

АЛЛЕРГИИ



- **Аллергия — патологическая форма иммунологической реактивности.**

- формируется в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным Аг и сопровождается изменением чувствительности к нему.
- Аллергия характеризуется обнаружением, деструкцией и элиминацией чужеродного антигена, и всегда — повреждением собственных структур организма, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности.

Общие признаки аллергии

- Аллергия является аномальной формой иммунной реактивности организма. В отличие от её физиологической формы — иммунитета, аллергическим реакциям свойственны четыре обязательных признака:
- **Повреждение**, наряду с чужеродными, собственных структур организма.
- **Неадекватность** реакции на Аг:
 - по выраженности: это, как правило, гиперергический ответ (реакция гиперчувствительности),
 - по масштабу: обычно более или менее генерализованная реакция.
- **Развитие**, помимо собственно аллергической реакции, других — неиммунных расстройств в организме.
- **Снижение** адаптивных возможностей организма в целом.

ЭТИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- Причина аллергических реакций: Антигены — агенты белковой или небелковой (гаптены) природы, называемые в данном случае аллергенами.
- **Аллерген** — вещество экзо- или эндогенного происхождения, вызывающее образование АТ (антител), сенсibilизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии, повреждающих как аллергены и их носители, так и собственные структуры организма.

Аллергены:

● Экзогенные :

- Продукты питания (молоко, шоколад, яйца, фрукты, овощи, приправы и т.д.);
- ЛС (антибиотики, барбитураты, наркотики, сульфаниламиды, новокаин и др.);
- Вакцины;
- Пыльца растений, трав, деревьев, кустарников, цветов;
- Компоненты пыли (неорганические —микроскопические соединения кремнезёма, металлов, различные соли, глинозём, органические — живые и неживые микробы, клещи, грибы, насекомые и их фрагменты; чешуйки кожи; насекомые и их фрагменты; чешуйки кожи; частицы перьев, волос, шерсти, синтетических тканей, пластмасс и т.п.);
- Синтетические соединения различного происхождения.

● Эндогенные:

- белок или белоксодержащие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей. Наиболее часто образуются в результате денатурации белковых молекул и при их соединении с молекулами других веществ эндо- или экзогенного происхождения.

Условия развития аллергической реакции

- Свойства аллергена - молекулярная масса, химическая гетерогенность, генетическая чужеродность, доза, пути поступления в организм и т.д.
- Состояние реактивности организма
- Наследственная предрасположенность

Классификация аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу:

- Первый (I) тип — *атопические аллергические реакции (анафилактические или реагиновые)*
 - Второй (II) тип- *цитотоксические*
 - Третий (III) тип — *иммунокомплексные*
 - Четвёртый (IV) тип реакций — *клеточно-опосредованные*
-
- Пятый (V) тип реакций — *стимулированной гиперчувствительности или антирецепторный*

- **В зависимости от времени начала клинических проявлений аллергии** после действия на сенсibilизированный организм разрешающего Ag аллергические реакции подразделяют на **немедленные и замедленные:**
- - **Аллергическая реакция немедленного типа** клинически проявляется сразу или через несколько минут после контакта организма с аллергеном (например, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, анафилактический шок, атопическая форма бронхиальной астмы).
- - **Аллергическая реакция замедленного типа** регистрируется обычно через несколько часов или суток (чаще через 1–2 сут) после разрешающего воздействия аллергена на сенсibilизированный организм (например, туберкулиновая, бруцеллиновая, сифилитическая реакции, контактный дерматит).

- **В зависимости от происхождения аллергизирующих АТ или сенсibilизированных лимфоцитов:**
- **Активная аллергия.** В большинстве случаев аллергическая реакция формируется в организме активно, т.е. в ответ на внедрение в него или образование в организме аллергена.
- **Пассивная аллергия.** Если развитие аллергической реакции является результатом попадания в организм крови или её компонентов, содержащих аллергические АТ (например, при переливании крови или плазмы крови), либо лимфоциты из ранее аллергизированного организма.

- **В зависимости от природы сенсibilизирующего и разрешающего аллергенов выделяется:**
- **Специфическая аллергия.** В большинстве случаев клинически выраженную аллергическую реакцию вызывает повторное попадание в организм или образование в нём того же аллергена (его называют разрешающим), который при первом воздействии сенсibilизировал этот организм (т.е. обусловил выработку специфических АТ или Т-лимфоцитов).
- **Неспецифическая аллергия:**
- **Параллергия.** Когда белковые аллергены (как сенсibilизирующий, так и разрешающий) имеют близкую, но не идентичную структуру, развиваются параллергические реакции (например, при проведении вакцинаций от различных болезней с небольшими промежутками времени между ними).
-

● Гетероаллергия.

- Возникает в тех случаях, когда разрешающим агентом является какое-либо неантигенное воздействие — охлаждение, перегревание, интоксикация, облучение организма и т.п. Примером гетероаллергии может служить развитие острого диффузного гломерулонефрита или периодическое обострение хронического после воздействия на пациента какого-либо из указанных выше факторов. Непосредственным разрешающим агентом в подобных случаях является не само охлаждение, интоксикация или облучение, а те вещества (аллергены), которые образуются в организме под влиянием указанных факторов.

СТАДИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

● 1. Иммуногенная стадия:

- Обнаружение аллергена (Аг) иммунокомпетентными клетками.
- Процессинг Аг антигенпрезентирующими клетками и передача информации о нём лимфоцитам.
- Синтез плазматическими клетками аллергических пулов Ig и/или пролиферация сенсibilизированных лимфоцитов.
- Образование клеток иммунной памяти.
- Фиксации Ig и сенсibilизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсibilизирующего аллергена (при развитии её местной формы), либо в биологических жидкостях — крови, лимфе, ликворе (при её генерализованной форме).

● 2. Патобиохимическая стадия

- Патобиохимическая (биохимических реакций) стадия развивается при повторном попадании в организм или образовании в нём аллергена. При этом образуются комплексы аллергена со специфическими АТ и/или сенсibilизированными лимфоцитами.
- Под действием указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия — медиаторы аллергии.
- Медиаторы аллергии обуславливают дальнейшее развитие аллергической реакции (её динамику, специфику, выраженность, длительность) и клиническую симптоматику

Стадия клинических проявлений

- Стадия клинических проявлений аллергических реакций (патофизиологическая) характеризуется развитием как местных патологических процессов, так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма:
- - патологические процессы местного характера - различные виды дистрофий, воспаление, повышение проницаемости сосудистых стенок, расстройства регионарного кровообращения, капилляротрофическая недостаточность, гипоксия, тромбоз микрососудов, отёк тканей и т.п.
- - расстройства жизнедеятельности организма в целом. Так, при аллергической бронхиальной астме развивается дыхательная недостаточность, при аллергическом постинфарктном миокарде (синдроме *Дресслера*) — сердечная недостаточность и т.п.

Аллергические реакции типа I

- **Причина** - экзогенные агенты (компоненты пыльцы растений, трав, цветов, деревьев, животные и растительные белки, некоторые ЛС, органические и неорганические химические вещества).
- **Стадия сенсibilизации**
- На начальных стадиях сенсibilизации осуществляется взаимодействие Аг (аллергена) с антигенпредставляющими клетками — фагоцитами, презентация Аг В-лимфоцитам, формирования специфичных по отношению к Аг клонов плазматических клеток, синтезирующих **IgE** и **IgG 4**. Эти иммуноглобулины фиксируются на клетках-мишенях первого порядка (преимущественно тучных клетках).

Патобиохимическая стадия

- При повторном контакте с аллергеном происходит образование комплексов антиген-антитело на мембране клеток первого порядка и их секреторная дегрануляция. Это приводит к тому, что:
- **во-первых**, во внутреннюю среду организма попадает большое количество разнообразных биологически активных веществ (БАВ) — медиаторов аллергии, оказывающих самые различные эффекты на разные эффекторные клетки (в особенности на сократительные и секреторные);
- **во-вторых**, многие БАВ, высвободившиеся при дегрануляции клеток-мишеней первого порядка, активируют клетки-мишени второго порядка (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги), которые в свою очередь секреторируют различные медиаторы аллергии.

- **Основные группы медиаторов аллергических реакций типа I и их эффекты:**
- **Хемотаксический эффект:** ECF, NCF, кинины
- **Повышение тонуса ГМК:** лейкотриены B₄, C₄, D₄, серотонин, Пг F₂, тромбоксан A₂
- **Повышение проницаемости сосудов:** гистамин, серотонин, ПгF₂, лейкотриены C₄, D₄
- **Регуляция межклеточных взаимодействий:** ФНО, ИЛ (1, 2, 3, 4, 5, 6), GM-CSF, ИФН и т.д.
- **Изменение тонуса стенок сосудов:** аденозин, серотонин, Пг E₂, I₂, D₂
- **Цитотоксическое/цитолитическое действие:** гидролазы, ФНО, активные формы кислорода, свободные радикалы, липопероксидные соединения.

- **Секреция клетками медиаторов аллергии и реализация их эффектов обуславливает развитие стереотипных реакций:**
 - • повышение проницаемости стенок микрососудов и развитие отёка тканей,
 - • нарушения кровообращения,
 - • сужение просвета бронхиол, спазм кишечника.
 - • гиперсекрецию слизи,
 - • прямое повреждение клеток и неклеточных структур.
- **Стадия клинических проявлений**
 - Чаще всего по описанному механизму развиваются поллинозы, аллергические формы бронхиальной астмы, аллергические конъюнктивит, дерматит, гастроэнтероколит, а также анафилактический шок.

- Псевдоаллергические реакции — это реакции, имеющие внешние клинические признаки аллергических, но не являющиеся таковыми, поскольку в их основе лежат неиммунные механизмы
- Реакции, подобные аллергии, вызывают химические факторы (**либераторы гистамина**), непосредственно действующие на тканевые базофилы и вызывающие их дегрануляцию;
- **нарушения системы комплемента** (дефицит ингибиторов его компонентов, неиммунная активация);
- **нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот**, в частности арахидоновой (**аспириновая бронхиальная астма**).

Патогенез аллергических реакций типа II.

- **Причиной** аллергических реакций типа II наиболее часто являются химические вещества со сравнительно небольшой молекулярной массой (в том числе ЛС, содержащие золото, цинк, никель, медь, а также сульфаниламиды, антибиотики и гипотензивные средства) и гидролитические ферменты, в избытке накапливающиеся в межклеточной жидкости (например, ферменты лизосом клеток или микроорганизмов при их массивном разрушении), а также активные формы кислорода, свободные радикалы, перекиси органических и неорганических веществ.
- **При этом образуются 2 вида антигенов:**
- Изменённые белковые компоненты клеточной мембраны (клеток крови, почек, печени, сердца, мозга, селезёнки, эндокринных желёз и др.).
- Изменённые неклеточные антигенные структуры (например, миелина, базальной мембраны клубочков почек, коллагена и др.).

- Патобиохимическая стадия
- Комплементзависимые реакции.
Цитотоксичность и цитолиз реализуются путём нарушения целостности мембраны клетки-мишени и её опсонизации:
- А) нарушение целостности мембраны клетки-мишени достигается благодаря активации под действием комплекса «АТ+Аг» системы комплемента (формирование мембраноатакующих комплексов).
- В) цитолиз осуществляется благодаря опсонизации клеток–мишеней при помощи факторов комплемента.

Антителозависимый клеточный цитоллиз

- осуществляется без непосредственного участия факторов комплемента.
- Прямой цитотоксический и цитолитический эффект оказывают клетки, обладающие киллерным действием: макрофаги, моноциты, гранулоциты (главным образом нейтрофилы), естественные киллеры. Все эти клетки не сенсibilизированы Аг. Киллерное действие они осуществляют путём контакта с IgG в области Fc-фрагмента АТ. Цитолитический эффект клетки-киллеры реализуют путём секреции гидролитических ферментов, генерации активных форм кислорода и свободных радикалов.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ТИПА II и их эффекты

Повреждение и перфорация мембран:

- комплекс факторов системы комплемента (мембраноатакующие комплексы):
 - C5678 (медленное действие)
 - C56789 (более быстрое действие)
 - C3b56789 (быстрое эффективное действие);
- активные формы кислорода;
- свободные радикалы органических и неорганических веществ;
- перекисные соединения веществ (липидов);
- ферменты Т-киллеров, поврежденных и разрушенных клеток.
- **Активация фагоцитоза:**
 - факторы комплемента C3b, C3a, C5a, комплекс C4b2a3b;
 - гидроперекиси липидов

● Стадия клинических проявлений

- Цитотоксические и цитолитические реакции лежат в основе формирования ряда клинических синдромов аллергического характера: так называемых «лекарственных» цитопений (эритро-, лейко-, тромбоцитопений); гемолитической болезни новорождённых; агранулоцитоза; аллергических или инфекционно-аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.

Патогенез аллергических реакций типа III. Иммунокомплексные реакции.

- **Причиной** аллергических реакций этого типа являются хорошо растворимые белки, повторно попадающие в организм (например, при инъекциях сыворотки или плазмы крови, вакцинации, укусах некоторых насекомых, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) или образующиеся в самом организме (например, при развитии инфекций, гельминтозах, опухолевом росте, парапротеинемиях и др.).

Основные группы медиаторов аллергических реакций типа III и их эффекты

- **Повреждение клеток и неклеточных структур:** мембраноатакующие комплексы C5678, C56789, C3b56789, ферменты фагоцитов и разрушенных клеток, активные формы кислорода и свободные радикалы
- **Индукция воспалительной реакции в зоне аллергии:** факторы повреждения клеток и неклеточных структур, стимуляторы фагоцитоза, факторы хемотаксиса, ФНО, кинины; лейкотриен B₄, факторы комплемента C3a, C3b, C5a (анафилатоксины).
- **Повышение проницаемости стенок сосудов и базальных мембран:** гистамин, серотонин, лейкотриены C₄, D₄, факторы комплемента C3a, C5a
- **Активация тромбообразования:** фактор XII (Хагемана), тромбоксан A₂

Аллергические реакции типа IV

- Причины
- • Компоненты микроорганизмов (возбудителей туберкулёза, лепры, бруцеллёза, пневмококков, стрептококков), одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вируссодержащие клетки.
- • Собственные, но изменённые (например, коллаген) и чужеродные белки (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения).
- • Гаптены: например, ЛС (пенициллин, новокаин), органические низкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол).

Стадия сенсibilизации

- После презентации антигена Т-лимфоцитам происходит их антигензависимая дифференцировка в CD4+ Т2-хелперы (Т-эффекторы реакций гиперчувствительности замедленного типа) и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры). Эти сенсibilизированные Т-лимфоциты циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет, храня память об Аг.
- Повторный контакт иммунокомпетентных клеток с Аг (аллергеном) обуславливает их пролиферацию и созревание преимущественно **Т-киллеров**. Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и подвергают деструкции чужеродный Аг, а также — его носитель.

Патобиохимическая стадия

- ● Сенсibilизированные Т-киллеры разрушают чужеродную антигенную структуру, непосредственно действуя на неё.
- ● Т-киллеры и мононуклеары образуют и секретируют в зоне аллергической реакции медиаторы аллергии, регулирующие функции лимфоцитов и фагоцитов, а также подавляющие активность и разрушающие клетки-мишени.
- Развитие воспалительной реакции. В очаге аллергического воспаления накапливаются лейкоциты, преимущественно мононуклеарные клетки: лимфо- и моноциты, а также макрофаги.
- Образование гранулём, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и гигантских клеток, фибробластов и волокнистых структур.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ V-ГО ТИПА.


- **V-й тип** иммунного повреждения (антирецепторный) связан с наличием антител (главным образом IgG) к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны – рецепторам (β -адренорецепторам, ацетилхолиновым и инсулиновым рецепторам, рецепторам для ТТГ). V тип играет особую роль при аутоиммунизации. Реакция Ag(рецептор)-Ат может вести либо к стимуляции, либо к блокаде эффекта.

Пятый тип иммунного повреждения является ведущим в развитии иммунного типа сахарного диабета, иммунных заболеваний щитовидной железы, гипофиза и др. В развитии бронхиальной астмы, атопического дерматита и некоторых других заболеваний антирецепторный тип повреждения может быть одним из механизмов, осложняющих течение заболевания.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

- **Этиотропная терапия** направлена на устранение аллергена из организма, а **этиотропная профилактика** — на предотвращение контакта организма с аллергеном.
- **Патогенетическая терапия** направлена на разрыв основных звеньев патогенеза аллергии (неспецифическая гипосенсибилизация), а **патогенетическая профилактика** — на опережающую блокаду потенциальных механизмов её развития (специфическая гипосенсибилизация).

- **Саногенетические терапия** направлена на активацию защитных, компенсаторных, репаративных, замещающих и других адаптивных процессов и реакций в тканях, органах и организме в целом.
- **Симптоматические терапия** используется для предотвращения или устранения неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих течение аллергии: головной боли, головокружения, чувства тревоги, напряжения и т.д.



БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ !

Список используемой литературы

- 1. Патологическая физиология : учебник для студ./ ред.: Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. -5-е изд.. -М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 640 с.: ил.
- 2. Патофизиология : учебник для студентов вузов: в 2т./[Рек. ГОУ ВПО ММА] ред. В. В. Новицкий, Е. Д. Гольдберг, О. И. Уразова.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.- Т.1 – 848 с.,Т.2 – 640с.
- 3. Тель Л.З. Патологическая физиология : интерактивный курс лекций/ Л. 5. Патофизиология нейроэндокринной системы : учебное пособие/ Новосиб.гос. мед.ун-т; сост. А. В. Ефремов [и др.]. -Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2009. - 64 с. 3. Тель, С. П. Лысенков, С. А. Шастун. -М.: Мед.информ.агентство, 2007. -672 с. Рекомендовано отраслевым мин-вом
- 4. Зайчик А.Ш.. Патофизиология : учебник для студ.мед.вузов/ А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов- М.: Мед.информ.агентство, 2007. - Т.1 : Общая патофизиология. - 624 с.
- Гормональная регуляция основных физиологических функций организма и механизмы ее нарушения : учебное пособие для студ.мед.вузов/ сост.: Л. А. Северьянова, Г. В. Порядин, О. С. Сергеев ; ред. Г. В. Порядин. -М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. -64 с.
- Крыжановский Г.И. Общая патофизиология нервной системы. М., 1997.
- Лудянский Э.А. Руководство по заболеваниям нервной системы. Вологда., 1995.
- 3. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М.Вейна. М., 1998.