

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь 2008.

Учебно-методическое пособие для практических занятий по общей иммунологии для студентов 5 курса лечебного и педиатрического факультетов, а также для клинических ординаторов и врачей, интересующихся вопросами иммунологии.

Подготовлена доцентом кафедры клинической иммунологии с аллергологией ТГМА Ю.И.Будчановым.

© Ю.И.Будчанов 2008 г.

Аллергические болезни – группа заболеваний, в основе которых лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на экзоаллергены (В.И.Пыцкий).

Аутоаллергические болезни (син: **аутоиммунные**) – группа заболеваний, в основе развития которых лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на антигены собственных тканей.

Почему в одних случаях реакция на один и тот же антиген протекает как иммунная, а в других – как аллергическая? Это связано, во-первых, с характером антигена, его свойствами и количеством и, во-вторых, с особенностями реактивности организма.

Механизмы реактивности, способствующие переводу иммунной реакции в аллергическую, могут быть суммированы следующим образом:

- 1) повышенная проницаемость кожных или слизистых барьеров, ведущая к поступлению в организм антигенов, которые в обычных условиях либо не поступают, либо их поступление ограничено (например, пыльца растений при полинозах);
- 2) измененный характер иммунного ответа, ведущий к изменению количества образующихся антител и их соотношения среди различных классов иммуноглобулинов;
- 3) особенности патохимической стадии иммунной реакции любого типа, выражающиеся в нарушении образования и соотношения различных медиаторов (медиаторы IgE – опосредованных реакций, комплемент, кинины, цитокины и др.);
- 4) особенности реакций тканей, органов, систем организма на образующиеся медиаторы в виде способности развивать воспаление, способности ферментных систем инактивировать образующиеся медиаторы, регуляторных систем организма поддерживать состояние гомеостаза.

Например, при сниженной способности плазмы крови связывать гистамин (так называемое снижение гистаминапексических свойств плазмы) освобождение его даже в небольших количествах может привести к патогенному эффекту и тем самым к развитию аллергической реакции. При хорошей гистаминапексии освобождающийся гистамин будет связан и реакция на антиген пройдет как иммунная без повреждения тканей.

Иммунные и аллергические реакции имеют принципиально однотипные иммунные механизмы, но в силу определенных количественных изменений в их развитии или особенностей реактивности индивидуума эти механизмы становятся патогенными для организма, что приводит к появлению нового качества в виде **повреждения**.

Необычные реакции на лекарства или пищевые продукты, имеющие в своем развитии иммунологические механизмы, относят соответственно к лекарственной или пищевой аллергии. Те же из них, которые не имеют иммунологического механизма, относят соответственно к **псевдоаллергическим** (ложным, неиммунологическим) или, если при этом выявляется какой-то дефект в ферментных системах, относятся к соответствующей **энзимопатии**.

Псевдоаллергические реакции (без образования специфических IgE-антител) могут быть вызваны гистамином: 1) избыточным потреблением пищевых продуктов содержащих много гистамина; 2) функциональным несовершенством слизистой пищеварительного тракта, которое приводит к повышенному проникновению пищевых ингредиентов в кровоток и дегрануляции тучных клеток; 3) при патологической склонности к высвобождению гистамина. Кроме того, значительная продукция простагландинов и лейкотриенов проявляется ложно аллергической реакцией.

К пищевым продуктам с высоким содержанием гистамина относятся: некоторые ферментированные сыры (могут содержать гистамин до 1320мкг/г продукта), вяленая ветчина и говяжья сосиски (225мкг/г), консервированные продукты (от 10 до 350 мкг/г), рыба тунец и даже кислая капуста. Сильным либератором гистамина является тирамин и продукты с высоким содержанием тирамина (сыр Камамбер, пивные дрожжи, маринованная сельдь, шоколад -содержит метилтирамин) могут вызывать псевдоаллергические реакции (провоцировать развитие крапивницы, мигрени). Избыточная эндогенная продукция тирамина возможна путем его синтеза кишечной флорой.

Непереносимость к нитрату натрия (E350), которого много в ветчине, маринадах, консервантах для сельди, зачастую расценивают как аллергическую реакцию, хотя иммунологического механизма в развитии этой патологии нет. Так же и прием алкоголя у ряда лиц, вызывая вазодилатацию, способствует более быстрому проникновению веществ через слизистые мембраны кишечника и либерацию гистамина. Причем псевдоаллергическая реакция встречается без связи с приемом больших количеств алкогольных напитков и типичными являются следующие симптомы: внезапное покраснение кожи лица, сердцебиение, тахикардия, мышечная слабость, возможно появление симптомов со стороны респираторной системы, таких как ринит или астма.

Гистамин, поступающий через портальную вену, подвергается разрушению гистаминазой в печени, а при циррозе печени или всасывании (образовании) большого количества гистамина одновременно, этот защитный механизм не срабатывает.

Аллерген – вещество, вызывающее развитие аллергической реакции. Главное отличие аллергена от антигена – конечным результатом своего действия. Если введение вещества приводит к развитию аллергической реакции, то его называют аллергеном, если к развитию иммунной – антигеном. Следовательно, аллергены обладают всеми свойствами антигенов (макромолекулярностью, преимущественно белковой природы, чужеродностью для данного организма).

Некоторые низкомолекулярные вещества могут вызывать аллергические реакции. Это **гаптены**. При попадании в организм они не включают иммунные механизмы. Они становятся полными антигенами (аллергенами) только после соединения с белками тканей организма. При этом образуются так называемые **конъюгированные**, или **комплексные антигены**, которые и сенсибилизируют организм. При повторном поступлении в организм эти гаптены (аллергены) часто могут соединяться с образовавшимися антителами и/или сенсибилизированными лимфоцитами уже самостоятельно, без предварительного связывания с белками.

Изменения свойств белка (носителя) могут быть различными. В одних случаях его **конформация**, т.е. **пространственная конфигурация**, не меняется или мало меняется. Она не становится для организма чужеродной, поэтому сенсибилизация идет только к гаптену.

В других случаях присоединение гаптена вызывает значительные изменения конформации носителя. Происходит денатурация белковых молекул. Это наблюдается при присоединении галогена, нитрировании, ацетилировании, диазотировании белков, присоединении хрома и др. В таких случаях развивается сенсибилизация не только к гаптенной детерминанте, но и к измененным участкам белковой молекулы.

Из особенностей комплексных аллергенов вытекает следующее важное положение: ❖если конформация носителя не изменяется, то результатом действия аллергических реакций, протекающих по типу реакций на экзогенный аллерген, т.е. с развитием аллергических заболеваний; ❖ при изменении конформации носителя присоединяются **аутоаллергические реакции**, которые при своей крайней выраженности могут развиваться в **аутоаллергические заболевания**.

Однако не каждое соединение химического вещества с белком приводит к образованию антигена. Многие лекарственные препараты в организме соединяются с сывороточными белками, но образовавшиеся комплексы не всегда становятся для организма антигенами. Сывороточные белки соединяются и со многими эндогенно образующимися соединениями (**например, стероидные гормоны, ионы меди, железа ...**), выполняя по отношению к ним транспортную роль. Однако это не приводит к появлению антигенности. Соединение транспортных белков с соответствующим эндогенным продуктом или метаболитом, хотя и может менять конформацию носителя, однако не приводит к его денатурации, так как эти конформационные изменения, выработанные в процессе эволюции, для организма **являются «своими»**: **к ним имеется иммунологическая толерантность, они не воспринимаются как чужие.**

Другое дело, если в организм поступают химические соединения извне, которые не являются продуктами естественного обмена веществ и поступают иногда не через ЖКТ, а через кожу или дыхательные пути. Все эти вещества соединяются с белком-носителем с образованием комплексного аллергена.

Классификация аллергенов.

Все аллергены делят на две группы: **экзо- и эндоаллергены** (или аутоаллергены). **Экзоаллергены** попадают в организм извне, **эндоаллергены** образуются в самом организме.

По происхождению аллергены делятся на:

- 1) **аллергены неинфекционного происхождения** – бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, промышленные;
- 2) **аллергены инфекционного происхождения** – бактериальные, грибковые, вирусные.

✳ **Бытовые аллергены.** Главную роль среди них играет домашняя пыль. Это сложный по своему составу аллерген, в который входят пылевые частички (с одежды, постельного белья, матрацев), грибы (в сырых комнатах), частички домашних насекомых, бактерий (непатогенные стафилококки и др.). Основным аллергенным компонентом домашней пыли являются клещи (вида **Dermatophogoides pteronyssinus**), членистоногие класса Arachnoidea. Они обитают в постелях, подушках, где питаются чешуйками рогового слоя эпидермиса человека. Целые клещи, их экскременты и шкурки попадают в дыхательные пути, особенно при перетряхивании постелей. Этот вид клещей распространен очень широко.

Приобретают большое значение аллергены дафний, так как последние широко применяются для кормления аквариумных рыб. Бытовые аллергены вызывают чаще всего аллергические заболевания органов дыхания.

✳ **Инсектные аллергены.** К ним относятся аллергены яда жалящих, слюна кусающих и частичек насекомых. Они вызывают как местные, так и общие аллергические реакции. У людей, sensibilizированных к одному насекомому, возникает, как правило, реакция и на аллергены из других насекомых в пределах отряда и особенно данного семейства, что связано с наличием у них общих антигенов.

✳ **Эпидермальные аллергены.** К этой группе относятся: перхоть, шерсть животных, перья птиц, чешуя рыб. Одним из важных аллергенов является перхоть лошади, которая часто вызывает аллергические реакции при sensibilизации эпидермальным аллергеном от другого животного. Это связано с наличием общих антигенов в эпидермисе разных животных. Профессиональная sensibilизация эпидермальными аллергенами, проявляющаяся ринитом, бронхиальной астмой, крапивницей и другими заболеваниями, описана у работников вивариев, овцеводов, коневодов, работников птицеферм, парикмахеров.

✳ **Лекарственные аллергены.** Любой лекарственный препарат может привести к развитию лекарственной аллергии (за исключением некоторых низкомолекулярных составных частей биологических жидкостей – хлорид натрия, глюкоза и др.). Лекарства или их метаболиты являются, как правило, **гаптенами** и становятся полноценными аллергенами только после связывания с белками тканей. В молекуле лекарства роль антигенной детерминанты, т.е. такого участка, к которому идет образование антител, может выполнять не вся молекула целиком, а только какая-то определенная её часть. Эти участки могут оказаться одинаковыми у различных лекарственных препаратов. Они получили название общих, или перекрестно-реагирующих, детерминант.
☞ **Поэтому при sensibilизации к одному препарату будут возникать аллергические реакции и на все другие лекарства, имеющие ту же детерминанту.**

Общую детерминанту «**Анилин (фениламин)**» имеют такие лекарственные препараты как **новокаин, анестезин, парааминосалициловая кислота, сульфаниламиды (норсульфазол, уросульфат, сульфадимезин и др.)**.

✳ **Пыльцевые аллергены.** Аллергические заболевания вызывает пыльца не всех видов растений, а только достаточно мелкая (диаметр не более 35 мкм), а также обладающая хорошими летучими свойствами. Чаще всего это пыльца различных видов ветроопыляемых растений. Она вызывает **полиноз**. Антигенный состав пыльцы довольно сложен и состоит из нескольких компонентов. Например, в состав пыльцы амброзии входят 5 – 10 антигенов, а пыльца тимopheевки содержит до 7 – 15 антигенных компонентов. Различные виды пыльцы могут иметь общие аллергены, поэтому у людей, чувствительных к одному виду пыльцы, возможна реакция и на другие её виды.

✳ **Пищевые аллергены.** Многие пищевые продукты могут быть аллергенами. Однако чаще всего ими являются рыба, мясо, (особенно свинина), яйца, молоко, шоколад, пшеница, бобы, томаты. Аллергенами могут быть и добавленные к пищевым продуктам химические вещества (антиокислители, красители, ароматические и др. вещества).

✳ **Промышленные аллергены.** Значительно увеличившийся контакт людей с химическими веществами на производстве и в быту, вызвал появление различных аллергических реакций. Промышленные аллергены в подавляющем большинстве являются гаптенами, которые соединяются

с белками через свою реакционно-способную группу. Считается, что чем выше способность гаптена образовывать химическую связь с белком, тем выше его аллергенная активность.

Наиболее известные промышленные аллергены: **скипидар, масла, никель, хром, мышьяк, деготь, дубильные вещества, красители, танин, лаки, фенопласты и аминопласты, производные хлорбензола, гидрохинона и многие другие вещества.**

В парикмахерских и косметических кабинетах аллергенами могут оказаться красители для волос, бровей и ресниц, парфюмерные вещества, жидкости для укладки и завивки волос. В быту аллергенами могут быть мыло, стиральные средства, средства для чистки посуды, одежды, синтетические ткани (нейлон, капрон и др.).

Аллергены инфекционного происхождения.

Самые различные возбудители инфекционных болезней и продукты их жизнедеятельности вызывают развитие аллергических процессов, которые становятся составной частью патогенеза заболевания.

Те инфекционные болезни, в патогенезе которых аллергия играет ведущую роль, получили **название инфекционно-аллергических**. К ним относятся все хронические инфекции (**туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, ревматизм, хронические кандидозы и др.**).

Большое значение в последнее время приобретают аллергические процессы, вызываемые условно-патогенной и сапрофитной флорой. Источником сенсибилизации обычно служит **флора очагов хронического воспаления** в области придаточных пазух носа, среднего уха, кариозных зубов, миндалин, желчного пузыря и др.

Аллергические реакции классифицируются на **аллергические реакции немедленного типа** (син.: гиперчувствительность или повышенная чувствительность немедленного типа) и **аллергические реакции замедленного типа** (син.: гиперчувствительность, или повышенная чувствительность замедленного типа).

Реакции немедленного типа развиваются в течение 15- 20 мин, замедленного типа – через 1 – 2 – 3 сут. (24 – 72 часа).

В настоящее время широкое распространение получила классификация аллергических реакций Гелла – Кумбса (Gell, Coombs)

Основные типы аллергических реакций:

I тип – Атопический. Реагиновый. Участие в реакции принимают **IgE** и реже **IgG₄** – антитела.

II тип – Цитотоксический. Участие в реакции принимают **IgG-** и **IgM-** антитела.

III тип – Иммунокомплексный. (Повреждение иммунными комплексами - Артюса тип). Принимают участие **IgG-** и **IgM-** антитела.

IV тип – гиперчувствительность замедленного типа. Участие в реакции принимают **сенсибилизированные лимфоциты и макрофаги.**

Стадии развития аллергии.

Попадание в организм антигена вызывает его сенсибилизацию. **Сенсибилизация** – это **иммунологически опосредованное** повышение чувствительности организма к антигенам (аллергенам) экзогенного или эндогенного происхождения.

Вначале повышается чувствительность к антигену и только **потом**, если антиген остается в организме или попадает в него **вновь**, развивается аллергическая реакция.

Клинические наблюдения. Очень часто сенсибилизированный человек является практически здоровым до тех пор, пока в его организм не попадет аллерген, например пыльца растения при поллинозе, лекарственный препарат при сенсибилизации к нему и др.

В эксперименте. Для воспроизведения анафилактического шока у морских свинок им сначала вводят так называемую сенсибилизирующую дозу антигена и только через 2 – 3 недели вызывают шок введением разрешающей дозы того же антигена.

Важно знать, что повышение чувствительности является **специфическим**, т.е. только к тому антигену, который её вызывает.

По способу получения различают **активную и пассивную сенсибилизацию**.

Активная сенсибилизация развивается при искусственном или естественном попадании аллергена в организм.

Пассивную сенсибилизацию воспроизводят введением интактному реципиенту сыворотки крови или лимфоидных клеток от активно сенсибилизированного донора.

Сенсибилизация может быть **моновалентной** при повышении чувствительности к одному аллергену и **поливалентной** при сенсибилизации ко многим аллергенам.

Перекрестной сенсибилизацией называют повышение чувствительности сенсибилизированного организма к другим антигенам, имеющим общие детерминанты с аллергеном, вызвавшим сенсибилизацию.

По характеру механизмов, участвующих в развитии аллергии, выделяют 3 стадии.

- 1. Иммунологическая стадия.** Она охватывает все изменения в иммунной системе, возникающие с момента поступления аллергена в организм, образование антител и/или сенсibilизированных лимфоцитов и соединение их с повторно поступившим или персистирующим в организме аллергеном.
- 2. Патохимическая стадия.** Её суть заключается в образовании биологически активных медиаторов. Стимулом к их возникновению является соединение аллергена с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами в конце иммунологической стадии.
- 3. Патофизиологическая стадия,** или стадия клинических проявлений. Она характеризуется патогенным действием образовавшихся медиаторов на клетки, органы и ткани организма.

РЕАГИНОВЫЙ ТИП ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ (1 ТИП).

Реагиновым его называют по виду антител – реагинов, принимающих участие в его развитии.

Синонимы:

- 1) **IgE – опосредованный**, что не совсем точно. Реагины относятся главным образом к IgE-классу, но среди них есть и реагины IgG₄-класса. Поэтому IgE – опосредованные реакции составляют хотя и основную, но не всю группу реагиновых реакций;
- 2) **Атопический** (от греч. Атопос – необычный, чуждый);
- 3) **Аллергическая реакция немедленного типа** – этот термин по своему смыслу является полным синонимом реагинового типа аллергических реакций.

В ответ на попадание в организм аллергена образуются реагины. Они фиксируются главным образом на тучных клетках и их аналогах в крови – базофилах – и тем самым создают состояние сенсibilизации.

Повторное попадание в организм того же аллергена приводит к соединению его с образовавшимися реагинами, что вызывает выброс из тучных клеток и базофилов целого ряда медиаторов. Образовавшиеся и освобожденные медиаторы оказывают как защитное, так и патогенное действие. Последнее проявляется симптомами различных заболеваний.

Иммунологическая стадия. Реагины относятся главным образом к IgE-классу. Своим Fc фрагментом IgE может фиксироваться через соответствующие рецепторы на поверхности тучных клеток и базофилов. Другие два фрагмента Fab – обладают способностью связываться с антигеном (аллергеном). Одна молекула IgE может связывать два антигена.

IgE – синтезируется преимущественно в лимфоидной ткани слизистых оболочек и лимфатических узлах, которые дренируют эти области (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные лимфатические узлы). Очевидно, поэтому шок-органами при реагиновом типе реакции являются в первую очередь органы дыхания, кишечник, конъюнктивы, кожа.

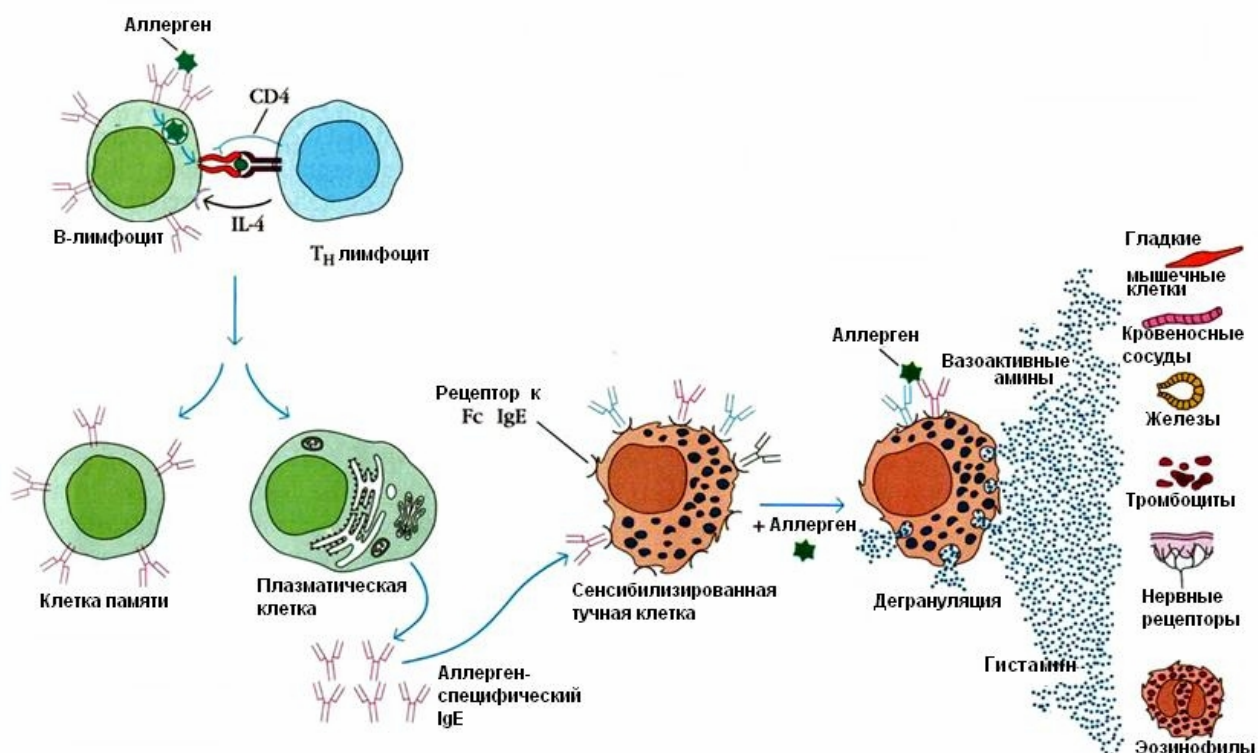
Определяющим в индукции синтеза IgE являются ИЛ-4 и ИЛ-13, которые продуцируют CD4⁺ Т-клетки. Именно ИЛ-4 и ИЛ-13 обеспечивают переключение на данный изотип иммуноглобулина. Th2-клетки поддерживают, усиливают и пролонгируют аллергическую воспалительную реакцию. Кроме того, связывание CD40 на В-лимфоците со своим лигандом (CD40L) на Т-лимфоците обеспечивает другой сигнал (помимо секреции ИЛ-4), который запускает переключающую рекомбинацию на синтез IgE.

Группа атопических заболеваний (атопическая форма бронхиальной астмы, полиноз, атопический дерматит, пищевая и лекарственная аллергия), а также ряд гельминтозов (аскаридоз в миграционной стадии, шистосомоз и др.) сопровождаются увеличением уровня общего IgE. При ряде заболеваний IgG₄ является преобладающим классом в развитии аллергии.

Иммунологическая стадия. Она протекает следующим образом. Образовавшиеся под влиянием антигена IgE – антитела фиксируются на тучных клетках и базофилах. Эти клетки имеют на своей поверхности соответствующие рецепторы для IgE. На одном базофиле может фиксироваться от 30-40 до 300-400 тысяч молекул IgE. Большая часть приходится на молекулы неспецифического IgE, концентрация специфического IgE, как правило, меньше.

Если в организм поступает снова тот же антиген или он ещё находится в организме после первого поступления, то происходит перекрестное связывание антигеном фиксированных IgE-антител с последующим высвобождением биологически активных веществ из тучных клеток и базофилов.

Патохимическая стадия. Тучные клетки широко распространены в соединительной ткани с предпочтительной локализацией вдоль микроваскулярного русла. Активация тучных и базофильных клеток приводит к высвобождению различных медиаторов, что морфологически определяется как их дегрануляция.



Некоторые из медиаторов находятся в клетках в готовом виде. Одни из них легко секретируются из имеющегося запаса (**гистамин**, серотонин, различные эозинофильные хемотаксические факторы) другие труднее диффундируют, так как входят в состав матрикса гранул (гепарин, химотрипсин, пероксидаза, супероксид-дисмутаза и др.).

Ряд медиаторов предварительно не депонируется. Они образуются после стимуляции клетки (медленно действующее вещество анафилаксии, тромбоцитарноактивирующие факторы и др.). Эти медиаторы, обозначаемые как первичные, действуют на сосуды и клетки-мишени.

В результате к месту активации тучных клеток подходят эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, которые, в свою очередь, так же начинают выделять медиаторы, обозначаемые как вторичные – фосфолипаза D, арилсульфатаза B, гистаминаза и др.

Гистамин. Серотонин.

Медленно действующее вещество анафилаксии.

Эозинофильный хемотаксический фактор.

Гепарин. Тромбоцитарноактивирующие факторы. Простагландины.

Патофизиологическая стадия. Под влиянием медиаторов происходит сокращение гладкой мускулатуры, изменяется микроциркуляция, повышается проницаемость сосудов (отек ткани) и усиливается хемотаксис нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих инактивацию и элиминацию аллергена. С помощью медиаторов, а также через IgE – антитела, фиксированные на макрофагах, активируется их цитотоксическое действие, стимулируется высвобождение энзимов, супероксидного радикала, тромбоцитарноактивирующих факторов и других медиаторов. Этот механизм играет большую роль в противогельминтной защите.

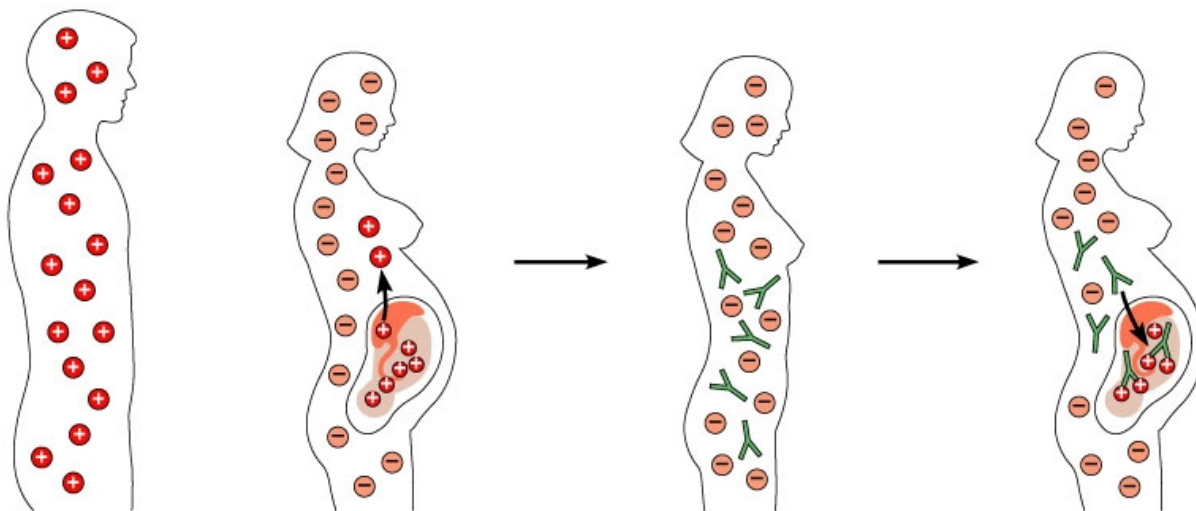
Образующиеся медиаторы оказывают одновременно и повреждающее действие на клетки и соединительнотканые структуры. От выраженности повреждающего действия зависит – перейдет ли эта иммунная реакция в разряд аллергических реакций или нет. Это определяется целым рядом условий. Количество и соотношение образующихся медиаторов, а также способность гомеостатических механизмов организма нейтрализовать их эффект.

Патофизиологически реактивный тип аллергии характеризуется повышением проницаемости микроциркуляторного русла, что сопровождается выходом жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления. В органах дыхания развивается бронхоспазм и усиление секреции слизи. Все эти эффекты проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, диареи и др.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ТИП ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ (II тип)

Цитотоксическим его называют потому, что образовавшиеся к антигенам клеток антитела соединяются с клетками и вызывают их повреждение и даже лизис (цитолитическое действие). Таков патогенез нефрита при синдроме Гудпасчера, аутоиммунной гемолитической анемии (спонтанной или как реакция на лекарственные препараты), гемолитической болезни новорожденных.

Схема развития гемолитической болезни новорожденного



В некоторых случаях антитела к поверхностным антигенам клеток с рецепторными свойствами, могут вызывать стимуляцию функции этих клеток или изменение их функции без разрушения клеток. Такие реакции сначала выделили в отдельную пятую группу (пятый тип), но в последнее время их относят к подгруппе второго типа реагирования. Примером являются: тиреотоксикоз, вызванный тиреостимулирующими антителами – антителами к рецепторам тиреотропного гормона); гипотиреоз, вызванный тиреоблокирующими антителами; миастения, вызванная антителами, блокирующими связывание ацетилхолина с его рецепторами. Возможно, это не гиперчувствительность, а проявления аутоиммунитета.

Антигеном при данном типе гиперчувствительности является клетка, точнее, те антигенные детерминанты, которые имеются на клетках. Против этих детерминант образуются антитела, они соединяются с ними. Повреждение может быть вызвано тремя путями:

- 1) за счет активации комплемента – **комплементопосредованная цитотоксичность**; при этом образуются активные мембраноатакующие комплексы комплемента, которые повреждают клеточную мембрану;
- 2) за счет **активации фагоцитоза** клеток, покрытых антителами;
- 3) через активацию **антителозависимой клеточной цитотоксичности** (АЗКЦ).

Имунологическая стадия. Для того чтобы включился этот механизм, клетки тканей должны приобрести аутоаллергенные свойства. Тогда к ним начнут вырабатываться аутоантитела. Причины приобретения клетками аутоаллергенных свойств – действие различных химических веществ, чаще лекарств, которые могут изменять антигенную структуру клеточной мембраны за счет: 1) конформационных изменений присущих клетке антигенов; 2) повреждение мембраны и появление новых антигенов; 3) образование комплексных аллергенов с мембраной, в которых химическое вещество играет роль гаптена.

Например: гемолитические аутоиммунные анемии, антиядерные антитела. Аналогичное действие на клетку могут оказывать лизосомальные ферменты фагоцитирующих клеток, бактериальные энзимы, вирусы.

Образующиеся аутоантитела относятся к IgG- или IgM – классам. Они соединяются своими Fab фрагментами с соответствующими антигенами клеток.

В зависимости от характера антител могут включаться различные пути повреждения. Одни антитела фиксируют и активируют комплемент (IgM, IgG₁ IgG₃).

Другие антитела обладают опсонизирующими свойствами и обычно не фиксируют или слабо фиксируют комплемент.

В третьем случае к антителам Fc фрагменту присоединяются К-клетки, осуществляющие повреждающее действие на клетку мишень. К-клетки обнаружены среди NK клеток и среди Т-лимфоцитов, несущих Fc-рецептор для IgG. Участвуют в этом процессе нейтрофильные лейкоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы, несущие Fc-рецептор.

Патохимическая стадия. Медиаторы этого типа аллергических реакций: комплемент, цитокины, лизосомальные ферменты.

Классический путь активации комплемента и биологические эффекты компонентов комплемента. См. занятие 3 – Система комплемента.

Патофизиологическая стадия. Конечным звеном комплемент- и антителозависимой цитотоксичности является повреждение и гибель клеток с последующим удалением их путем фагоцитоза. Иногда фагоцитоз происходит прямым путем при помощи опсоинов.

Цитотоксический тип реакции может быть одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии и др. При гемолитической болезни новорожденного.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ИММУННЫМИ КОМПЛЕКСАМИ (III тип)

Повреждение при этом типе аллергической реакции вызывается иммунными комплексами **АГ+АТ**.

Синонимами являются: 1) иммунокомплексный тип; 2) тип Артюса – в связи с тем, что в развитии феномена Артюса этот механизм играет основную роль.

На попадающий в организм антиген, имеющий растворимую форму, идет образование антител. Они могут относиться к разным классам иммуноглобулинов, однако наибольшую роль играют антитела IgG- и IgM- классов. Эти антитела называют также преципитирующими за их способность давать *in vitro* образование преципитата при соединении с соответствующим антигеном.

В организме человека постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплекса АГ+АТ – это защитная, гомеостатическая функция иммунитета. Однако при определенных условиях комплекс АГ+АТ может вызывать повреждение и развитие заболевания. Повреждающее действие комплекса реализуется главным образом через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию супероксидного радикала и активацию калликреин-кининовой системы.

Иммунологическая стадия. Широкий круг экзогенных и эндогенных антигенов и аллергенов принимает участие в образовании иммунных комплексов: лекарственные препараты, антитоксические сыворотки, бактериальные и вирусные АГ, ингаляционные аллергены. Иммунный комплекс может образовываться местно в тканях либо в кровотоке, что определяется путями поступления или местом образования антигенов (аллергенов).

Свойства комплекса определяются его составом, т.е. соотношением молекул АГ и АТ, классом АТ. От количества и соотношения АГ и АТ зависит величина комплекса и структура его решетки.

Крупные комплексы быстро удаляются из кровотока фагоцитарной системой, они не вызывают повреждения. **Небольшие комплексы** циркулируют длительное время, обладают слабой повреждающей активностью. Комплексы с одновалентными АТ. За исключением случаев их высокой концентрации или образованием в мембранах гломерул.

Повреждающее действие обычно оказывают комплексы растворимые, средней величины, образованные в небольшом избытке антигена!

Патохимическая стадия. Под влиянием комплекса и в процессе его удаления образуются ряд медиаторов, основная роль которых заключается в обеспечении условий, способствующих фагоцитозу комплекса и его перевариванию. При неадекватности, процесс образования медиаторов может оказаться чрезмерным, и тогда они начинают оказывать и повреждающее действие. Основными медиаторами являются:

Комплемент. Большую роль играет образование промежуточных продуктов компонентов комплемента 3,4, и 5. **С3b** – обеспечивает иммунное прилипание комплекса к фагоцитам. **С3a** – играет роль анафилатоксина, который стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов. Свойствами анафилотоксина обладают также С5a, С4a. С5a вызывает экзоцитоз лизосомальных ферментов из фагоцитирующих клеток.

Лизосомальные ферменты высвобождаются во время фагоцитоза иммунных комплексов.

Кинины – группа нейровазоактивных полипептидов с широким спектром действия. Они вызывают спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышают проницаемость микроциркуляторного русла. Кинином плазмы крови является **брадикинин**. Кинины обычно находятся в связанном состоянии в виде предшественников, называемых **кининогенами**. ...

Патофизиологическая стадия. Циркулирующие иммунные комплексы становятся патогенными только при определенных условиях: 1) комплекс должен быть образован в избытке

антигена и иметь растворимую форму; 2) должно произойти повышение проницаемости сосудистой стенки, что будет сопровождаться отложением комплексов в данной области.

Обычно повышение проницаемости вызывается: 1) освобождением вазоактивных аминов из тромбоцитов, базофилов и тучных клеток под влиянием анафилатоксина; 2) действием выделяющихся из фагоцитов лизосомальных ферментов; 3) в состав комплекса должны входить такие антитела, которые способны фиксировать и активировать комплемент; 4) должны быть созданы условия, способствующие длительной циркуляции комплекса (при длительном поступлении, образовании в организме антигенов или нарушении механизмов очищения крови от комплексов).

Третий тип аллергических реакций является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых видах лекарственной и пищевой аллергии, ряда аутоаллергических заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, гломерулонефрит и др.).

При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока. Но если активация комплемента произошла без участия комплекса антиген-антитело (альтернативный путь), то развивается анафилактоидная реакция.

Реакция Артюса. Морис Артюс обнаружил, что внутрикожное введение растворимого антигена гипериммунизированным кроликам с высоким уровнем преципитирующих антител вызывает эритематозную реакцию, отек и некроз. Они достигают максимума через 3-8 ч. В месте повреждения обнаруживается интенсивная инфильтрация полиморфноядерных лейкоцитов. Введенный антиген часто образует преципитат с антителами в просвете венул. С помощью флюоресцирующих реагентов в месте повреждения можно обнаружить и антиген, и антитела (иммуноглобулины), и компоненты комплемента. В процессе связывания комплемента образуются анафилатоксины, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток. Располагающиеся в просвете сосудов комплексы способствуют агрегации тромбоцитов, сопровождающейся высвобождением вазоактивных аминов, что приводит к развитию эритемы и отека. Хемотаксические факторы индуцируют приток лейкоцитов.

Сывороточная болезнь. Инъекция относительно большой дозы **чужеродной сыворотки** (например, лошадиной противодифтерийной антитоксической сыворотки) часто используется в различных терапевтических целях. Нередко примерно через 8 дней после инъекции возникает так называемая сывороточная болезнь, которая **характеризуется** подъемом температуры, увеличением лимфатических узлов, генерализованной крапивницей и болезненностью распухших суставов. Заболевание сопровождается снижением концентрации комплемента в сыворотке крови и временной альбуминурией. Все это результат образования растворимых комплексов антиген-антитело при избытке антигена.

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА (IV тип)

Группа аллергических реакций, которые развиваются у сенсibilизированных людей через 48–72 часа после контакта с аллергеном. Типичным примером такой реакции является положительная кожная реакция на туберкулин у сенсibilизированных к антигенам туберкулезной микобактерии.

Характерно время развития реакции, но главное, что в механизме этих реакций основная роль принадлежит действию **сенсibilизированных лимфоцитов на аллерген.** **Антитела участия не принимают!**

Синонимы: 1) **гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ);**

2) **клеточная гиперчувствительность** – в связи с тем, что основным звеном этих реакций являются сенсibilизированные лимфоциты;

3) **клеточно-опосредованная аллергия;**

4) **реакции туберкулинового типа.**

Механизмы аллергической реакции замедленного типа принципиально сходны с механизмами клеточного иммунитета. Различия между ними выявляются только на конечном этапе, когда развивается повреждение тканей, и этот механизм обозначают как аллергическую реакцию замедленного типа.

В ответ на попадание в организм аллергена образуются сенсibilизированные лимфоциты. Т-эффекторы = Т-киллеры. В их мембране находятся Т-клеточные рецепторы способные соединиться с соответствующим антигеном. При повторном попадании аллергена он соединяется с сенсibilизированными лимфоцитами. Это ведет к ряду морфологических, биохимических и функциональных изменений в лимфоцитах. Они проявляются в виде бластной трансформации и пролиферации, усиления синтеза ДНК, РНК и белков и секреции различных медиаторов – лимфокинов.

Под влиянием одних лимфокинов несенсibilизированные лимфоциты приобретают повышенную чувствительность к аллергену.

Под влиянием лимфокинов с хемотаксической активностью (ИЛ8) происходит хемотаксис макрофагов и полиморфноядерных клеток к месту нахождения аллергена, а под влиянием других медиаторов (МИФ, γ -ИНФ) они задерживаются в этой области, и происходит активация их фагоцитарной активности.

Сенсибилизированные лимфоциты оказывают и прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени.

Накопление клеток, клеточная инфильтрация области, где произошло соединение лимфоцита с соответствующим антигеном, развивается на протяжении многих часов и достигает максимума через 2-3 сут. В этой области происходит разрушение клеток-мишеней, их фагоцитоз, повышение проницаемости сосудов. Все это проявляется в виде воспалительной реакции продуктивного типа, которая обычно проходит после элиминации аллергена.



Контактный дерматит на метал сережек.

Если не происходит элиминации аллергена или иммунного комплекса, то вокруг них начинают образовываться гранулемы, с помощью которых идет отграничение аллергена от окружающих тканей. В состав гранулем могут входить: макрофаги, эпителиоидные клетки, фибробласты, лимфоциты. Обычно в центре гранулемы развивается некроз с последующим образованием соединительной ткани и склерозированием. Различают 3 варианта реакции гиперчувствительности замедленного типа: контактная, туберкулиновая, гранулематозная.

Иммунологическая стадия. Клеточный иммунитет активируется при внутриклеточном расположении антигена (микобактерии, бруцеллы, листерии, гистоплазма и др.) или когда антигеном являются сами клетки, в частности микробы, простейшие, грибы и их споры. Собственные измененные клетки: вирусом, при **контактном дерматите** – химическими веществами или лекарственными аллергенами.

Патохимическая стадия. Основные медиаторы – лимфокины и монокины.

Интерферон γ , ИЛ-2, ИЛ-12.

МИФ (макрофаг ингибирующий фактор – фактор, угнетающий миграцию макрофагов).

Провоспалительные цитокины.

Патофизиологическая стадия. Прямое цитотоксическое действие сенсибилизированных Т-лимфоцитов на клетки мишени, которые вследствие разных причин приобрели аутоаллергенные свойства. Т-цитотоксические действуют в **3 этапа**:

1. Распознавание.
2. Летальный удар.
3. Лизис клетки мишени.

Вспомните, какие вещества, продуцируемые Т-эффекторами, вызывают гибель клетки мишени.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ЗАНЯТИЯ

Мотивация

Большое распространение и непрерывное учащение аллергических болезней у людей, регистрируемые во всем мире, привлекали и привлекают пристальное внимание врачей всех специальностей.

1. Студент должен знать: Что такое аллергия, её типы и стадии развития аллергических реакций. Патогенез каждого типа аллергических реакций и методы диагностики сенсибилизации.
2. Студент должен уметь: применить полученные знания в клинической практике.
3. Студент должен уметь применить полученные знания в клинической практике; оценить тип гиперчувствительности.

Для усвоения темы необходимо повторить: по патологической физиологии – аллергические реакции; по иммунологии – гуморальный и клеточный иммунитет, системы комплемента и мононуклеарных фагоцитов, регуляция иммунного ответа.

Вопросы для самоподготовки по теме занятия:

1. Аллергия. Взаимоотношение аллергии и иммунитета. Основные понятия. Аллергические и псевдоаллергические реакции. Аллергены, классификация. Виды неинфекционных и инфекционных аллергенов.
2. Классификация аллергических (иммунопатологических) реакций. Стадии развития аллергических реакций. Значение Th2 и их цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13) в патогенезе аллергий.

3. Реагиновый тип аллергических реакций.
4. Цитотоксический тип аллергических реакций.
5. Иммунокомплексный тип (тип Артюса) аллергических реакций.
6. Клеточно-опосредованный тип аллергических реакций.

Литература для самоподготовки

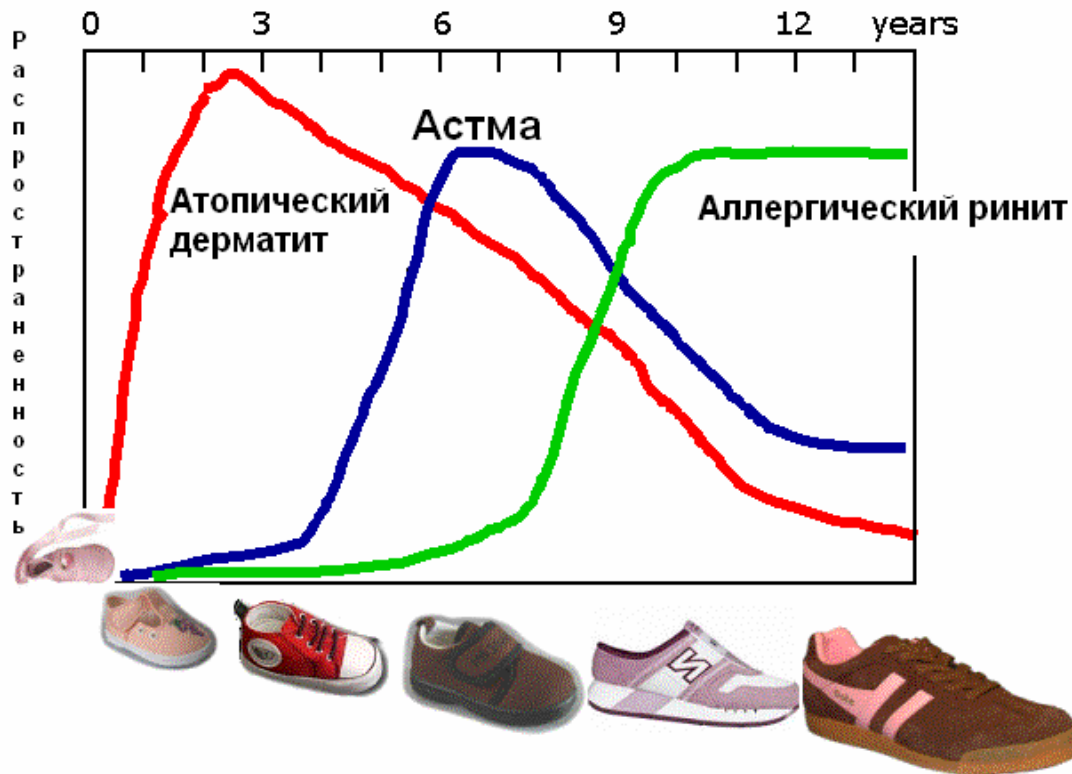
1. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд., М., Медицина, 2010. – 752 с. – [с. 579 – 613].
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 320с. – [с. 164 – 198].
3. Плейффер Дж. Наглядная иммунология. М., 1999. –96.
4. Ройт А. Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., Мир, 2000. – 592.
5. А.А.Ярилин Основы иммунологии. М., Медицина, 1999 г., с. 494 – 517.
6. А.А.Михайленко, Г.А.Базанов, М.Н.Калинкин Аллергия и аллергические заболевания. Москва-Тверь, Триада, 2002. – 176с.
7. Детская аллергология: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 687 с.
8. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕД-россинформ, 2002. – 624 с.

СМОЖЕТЕ ЛИ ВЫ ОТВЕТИТЬ?

1. Что такое аллергические болезни?
2. Дайте определение аутоаллергические болезни.
3. В чем сходство и в чем различие иммунных реакций и аллергических?
4. Дайте характеристику псевдоаллергическим реакциям. Приведите пример.
5. Что такое аллерген? В чем отличие его от антигена? Приведите примеры аллергенов-гаптенов, комплексных аллергенов.
6. Классификация аллергенов.
7. Дайте характеристику неинфекционных аллергенов (бытовых, инсектных//, эпидермальных, лекарственных, пыльцевых, пищевых, промышленных). Укажите наиболее важные неинфекционные аллергены.
8. Укажите пути поступления аллергенов в организм человека.
9. Какие пищевые аллергены наиболее часто вызывают аллергические реакции у детей?
10. Укажите аллергены инфекционного происхождения. Какие заболевания относятся к инфекционно-аллергическим?
11. Расскажите патогенетическую классификацию аллергических реакций. (Основные типы аллергических реакций.).
12. Стадии развития любой аллергической реакции.
13. Что такое активная сенсibilизация? Приведите пример.
14. Что такое пассивная сенсibilизация? Приведите пример её возникновения.
15. Реагиновый тип повреждения тканей. Назвать синонимы. Общий механизм возникновения.
16. Что такое реагины? Какие иммуноглобулины к ним относятся?
17. Описать патохимическую стадию 1 типа аллергических реакций. Роль тучных клеток. Медиаторы.
18. Патолофизиологическая стадия 1 типа аллергических реакций.
19. Цитотоксический тип повреждения тканей. Общий механизм повреждения тканей (комплементопосредованная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация фагоцитоза).
20. Что такое К-клетки?
21. Иммунологическая стадия II типа аллергических реакций.
22. Охарактеризовать III тип аллергических реакций. (Синонимы). Иммунокомплексный тип. Общий механизм повреждения тканей.
23. Какой величины иммунные комплексы обладают наибольшим повреждающим действием?
24. Сывороточная болезнь. Когда может встретиться в клинической практике?
25. Аллергическая реакция замедленного типа. Синонимы. Общий механизм развития.
26. Иммунологическая стадия ГЗТ. Роль сенсibilизированных лимфоцитов.
27. Механизмы повреждения при клеточно-опосредованном типе аллергических реакций.
28. Методы диагностики сенсibilизации реагинового типа.
29. Методы диагностики сенсibilизации иммунокомплексного типа.
30. Методы диагностики сенсibilизации замедленного типа.
31. Что такое элиминационная проба? Когда её можно применить?
32. Что такое провокационные пробы? Какие их виды Вы знаете?
33. С какой целью применяется ИФА в аллергологии?
34. Что такое прик-тест?
35. Знаете ли Вы что такое пыльцевые диагностические алцеты?

В педиатрической практике имеется такое понятие «аллергический или атопический марш» - это последовательное развитие аллергических реакций и заболеваний у предрасположенных к атопии лиц. У детей он характеризуется первоначальным развитием пищевой аллергии, последующим возникновением атопического дерматита, вслед за которым формируются атопический ринит, атопическая бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, существенно снижающие качество жизни пациента.

Аллергический марш



По данным S. Holgate аллергический марш у детей в Европе выглядит следующим образом: первые признаки атопии в виде пищевой аллергии появляются вскоре после рождения и достигают своего пика к середине первого года жизни. Параллельно с этим наблюдается и увеличение встречаемости симптомов атопического дерматита, максимум которых регистрируется к году. В дальнейшем распространенность пищевой аллергии и атопического дерматита уменьшается, после семилетнего возраста их удельный вес ниже других аллергических заболеваний. Респираторная атопия появляется позже, частота бронхиальной астмы, постепенно нарастая, к 6-7 летнему возрасту выходит на первое место. Однако к пубертатному периоду лидирующую позицию начинает занимать аллергический риноконъюнктивит, он удерживает ее до окончания подросткового возраста.