جامعة حماه
كلية الطب البيطري
قسم التشريح المرضي

مادة علم الأمراض العام
السنة الثالثة
الفصل الدراسي الأول ٢٠٢١-٢٠٢٢

علم الأمراض المناعي
IMMUNOPATHOLOGY

الدكتور واصف سلمان الوسوف

المحاضرة العاشرة

الجهاز المناعي:Immune system

يقوم الجهاز المناعي بحماية الجسم من العوامل المرضية المختلفة (فيروسية وجرثومية وطفيلية وفطرية). ويتكون نسيجياً من أعداد متنوعة كبيرة من كريات الدم البيضاء تنتشر في جميع أنسجة الجسم ويمكن أن تشكل عقيدات لمفاوية صغيرة أو توجد ضمن أعضاء لمفاوية متخصصة ولهذه الخلايا المقدرة على تمييز خلايا الجسم عن المواد الغريبة.

خلايا الجهاز المناعي:

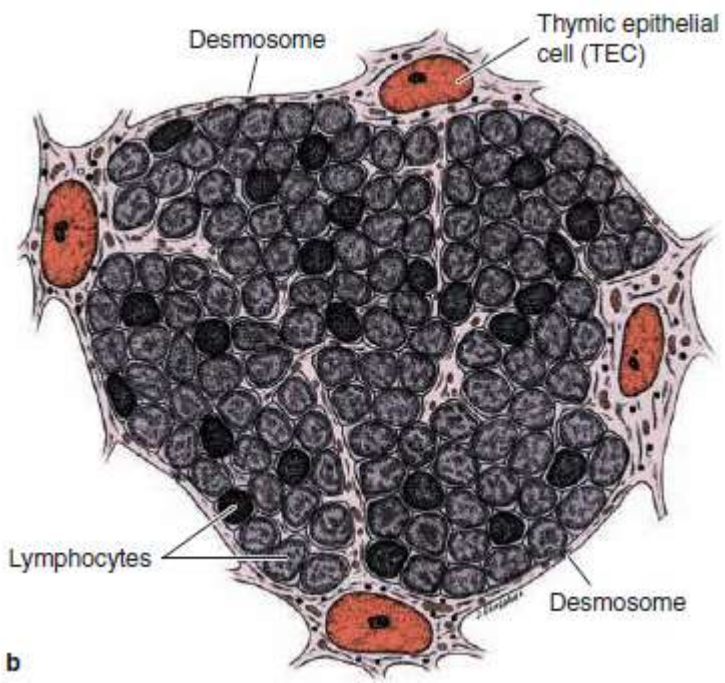
- اللمفاويات والمصوريات
- العدلات
- الحمضات
- القعدات
- الخلايا البدينة
- منظومة الوحيدات البلعمية

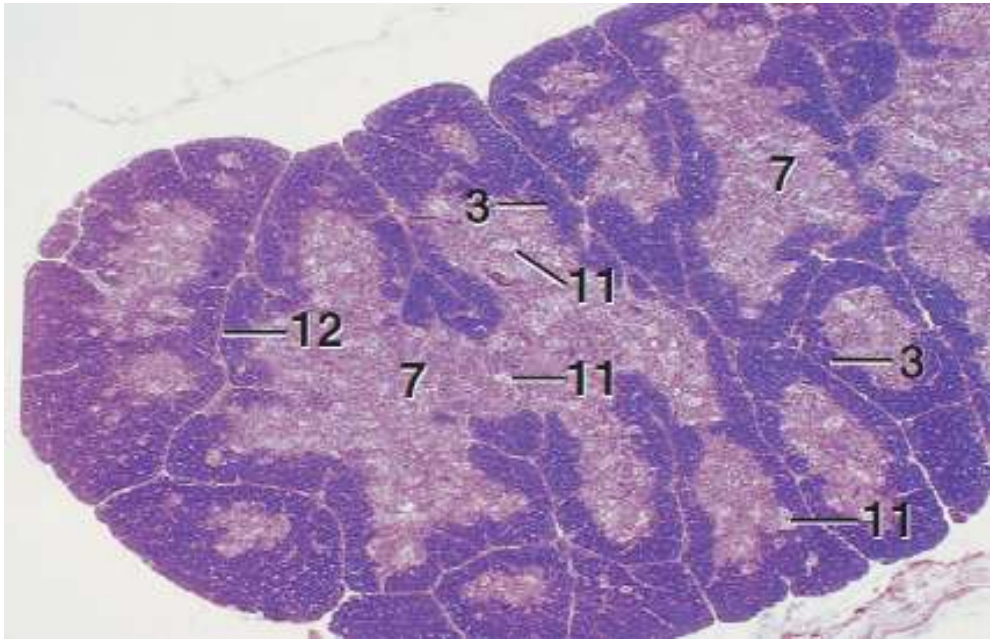
الأعضاء اللمفاوية

١ـ الأعضاء اللمفاوية الاولية أو المركزية: وهي نقي العظم والتوتة اضافة لصرة فابريشيوس في الطيور.

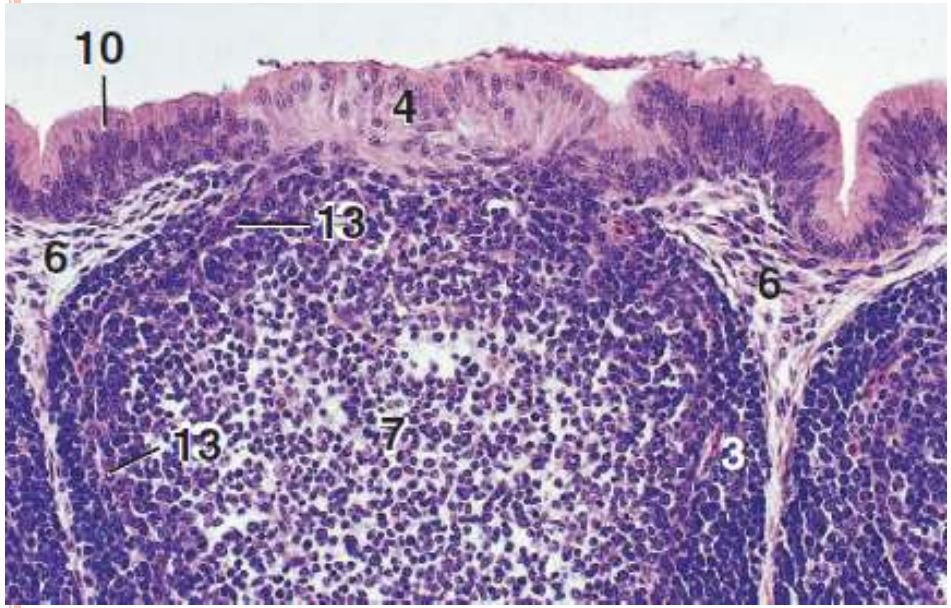
٢ـ الأعضاء اللمفاوية الثانوية أو المحيطية: وهي الطحال والعقد اللمفاوية والعقيدات اللمفاوية المفردة واللوزات ولطخ باير في الأمعاء.

التركيب النسيجي للتوتة:





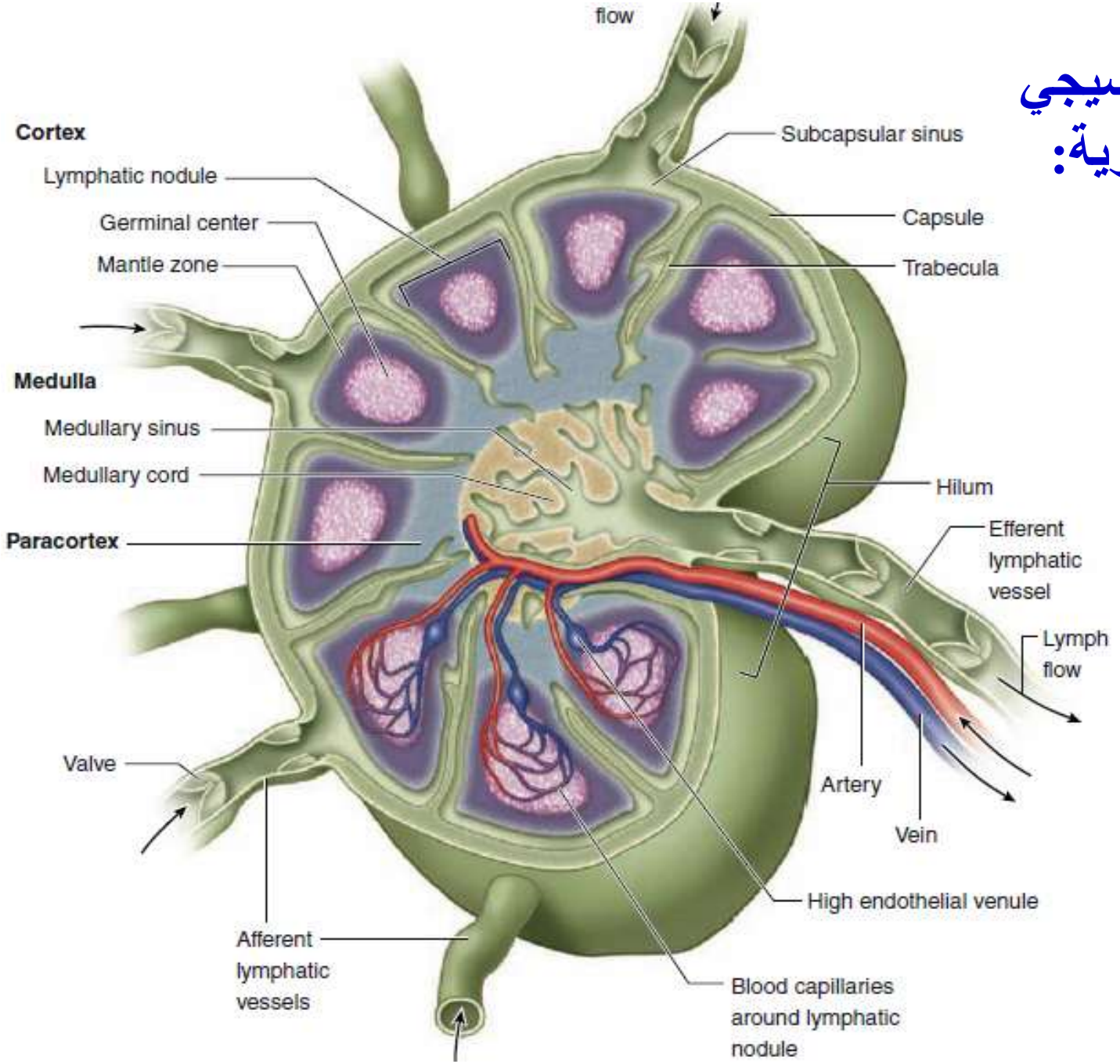
التركيب النسيجي لجراب فابريشيوس:



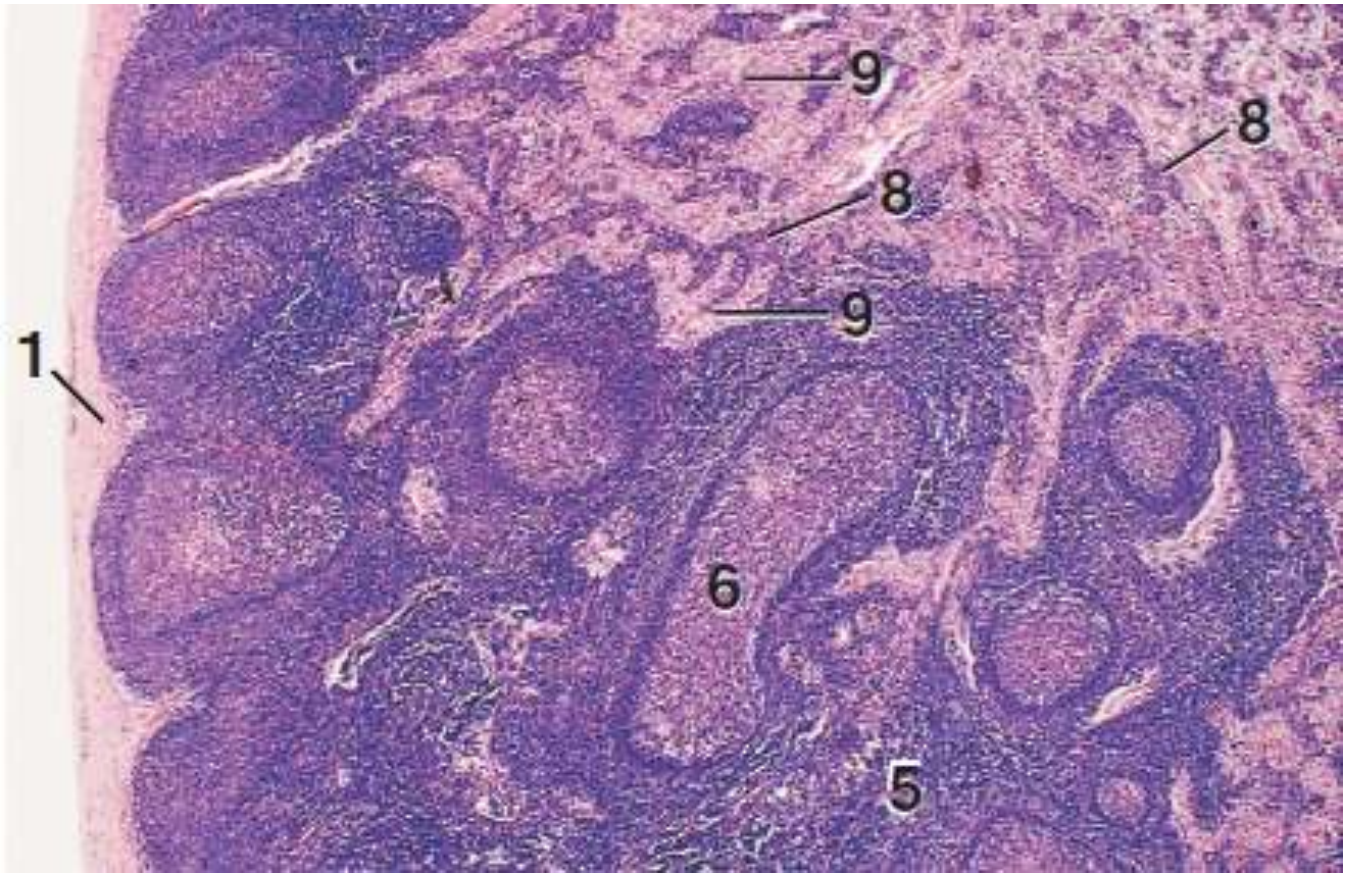


1. Bursa of Fabricius, lumen
2. Capillary layer
3. Cortex
4. Epithelial tuft
5. Follicle
6. Lamina propria
7. Medulla
8. Muscularis
9. Myoid cell
10. Pseudostratified epithelium
11. Reticular structure
12. Septum
13. Undifferentiated epithelial cell
14. Vesicle

التركيب النسيجي للعقد اللمفاوية:



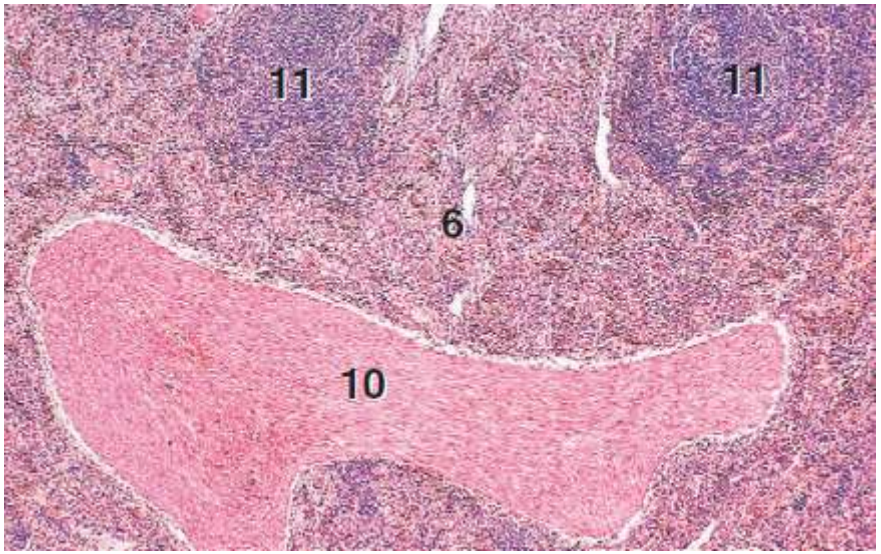
التركيب النسيجي للعقد اللمفاوية:

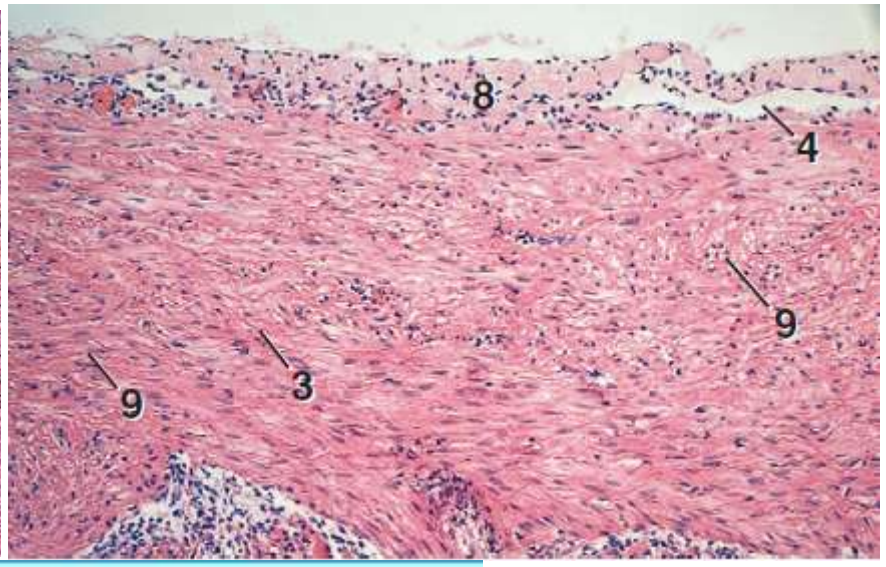


عقدة لمفاوية عند الابقار

التركيب النسيجي للطحال:

طحال أغنام





1. Capsule
2. Cortex
3. Elastic fiber
4. Lymphatic vessel
5. Medulla
6. Red pulp
7. Septum
8. Serosa
9. Smooth muscle
10. Trabecula
11. White pulp

بعض المصطلحات

المناعة الطبيعية . Natural immunity

المناعة المكتسبة Acquired immunity .

الإستجابة المناعية Immune response .

المناعة الخلطية Humoral immuity.

المستضدات Antigens.

الأضداد Antibodies.

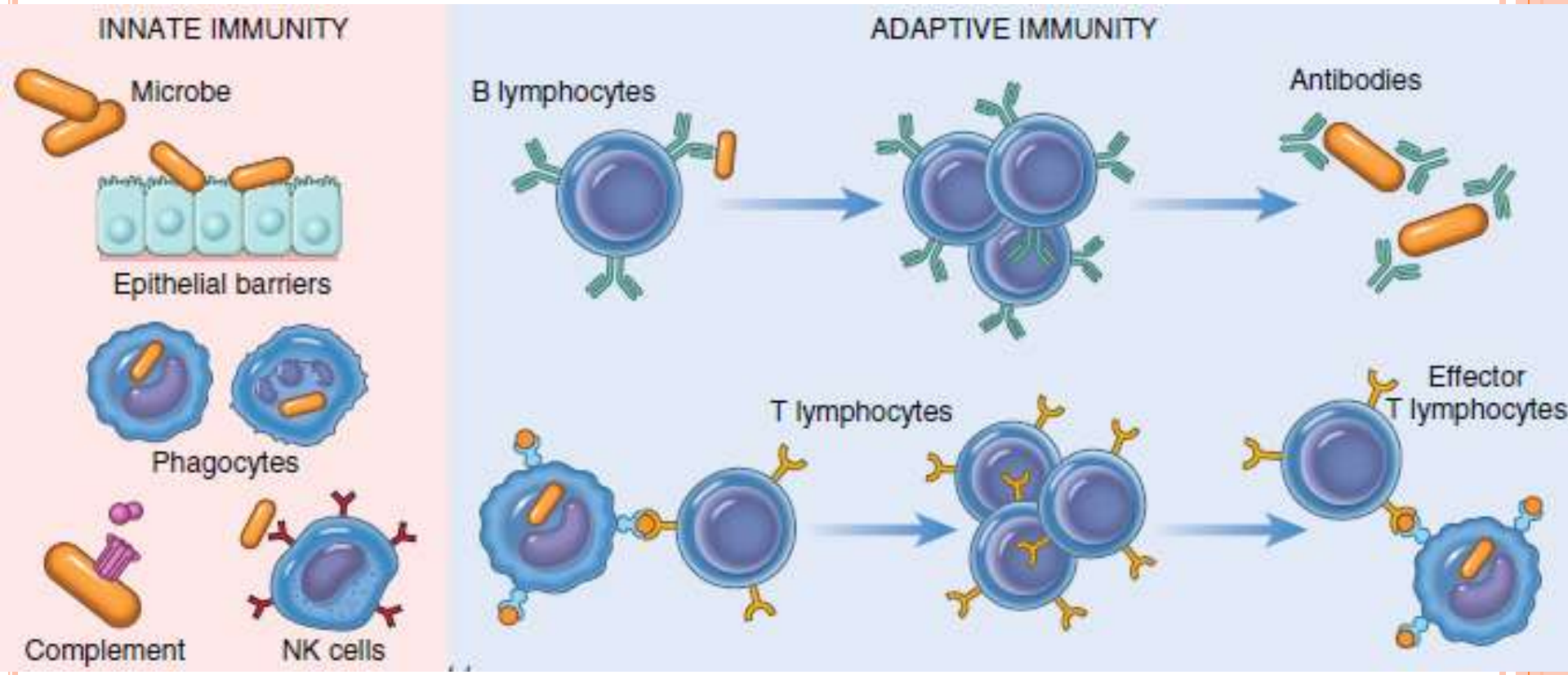
المناعة الخلوية Cellular immunity.

الخلايا القليلة Null cells.

أولاً: المناعة الطبيعية (الفطرية):

أكثر أشكال المناعة اكتمالا وأقلها فهماً هي اختلاف الأنواع في قابليتها للإصابة بالأمراض المختلفة، مثلا يعد مرض ديستمبر الكلاب شديد الضراوة للكلاب بينما تقاوم الخيول والقطط الخمج بهذه الحمات وهذه مناعة كاملة. أما المناعة الجزئية أو النسبية فتشاهد في حالة العَصوِيَّةُ الجَمْرِيّة Bacillus anthracis حيث أنها تسبب مرضا شديداً مميتاً في الأبقار وحالة خفيفة أو معتدلة في الكلاب والخيول وتبقى الدواجن مقاومة لمرض الجمرة الخبيثة. كما يوجد تفاوت ضمن الأنواع في قابليتها للخمج فالعديد من القطط يتعرض لحمات ابيضاض الدم لكن القليل منها يعاني من ورم لمفي خبيث. معظم هذه الفروقات المناعية ذات أصل وراثي.

المناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة



ترتبط المناعة الطبيعية بمجموعة من العوامل:

- البيئة والتغذية والعمر والجنس والتوازن الهرموني.
- الجلد (الذي يعمل كحاجز ميكانيكي) والأغشية المخاطية والمخاط المفرز مع أهداب الخلايا الظهارية (التي تعمل على التخلص من المواد الملتصقة عليها)
- واللعاب وحموضة المعدة والإنظيمات المعوية ومفرزات الدمع والمفرزات الأنفية والمعدية والمعوية التي تحوي على إنظيم الليزُوزِيم Lysozyme ذات المقدرة على قتل أنواع عديدة من الجراثيم.
- البلاعم والعدلات: تستطيع البلاعم Macrophages والعدلات Neutrophils ابتلاع وهضم العديد من الكائنات الدقيقة في الأثوياء غير المحصنة. تكمن مقدرة هذه الخلايا على قتل الكائنات الدقيقة في إنتاج الماء الأوكسجيني Hydrogen peroxide وفوق الأكاسيد Superoxide

- لقد عرف من زمن طويل أن الحيوان أو النسيج المخموج بحمات معينة تصبح مقاومة لحمات أخرى وهذا ما يسمى التداخل الحموي.
- بالانترفيرون Interferon. تؤدي معظم الحمات عند خمج الخلية إلى تحريض إنتاج وتحرير بروتين يمنع تفاعل نفس الحمات أو غيرها مع خلايا جديدة ويدعى بالانترفيرون Interferon. الانترفرون بحد ذاته ليس عاملا مضادا للحمات لكنه يحرض الخلية لانتاج بروتينات أخرى تحبط التكاثر الحموي.

يقع الانترفرون بين المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة، فهو فطري في أنه غير نوعي وبدون ذاكرة ويشبه المناعة المكتسبة في أن إنتاجه يعتمد على الخمج بالكائنات الغازية. على الرغم من أن الانترفيرون يتشكل في بعض الإصابات الجرثومية والفطرية والحيوانات الأوالي إلا أنه ذات أهمية خاصة في الإصابات الحموية في الحيوانات غير الممنعة بالمقارنة مع الأضداد.

الانترفيرون غير نوعي للحمات المحرضة على تشكله لكنه نوعي للثوي أو النوع.

يعمل الانترفيرون :

١) على منع تشكل حمات كاملة أو مخمجة، أو أنه يتدخل في الإنظيمات الوظيفية والبروتينات الغطائية اللازمة للتكاثر.

٢) أو تمنع تشكل الحمات بمنع تكاثرها ، ويعتقد أن الانترفرون يتدخل في تخليق الحمض النووي الحموي.

٣) ويؤثر الانترفرون على التصاق الحمات

٤) أو على دخولها إلى الخلية

٥) أو تحريره من الخلية.

ثانياً: المناعة المكتسبة:

تعتمد بشكل أساسي على استجابة وتفاعلات الخلايا اللمفاوية مع العوامل المرضية.

تختلف ملامح المناعة المكتسبة عن الفطرية أو الدفاعات الطبيعية في ثلاثة مواقع:

- **تحتاج المناعة المكتسبة تحريض مسبق لتصبح نشيطة.**
- **المناعة المكتسبة نوعية للمسبب.**
- **المناعة المكتسبة ذات ذاكرة.**

يؤدي تعرض الجسم لمستضد إلى حدوث استجابة مناعية وتقسم إلى نوعين:

١ـ المناعة الخلطية

٢ـ المناعة الخلوية (المتواسطة بالخلايا)

أنواع الخلايا اللمفاوية:

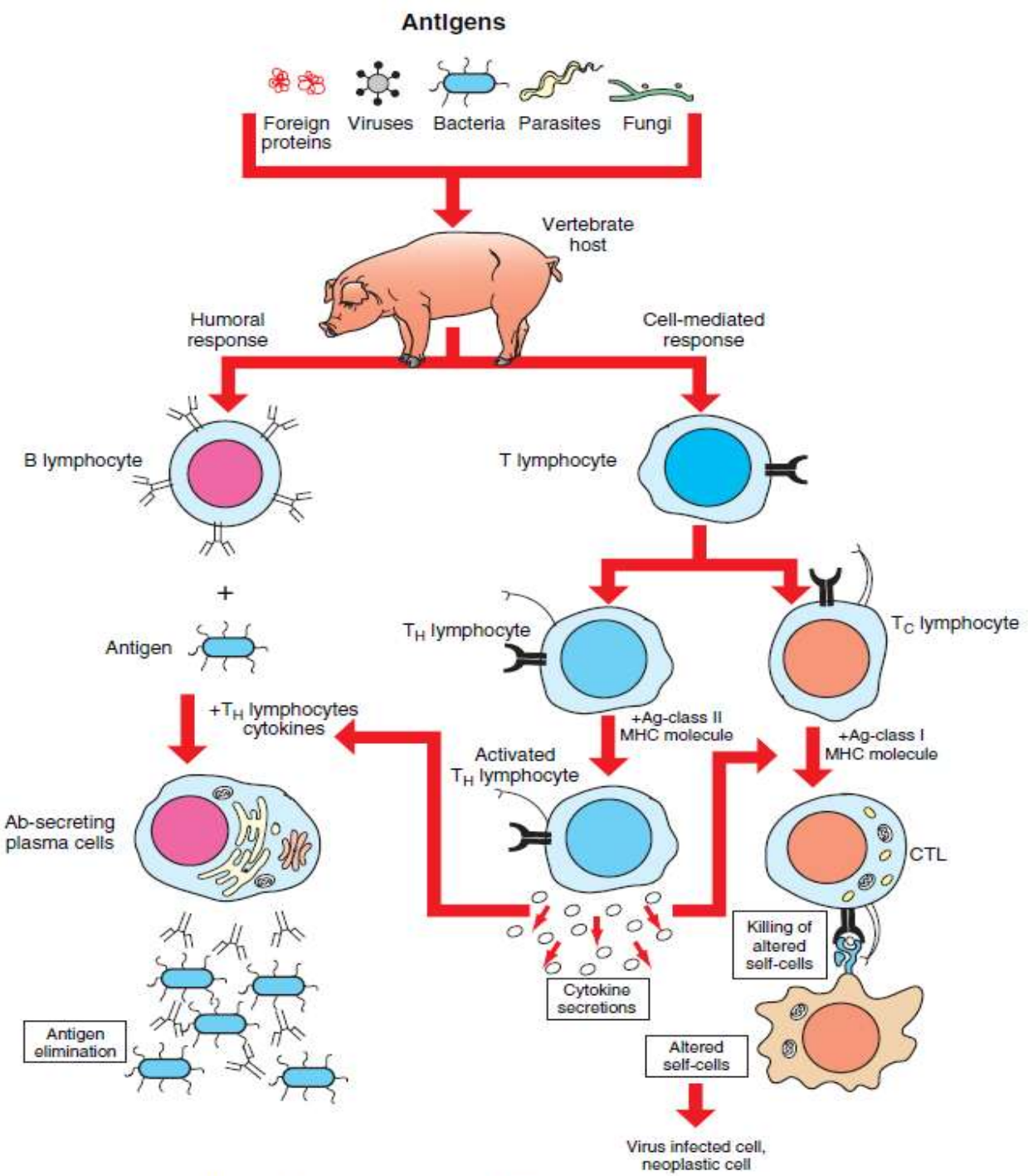
١ـ اللمفاويات البائية: عند التعرض لمستضد يتحول جزء من الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية ويعمل جزء من الخلايا البائية كخلايا ذاكرة.

٢ـ اللمفاويات التائية: يمكن تمييز ثلاثة أنماط منها:

- المساعدة T helper cells (CD4+)يتواجد على سطحها الواسمة CD4
- السامة للخلايا cytotoxic lymphocytes(CD8+) يوجد على سطحها الواسمة CD8
- المنظمة لديها الواسمات CD4وCD25

٣ـ هنالك صف من المفاويات لا تحوي واسمات سطحية بائية ولا تائية وتدعى بالخلايا القليلة Null cells.وهذه المجموعة الخلوية تضم غالبية الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells . تقتل الخلايا القاتلة الطبيعية بشكل غير نوعي الخلايا الورمية والخلايا المخموجة بالحمات وتلعب دوراً في تنظيم الاستجابة المناعية ولكن تحتاج إلى أضداد يتحد مع الخلية الهدف.

لا يمكن التمييز بين الخلايا البائية والخلايا التائية من خلال الصفات الشكلية سواء من خلال المجهر الضوئي أو الالكتروني، ويمكن ذلك من خلال الكيمياء المناعية النسيجية من خلال وجود ما يعرف بالواسمات البروتينية على أسطح الخلايا اللمفاوية.



Overview of humoral and cell-mediated arms of adaptive immunity

الاستجابة المناعية:

تعالج البلاعم المستضد قبل أن تميزه الخلايا البائية حيث أن البلاعم تقوض Catabolized معظم المستضد ويقدم بعضه غير المقوض أو المتغير إلى الخلايا البائية التي تحمل جزيئات مستقبلة على غشائها الخلوي. تتحول الخلايا اللمفاوية بعد تفاعلها مع المستضد إلى خلية كبيرة تدعى أورمة اللمفاوية Lymphoblastوالتي تتكاثر وتتمايز إلى خلية مصورية منتجة للأضداد وإلى خلايا لمفاوية ذاكرة تعيش طويل.

يوجد عادة مشاركة من الخلايا التائية في إنتاج الأضداد على الرغم أن الخلايا البائية في معظم الحالات تستطيع أن تنتج الأضداد في غيابها. تدعى الخلايا التائية المشاركة في إنتاج الأضداد بالخلايا التائية المساعدة Helper T cells، والتي تتفاعل مع الخلايا البائية قبل إفرازها للأضداد. تسمى الخلايا المعاكسة للخلايا التائية المساعدة بالخلايا التائية الكابتة Suppressor T cells التي تكبت كلا من رد الفعل المناعي الخلوي والخلطي.

المناعة الخلطية

تعتمد مقاومة العضوية للمستضدات على الأضداد.

عند نفاذ أي مستضد غريب من خلال الظهارية والحواجز الالتهابية يصل إلى العقد اللمفاوية المحلية ويدور في الدورة الدموية. عند دخوله العقدة اللمفاوية لأول مرة يبتلع بشكل غير نوعي بالبلاعم في اللب والجيوب والقنوات اللمفاوية .

تستطيع البلاعم إزالة المستضد بسرعة بواسطة الجسيمات الحالة والاحتفاظ بكمية قليلة من المستضد في الهيولي قريباً من الغشاء الخلوي وتخليق رنا RNA مناعي ذات مقدرة على نقل معلومات المستضد إلى اللمفاويات.

المستضدات:

هي مواد غريبة عن الثوي (باستثناء بعضها) وأفضلها البروتينات ذات الوزن الجزيئي العالي التي تحث على إنتاج كمية أكبر من الأضداد. يأتي في الدرجة الثانية عديد الببتيد وعديد السكريد والأحماض النووية، لكن الكيماويات البسيطة لا تصلح لأن تكون مستضدات إلا إذا ارتبطت مع بروتينات وعندها تدعى النَاشِبَة Hapten.

تحوي معظم المستضدات الطبيعية عدة مواقع مستضدية Determinants (أو محددات) وكل منها قادر على تشكيل أضداد نوعية له. لذلك فالمستضد الواحد يحرض تشكيل عدة أضداد (وليس ضد واحد) وكل واحد منها ذات ميول نوعي لذلك المستضد.

يمكن زيادة استجابة الأضداد عند عرض المستضد مع مواد تحرره ببطء في الجسم، وتعرف هذه المواد بالمساعدات Adjuvants مثل الزيوت والشموع والشب Alum وهيدروكسيد الألمنيوم.

الأضداد Antibodies:

الأضداد أو ما يعرف بالغلوبيولين المناعي وهي مواد بروتينية سكرية تتواجد في سوائل الجسم (بشكل رئيسي في الدم)، وتتشكل بعد التعرض لمواد غريبة سميت جميعها مجازاً بالمستضدات Antigens مثل المواد غير الحية الكيميائية والكائنات الحية الممرضة وغير الممرضة ومنتجاتها السمية.

تتفاعل الأضداد نوعياً مع المستضدات التي حرض على إنتاجها.

لقد عرف خمسة أصناف من الغلوبلين المناعي وهي الغلوبلين ج ، أ ، د ، هـ ، م (Ig G, A, D, E, M).

الغلوبيولين م (IgM)

يشكل ١٠% من مجمل الأضداد في المصل وهو أول أضداد يتشكل مباشرة بعد التعرض للمستضدات.

يتواجد معظم الغلوبيولين م في الدورة الدموية بسبب كبر حجمه ويمكن أن يكون ذات أهمية محدودة في توفير الحماية داخل سوائل الأنسجة أو افرازات الجسم.

للغلوبيولين المناعي م وظيفة تشبه الغلوبيولين المناعي ج وهو ذات مقدرة عالية على تنشيط المتممة والطهاية ومعادلة الحمات.

الغلوبيولين ج (IgG) :

يشكل النسبة الكبرى من غلوبيولين المصل (٧٠-٧٥% من إجمالي الغلوبلين في الإنسان)، وهو الأضداد الرئيسي المقاوم للكائنات الدقيقة ويشاهد في العديد من تفاعلات فرط التحسس العاجل.

يَنفذ الغلوبيولين ج بسهولة من الأوعية الدموية مما يعطيه حرية الحركة بين الدم وأنسجة الجسم المختلفة.

كما أنه يستطيع أن يطهى ويرص ويرسب المستضدات ويثبت المتممة إذا تواجد بكمية كافية ويكون الأضداد الرئيسي في الاستجابة المناعية الثانية.

الغلوبيولين المناعي أ (IgA):

يشكل حوالي ١٥-٢٠% من إجمالي الغلوبيولين في مصل الدم عند الإنسان.

يتواجد الغلوبيولين المناعي في الإفرازات الخارجية مثل الدمع واللعاب والمفرزات الأنفية الرغامية القصبية واللبأ والحليب والمفرزات التناسلية البولية والتنفسية والهضمية والصفراء.

يصنع الغلوبيولين المناعي محليا بواسطة الخلايا المصورية Plasma cells المتواجدة في مخاطية الجهاز الهضمي والتنفسي.

يشكل الغلوبيولين خط الدفاع الأول في هذه الأنسجة ضد الكائنات الدقيقة ولكن ينشط المتممة ولا يعمل كطاهي ولكن له القدرة على رص المستضدات ومعادلة الحمات، لذا يبدو أن عمله الرئيسي منع التصاق المستضدات بأسطح الجسم.

الغلوبيولين هاء (IgE):

يمتاز بمقدرة خاصة على تثبيت نفسه إلى السطوح الخلوية وإحداث تغيرات مرضية ولا يعرف له وظيفة حماية أو دفاعية.

يؤدي تشكل الأضداد هـ لتفاعلات فرط تحسس مثل التأق Anaphylaxis والرَبْو Asthma أو تفاعلات جلدية موضعية، ويصاحب الاستجابة المناعية للكثير من الإصابات الديدانية.

تتفاعل الأضداد هـ مع الخلايا البدينة Mast cells والقعدات Basophils في مخاطية الممرات الهضمية والتنفسية، وعند وجود مستضد نوعي تتحرر وسائط كيميائية (هستامين Histamine أو السيروتنين Serotonin). ينتج عن هذا التفاعل رد فعل التهابي يسمح باجتماع الأضداد والكريات البيض الوعائية لمقاومة الكائنات المسبب.

الغلوبيولين المناعي د (IgD):

يشكل الغلوبيولين المناعي د ١% (IgD) من مجموع الغلوبيولين المصوري العام ويوجد بكميات كبيرة على سطح العديد من الخلايا البائية في الدم.

إن وظيفة الغلوبيولين د غير معروفة بشكل كامل:

ولكن يشير تواجده على سطح الخلايا البائية أنه يعمل كمستقبل للمستضدات

وله دور في تحريض اللمفاويات على التمايز عند تعرضها لمستضد ما.

المناعة الخلوية:

من الواضح أن الخلايا اللمفاوية التائية T cells هي الخلايا المناعية الفعالة في هذا الجهاز، والمناعة الخلوية هي نوع من المناعة المكتسبة والتي تتطلب محرض أو مستضد نوعي جداً وينتج عن تحريضها خلايا تذكر تائية أو خلايا تائية مستفعِلة Effector cells.

لا تنتج الخلايا المستفعلة أضداداً كما هو في الخلايا البائية بل تحرر عددا من العوامل النشطة تسمى لمِفْوُكِينات Lymphokines أو أنها تهاجم خلايا غريبة عن الثوي وتحطمها كما في رفض الطُعْمُ Graft rejection أو الخلايا الورمية.

وبعض الخلايا التائية تحرض الخلايا التائية الأخرى أو الخلايا البائية على الاستجابة المناعية وتسمى الخلايا التائية المساعدة T – helper cells،

أما الخلايا التائية الكابتة T – supressor cells فتعمل على كبت الاستجابة المناعية لكلا من الخلايا التائية والبائية.

تحرض معظم الأمراض الورمية الحبيبية المناعة الخلوية بما فيها بعض الجراثيم البسيطة مثل اللِسْتَرِيَّة والبُرُوسِيلَة والجراثيم المعندة مثل المتفطرة والطفيليات مثل الحيوانات الأوالي والتوالي، وتتوسط المناعة الخلوية المناعة الآجلة، وهي أيضاً ذات أهمية في الأخماج الحموية.

للمناعة الخلوية فترة كامنة تمتد من عدة أيام إلى أسبوعين ليصل رد الفعل المناعي ذروته،

لا تستطيع عادة الخلايا البائية أو التائية التعرف على المستضدات الحرة وتحتاج إلى خلايا محضرة المستضد Antigen – presenting cell وهي نوع من سلسلة وحيدات النواة /البلاعم ومنها الخلايا التغصنية Dendritic cell في العقد اللمفية والأنسجة الأخرى.

يعالج المستضد أولاً بهذه البلاعم ثم يُحْضَر ويعرض على الخلايا التائية وبطريقة مشابهة للمناعة الخلطية. وتقوم الخلايا التائية المحرضة بدورها باستدعاء المزيد من البلاعم التي تتراكم في موقع التفاعل.

يتصف رد الفعل الآجل بتكاثر اللمفاويات الكبيرة في مناطق جنيب القشرة للعقد اللمفاوية. تدخل بعض هذه الخلايا التائية المحرضة الدورة الدموية وقد تصبح على تماس مع المستضد المحرض في التعرض الأول أو الثاني.

.

عندما تتعرف الخلايا التائية على المستضد (المستضدات) تحرر اللمِفْوُكِينات.

واللمفوكينات عبارة عن بروتينات تحررها أيضاً الخلايا البائية ولها عدة وظائف حيوية منها:

- عامل منع هجرة البلاعم MIF من مكان وجود المستضد
- وعاملSpicific macrophage arming factor (SMAF) يزيد من مقدرة البلاعم على قتل المسببات بشكل غير نوعي وخاصة التي تنمو ضمن الخلايا،
- ومنها التي تزيد حجم البلاعم ونشاطها الحيوي،
- ومنها التي تجذب وحيدات النواة (البلاعم) من الدم.

- قد تؤدي الخلايا التائية السمية للخلايا Cytotoxic T cells إلى تحطيم وتحلل المستضد مباشرة كما في حالة الإصابة الحموية أو الأورام. يحصل التحلل الخلوي في خلال ثوان من التماس المباشر بين الخلية التائية والخلية الهدف وتحرير عامل سمي خلوي أو ذيفانات لمفاوية Lymphotoxins تدخل أغشية الخلية الهدف وتحللها في آن واحد وتنفك الخلية التائية وتبحث عن خلية هدف أخرى.

- في بعض هذه التفاعلات (أكثر ملاحظة في مرض السل) تتمايز البلاعم إلى خلايا ظِهَارَانية كثيرة الأضلاع وذات هيولي حامضية الصبغة وتشبهه الخلايا الظهارية.

- من ملامح رد الفعل المناعي الآجل اتحاد البلاعم مع بعضها لتشكل خلايا عملاقة متعددة الأنوية والتي تكون واضحة في الأمراض الورمية الحبيبية، أما العدلات فقد تتواجد في أعداد قليلة ولكنها ليست عنصراً أساسياً في رد الفعل الآجل وكذلك المتممة

التغيرات الملاحظة في العقد اللمفاوية المحفزة بالمستضدات:

تتمثل أهم التغيرات الملاحظة في العقد اللمفية عند تعرضها لمولدات الضد (المستضدات) بحدوث:

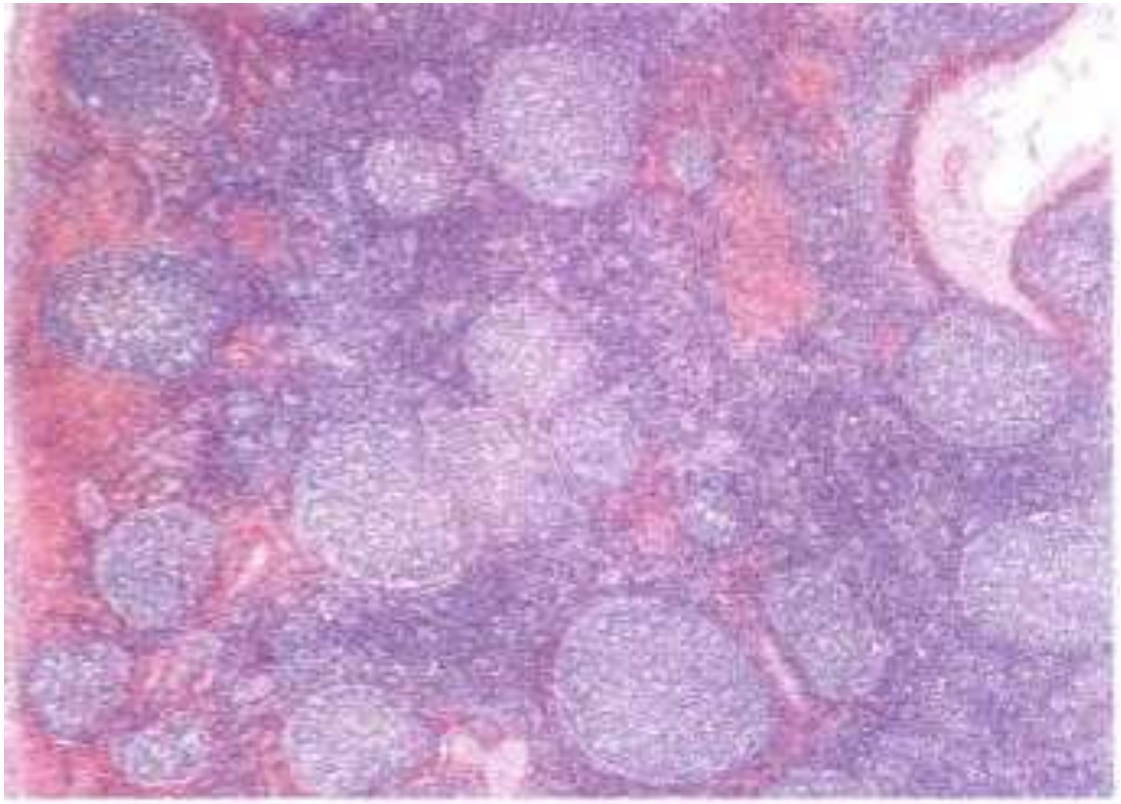
١- التهاب في العقد الناحية لمنطقة العدوى أو مكان الحقن،

٢- ويترافق الالتهاب مع تضخم واحتقان وتوذم مصلي في نسيج العقدة

٣- وتوسع الجيوب في العقد اللمفية وزيادة العدلات والحمضات والخلايا البالعة الكبيرة والخلايا اللمفية

٤- وتكاثر الخلايا الشبكية في معظم نسيج العقدة اللمفية.

٥- ويلاحظ في منطقة القشرة مراكز إنتاشية ضخمة متعددة في الجريبات اللمفية، وتصادف أحيانا بؤر تحول نسيجي (حؤول نسيجي) حيث يلاحظ زيادة حادة في عدد الخلايا المصورية التي تتراكم في لب العقدة اللمفية، وبعد ذلك في منطقة القشرة قرب العقيدات اللمفية.



يلاحظ احتقان العقدة اللمفاوية وتضخم المراكز الانتاشية في العقيدات اللمفاوية

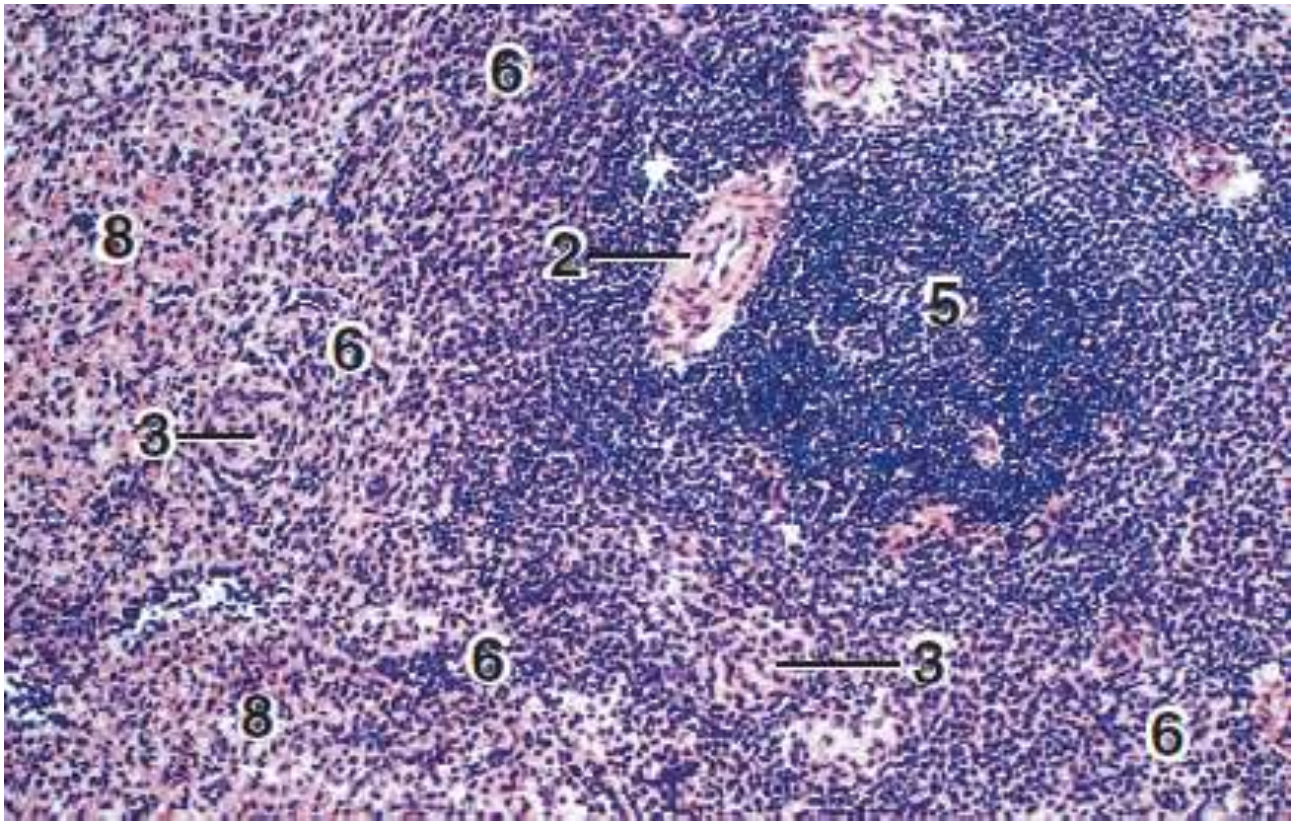
التغيرات الملاحظة في الطحال المحفز بالمستضدات:

تشابه التغيرات في العقد اللمفية، ولكن تبدو التغيرات أكثر وضوحا في العقيدات اللمفية الطحالية تحت محفظة الطحال وفي المناطق الطرفية باتجاه امتداد النسيج الضام للمحفظة باتجاه لب الطحال:

١ـ تلاحظ في المنطقة الفاصلة بين اللب الأحمر والأبيض المسماة بالمنطقة المحيطية marginalis *الخلايا البالعة الطحالية* التي تظهر مماسة للهياكل المجسمة لمولدات الضد، وتتكون في هذه المنطقة كمية من الخلايا المصورية.

٢ـ كما تلاحظ زيادة في حجم العقيدات اللمفية الطحالية مع ظهور أشكال انقسامية عديدة

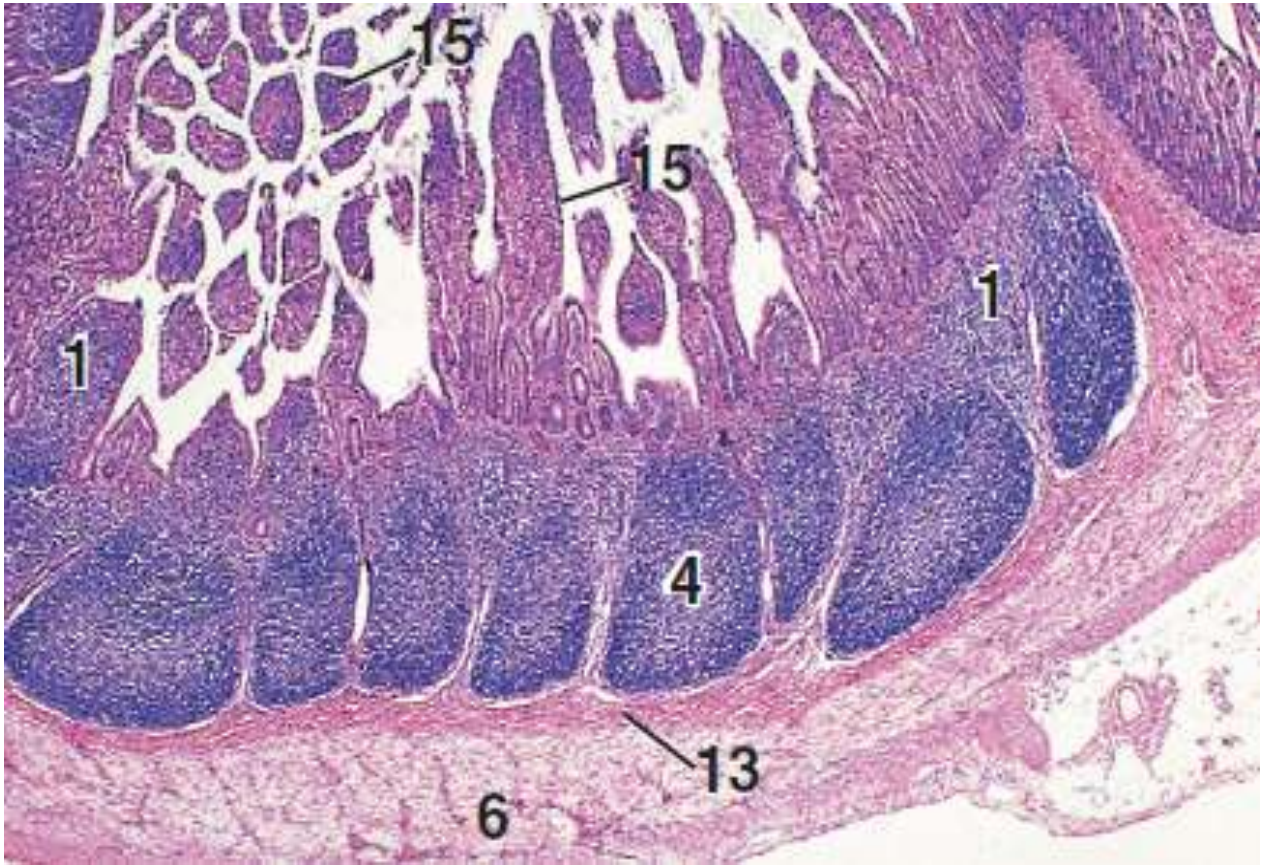
٣ـ تضخم المراكز الإنتاشية و وجود أعداد كبيرة من الخلايا أرومة اللمفية lymphoplast.



1. Capsule
2. Central artery
3. Ellipsoid
4. Endothelial cell
5. Lymphatic nodule
6. Marginal zone
7. Mesothelium
8. Red pulp
9. Trabecula
10. Venous sinus
11. White pulp

التغيرات الملاحظة في عقيدات باير المحفزة بالمستضدات:

تبدو تغيرات مناعية شكلية على شكل تضخم في حجم النسيج اللمفاوي واحتقان وفرط تنسج للخلايا اللمفية والبالعة والمصورية وتشكيل عقيدات ثانوية ضخمة.



التيموس (التوتة) المحفزة بمولدات الضد (المستضدات)

تتشكل التيموس طبيعيا من الخلايا اللمفية التائية، وتُقسم بنسيج ضام إلى فصوص، ويتكون كل فص من منطقة قشرية غنية بالخلايا التائية ومنطقة لبية مكونة من نسيج شبكي رخو يحوي خلايا شبكية وبعض الخلايا اللمفية التائية، ويحاط كل فص بمحفظة من نسيج ضام يمتد بشكل حواجز تقسم الفص بشكل غير كامل إلى فصيصات مكونة من منطقة فاتحة اللون هي المنطقة النخاعية بسبب قلة الخلايا اللمفية التائية، ومنطقة معتمة غنية بالخلايا اللمفية التائية هي منطقة القشرة، وفيها تلاحظ انقسامات خلوية بكثرة.

تتعرض التوتة عند تحفيزها بالمستضدات إلى حالة ضمور بسبب نقص الخلايا اللمفية في منطقة القشرة بصورة سريعة، ويزول الحد الفاصل بين القشرة واللب

ويلاحظ تفكك الخلايا اللمفية وبلعمتها من قبل الخلايا البالعة الكبيرة. وقد تحدث هذه التغيرات *بشدة عند التحصين المتكرر مما يؤدي إلى ضمور التيموس.*

علم الأمراض المناعي:

صمم الجهاز المناعي في الثوي لحمايته من أي مادة غريبة بواسطة رد الفعل الخلطي والخلوي للقضاء على المستضد، وخلايا الذاكرة تحرس الكائن الحي ضد أي تعرض لاحق لنفس المستضد وهذا ما يدعى برد الفعل التذكري.

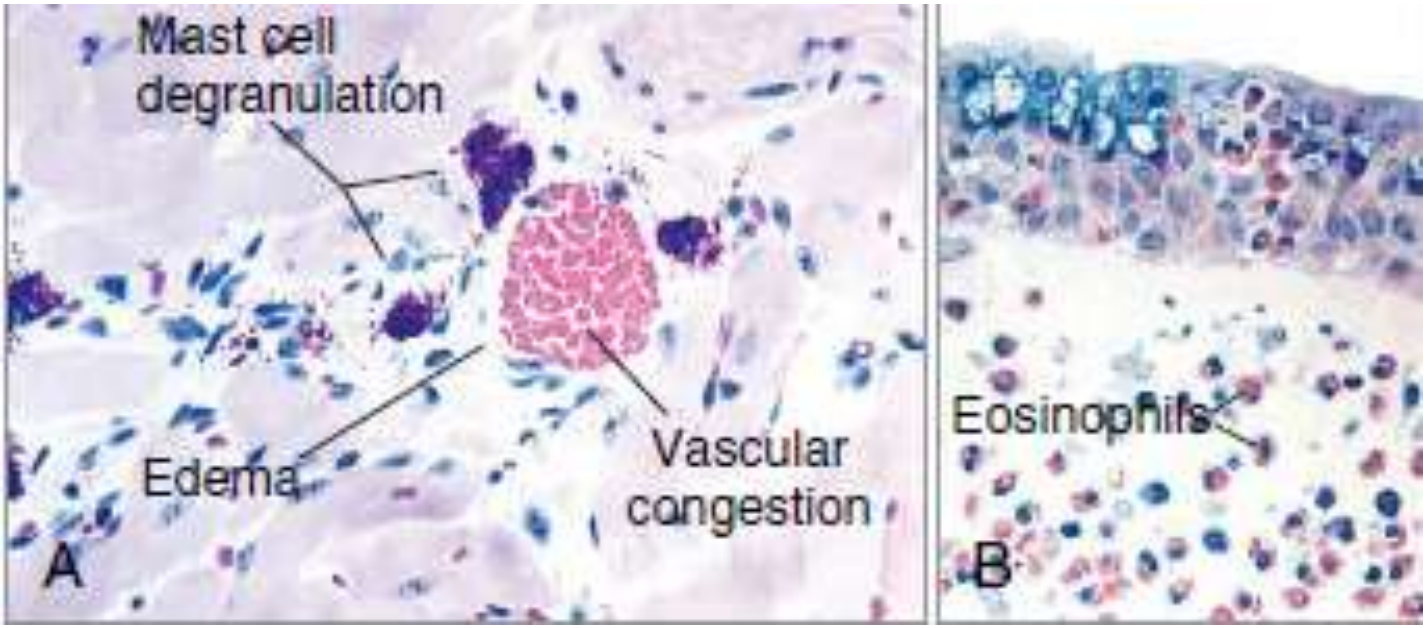
إن وظيفة رد الفعل التذكري هي استدعاء الخلايا المناعية المنتجة عند التعرض الأول للمستضد من أجل حماية أكبر وبشكل أسرع من المرة الأولى.

تحت بعض الظروف يطرأ على الجهاز المناعي خلل وظيفي عند التعرض الثاني للمسبب، فقد يستجيب جهاز الثوي المناعي برد فعل شديد نتيجته أذى الأنسجة وهذا ما يدعى فرط التحسس الذي قد يكون إما برد فعل خلطي أو خلوي، وهو معروف إكلينيكيا بالأَرَجية.

تحدث الأرجيات نتيجة التماس بين المستضد الخارجي والجهاز التنفسي أو الهضمي أو الجلد مما يؤدي إلى تلف الأنسجة. يوجد أربعة مجموعات من التفاعلات التي تقع تحتها آلية تأذي الأنسجة وتدعى بالنمط الأول والثاني والثالث والرابع للتفاعلات الأرجية Type I , II, III, IV أو تفاعلات فرط التحسس.

النمط الأول من فرط التحسس:

يسمى هذا النمط أيضاً بفرط التحسس العاجل Immediate hypersensitivity حيث يتوسط تفاعلات هذا النمط منتجات الخلايا البدينة (الهستامين) Mast cells والقعدات بفترة قصيرة بعد تفاعل المستضد مع الغلوبلين هـ (IgE) مما يؤدي إلى رد فعل التهابي حاد. يصنع الغلوبلين IgEمحلياً في مكان دخول المستضد سواء في الأغشية المخاطية أو العقد اللمفاوية المحلية، ويتطلب تصنيعه تهيئة المستضد وعرضة على الخلايا البائية بواسطة الخلايا العارضة للمستضد Antigen presentig cells وتحريض الخلايا التائية T_H للخلايا البائية على إنتاج الغلوبلين المناعي IgE. يطرح الغلوبلين المنتج بعدها إلى الدورة الدموية ويرتبط مع المستقبلات السطحية على القعدات الدوارة في الدم والخلايا البدينة الثابتة في أنسجة الجسم.



Immediate hypersensitivity فرط التحسس العاجل

(النمط الأول من فرط التحسس)

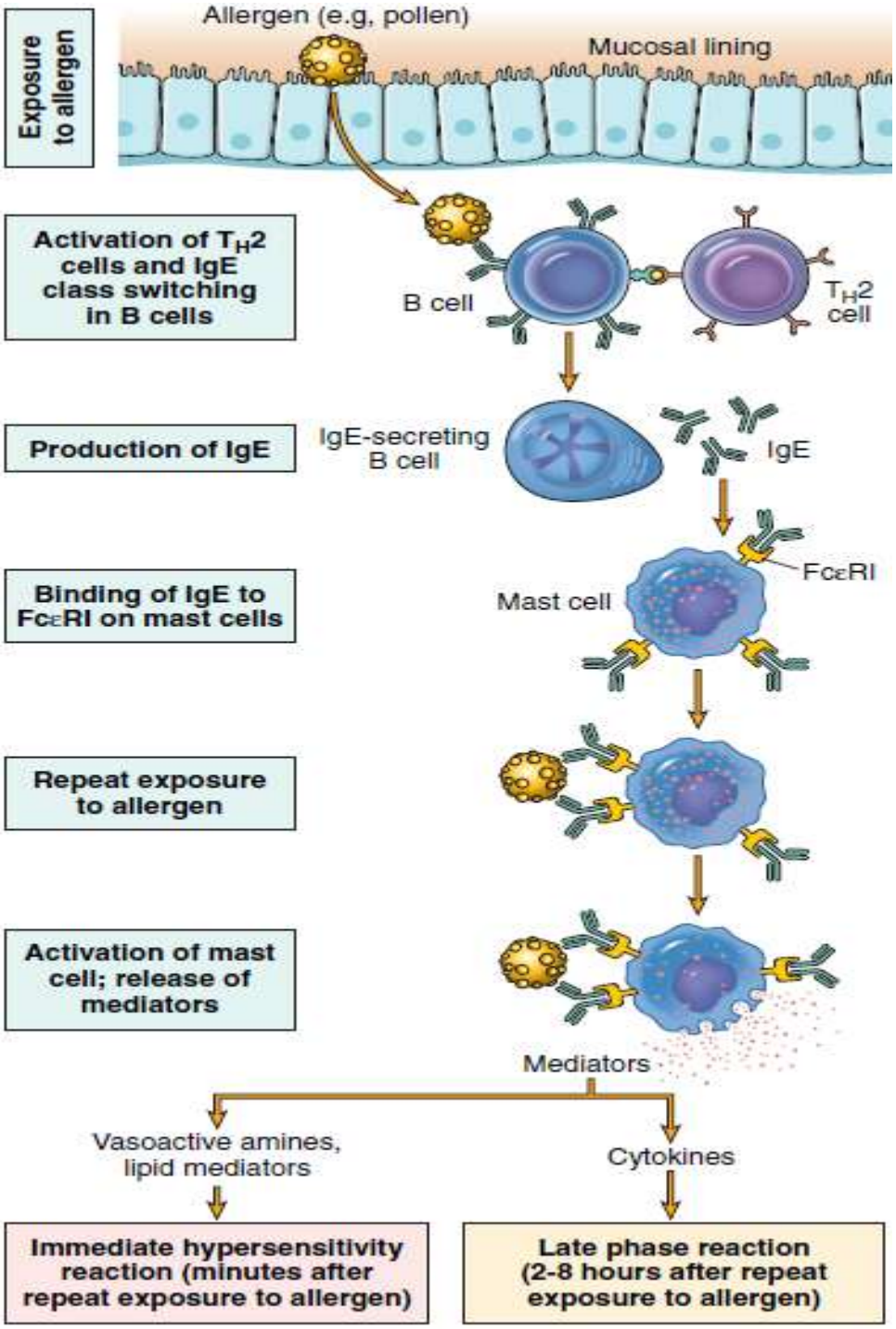
يوجد نوع أخر من فرط التحسس العاجل ويسمى التأق التكدسي Aggregate anaphylaxis

حين يتحد الأضداد (عادة يحتاج كميات كبيرة من الأضداد في الدم) مع المستضد في مصل الدم ليشكل معقد مناعي Immune complex . يتفاعل المعقد المناعي مع المتممة فيتكون الذيفان المُتْئِق Anaphylatoxin الذي يؤدي إلى تحرير الهستامين أيضاً من الخلايا البدينة.

قد تكون هذه التفاعلات فوق حادة وتؤدي إلى أعراض شديدة أو حتى النفوق بدقائق بعد التعرض لمستضد معين.

والصدمة التأقية (Anaphylactic shock) في معظم الحيوانات متلازمة حادة في طبيعتها وتتصف بضائقة تنفسية Dyspnea هبوط الضغط الشرياني الجهازي وتبول وتغوط و تقيئ وشَرَى Urticaria ثم وهط Collapse.

إن احتمال حدوث هذا النوع من فرط التحسس يواجه الطبيب في كل مرة يعطي مواد قد تسبب التأق عند إعطائها زرقا Parenteral .


Exposure to allergen
Allergen (e.g, pollen)
Mucosal lining
Activation of T_H2 cells and IgE class switching in B cells
B cell
T_H2 cell
Production of IgE
IgE-secreting B cell
IgE
Binding of IgE to FcεRI on mast cells
FcεRI
Mast cell
Repeat exposure to allergen
Activation of mast cell; release of mediators
Mediators
Vasoactive amines, lipid mediators
Cytokines
Immediate hypersensitivity reaction (minutes after repeat exposure to allergen)
Late phase reaction (2-8 hours after repeat exposure to allergen)

الأعراض الإكلينيكية للتأق:

تختلف الأعراض الإكلينيكية للتأق نتيجة تحرير الهستامين أو منتجات الخلايا البدينة الأخرى مثل اللوكوترين Leukotrien والسيروتونين Serotoninبين معظم الأنواع الحيوانية لاختلاف العضو المصاب، ورد الفعل الأساسي هو تقلص العضلات الملساء.

عضو الصدمة في معظم الأنواع هي الرئة حيث يسبب الأمين الفعال في الأوعية الدموية تضيق الأوردة مؤدياً إلى زيادة الضغط الشرياني الرئوي الشديد وتوذم رئوي وضائقة تنفسية ونفوق.

تؤدي حالة التأق عند الخيول والقطط وخنازير غينيا إلى تقلص العضلات الملساء للقصيبات وضائقة تنفسية وأعراض اختناق قد تكون مميتة،

أما في الأبقار فيظهر مع الضائقة التنفسية توذم جلدي.

النمط الثاني من فرط التحسس:

تتصف تفاعلات النمط الثاني من فرط التحسس بتخريب خلوي أو بتفاعلات سمية خلوية Cytotoxicity عن طريق الأضداد والمتممة حيث يتفاعل الغلوبلين المناعي IgM أو IgGمع المستضد على أغشية خلية الثوي مؤدية إلى تثبيت المتممة.

ينتج الأذى الخلوي في معظم الحالات أو التحلل الخلوي من مهاجمة معقد المتممة C56789 سطح الخلية.

معظم تفاعلات النمط الثاني من فرط التحسس ذات أهمية في تحلل الكريات الحمراء:

١ـ تفاعلات نقل الدم:

تمتلك الحيوانات العديد من الزمر الدموية التي قد تؤدي إلى تحلل الكريات الحمراء عن طريق الأضداد في عملية نقل الدم الأولى أو التالية.

يؤدي التفاعل الشديد للأضداد مع الكريات الحمراء للواهب إلى تراص وطهاية وبلعمة وتحلل خلايا الدم المنقولة. قد يسبب تخريب الخلايا صدمة وعائية، وقد يؤدي تحلل الكريات الحمر وتحرير محتوياتها إلى نخر النبيبات الكلوية الحاد وفقر دم ويرقان.

يتم تجنب هذه التفاعلات بعمل تصالب توافقي Cross matching فعند خلط مصل المتلقي مع الكريات الحمراء للواهب ولم يحدث تحلل أو تراص فعندها يمكن نقل الدم بأمان.

من أعراض تفاعلات نقل الدم هي الحمى وانخفاض الضغط وألم أسفل الظهر والشعور بضيق الصدر وغثيان وإقياء.

٢ـ أمراض التحلل الدموي عند المواليد:

قد تتحسس الأم خلال الحمل من الكريات الدموية الحمراء الجنينية إذا حدث تسريب من خلال المشيمة وإنتاج غلوبلين مناعي IgM و IgG ضد كريات دم الجنين. وقد تنتقل هذه الأضداد عبر المشمة وتتفاعل مع الكريات الدموية الحمراء للحميل وتؤدي إلى تخريبها، أو تتراكم في اللبأ أو السرسوب قرب الولادة وعند امتصاصها من خلال أمعاء الوليد بعد الرضاعة يحصل تخريب شديد للكريات الحمر في الوليد. تتحلل الخلايا بفعل الأضداد والمتممة أو تراص الكريات الحمراء وابتلاعها بواسطة خلايا جهاز وحيدات النواة البلعمية.

٣ـ فقر الدم المنيع للذات:

هو شكل من الأمراض المناعية التي ينتج فيها الفرد أضداداً لكريات دمه الحمراء. عرف في بعض الحالات أضداد منيعة للذات ضد خلايا العدلات واللمفاويات لنفس الثوي.

٤. رفض الطعم فوق الحاد:

يحدث هذا التفاعل خلال عدة دقائق إلى أربعة وعشرون ساعة بعد الانتهاء من غرس الطعم عندما يملك المستقبل أضداداً ضد الطعم. في هذه الحالة تتفاعل أضداد المستقبل مباشرة ضد المستضدات المكشوفة على سطح خلايا الطعم. يشاهد هذا التفاعل فقط في الأعضاء التي توصل مع الدورة الدموية مباشرة بعد الغرس مثل الكلية. يلاحظ خلال ساعة من إعادة الارتباط مع الدورة الدموية ارتشاح شديد للعدلات ثم تخريب شديد للشعيرات الدموية الكبيبية ونزف وتشكيل خثرات في الشرينات وبعدها تخريب الطعم غير قابل للعكس.

٥. السمية الخلوية المتوسطة بالخلايا والمعتمدة على الأضداد ADCC :

تغطى الخلايا المستهدفة (خلايا ورمية أو خلايا الثوي المتغيرة التي تحمل أضداد غريبة) في هذا التفاعل بالأضداد IgG ثم تلتصق الخلايا القاتلة K cells التي تحمل مستقبل Fc مع الأضداد وتسبب تحلل الخلية المستهدفة بإنتاج الذيفانات اللمفاوية.

النمط الثالث من فرط التحسس:

تتوسط المعقدات المناعية (Ag + Ab) تفاعلات النمط الثالث وتتشكل كلما تقابل أضداد مع مستضد. عادة يزال المعقد المناعي من الدورة الدموية بواسطة الجهاز الشبكي البطاني RES، ولكن أحياناً يؤدي تشكل المعقدات إلى تفاعل فرط التحسس، حيث تترسب في الأنسجة وجدر الأوعية الدموية وتؤدي إلى رد فعل التهابي حاد، حيث تلعب المتممة والعدلات دوراً فاعلاً في تخريب الأنسجة.

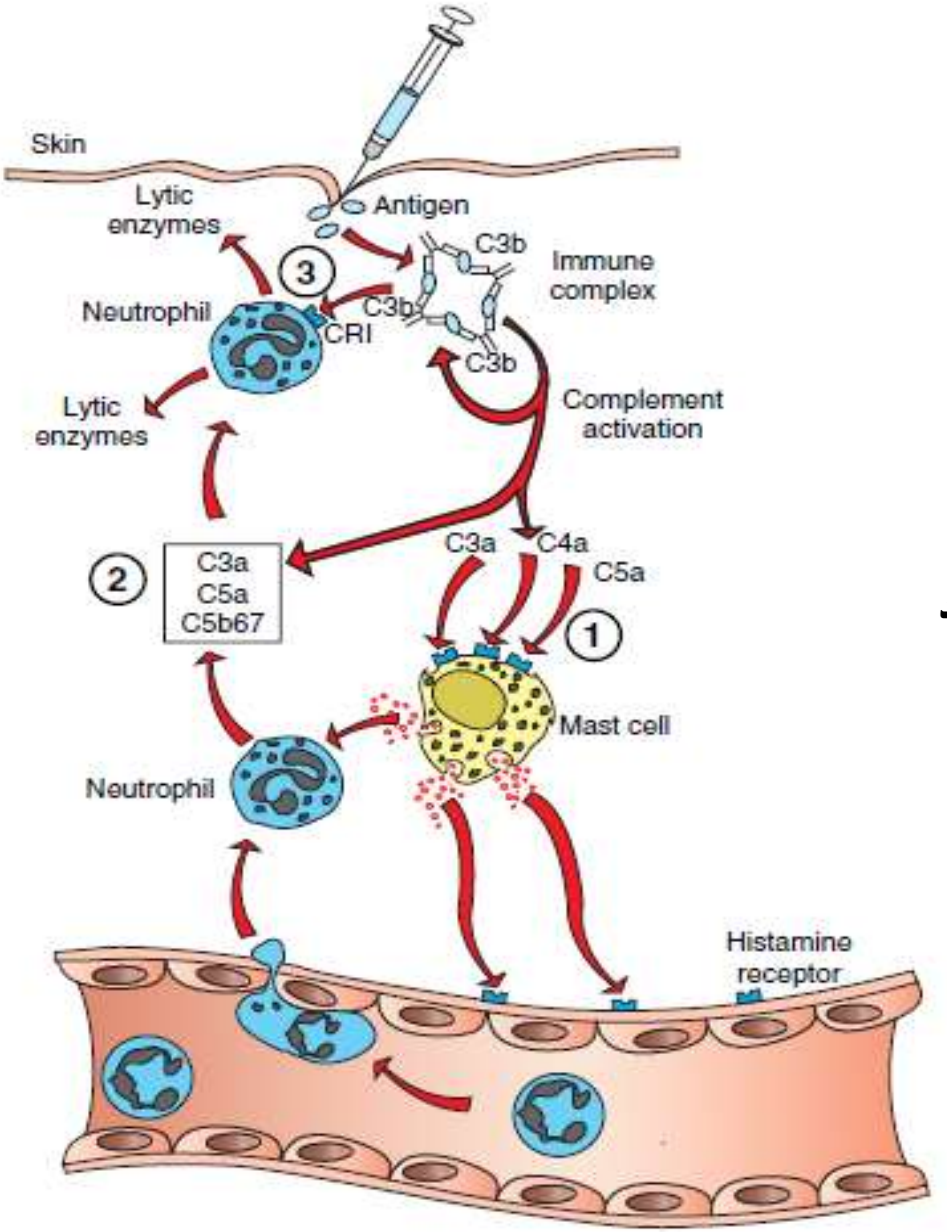
تتفاعل المعقدات المناعية مع جهاز المتممة مما يؤدي إلى تخليق C3a و C5a وأجزاء المتممة هذه تحرض الخلايا البدينة والقاعدية على تحرير الأمينات الفعالة في الأوعية لزيادة نفوذيتها وجذب الكريات البيض المحببة.

تحاول الخلايا البيضاء المحببة المنجذبة ابتلاع المعقد ولكن في حالة أن المعقد عالق في الأنسجة فعملية الابتلاع صعبة وبالتالي تحرر البلاعم إنظيماتها الحالة خارجياً فتؤدي إلى تخريب نسيجي وهذا ما يسمى التسرب Exocytosis.

قد تكون تفاعلات هذا النمط إما موضعية أو عامة:

١. تفاعلات النمط الثالث الموضعية :

❖ يتصف تفاعل آرثس The Arthus reaction بنخر نسيجي موضعي نتيجة التهاب الأوعية الدموية الحاد Vasculitis المرتبط مع المعقد المناعي. وينشأ رد الفعل التهابي الحاد بارتشاح العدلات وإحاطتها بالأوعية الدموية. تتصف البؤرة التي يتواجد فيها المستضد والعدلات بنخر وعائي ونضح قيحي وسائلي وتخثر ونزف.



The Arthus reaction تفاعل آرثس

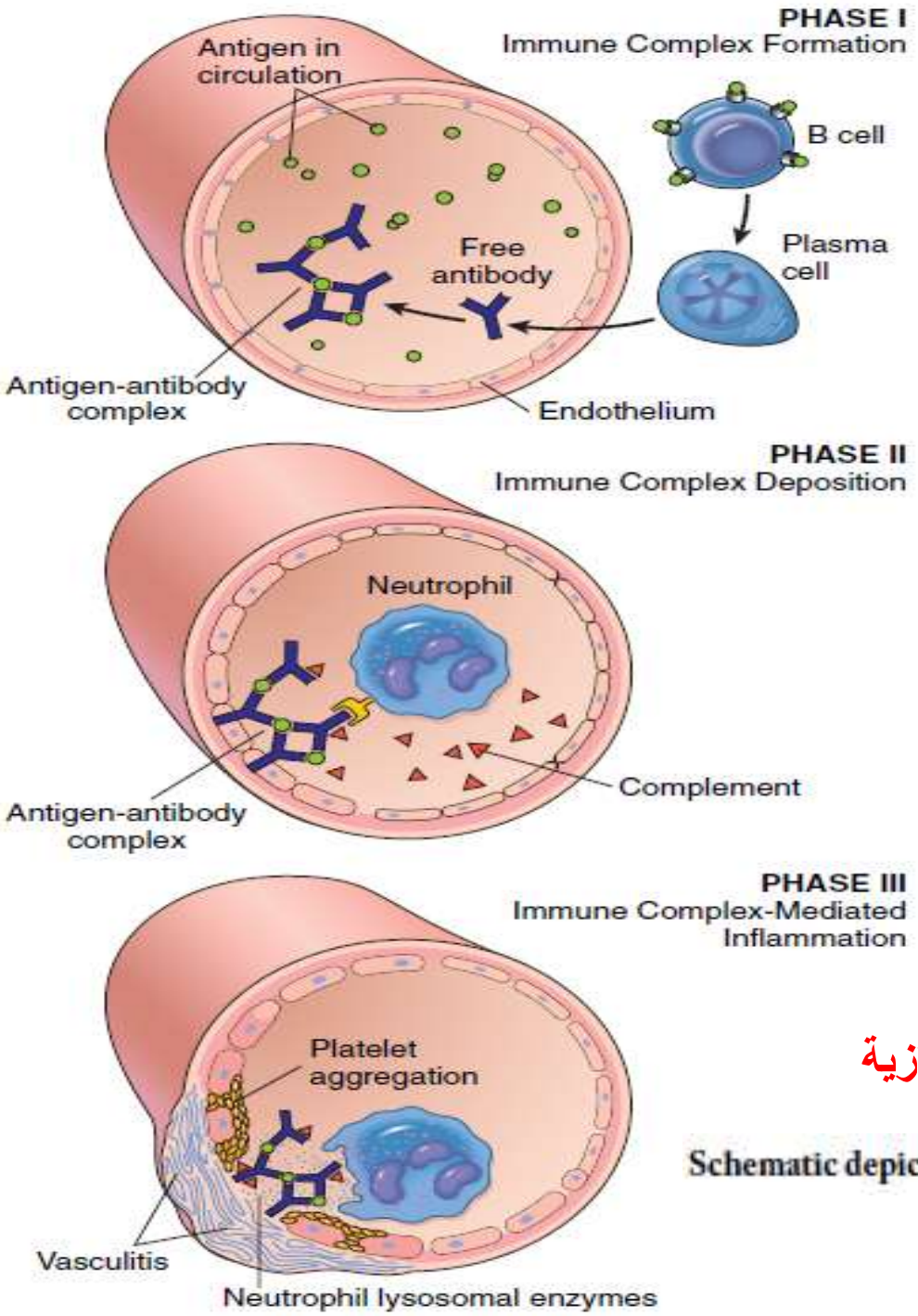
- **فرط التحسس الالتهابي الرئوي Hypersensitivity pneumonitis قد يتبع استنشاق أبواغ فطرية ومستضدات أخرى أحياناً بالتهاب الأسناخ الرئوية الحاد Alveolitis في الحيوانات المُحَسَّسة وفي الإنسان. مثال على الشكل من فرط التحسس الإصابة بالفطور Micopolyspora faeni التي تسبب التهاب رئوي في الأبقار والإنسان (Farmer's lung). تتكون الآفات الرئوية من ارتشاح جدر الأسناخ بالخلايا المصورية واللمفاويات والبلاعم.**

٢- تفاعلات النمط الثالث الجهازية:

تتشكل معقدات أضداد ومستضد (Ag و Ab) في الدورة الدموية ثم تترسب المعقدات المناعية في الأنسجة وجدر الأوعية الدموية وحدوث رد فعل التهابي حاد في هذه الأماكن.

أهم مواقع الترسيب هي المفاصل والكلية والقلب والأوعية الدموية الصغيرة. يتبع ترسيب المعقد المناعي تنشيط المتممة وتخليق وسائط الالتهاب وتراكم العدلات. التفاعل الالتهابي الحاد هو المسئول عن تخريب أنسجة الثوي والأعراض الحقلية.

تنشأ أمراض المعقد المناعي الجهازي المزمن من دوام المستضد في الدم. من أمثلة الشكل المزمن كثرة البيض عند القطط Feline leukemia والإسهال البقري الحموي BVD وفقر الدم الخمجي عند الخيل EIA وتقيح الرحم Pyometra . معظم هذه الأمراض تؤدي إلى التهاب المفاصل أو كبيبات الكلى الغشائي Membranous glomerulonephritis كآفات دائمة.



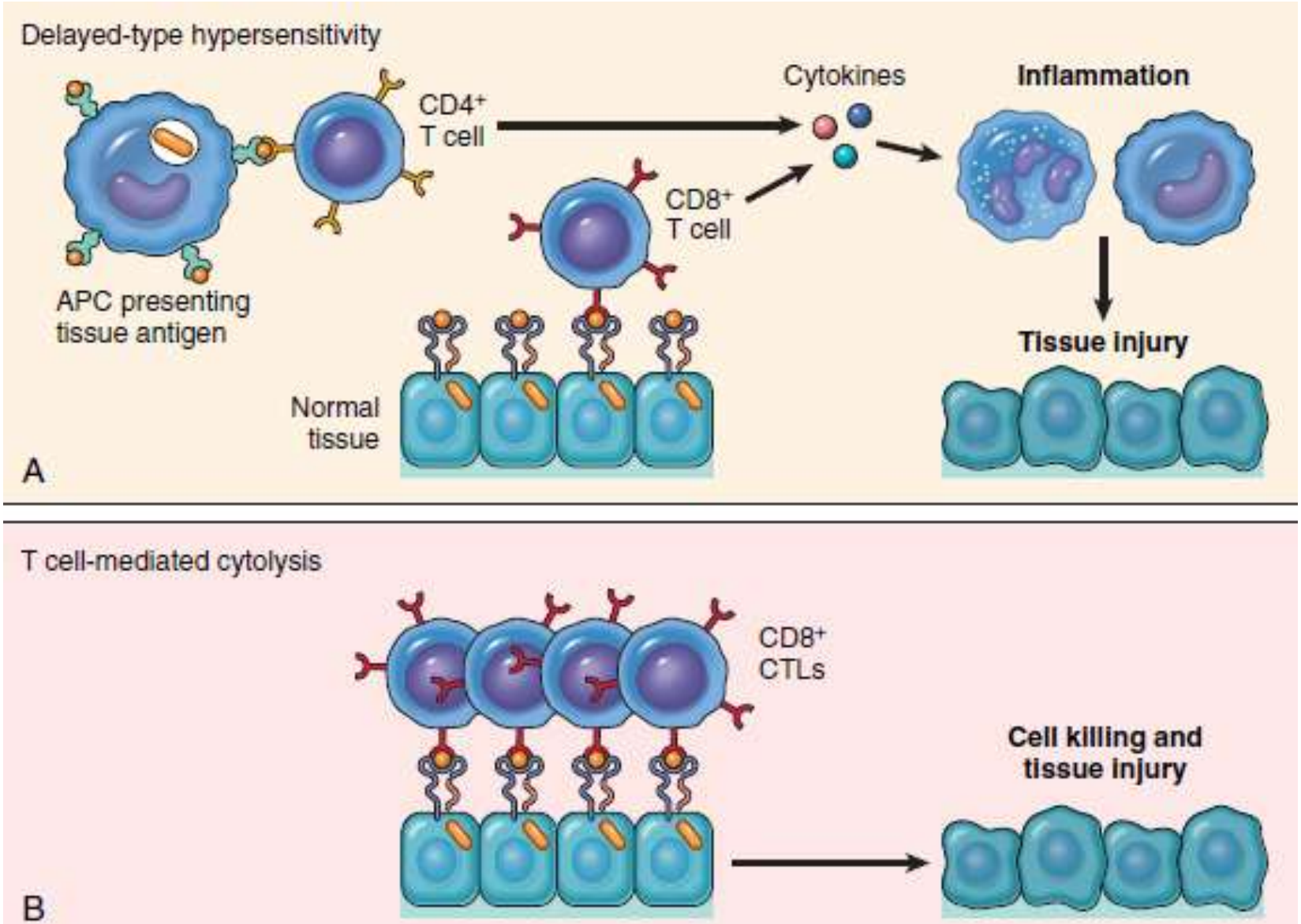
مراحل تفاعلات النمط الثالث الجهازية

Schematic depiction of the three phases of a systemic type III

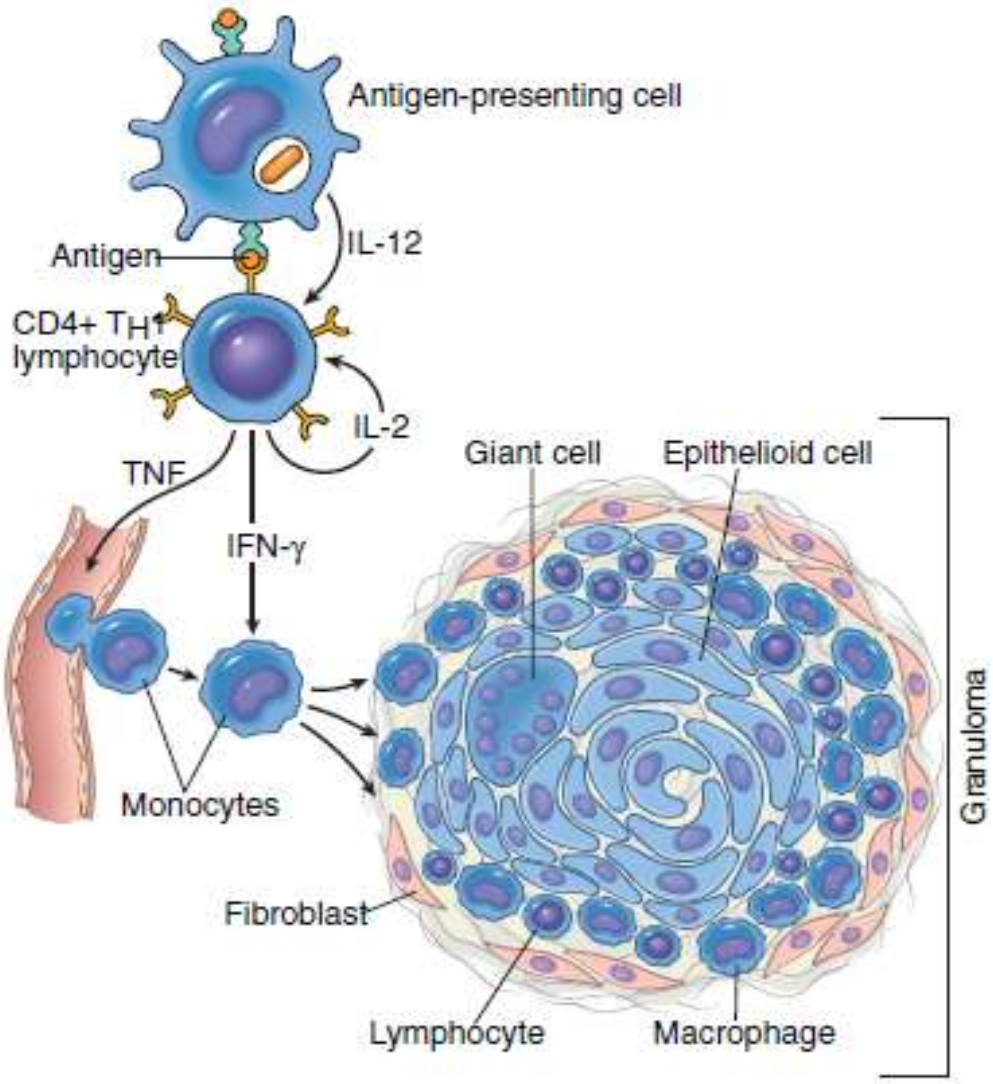
النمط الرابع من فرط التحسس:

يدعى هذا النمط بفرط التحسس الآجل وهو بعكس الثلاثة أنماط الأولى يتأخر في الظهور بحوالي ٢٤ ـ ٤٨ ساعة وتتوسطه الخلايا التائية بدلا من الأضداد، ويعد النمط الرابع من مكونات تفاعل السلين في مرض السل أو الأمراض المزمنة الورمية الحبيبية. ينشأ التفاعل عند ملامس الخلايا اللمفاوية التائية المحرضة مستضد نوعي لها. تقوم الخلايا التائية بعملية التحول والتكاثر مما يؤدي إلى إفراز اللمفوكينات مثل عمل تثبيط الهجرة MIF وعامل تنشيط البلاعم MAF مما يحث على تراكم البلاعم.

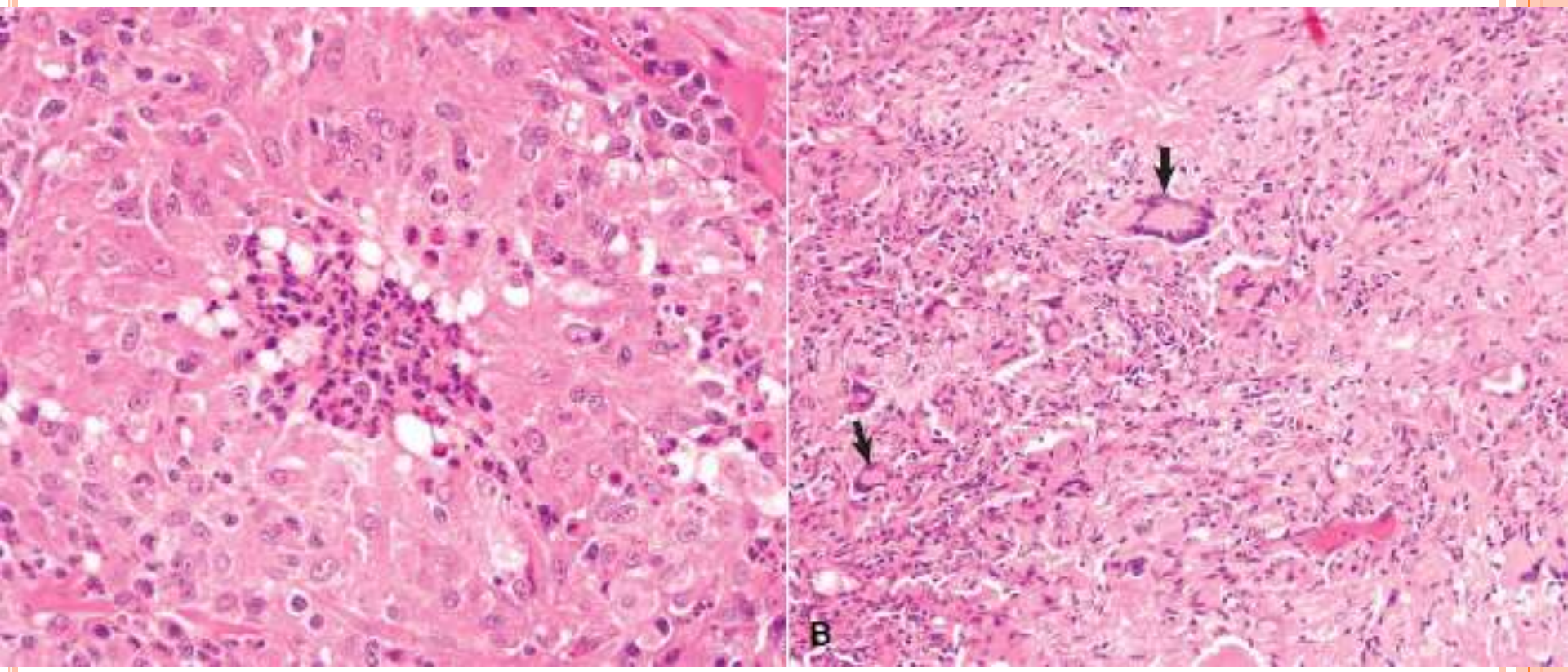
في الشكل المتحور من النمط الرابع تهاجم الخلايا التائية اللمفاوية السامة للخلايا وتقتل خلايا الهدف التي تحوي مستضد متغير غير مستضد الثوي. هذه الخلايا ذات أهمية في إزالة الخلايا المخموجة بالحمات وفي رفض الطعوم. أهم الملامح الأساسة للتغيرات المجهرية لمعظم أشكال النمط الرابع هو استكفاف حول وريدي وتراكم وحيدات النواة التي في النهاية تمتد إلى الأنسجة المجاورة.



The two primary mechanisms of T lymphocytes that cause type IV hypersensitivity reaction.



Schematic depiction of granuloma formation in a type IV



الأمراض المزمنة الورمية الحبيبية

❖ رفض الغرسة أو الطعم:

إن نقل الجلد بين حيوانين من نفس التوافق النسيجي الوراثي يقبله المُستَقْبل ويتفاغر الطعم وعائياً بينما ينتخر ويتوسف جلد الطعم خلال عشرة إلى أربعة عشر يوماً إذا كان من حيوان غير متقارب وراثياً. يتصف هذا الرفض بتفاعل خلوي يتألف من خلايا لمفاوية صغيرة تائية وبلاعم (تنجذب إلى منطقة التفاعل بواسطة الوسائط التي تحررها اللمفاويات). تحرض الخلايا التائية المُحسة التي تحيط وترتشح إلى النسيج الغريب بمستضدات التوافق النسيجي الموجودة على أغشية الخلية للنسيج الغريب.

❖ تفاعل السلين :

عرف كوخ هذا الشكل من فرط التحسس عند حقن مرضى السل بالسلين وهو خلاصة مستضد بروتيني دهني نقية مأخوذ من جرثومة المتفطرة السلية نفسها PPD. لاحظ كوخ في الحيوانات المصابة بالسل وجود حمى وسماكة جلدية عامة بعد أربعة وعشرون ساعة. تحصل السماكة نتيجة زيادة نفوذية الأوعية الدموية للسوائل وارتشاح شديد لوحيدات النواة اللمفاوية والبلاعم والعدلات. بعد ثمانية وأربعون ساعةً يوجد ارتشاح كثيف للمفاويات حول الأوعية الدموية وتمتد للخارج لتغير من تنظيم أحزمة الكولاجين للأدمة.

❖التهاب الجلد التماس:

يحصل هذا التفاعل ببطئ خلال يوم أو يومين أو حتى العشرة أيام، وهذا يعتمد على شكل التعرض للمستضد فيما إذا كان أولي أو ثانوي. إن الكيماويات التي تحدث التهاب الجلد الأرجي بالتماس هي مواد بسيطة مثل الفورمالدهيد (الذي يصيب اخصائي المرضيات) وحمض البكريك وبعض أنواع الصبغات (التي تحدث التهاب وسادة قدم الكلاب و بطونها عند تعرضها لبعض أصباغ السجاد) والفوسفات العضوية وأملاح المعادن مثل النيكل. أفضل مثال على التهاب الجلد التماسي في الإنسان هو التماس مع معدن النيكل والأكريليك Acrylat c، .....والتهاب الجلد نتيجة عضة البرغوث Flea – bite dermatitis عند الكلاب والقطط.

عيانياً تتباين الآفات في شدتها في الشكل الحاد من احمرار بسيط إلى تحوصل محمر ولكن شدة الحكة والتسحج والتقرح وتقيح الجلد الثانوي غالبا ما يخفي طبيعة الآفات الحقيقية. وتؤدي الحالة المزمنة إلى فرط تقرن Hyperkeratosis وشواك Acanthosis وتليف الأدمة.

مجهرياً ترتشح الأدمة بالبلاعم واللمفاويات خلال ٦-٨ ساعات وتصل لقمتها بعد ١٢-١٥ ساعة مع احتقان وتوذم وتتشكل حويصلات صغيرة في الطبقة البشروية نتيجة تفجي خلايا الطبقة البشروية تحت تأثير هجوم الخلايا التائية السامة للخلايا. مما يميز التهاب الجلد التماسي عن التفاعلات الالتهابية نتيجة اختراق الجلد بالجراثيم المقيحة هو غياب العدلات في الصورة المجهرية.

المناعة الذاتية:

المناعة الذاتية نوع أخر من التفاعل الشاذ لآليات الجهاز المناعي والتي تضر بالثوي.

لذا تعرف المناعة الذاتية بأنها عبارة عن تخريب بنائي ووظيفي نتيجة تفاعل الخلايا المناعية والأضداد مع مكونات الجسم الطبيعية. وأياً كانت الآلية فإن المناعة الذاتية تمثل عدم المقدرة على تميز الذات وحدوث أمراض خطيرة غالبا مميتة لا يوجد لها معالجة مرضية عادة.

تشترك في المناعة الذاتية كلاً من الآليات الخلطية والخلوية.

يوجد نوعين من الآليات الخلطية تشارك في هذه المناعة :

أولها أضداد موجهة ضد مستضد نسيجي معين ثابت لنسيج خاص (التهاب الدرقية والتهاب الدماغ والتهاب الخصية)،

وثانيها وجود أضداد تتفاعل مع مستضد مشكلة معقد مناعي يترسب في كبيبات الكلى أو الأوعية الدموية مؤدية إلى أمراض فرط التحسس للمعقدات المناعية في هذه المواقع.

يوجد عدة آليات لتفسير المناعة الذاتية:

١) **الانعزال أو التمايز التشريحي للمستضد Anatomic segregation of antigen : أحيانا خلال نضج الجهاز المناعي ينعزل مستضد معين تشريحياً أو أنه لا يتشكل حتى مرحلة متقدمة في الحياة وبذلك لا يُمَيزْ هذا المستضد على أنه من الذات بل مستضد غريب وتُخلق نسائل مناعية ضده. تفسر هذه الآلية مرض التهاب الدرقية اللمفاوية Lymphocytic thyroiditis عند الكلاب. ومن أمثلة المستضدات المنعزلة الحيوانات المنوية.**

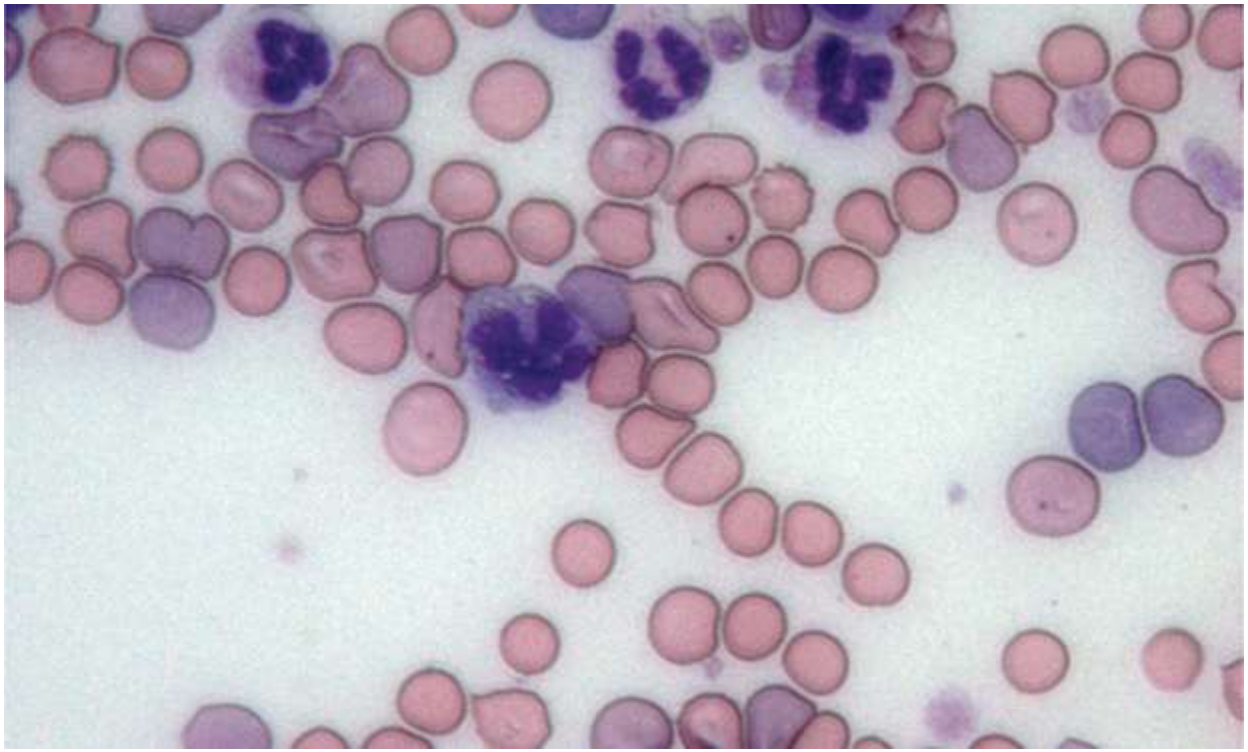
٢) **تغير المستضدات Alteration of antigens : عندما يتعرض نسيج ما للإشعاع أو الأخماج أو بعض الكيماويات فقد يحدث فيه تغير في بروتينات النسيج لينتج مواقع مستضدات جديدة وهذه بدورها تحرض تشكيل أضداد لها.**

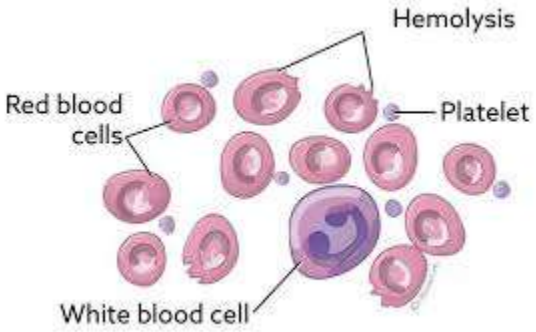
٣) **التفاعلات التصالبية بين المستضدات Cross reaction between antigens : عندما يمتلك مستضد غريب مواقع نشيطة مشتركة مع بروتينات النسيج فالأضداد المصنعة ضد المستضد الغريب قد تتفاعل مع بروتينات النسيج. ومن الممكن أن تكون الحمى الرثوية Rheumatic fever والتهاب كبيبات الكلى في الإنسان نتيجة هذا النوع من التفاعل التصالبي بين بروتينات الجسم وبعض ذراري العقديات Streptococci .**

أمراض المناعة الذاتية:

- **فقر الدم التحللي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic anemia : في هذا المرض تنتج الكلاب والفئران أضداداً ضد كريات دمها الحمراء مما يسرع من تحطيمها بالتحلل وإزالتها بواسطة الكبد والطحال. قد تعاني الكلاب من فقر الدم شديداً يرافقه تضخم كبدي طحالي وغالبا قلة الصفيحات الدموية.**

فقر الدم التحللي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic anemia

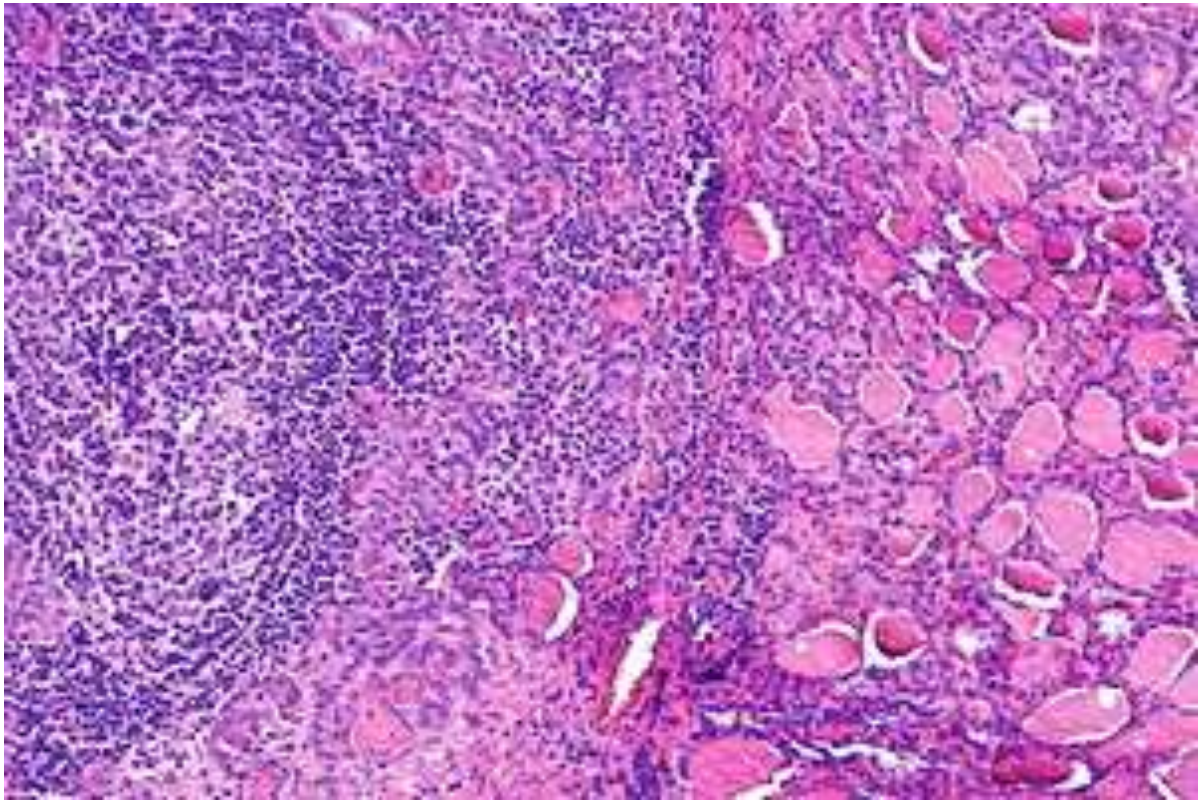




فقر الدم التحللي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic anemia



- **التهاب الدرقية اللمفاوي Lymphocytic thyroiditis : هو مرض مزمن يحدث طبيعياً في الإنسان (مرض هاشيموتو) والكلاب والجرذان والسلالات السمينة من الدجاج. يتصف المرض بارتشاح بؤري أو منتشر للغدة الدرقية باللمفاويات مع بعض البلاعم والخلايا المصورية وظهور جريبات لمفاوية تحوي مراكز إنتاشية. ترشح اللمفاويات والخلايا المصورية بين الخلايا الظهارية للدرقية ويؤدي إلى تخريب ظهارية الجريبات والغشاء القاعدي وانتهاءً بالتليف وفرط تنسج ظهارية الجريبات.**



التهاب الدرقية اللمفاوي Lymphocytic thyroiditis