

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной
и клинической фармакологии с
клинической иммунологией и
аллергологией

Заведующий кафедрой

Профессор _____ Т.А. Девяткина

«_____» _____ 2017 г. Пр. №__

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
для самостоятельной работы студентов
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая иммунология и аллергология
Модуль №1	Основы клинической иммунологии
Смысловой модуль №1	Иммунологический статус, принципы оценки и пути иммунокоррекции
Тема занятия 4	Значение факторов местного иммунитета в формировании системного иммунного ответа. Микробиоциноза и состояние иммунной системы слизистой полости рта. Взаимодействие между мукозальным (местным) и системным иммунитетом. Структурно-функциональная организация лимфоидной ткани слизистыми оболочками. Индуктивные и эффекторные зоны секреторного (местного) иммунитета. Структура, механизмы образования sIgA. Местный иммунитет полости рта.
Курс	5
Факультет	стоматологический

Полтава 2017

1. Актуальность темы:

Слизистые оболочки, в том числе и полости рта, играют важную роль в резистентности всего организма. За последние 20 лет накоплены большие знания о структуре и функции иммунной системы слизистой оболочки полости рта (СОПР) и ее взаимодействие с интегральной иммунной системой и физиологической микрофлорой. Большой интерес представляет способность мукозального иммунитета производить толерантность на одни антигены и одновременно развивать иммунный ответ на другие. Первым барьером, который принимает на себя основной удар при контакте с микроорганизмами, является поверхность слизистых оболочек нашего организма: полости рта, носа, дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочеполовых путей и др. Слюна, желудочный сок (кислотность), желчь, слизь - все это относится к неспецифическим факторам защиты, которые помогают поддерживать гомеостаз организма.

2. Конкретные цели:

1. Изучить структуру и функцию слизистой оболочки полости рта.
2. Сформировать понятие о местный иммунитет.
3. Изучить влияние микробиоценоза на состояние иммунной системы полости рта.
4. Выяснить понятие "мукозальный иммунитет". Взаимодействие между мукозальных (местным) и системным иммунитетом.
5. Уметь определять основные симптомы и синдромы иммунных нарушений в полости рта. Понимать возможности и ограничения иммунологических методов диагностики в практике врача стоматолога.

3. Базовые знания, умения, навыки, необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция):

Дисциплина	Полученные навыки
Анатомия	Знать строение тимуса, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, селезенки, красного костного мозга. Провести физикальное обследование больных.
Нормальная физиология	Знать функционирования центральных и периферических органов иммунной системы. Овладеть основами клинико-лабораторных методов исследования.
Терапевтическая стоматология	Знать функционирования слизистой полости рта, аспекты защиты слизистой от специфических возбудителей. Овладеть основами клинико-лабораторных методов исследования.
Микробиология и вирусология	Знать иммунный ответ, диагностика бактериальной и вирусной инфекции. Овладеть основами специальных микробиологических методов исследования.
Терапия	Знать патогенез и клинические проявления аллергических заболеваний и вторичных иммунодефицитов. Уметь проводить сбор иммунологического и аллергологического анамнеза.
Фтизиатрия	Освоить механизмы развития клеточнозависимой иммунной реакции. Течение и клинические проявления туберкулеза.
Инфекционные болезни	Освоить патогенез, клинические проявления бактериальных и вирусных инфекций. Уметь диагностировать бактериальные и вирусные инфекции.
Стоматология	Знать структурно функциональной организации лимфоидной ткани слизистой оболочки полости рта.

4. Организация содержания учебного процесса

4.1. Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятиям.

Термин	Определение
Клетки Лангерганса (внутриэпидермальной макрофаги, антигенпредставляющие клетки)	это клетки с дендритами, расположенные в подростковом слое эпидермиса
Лиганд	молекулы, способные распознавать и специфически связываться с такими структурами, как рецептор
Лимфоидная ткань, ассоциированная с (GALT)	включает изолированные солитарные фолликулы (пейеровы бляшки), червеобразный отросток и лимфоидные узелки в подслизистом слое.
Мукозоассоциированная лимфоидная ткань	лимфоидная ткань, которая присутствует в слизистой оболочке дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочевых путей.
Секреторный иммуноглобулин	иммуноглобулин, который имеет в своем составе секреторный компонент, проявляется в различных секретах организма, представляет собой основной защитный фактор местного иммунитета. Различают секреторные IgA и IgM.

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Мукозальный иммунитет; взаимодействие между **мукозальных** (местным) и системным иммунитетом.
2. Структурно-функциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.
3. Дифференциация **интраэпителиальными лимфоцитов**.
4. Индуктивные и эффекторные зоны секреторного (местного) иммунитета.
5. Структура, механизмы образования sIgA.
6. Местный иммунитет полости рта. Оценка местного иммунитета.
7. Состав слюны: лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, компоненты системы комплемента, иммуноглобулины.
8. Антигенный спектр нормальной слизистой оболочки полости рта.
9. Микробиоциноз и состояние иммунной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками полости рта.
10. Иммунология слизистых оболочек и ее значение в защите от инфекции.

4.3 Практические вопросы к занятию:

1. Проявлять клинические симптомы в полости рта подавляющего недостаточности: клеточного иммунитета; гуморального иммунитета; факторов местного иммунитета и врожденных факторов защиты.
2. Оценивать степень компенсаторных возможностей местного иммунитета.
3. Проявлять клинические признаки декомпенсации местного иммунитета.
4. **Дифференцировать** поражения СОПР

Содержание темы.

Мукозальный иммунитет слизистых оболочек

Мукозальный иммунитет - это иммунологический аппарат слизистых оболочек (СО). Он объединяет непосредственно с дисперсионными в ней иммуноцитами и соответствующую ассоциированную организованную лимфоидную ткань. Мукозальный иммунитет характеризуется относительно автономным функционированием

(относительно независимым от системного иммунитета) и особыми механизмами индукции и реализации иммунных ответов. Важность изучения мукозального иммунитета обоснована тем, что около 95% всех инфекций начинаются именно с поверхностей СО.

Иммунная система полости рта, как и других органов, может быть условно разделена на два участка: индуктивный и эффекторный.

В индуктивной области происходят процессы иммунологического распознавания, презентации антигена и формируется небольшая популяция антигенспецифичных лимфоидных клеток.

В эффекторных **участке** производится секреторный IgA (sIgA) и накапливаются эффекторные Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточно-опосредованные формы защиты поверхности СО.

Специфические гуморальные факторы мукозального иммунитета

Имеющийся на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток секреторный компонент играет главную роль в образовании секреторного IgM, обеспечивает местный иммунитет слизистых оболочек подобно секреторному IgA.

У больных с дефицитом IgA наблюдается компенсаторное увеличение IgM-содержащие плазматических клеток в lamina propria. Это объясняет, почему в большинстве IgA-дефицитных больных (что наиболее часто встречается врожденной патологией - частота ее 1 на 700 человек) не возникает особых проблем с инфекцией слизистых оболочек (СО). Вместе с тем, у них часто наблюдаются аллергические реакции. Наличие дефицита IgA в сочетании с дефицитом субклассов IgG (в первую очередь IgG2) приводит к частому возникновению инфекционных заболеваний.

Кроме секреторных иммуноглобулинов, важную роль в защите СО играет IgE. Антигены, которые не связаны с IgA и IgM на поверхности СО, нейтрализуются специфическими IgE на поверхности тканевых базофилов. Происходит высвобождение из тучных клеток вазоактивных аминов и веществ, способствующих развитию воспалительных защитных реакций.

Имунокомпетентные клетки СОПР

В эпителии СОПР присутствуют клетки, отличающиеся по своему происхождению от самого эпителия, но тесно связанные с ним функционально. К ним относятся:

- лейкоциты, постоянно оказываются в эпителии. Наиболее часто в мазке (отпечатка) с поверхности слизистой оболочки присутствуют отдельные сегментоядерные нейтрофилы, как правило, дегенеративно изменены
- отростчатые клетки, представленные клетками Лангерганса (дендритные клетки), которые локализуются **в шиповатом и базальном** слое. Их длинные разветвленные отростки достигают зернистого слоя и располагаются между эпителиоцитами и являются основными антигенпрезентирующими клетками слизистой оболочки полости рта. Клетки Лангерганса, захватив антиген, мигрируют в виде «вуалевидных» клеток по афферентным лимфатическим сосудам в Паракортикальные Т-зависимые области региональных сосудов, где презентуют этот антиген Т-хелперов, чем «запускают» специфический иммунный ответ.

Главным депо имунокомпетентных клеток СОПР является собственная пластинка. Собственная пластинка слизистой оболочки полости рта представлена несколькими основными типами клеточных элементов:

- фибробластами - большими отростчатыми клетками с базофильной цитоплазмой, которые производят компоненты межклеточного вещества и участвуют во внутриклеточном и внеклеточном разрушении межклеточного вещества;
- фиброцитами - неактивными формами фибробластов, имеющих слабую синтетическую активность;
- макрофагами (гистиоцитами) - подвижными клетками с удлиненной или отростчатой форме. Эти клетки фагоцитируют погибшие клетки, поврежденные компоненты межклеточного вещества, а также микроорганизмы; секретируют регулируют

цитокины, активно участвуют в презентации антигенного материала;

- тучными клетками - большими клетками, гранулы которых содержат преимущественно гистамин и гепарин и часто располагаются периваскулярно. Число этих клеток уменьшается в направлении вглубь собственной пластинки;
- плазматическими клетками (плазмócитами) - конечными формами дифференцировки В-клеток, которые являются активными продуцентами иммуноглобулинов;
- лимфоцитами на разных этапах дифференцировки.

Важным фактором взаимодействия эпителиоцитов, лимфоидных и дендритных клеток является язычная миндалина, которая наряду с небными, глоточными и трубными миндалинами формирует лимфоэпителиального глоточное кольцо.

Лимфоцитарная звено СОПР

«Внутриэпителиальные» или «интраэпителиальные» - это Т-лимфоциты, локализованы и функционируют в слизистых оболочках, среди которых специализированными считаются γ -, δ -, Т-лимфоциты, имеющие γ -, δ -цепи в составе своего Т-клеточного рецептора. Несмотря на термин «внутриэпителиальные», γ -, δ -, Т-лимфоциты преимущественно располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки, а также в подслизистых отделах десен.

Миндалины лимфоглоточного кольца

Миндалины лимфоглоточного кольца - важные иммунные органы человека. Именно они первыми встречают болезнетворные микроорганизмы, которые попадают из внешней среды и обеспечивают защиту от заражения. Миндалины имеют пористое строение, состоят из ряда лимфоидных фолликулов и пронизаны особыми ходами - лакунами.

Лакуны - это своеобразные ловушки для патогенных микробов. Они существенно увеличивают площадь контакта клеток с миндалинами. Лимфатические фолликулы - это В-зависимые зоны, где происходит синтез секреторного sIgA и IgG. Иммуноглобулины через эпителий высвобождаются в пространство крипт или **окружающее** миндалину. Миндалины содержат наибольшее количество В-лимфоцитов по сравнению с любым другим лимфоидным органом организма.

После тонзиллэктомии отмечается резкое снижение концентрации sIgA, IgG в слюне, что приводит к повышению чувствительности к вирусным инфекциям, а иногда - и к бактериям. Также отмечается склонность к более глубокому проникновению инфекционных агентов с формированием трахеит, бронхит и пневмонии, поражением органов полости рта.

Защитная функция слюны

Очистительная роль слюны за счет вымывания остатков пищи и клеточного детрита.

- Защита от механических повреждений путем смачивания поверхности слизистой оболочки.
- Антимикробная активность формулируется присутствием неспецифических (лизоцим, β -лизи́н, лактоферрин, пероксидаза, др.) и специфических (секреторный IgA) гуморальных факторов.
- Буферные свойства, препятствующие смещению кислотности в полости рта к повреждающим значениям.
- минерализующая функция, поддерживает нормальный химический состав эмали зубов за счет присутствия **линии** кальция, фтора, магния, фосфата, хлора.
- регенераторная активность, направленная на поддержку физиологического уровня восстановления целостности эпителия (за счет присутствия в слюне эпидермального фактора роста и т.п.).

Типы клеток больших слюнных желез, участвующих в продукции веществ и обеспечивающих защитную функцию слюны

Типы клеток	Вещества, которые секретируются
Плазматические клетки, расположенные в внутридольковой рыхлой соединительной ткани	IgA
Секреторные сероциты (серозоциты) - клетки белковых конечных отделов	Секреторный компонент для связывания, трансцитоза и выделение в слюну SIgA, SIgM. Лактоферрин, пероксидаза, α-амилаза, мальтазой, нуклеазы; глюкозаминогликанами
Мукоциты (клетки слизистых концевых отделов)	Гликопротеины и ряд муцинов
Оксифильных высокопризматические клетки исчерченных протоков	Калликреин, гормональные вещества и факторы роста
Клетки вставных и полосатых протоков	Секреторный компонент

Микробиоциноза полости рта

Полость рта - это своеобразная экологическая система, представленная в первую очередь **совокупность** микроорганизмов. Этот микробиоциноз является важным местным биофактором защиты как СОПР, так и других органов полости рта.

В норме бактериальные группы, которые прикрепляются к поверхности зубов, соединяются с рецепторами белков слюны (пеликулой) формируют защитную пленку - зубной налет. Первые колонии патогенов на поверхности зубов состоят, в основном, из стрептококков и актиномицетов. В дальнейшем количество актиномицетов увеличивается. Добавляются и другие микроорганизмы. На поздних стадиях в колониях растет число грамотрицательных анаэробов и спирохет.

Кроме поверхности зубов, подобная пленка омывает и другие поверхности (твердое и мягкое небо, евстахиевы трубы, дно полости рта, язык, слизистую оболочку щек). Сочетание указанной защитной пленки с антибактериальными факторами (рН, температурой, составом и частотой поступления пищевых ингредиентов) являются важными иммунными и неиммунными составляющими защиты организма.

Материалы для самоконтроля

А. Тесты для проверки начального уровня знаний

1. Антитела вырабатываются:

- а) Т-хелперами;
- б) В-клетками;
- в) эпителиальными клетками;
- г) плазматическими клетками;
- д) клетками селезенки.

2. Важнейшая роль в специфической иммунной ответы относятся:

- а) лимфоцитам; +
- б) нейтрофилам;
- в) тромбоцитам.
- г) макрофагам

3. Какие клетки непосредственно производят иммуноглобулины класса А:

- а) цитотоксические лимфоциты;
- б) CD-4 лимфоциты;

2. Больной 62 лет, заболел летом остро (работал кондиционер): высокая температура,

одышка, сухой кашель, плевральная боль, миалгии, арталгии. Объективно: дело влажные хрипы, шум трения плевры. Рентгенологические: длительно сохраняется инфильтрация нижней доли. В крови: лейкоц. - $11 \times 10^9 / л$, п / я - 6, С - 70, лимф. - 8, СОЭ - 42 мм / ч. Каков Наиболее правильный характер пневмонии?

А Стафилококк В. Легионеллэз +

С стрептококки D.Микоплазма

Е Пневмококк

3. Сочетание потери массы тела, потливости, рецидивирующего афтозного стоматита и опоясывающего герпеса, лимфаденопатии, позволили врачу предположить у больного ВИЧ-инфекцию. При из расширенного обследовании может быть выявлено:

А Гиперэозинофилию

В Увеличение соотношения Т4- Т8 лимфоцитов

С Сдвиг нейтрофильной формулы влево

Д Лимфоцитоз

Е Уменьшение соотношения Т4- Т8 лимфоцитов +

4. Больной 46 лет жалуется на зуд кожи, потливость, особенно ночью, повышение температуры до 38,6 С Объективно: на коже груди следы расчесываний, надключичные лимфоузлы величиной с голубиное яйцо, с кожей не спаяны. Метод исследования является наиболее целесообразным в первую очередь?

А Иммунограмма

В Общий анализ крови +

С Обзорная рентгенография грудной полости

Д Пункция увеличенного лимфоузлы

Е Белки крови на белковые фракции

Задача 1. Одной из практических проблем современных высокоточных методов иммунологических исследований является проблема контаминации исследуемого материала Что означает этот термин и для какого метода серологического исследования он самый актуальный?

Ответ Контаминация в широком плане - это загрязнение биологического материала, в том числе и биологического, который берется для исследования. Особенно это актуально для ПЦР.

Задача 2.

Пациент Г., 36 лет, работает в службе внешней охраны. Клинически здоров, но в последнее время чаще стал отмечать общую слабость после дежурства. Представлены две иммунограммы: первый в дежурства; Второй после 12-часового пребывания на службе.

	Л	Б	Е	М	П	С	Л	Т	В	О	Тх	Тс	Фа	Фз	ИН
1	3,6	0	5	7	1	56	31	62	8	30	51	11	21	72	4,0
2	4,5	0	6	7	1	51	34	65	16	19	38	27	31	58	2,5

Л Б Е М П С Л Т В О Тх Тс Фа Фз ИН

1 3,6 0 5 7 1 56 31 62 8 30 51 11 21 72 4,0

2 4,5 0 6 7 1 51 34 65 16 19 38 27 31 58 2,5

вопрос:

1. Какие изменения отмечены в иммунограмма?

2. В качестве рекомендаций, как минимум, нужно дать пациенту?

Ответ: У молодого человека - признаки перенапряжения в деятельности иммунной системы. Скорее всего ему нужно хорошо отдохнуть. и пройти заглядниклиничи

исследования, повторную иммунограмму после отдыха

Задача №3.

Пациент К., 44 лет .. 20 лет работает зубным техником. В последние 2 месяца отмечает выраженную зуд рук, чувство жара в ладонях. Эти ощущения полностью проходят по выходным дням. Приведены две иммунограммы.

Показатель Л Б Е П С Л М Т В О Тх Тс Фа Фз Тх / Тс

К началу рабочей недели. 4,3 0 3 3 69 22 3 70 9 21 63 21 32 62 3,0

После окончания рабочей недели 4,6 0 9 1 62 25 3 84 10 6 54 16 26 82 3,3

Показник	Л Б Е П С Л М Т В О Тх Тс Фа Фз Тх/Тс
До початку робочого тижня.	4,3 0 3 3 69 22 3 70 9 21 63 21 32 62 3,0
Після закінчення робочого тижня	4,6 0 9 1 62 25 3 84 10 6 54 16 26 82 3,3

вопрос:

1. Какие изменения иммунологических показателей вы заметили?
2. С чем на ваш взгляд связаны выявленные изменения иммунограмм и **которая** последующая тактика ведения больного?

Ответ. У пациента скорее всего - контактный дерматит с типичным синдромом «выходного дня». Аллергический характер заболевания подтверждают и данные иммунограммы: нарастание уровня эозинофилов, хелперно-супрессорного коэффициента. У больного необходимо провести обследование для выяснения патогенеза развития заболевания: преобладает реактивный или цитотоксический механизм (уровень общего IgE и, по возможности, - специфические IgE или контактные пробы с возможными профессиональными антигенами).

Задача № 4.

Больной П., 18 лет попал в наркологическое отделение для лечения наркомании. В течение 1 года и 8 месяцев делает инъекции наркотиков. При осмотре врач обнаружил дефицит веса (рост 174 см, вес 51 кг), увеличение всех групп лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки. Признаки рецидивирующей герпетической инфекции. Имеет хроническую диарею. На протяжении последних 6 месяцев трижды болел пневмонией, сейчас беспокоит сильный кашель. Данные клинической иммунограммы: Ig G 24 г / л; Ig A 10 г / л; Эр 3,8x10¹² / л, Л3,3x10⁹ / л Б1%; Е 3%; П / я 4%; С / к 51%; Мон 8%; Лим 33%; Тл (CD52) 40%; Тх (CD4) 9%; Тс (CD8) 14%;

Вопрос: Какое заболевание имеет больной? Тактика врача.

Ответ: 1. Уже в имеющихся анализах вычислить абсолютный уровень лимфоцитов клеток. Продолжить обследование больного СПИДом.

Рекомендованная литература:

Основная:

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, алергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей: 4 изд., доп. – Киев: ООО «Полиграфплюс», 2010. - 552 с.
2. Бобырев В.М., Ляховський В.И. Клиническая иммунология и алергология. Учебное пособие. - Полтава, 2011. - 128 с.
3. Казмирчук В.Є., Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и алергология. - Винница: Новая Книга, 2010. - 528 с.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. и соавт. Руководство по клинической иммунологии для практикующих врачей, 2009. - 283с.

Дополнительная:

1. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической сомаологии – М.: Медицинская литература, 2003. - 416 с.
2. Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцках Пародонтология / Пер. с нем О. Лукинская. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
3. Грудянов А.И., Чупахин П.В. Методика направленной регенерации тканей. – М.: МИА, 2007. – 64 с.
4. Ламонт Ричард Дж., Лантц Мэрилин С. Микробиология и иммунология для стоматологов пер. с англ. Леонтьева В.К. - М.: 2010 – 502 с.
5. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М: Гэотар-Медиа, 2008. - 416 с.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. - К.: ТОВ. «Доктор-Медиа», 2007. - 325 с

<http://www.esmo.org>.

<http://www.fda.gov>.

<http://www.medicaldaily.com/immune-system>

<http://www.who.int/mediacentre>

<http://www.medicalnewstoday.com>

<http://www.sciencedaily.com>

Методические рекомендации составлены

ас. Ляховской Н.В.