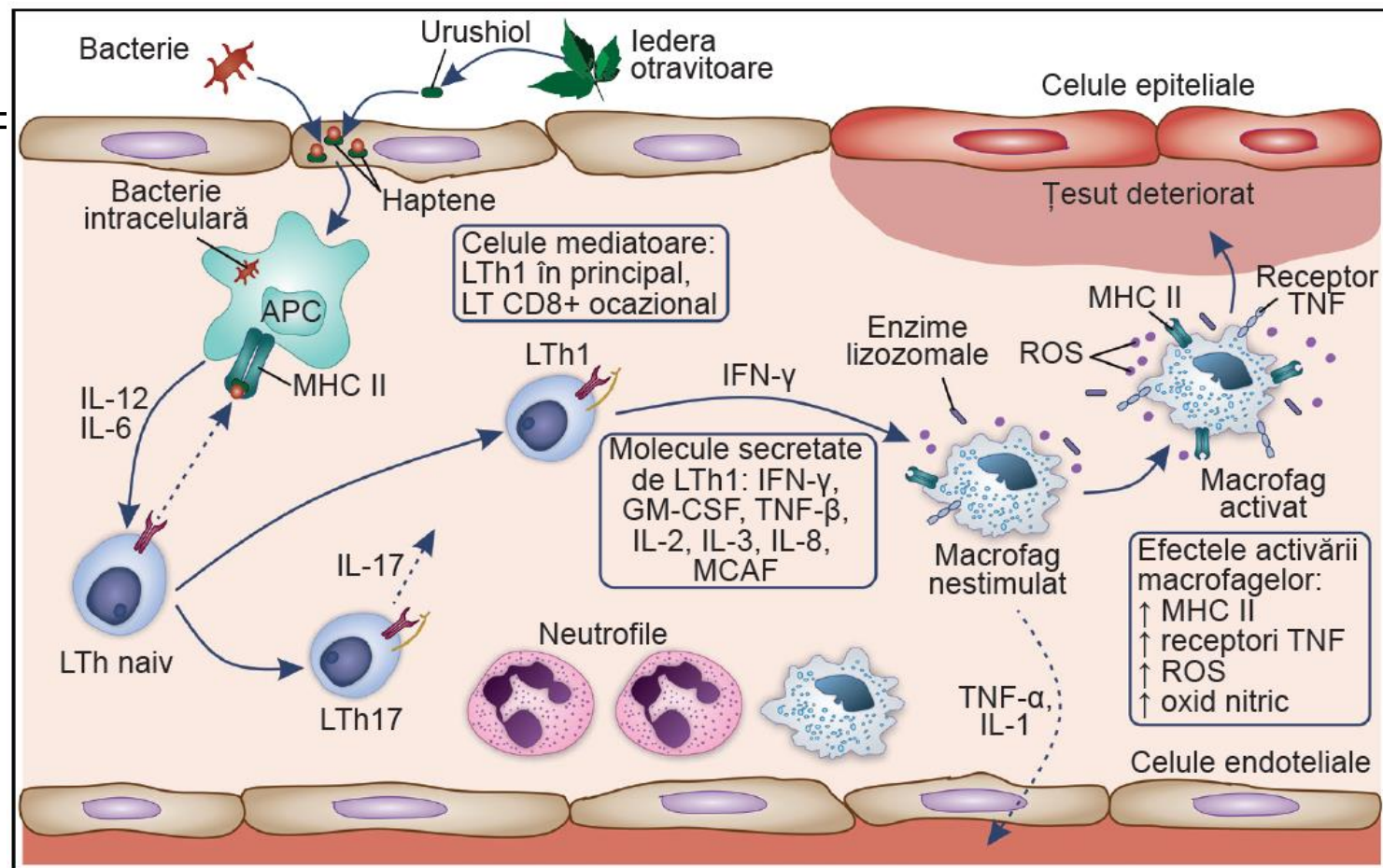
- Также полезно определение комплемента (снижение указывает на потребление в РЧ)
- Определение сывороточных Ig (повышенные значения IgM и/или IgG указывают на вероятную инфекцию)
- Аутоантитела

Принципы лечения:

- Иммуносупрессивные препараты (кортикостероиды и цитостатики)
- Очищение от ЦИК с помощью плазмафереза

Гиперчувствительность IV типа

- Патологический ответ, опосредованный ЛТ (хелперами и цитотоксическими) и вызывающий значительное повреждение тканей за счет выработки провоспалительных цитокинов (особенно TNF и IFN- γ).
 - Активация тканевых макрофагов \rightarrow высвобождение ферментов и свободных радикалов кислорода + провоспалительные медиаторы, высвобождаемые активированными тучными клетками и базофилами
- \rightarrow хроническое воспаление
- \rightarrow фиброз тканей



Клинические формы

Tabelul 13.3

EXEMPLE DE PATOLOGII PRIN HIPERSENSIBILITATE MEDIATĂ CELULAR

Boala	Ținta LT patogene	Mecanism de injurie tisulară
Artrita reumatoidă	Colagenul? Proteine <i>self</i> citrullinate?	Inflamație mediată de LTh1 și LTh17 Rol al Ig și complexelor imune?
Scleroza multiplă	Antigene proteice din mielină (proteina de bază a mielinei)	Inflamație mediată de citokinele LTh1 și LTh17; distrugerea mielinei de către macrofagele activate
Diabetul zaharat tip I	Antigene ale celulelor β ale insulelor pancreatice (insulină, glutamat decarboxilază etc.)	Inflamație mediată de LT; distrugerea celulelor pancreatice de către LTC
Boli inflamatorii intestinale (boala Crohn), celiachia	Bacterii intestinale, antigene <i>self</i> ?	Inflamație mediată de citokinele LTh1 și LTh17
Psoriazis	Antigene cutanate necunoscute	Inflamație mediată de citokinele LT
Dermatita de contact	LT antigen specifice	Inflamație mediată de citokinele LT



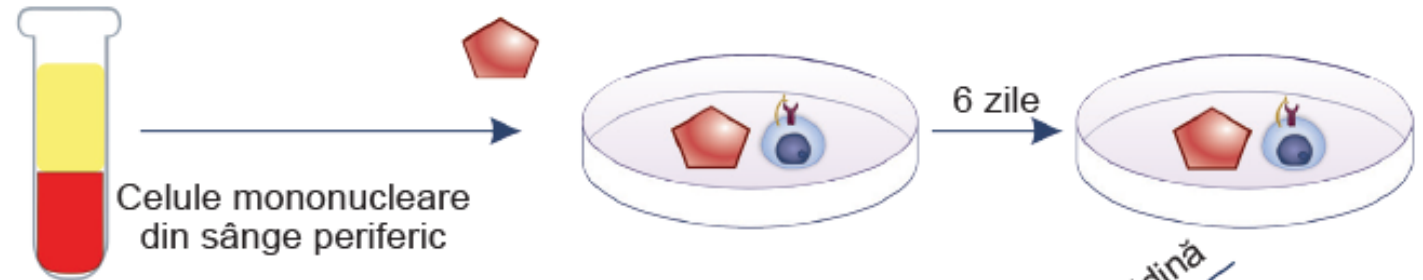
Принципы диагностики и лечения

- **Диагностика** - *in vivo* (внутрикожный тест с отсроченным чтением через 48-72 часа, эпикутанный пластырный тест) - наркотики, контактные аллергены или инфекция с микробными агентами (туберкулиновый IDR).
- **Лабораторно** - тест трансформации бластных лимфоцитов (LTT) в присутствии индуцирующих Аг



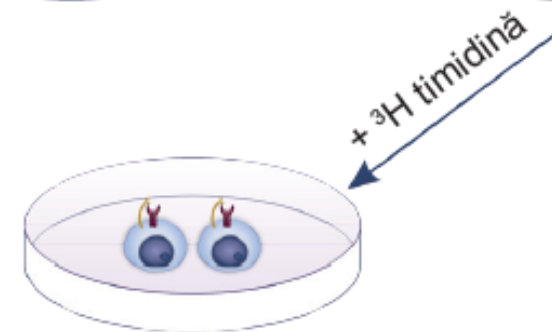
I - Activare *in vitro*

Diferite concentrații de alergene, incubate la 37°C cu CO₂ de 5%



II - Citirea rezultatelor

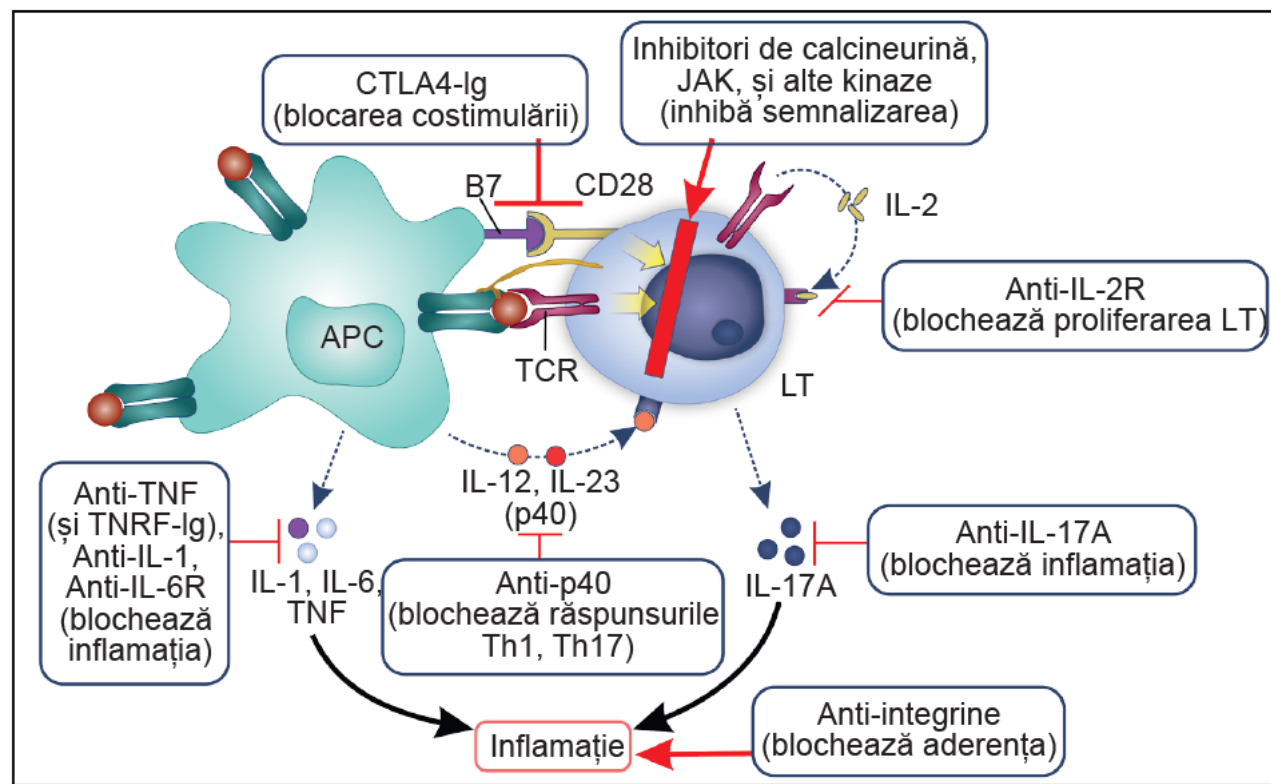
Rata încorporării ³H timidinei în ADN este direct proporțională cu proliferarea clonală a limfocitelor sub influența antigenului



Терапия воспалительных заболеваний, направленная на реакцию ЛТ и воспаление

- **Принципы лечения**

- избегать воздействия аллергенов
- стероидные противовоспалительные препараты (кортикостероиды)
- контроль различных про-воспалительных цитокинов



Иммунологическая толерантность

- **Иммунологическая толерантность** - специфическая, физиологическая иммунологическая реакция

= отсутствие иммунного ответа на собственные антигены и молекулы (толерантность к себе)

= отсутствие реакции на повторный контакт с одним и тем же антигеном (например, толерантность к пищевым аллергенам)

- Толерантность к собственным антигенам = *ауто толерантность*
- Аг, вызывающие толерантность, называются *толерогенными антигенами*
- Аг, которые вызывают иммунитет, называются *иммуногенными*
- **Один и тот же Аг может вызывать иммунный ответ или толерантность** (в зависимости от многих факторов: генетическая восприимчивость, время и способ воздействия, структурные характеристики и количество Аг/аллергена, одновременное воздействие других стимуляторов врожденного иммунного ответа - инфекционных агентов или комменсалов).

Self толерантность

- **Толерантность = иммунная реактивность** (отсутствие иммунного ответа на антиген после предыдущего воздействия того же антигена).
- **Ауто толерантность** - особенность иммунной системы распознавать себя и не вызывать иммунный ответ против собственных структур.
- **Ауто толерантность** - один из важнейших иммунных принципов, необходимых для понимания аутоиммунитета и аутоиммунных заболеваний.
- Основана на инактивации или апоптозе клеток с рецепторами BCR/TCR против собственных структур.
- Толерантность является антиген-специфической и клональной

Self толерантность

Иммунная ауто толерантность

Существуют:

- Центральная толерантность (во время развития)
- Периферическая толерантность (когда Лт находится в циркуляции)

Неспособность переносить self = иммунные реакции против собственного Ag

=

АУТОИММУНИТЕТ (АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ)

Определения

- **Аутоиммунитет** = приобретенная иммунная реакция, направленная против собственных антигенов
- **Аутоиммунное заболевание** = повреждение тканей, вызванное аутоиммунной реакцией
- **Аутоантитела (ауто-АТ)** = антитела, направленные против собственных антигенов (обычно IgG и IgM)
- Аутоиммунная реакция считается нормальной до определенного момента
- Она необходима для:
 - устранения нежелательных собственных антигенов (старых, измененных)
 - снижения избыточного активированного иммунного ответа ("анти-идиотипа").
- Т-лимфоциты в сочетании с системой МНС стимулируют В-лимфоциты выделять анти-АТ (например, антиальбумин)

Аутоантитела

Антимолекула:

→ иммунные комплексы (ИК), которые откладываются на сосудистом, гломерулярном уровне → коллагеноз

Анти-клетки (мембранные Аг):

→ цитотоксический эффект через активацию комплемента
→ клеточно-опосредованная цитотоксичность
→ фагоцитоз

Анти-рецептор (клеточный рецептор):

→ стимуляция функции рецептора или нейтрализация (миастения, гипертиреоз)

Эффекты аутоантител:

- Цитотоксичность
 - комплемент-зависимая
 - клеточно-опосредованный
- Блокирование или маскировка клеточных функций
- Агглютинация
- Активация фагоцитоза (фаза опсонизации)
- Активация макрофагов

1. Иммуная ауто толерантност

1.1 Центральная толерантност

- Чтобы вызвать толерантност, как Т-лимфоциты, так и В-лимфоциты должны быт "обучены" на тимическом уровне, т.е. в красном костном мозге

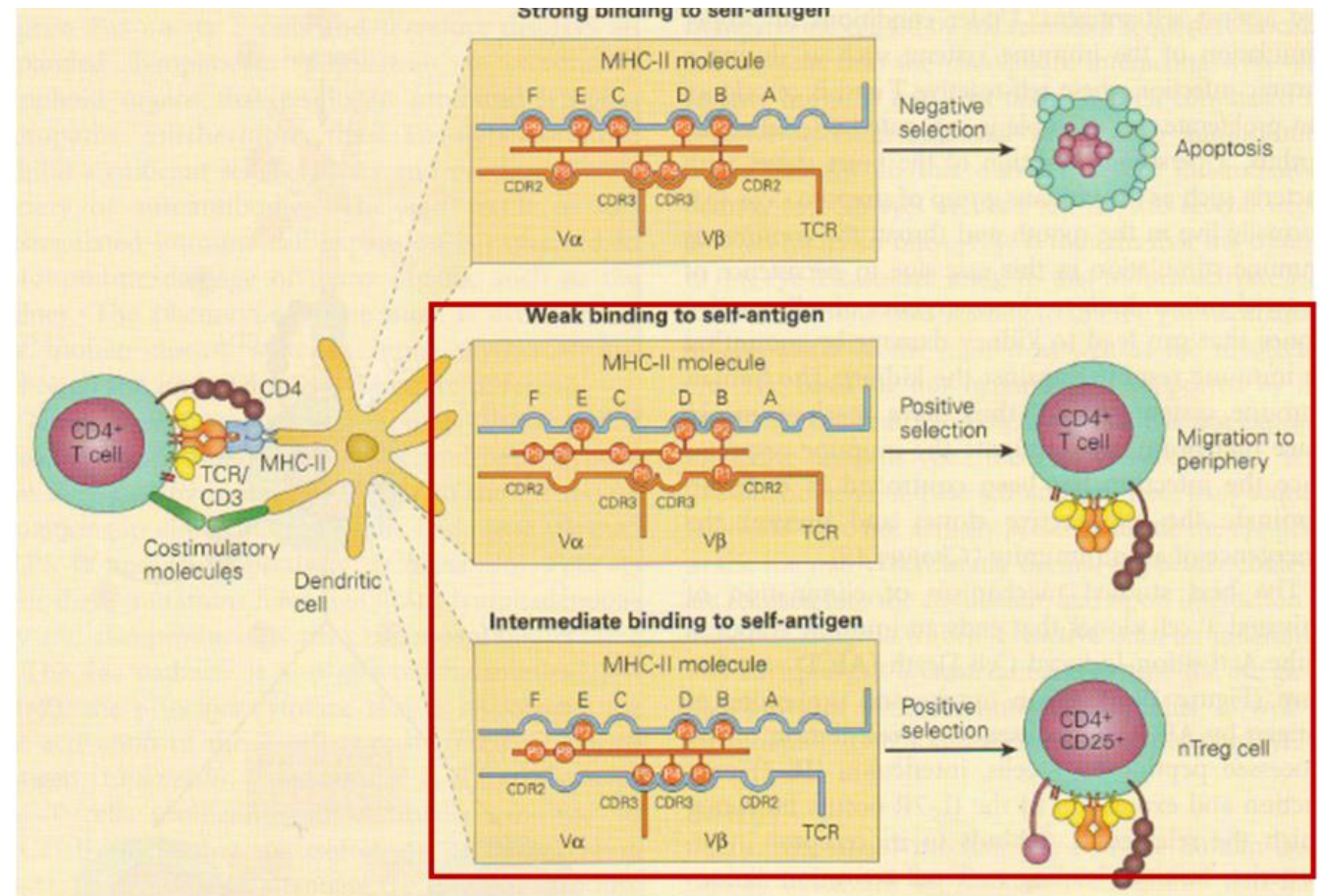
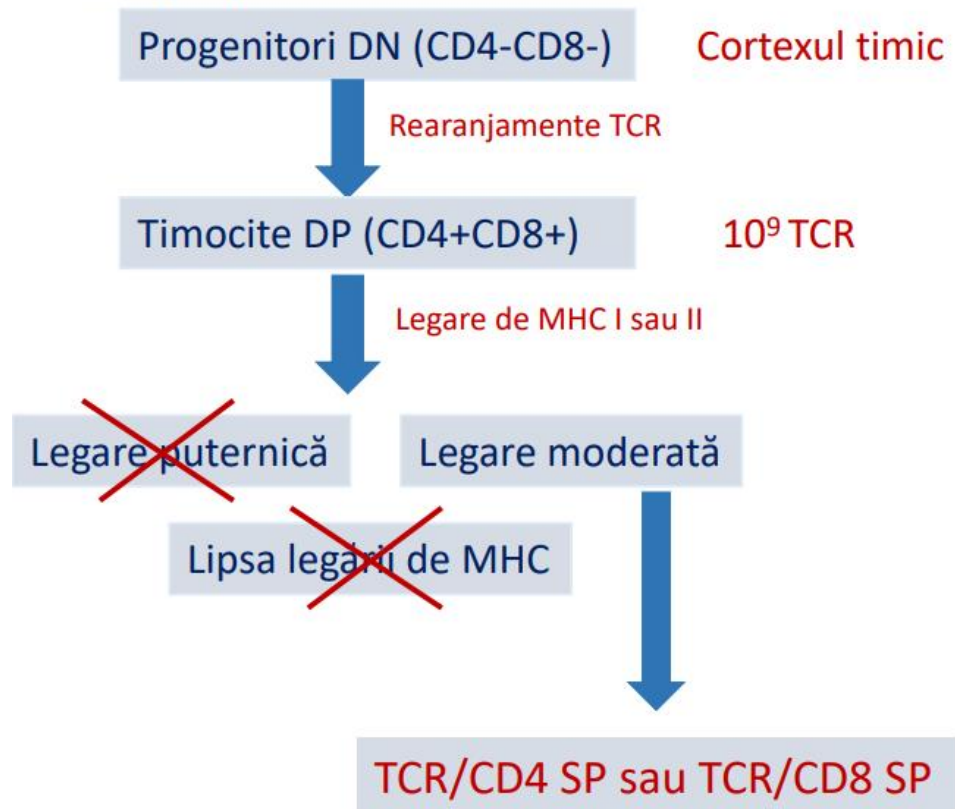
Mecanisme de inducere a toleranței limfocitelor T		Mecanisme de inducere a toleranței limfocitelor B	
Toleranță centrală	Toleranță periferică	Toleranță centrală	Toleranță periferică
Selecție pozitivă	Deleție clonală	Selecție pozitivă	Anergie
Selecție negativă	Ignoranță	Selecție negativă	Stimulare incompletă
	Anergie		Angajarea receptorilor supresori
	Lipsa costimulării		Editarea receptorilor
	Expresia unor molecule supresoare		Reglare imună
	Reglare imună		
	Contact intercelular direct		
	Producerea IL-10, TGF-β		

1. Иммуная аутоtolерантность

1.1 Центральная толерантность ЛТ - тимус

1.1. Toleranța centrală LT - timus

Selecție pozitivă



1. Иммуная ауто толерантность

1.1 Центральная толерантность ЛТ - тимус

1.1. Toleranța centrală LT - timus

Selecție negativă

TCR/CD4+ SP sau TCR/CD8+ SP

Medulara timică

Interacțiune cu celulele epiteliale timice

Interacțiune cu complexe MHC/autoantigen

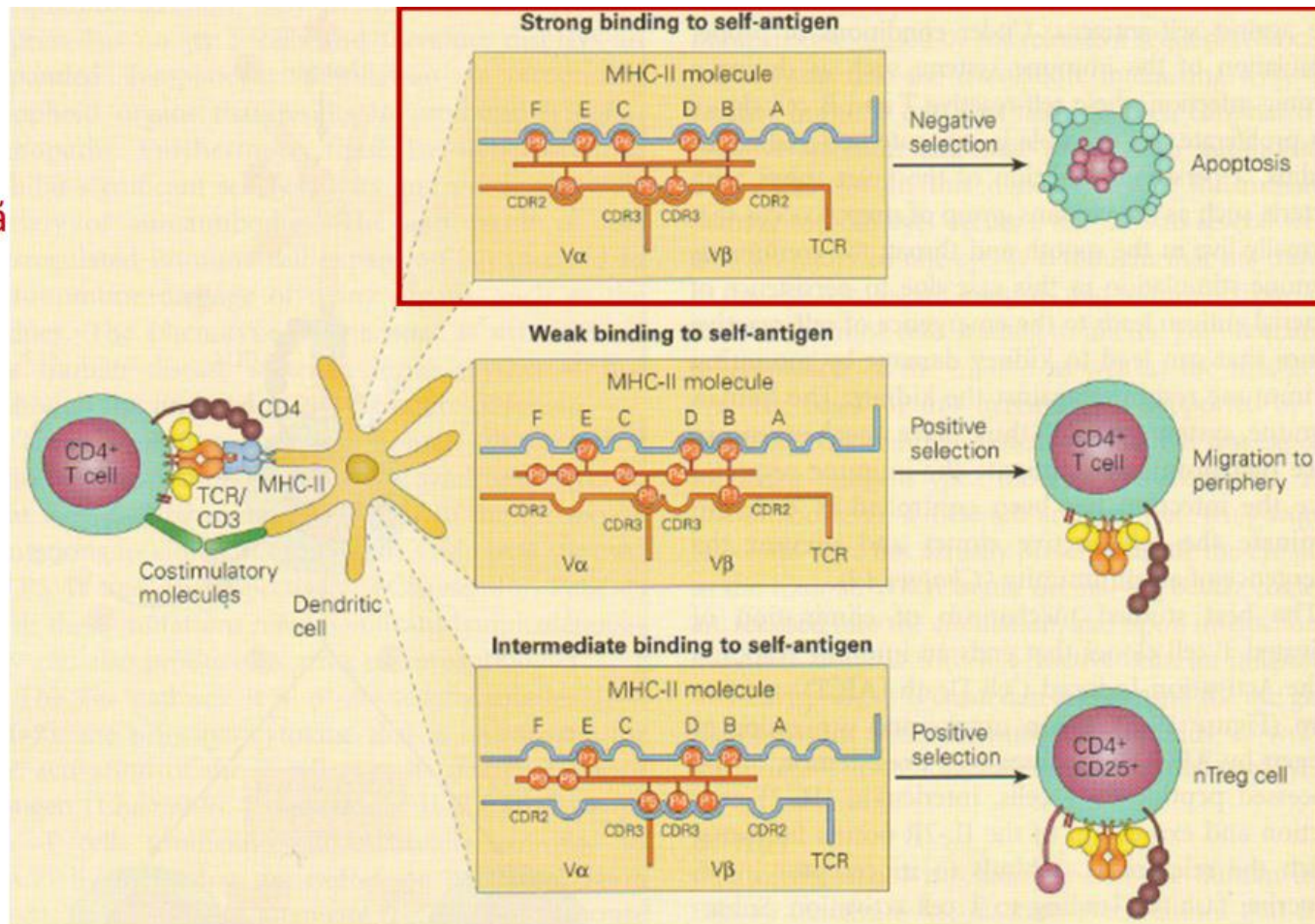
Control AIRE

Recunoaștere

Nerecunoaștere

Apoptoză

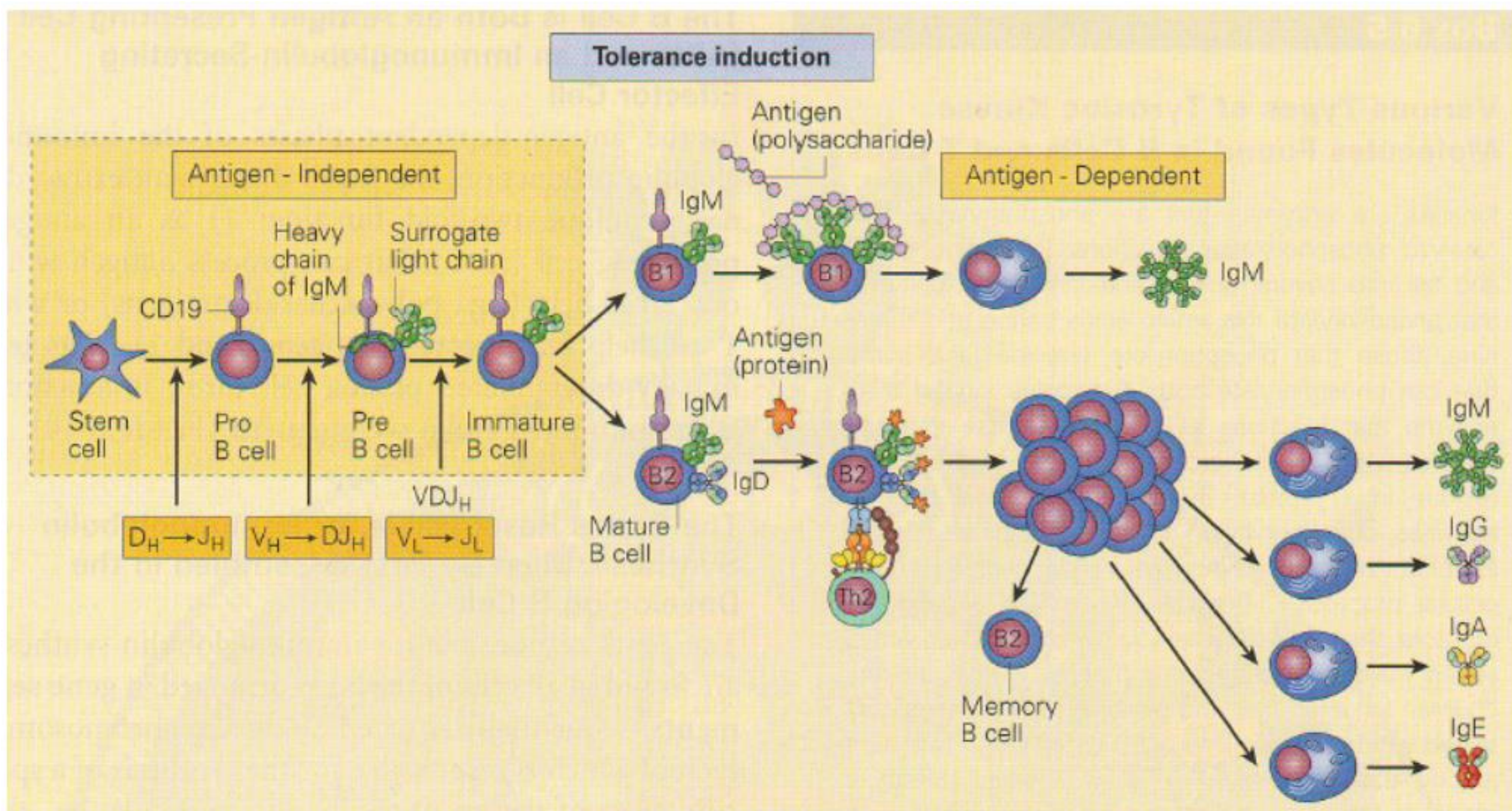
Limfocite T mature



AIRE = factor de transcripție reglator autoimun – Transcription factor AutoImmune Regulator

1. Иммунная аутоотолерантность

1.1 Центральная толерантность ЛБ - красный костный мозг

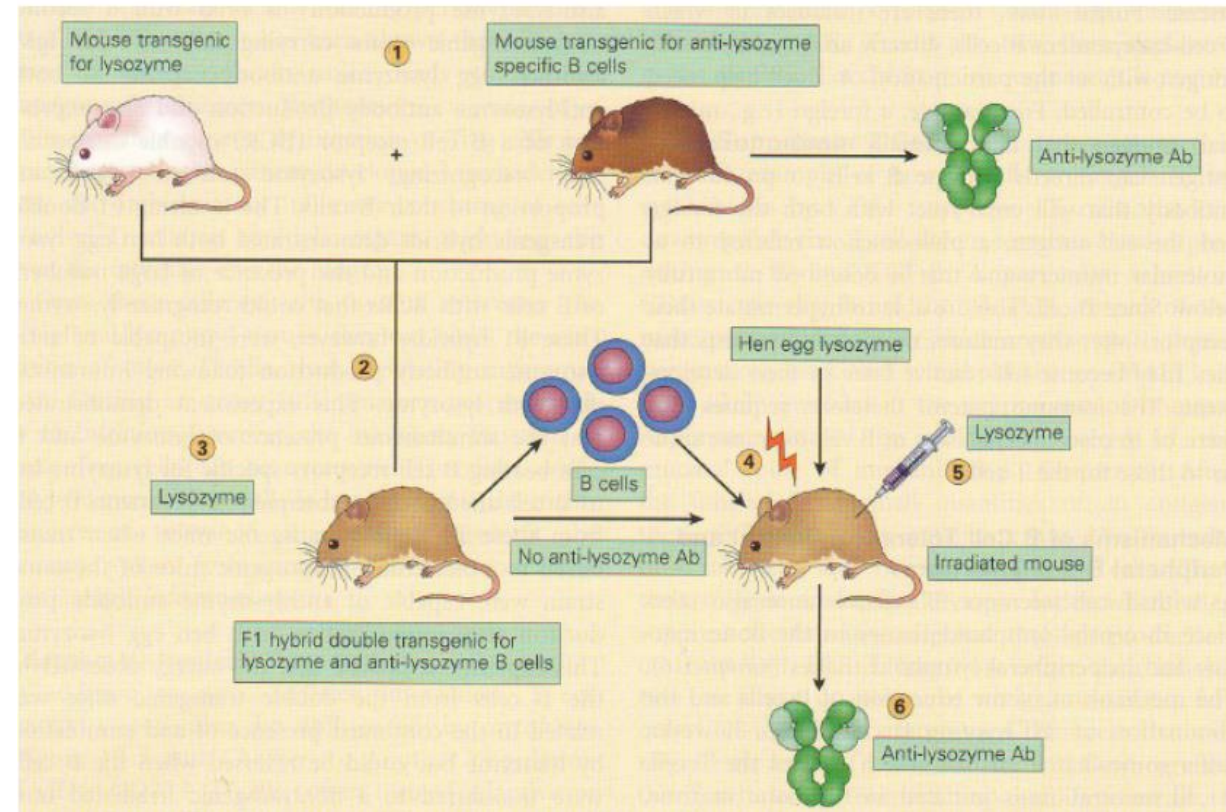


1. Иммунная ауто толерантность

1.2 Периферическая толерантность ЛТ и ЛБ

- Не все аутоантигены экспрессируются на тимическом уровне → механизмы отбора должны продолжаться на периферическом уровне (периферическая лимфоидная ткань) для устранения или подавления аутореактивных клонов ЛТ

- Экспериментальные модели аутоиммунитета



1. Иммунная ауто толерантность

Вызывает удаление или инактивацию аутореактивного ЛТ

1. Центральная толерантность:

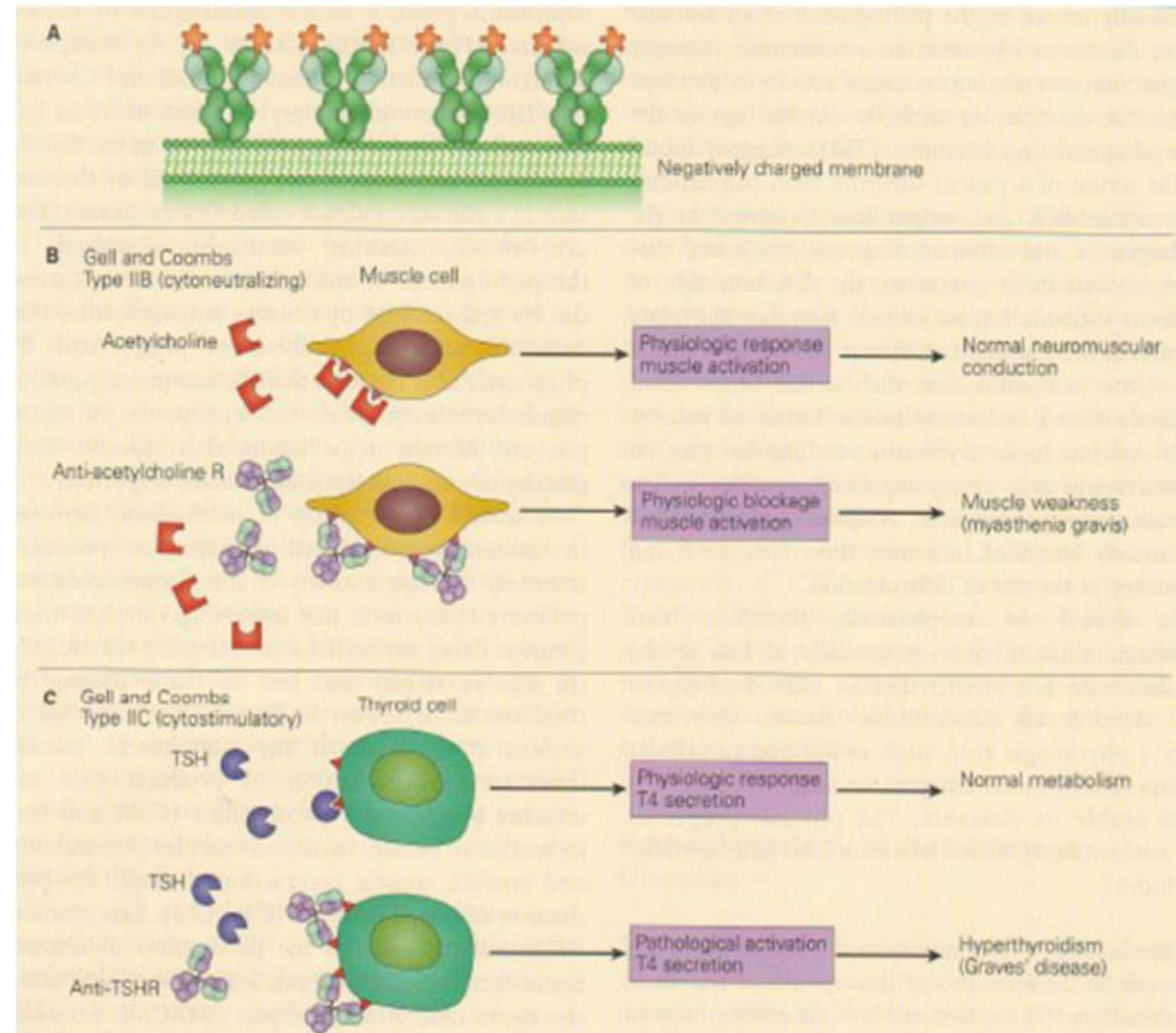
- Незрелые ЛТ и ЛВ становятся толерантными к собственным Ag = клональная делеция
- происходит во время созревания тимуса
- обычно необратимый процесс
- сопровождается положительным или отрицательным отбором

2. Периферическая толерантность:

- возникает во вторичных лимфоидных органах (клональная анергия)
- пролиферативная и секреторная функции подавлены из-за отсутствия ко-стимулирующих сигналов

3. Активация супрессорных механизмов:

- LTregs ингибируют LTc;
- Сеть идиотипов - анти-идиотип или смерть аутореактивных клеток



Гипотезы аутоиммунитета

- **Теория скрытых антигенов** - в нервной системе, хрусталике, щитовидной железе, желчи и т.д.
- **Теория запрещенного клона**
 - ошибки при делеции аутореактивных лимфоцитов во время развития плода
 - эти клоны также могут быть вызваны соматическими мутациями (которые в норме удаляются)
- **Теория клональной анергии** (другая форма запрещенного клона)
 - клоны против некоторых ауто-АГ не уничтожаются, а только временно подавляются (они восстанавливаются при стимуляции большим количеством Аг или если они сохраняются в течение долгого времени)
- **Теория иммунодефицита:**
 - происходит функциональное подавление CD4+ LTregs и, таким образом, феномен аутоагрессии больше не может быть заблокирован

Аутоиммунные заболевания - общие сведения

Определение - состояние, вызванное воспалением и разрушением собственных тканей организма в результате аутоиммунной реакции

Причина - неизвестно почему организм теряет способность различать self non-self

Характеристика:

- Поражает несколько типов органов, а также их функциональные системы
- выработка аутоантител (ауто-АТ) = аутоантитела против собственных Аг, тип IgG или IgM
- иммунный ответ бывает двух типов:
 - органоспецифический → органное аутоиммунное заболевание (диабет),
 - неорганоспецифический → системное аутоиммунное заболевание (склеродермия).

Иммунодиагностические тесты при аутоиммунных заболеваниях

Nivel	Ținta imunologică	Exemple de teste diagnostice
Nivel A	Disfuncții ale sistemului imun înnăscut	CBC, proteine de fază acută (CRP), viteza de sedimentare a errocitelor (ESR), activitatea complementului (CH50, C3, C4), ceruloplasmina, feritina, fibrinogen, haptoglobina, albumina; PCT = procalcitonina
Nivel B	Disfuncții ale sistemului imun dobândit	Anticorpii anti-nucleari (nivel și distribuție la nivel celular) (ANA) Autoanticorpi celulari specifici Factor reumatoid (RF) Anticorpi anti-peptide ciclice citrullinate (anti-CCP) Anticorpi anti-fosfolipide Autoanticorpi anti-citoplasmatici neutrofilci (ANCA) Crioglobuline Autoanticorpi anti-coagulant/anti-cardiolipina/aPL
Nivel C	Studii moleculare și genetice	Imunofenotipare HLA Defecte monogenice

RF = IgM împotriva porțiunii Fc a IgG

Распространенные аутоиммунные заболевания

1. Ревматоидный артрит и ювенильный артрит - поражает суставы;
2. Системная красная волчанка - поражает кожу, почки, суставы, мозг, эритроциты;
3. Склеродермия - поражает кожу, кишечник, редко легкие;
4. Рассеянный склероз - поражает нервную систему;
5. Синдром Гудпасчера - поражает легкие, почки;
6. Гранулематоз Вегенера - поражает кровеносные сосуды, синусы, легкие, почки;
7. Полимиалгия ревматическая - поражает большие группы мышц;
8. Синдром Гийена-Барре - поражает нервную систему.



Victor Botnaru

ELEMENTE DE
IMUNOLOGIE

Chişinău 2020

