

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

- ◆ **Аллергия** — это состояние повышенной чувствительности организма к повторной сенсibilизации антигенами. Аллергия возникает на повторное внедрение аллергена.
- ◆ **Аллергены** — это антигены, на которые в организме возникает аллергическая реакция. Аллергены могут иметь различное происхождение: бытовые, лекарственные, животного происхождения, растительные, пищевые, инфекционные.

- ◆ В развитии аллергической реакции выделяют три стадии:
- ◆ в течение *иммунологической стадии* в ответ на аллерген образуются антигеночувствительные клетки, специфические антитела и иммунные комплексы.
- ◆ *патохимическая стадия* характеризуется образованием медиаторов воспаления и биологически активных аминов, которые играют основную роль в механизме аллергических реакций.
- ◆ в течение *патофизиологической стадии* проявляется клиническая картина аллергической реакции. Как правило, клинические проявления аллергии полиморфны.

- ◆ В основу первой классификации аллергии, предложенной Куком в 1947 году, было положено время развития аллергической реакции:
- ◆ *гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)*
- ◆ *гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).*

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) — гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов.

- ◆ Развивается через несколько минут или часов после воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.

- ◆ К ГНТ относятся I, II и III типы аллергических реакций (по Желлу и Кумбсу):
- ◆ *I тип — анафилактический*, обусловленный главным образом действием IgE;
- ◆ *II тип — цитотоксический*, обусловленный действием IgG, IgM;
- ◆ *III тип — иммунокомплексный*, развивающийся при образовании иммунного комплекса IgG, IgM с антигенами.
- ◆ В отдельный тип выделяют *антирецепторные реакции*.

Таблица 7.3. Виды аллергенов — низкомолекулярных белков или гаптенов, вызывающих аллергические реакции

Ингаляционные:	а) растительного происхождения, например пыльца растений вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.) в) бытовые аллергены (пыль и др.)
Пищевые:	яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси
Лекарственные:	антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
Инфекционные:	антигены бактерий, грибов, простейших
Промышленные:	полимеры, пестициды, металлы и др.

- ◆ **Гиперчувствительность замедленного типа** (ГЗТ) относится к *IV типу* аллергии (по Желлу и Кумбсу). Она обусловлена взаимодействием антигена (аллергена) с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет.

◆ I тип гиперчувствительности —

анафилактический, при котором первичное поступление аллергена вызывает продукцию плазмацитами IgE, IgG.

- ◆ Выработку IgE-антител стимулируют IL-4 и IL-10, выделяемые Th2, а угнетают - γ -интерферон и IL-2, выделяемые Th1.

- ◆ Синтезированные **IgE** прикрепляются **Fc-**фрагментом к **Fc-рецепторам (FcεR1)** базофилов в крови и тучных клеток в слизистых оболочках, соединительной ткани. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы **IgE** с аллергеном (перекрестная сшивка **FCεR1** антигеном), вызывающие дегрануляцию клеток

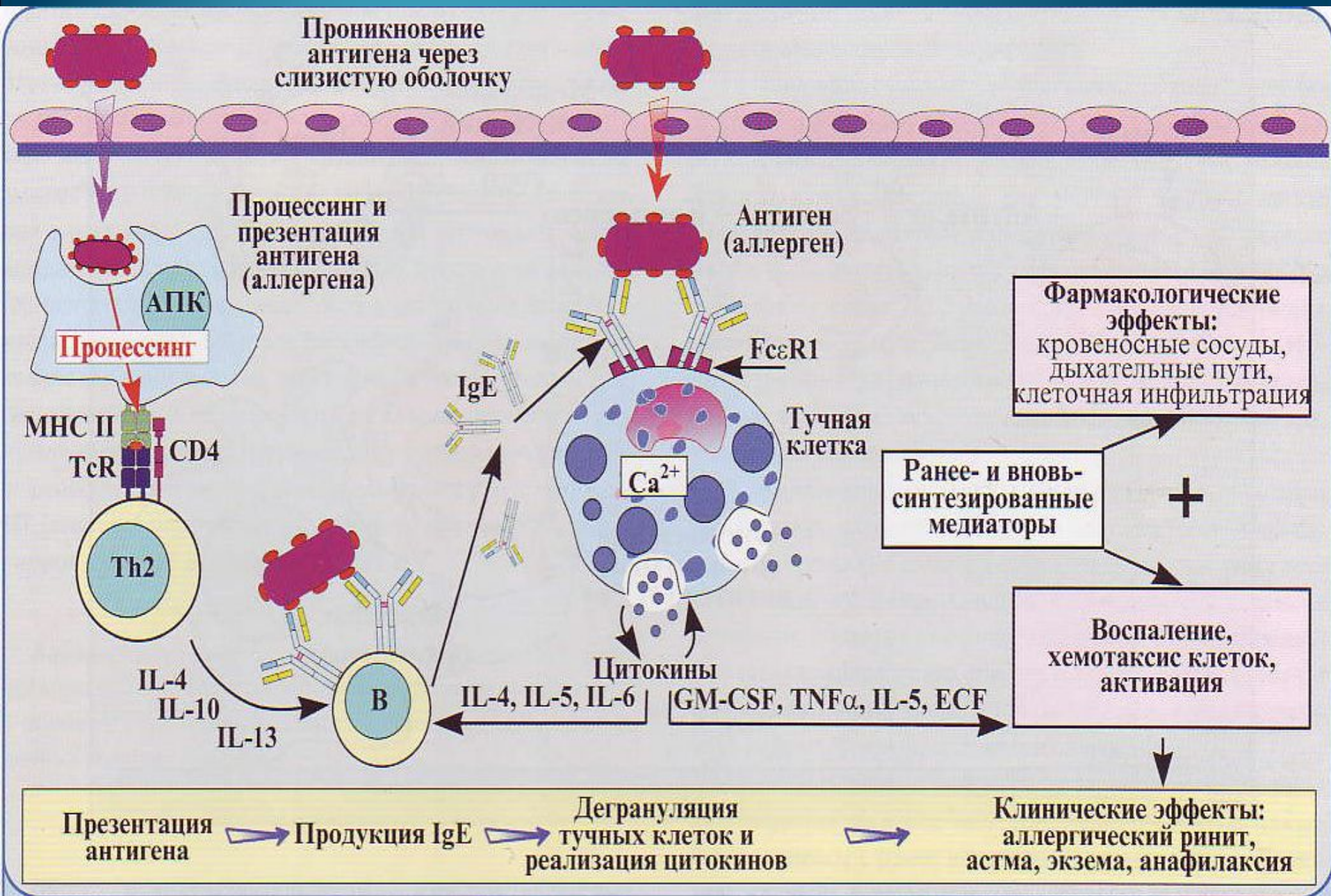


Рис. 7.28. Механизм I типа гиперчувствительности

- ◆ Из гранул в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы: вазоактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), продукты липидного обмена (лейкотриены, простагландины и фактор, активирующий тромбоциты), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) и цитокины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF, TNF- α).

- ◆ Хемотаксические факторы привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги. Так, эозинофильные хемотаксические факторы (ECF) привлекают эозинофилы, которые выделяют ферменты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий. Тромбоциты тоже выделяют медиаторы аллергии.

- ◆ Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, отек, зуд и т. д.

Клинические проявления гиперчувствительности I типа.

- ◆ Клинические проявления гиперчувствительности I типа могут протекать на фоне атопии.
- ◆ **Атопия** — наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.

- ◆ *Анафилактический шок* — протекает остро с развитием коллапса, отеков, спазма гладкой мускулатуры; часто заканчивается смертью.
- ◆ *Крапивница* — увеличивается проницаемость сосудов, кожа краснеет, появляются пузыри, зуд.
- ◆ *Ангиоэдема* — отек подкожных и субмукозных тканей; часто сочетается с крапивницей.
- ◆ *Аллергический ринит* или *риноконъюнктивит* — развивается отек, раздражается слизистая оболочка.

- ◆ *Поллиноз* (сенная лихорадка) — аллергия к пыльце растений, проявляющаяся в вазомоторных проявлениях слизистых оболочек (ринитах, конъюнктивитах) и бронхоспазме.
- ◆ *Бронхиальная астма* — развиваются воспаление, бронхоспазм, усиливается секреция слизи в бронхах.
- ◆ *Пищевая аллергия* — развиваются тошнота, диарея, зуд, сыпь, анафилаксия.

- ◆ **Реакция Прауснитца—Кюстнера.** I тип гиперчувствительности можно пассивно перенести с помощью антител. Впервые пассивный перенос иммунореагента аллергии с сывороткой крови больного продемонстрировал немецкий бактериолог Прауснитц. Он вводил в собственную кожу сыворотку крови Кюстнера (немецкий гинеколог), страдавшего аллергией к рыбе. Введение в тот же участок кожи аналогичного аллергена приводило к развитию волдырей. Данная проба получила название реакция Прауснитца — Кюстнера: IgE-антитела к аллергену, введенные от больного здоровому человеку, фиксируются на тучных клетках и при последующем введении аллергена происходит его связывание с данными тучными клетками с освобождением гистамина и других активных веществ.

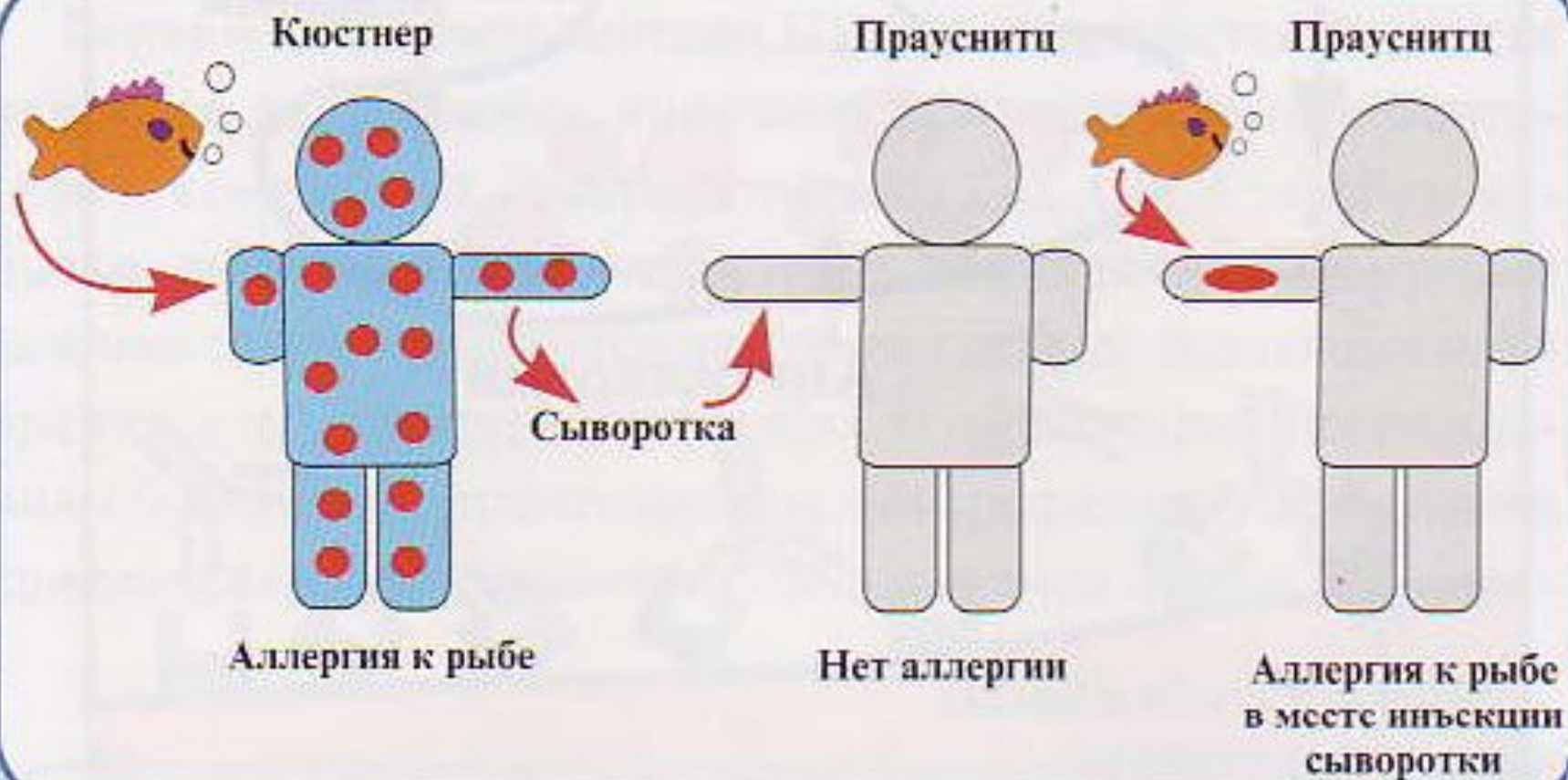


Рис. 7.29. Перенос аллергии с помощью сыворотки крови больного аллергией (реакция Прауснитца — Кюстнера)

Лабораторная диагностика.

Определение в крови больного:

- ◆ общего IgE, IgE- и IgG-антител к предполагаемым аллергенам;
- ◆ уровня гистамина, триптазы, интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-4).
- ◆ У больных поллинозом при обострении в мазках из носа возрастает количество эозинофилов от 10 % до 100 % (норма — не более 2 %). Возможна эозинофилия в крови.
- ◆ Кожные тесты с атопическими аллергенами: пыльцевыми, бытовыми, пищевыми, эпидермальными и др. Провокационные назальные, ингаляционные и другие тесты



Рис. 7.30. Скарификационная кожная проба. Реакцию учитывают через 15–20 мин (ГНТ) после внесения в царапину аллергена: при положительной реакции появляется волдырь (от 2 до 10 мм и более) с гиперемией; при отрицательной реакции — волдырь, выраженная гиперемия отсутствуют (результаты сравнивают с контролем — реакцией на растворитель аллергена и на гистамин)

- ◆ **II тип гиперчувствительности — цитотоксический.** Эндогенные антигены или экзогенные химические вещества, лекарственные препараты (гаптены), прикрепленные к мембранам клеток, могут привести ко II типу гиперчувствительности.
- ◆ Она *обусловлена антителами классов IgM или IgG и компонентом* (комплементзависимый цитолиз). Фагоциты и К-клетки также могут принимать участие в виде антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Время реакции — минуты или часы.

- ◆ К_о II типу гиперчувствительности близки антирецепторные реакции (так называемый V тип гиперчувствительности), основой которых являются антирецепторные антитела, например антитела против рецепторов к гормонам.

◆ *Разновидностями цитотоксического типа являются:*

◆ *цитолиз,*

◆ *фагоцитоз,*

◆ *антителозависимая клеточная цитотоксичность.*

◆

- ◆ *Цитолиз*, опосредованный комплементом. Антитела прикрепляются к антигенам поверхности клеток. Затем к Fc-фрагменту антител присоединяется комплемент (C), который активируется по классическому пути с образованием анафилатоксинов (C3a, C5a) и мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из компонентов C5-9. Происходит комплементзависимый **ЦИТОЛИЗ**.

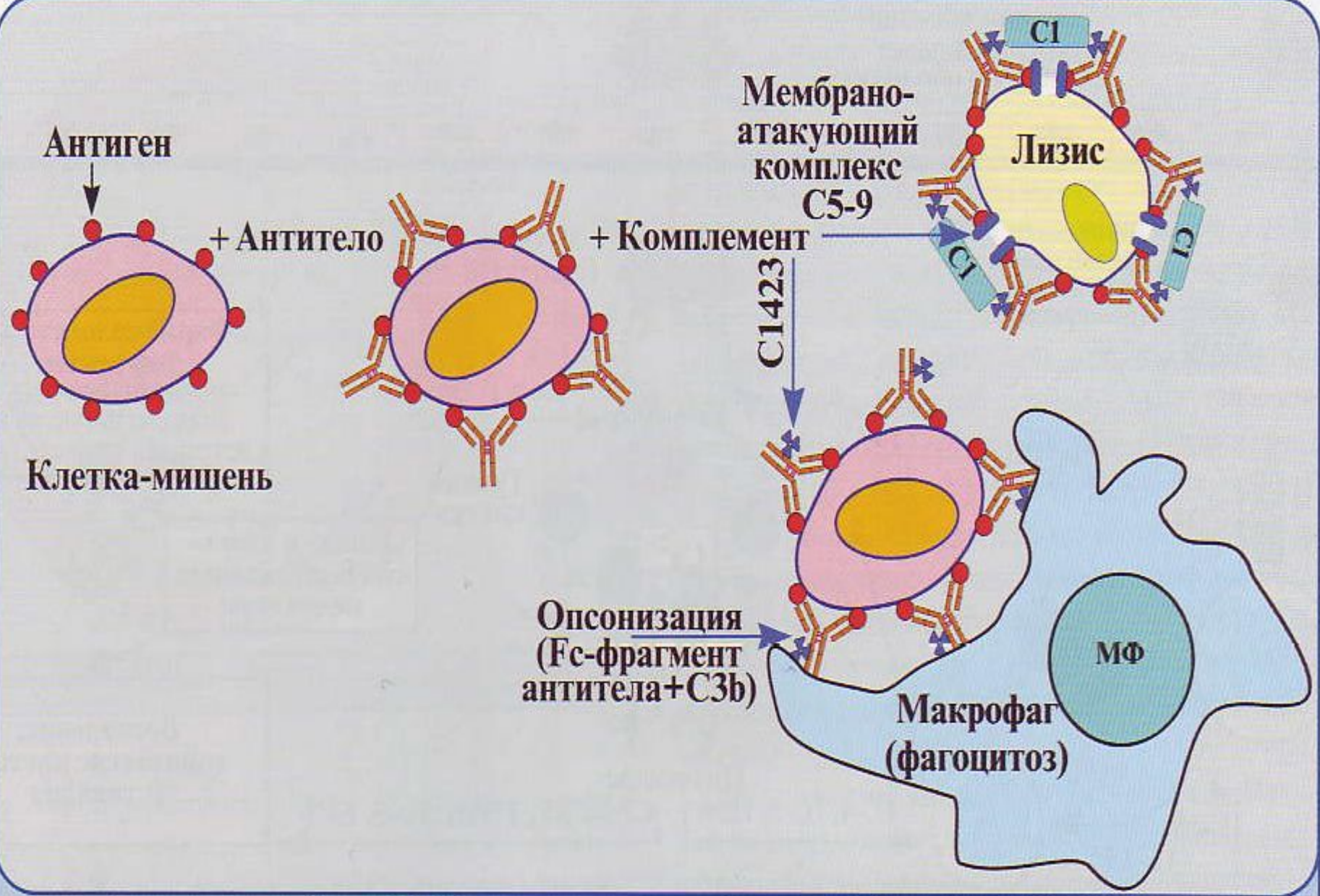


Рис. 7.31. Комплемент-зависимый цитотоксизм и фагоцитоз

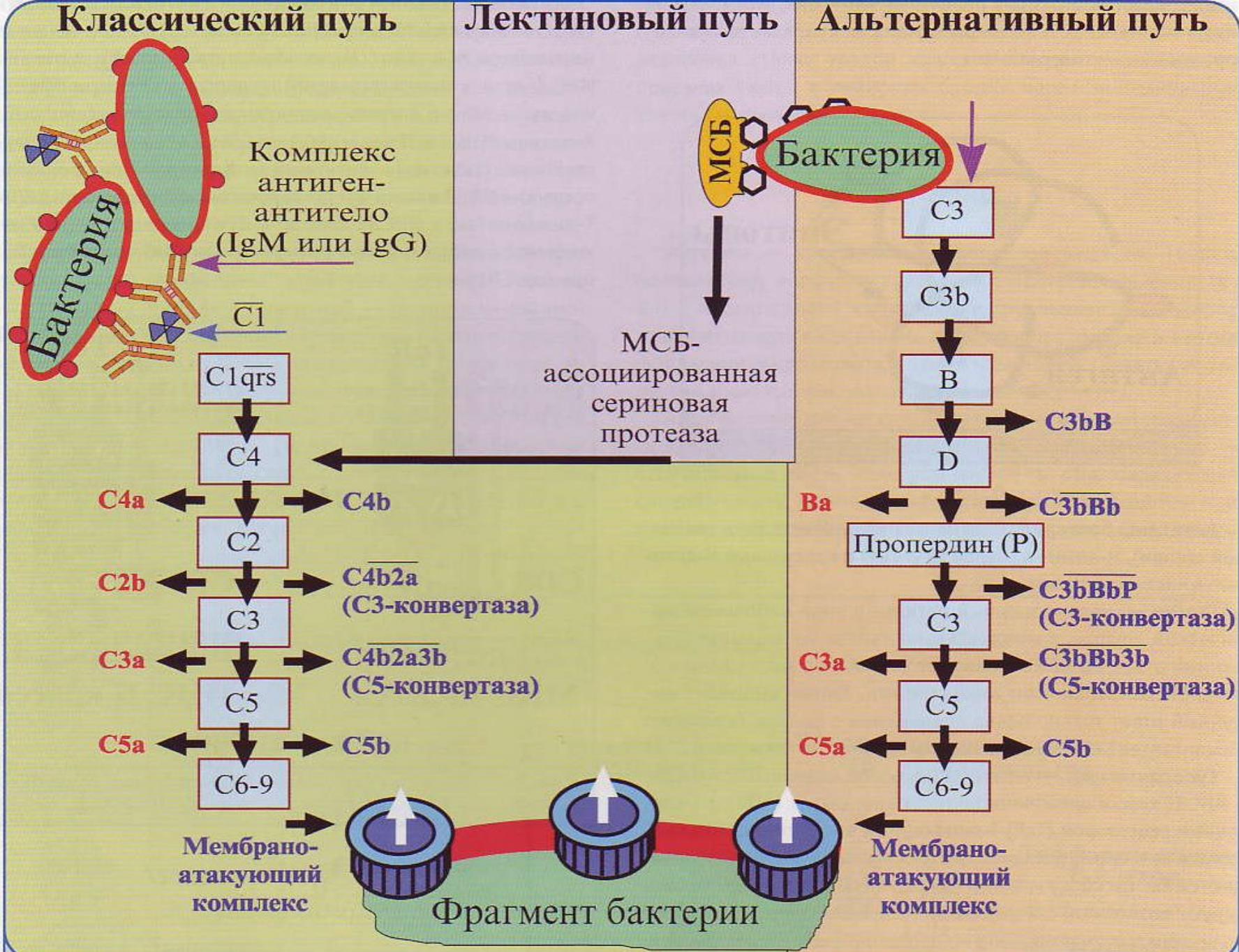


Рис. 7.6. Схема путей активации комплемента. МСБ — маннан-связывающий белок крови. (Рис. С.А. Быкова)

◆ *Фагоцитоз.* Фагоциты могут поглощать и (или) разрушать опсонизированные антителами и комплементом (C3b) клетки-мишени, содержащие антиген.

◆ *Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)* — лизис НК-клетками клеток-мишеней, опсонизированных антителами. НК-клетки присоединяются к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, которые связались с антигенами клеток-мишеней

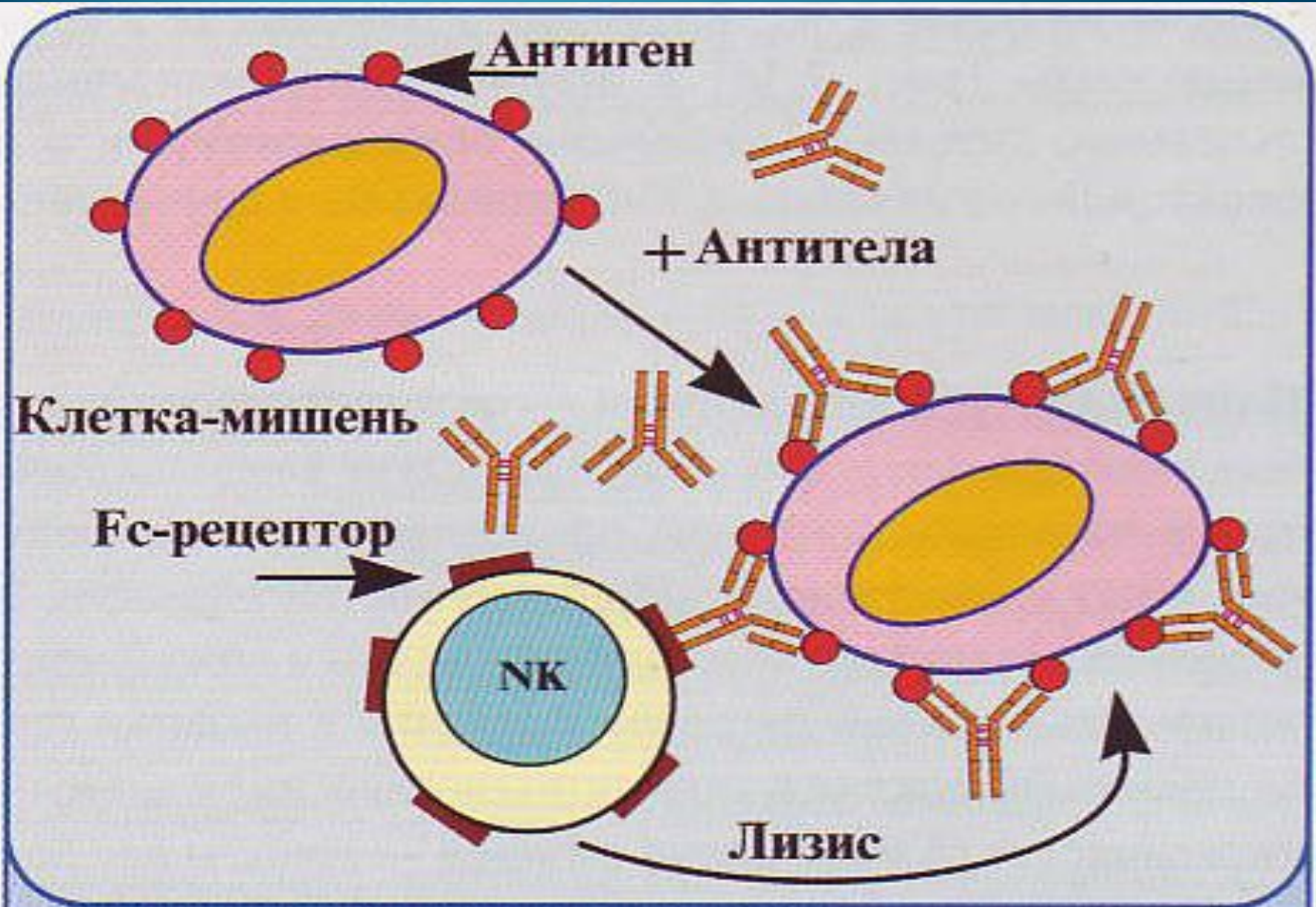


Рис. 7.32. Антителозависимая клеточная цитотоксичность

Клинические проявления.

- ◆ По II типу гиперчувствительности развиваются некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей; злокачественная миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, синдром Гудпасчера, аутоиммунный гипертиреозидизм, инсулинозависимый диабет II типа.

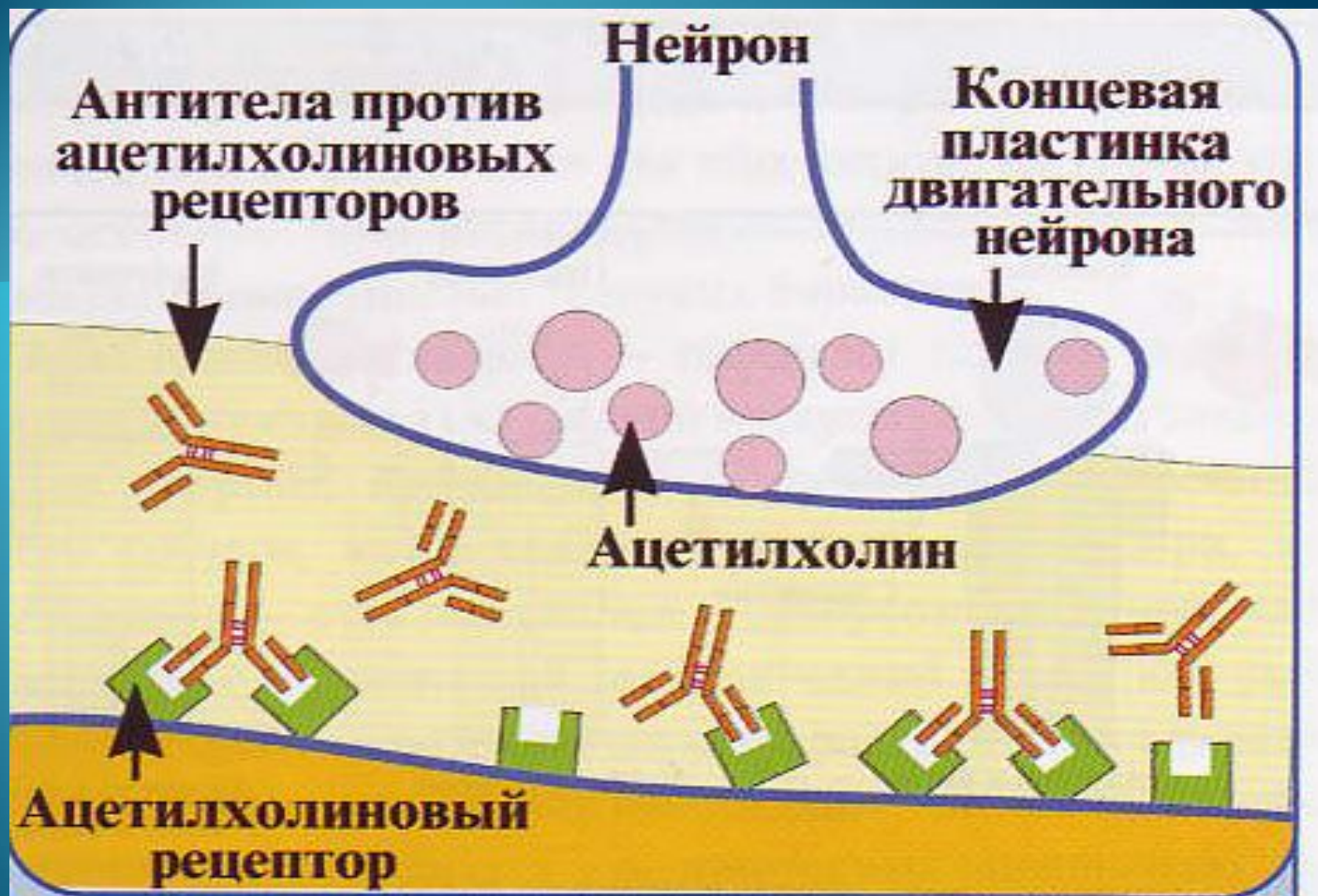


Рис. 7.33. Антирецепторные антитела при злокачественной миастении

- ◆ *Аутоиммунную гемолитическую анемию* вызывают антитела против Rh-антигена эритроцитов; эритроциты разрушаются в результате активации комплемента и фагоцитоза.
- ◆ *Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения* сопровождаются появлением антител против лекарства — гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген.
- ◆ *Вульгарную пузырчатку* (в виде пузырей на коже и слизистой оболочке) вызывают аутоантитела против молекулы межклеточной адгезии.

- ◆ *Инсулинозависимый диабет* (I типа) обусловлен аутоантителами, блокирующими рецепторы для инсулина, что сопровождается гипергликемией и кетоацидозом.
- ◆ *Синдром Гудпасчера* в виде нефрита в сочетании с кровоизлияниями в легких вызывают аутоантитела против базальной мембраны клубочковых капилляров.

- ◆ При *злокачественной миастении*, сопровождающейся выраженной слабостью, образуются антитела (аутоантитела) против рецепторов ацетилхолина на клетках мышц. Антитела блокируют связывание ацетилхолина рецепторами, что ведет к мышечной слабости.
- ◆ Другие аутоантитела, наоборот, вместо блокады оказывают стимулирующий эффект. Например, при *аутоиммунном гипертиреозидизме (болезни Грейвса)* антитела к рецепторам для ТТГ (тиреотропного гормона), имитируя действие ТТГ, стимулируют функцию щитовидной железы.

Лабораторная диагностика.

- ◆ Включает определение циркулирующих противотканевых антител, а также определение с помощью РИФ наличия антител и компонента в поврежденных участках (биопсия).

- ◆ **III тип гиперчувствительности** — иммунокомплексный, основанный на образовании растворимых иммунных комплексов (антиген—антитело и комплемент) с участием **IgG**, реже — **IgM**.

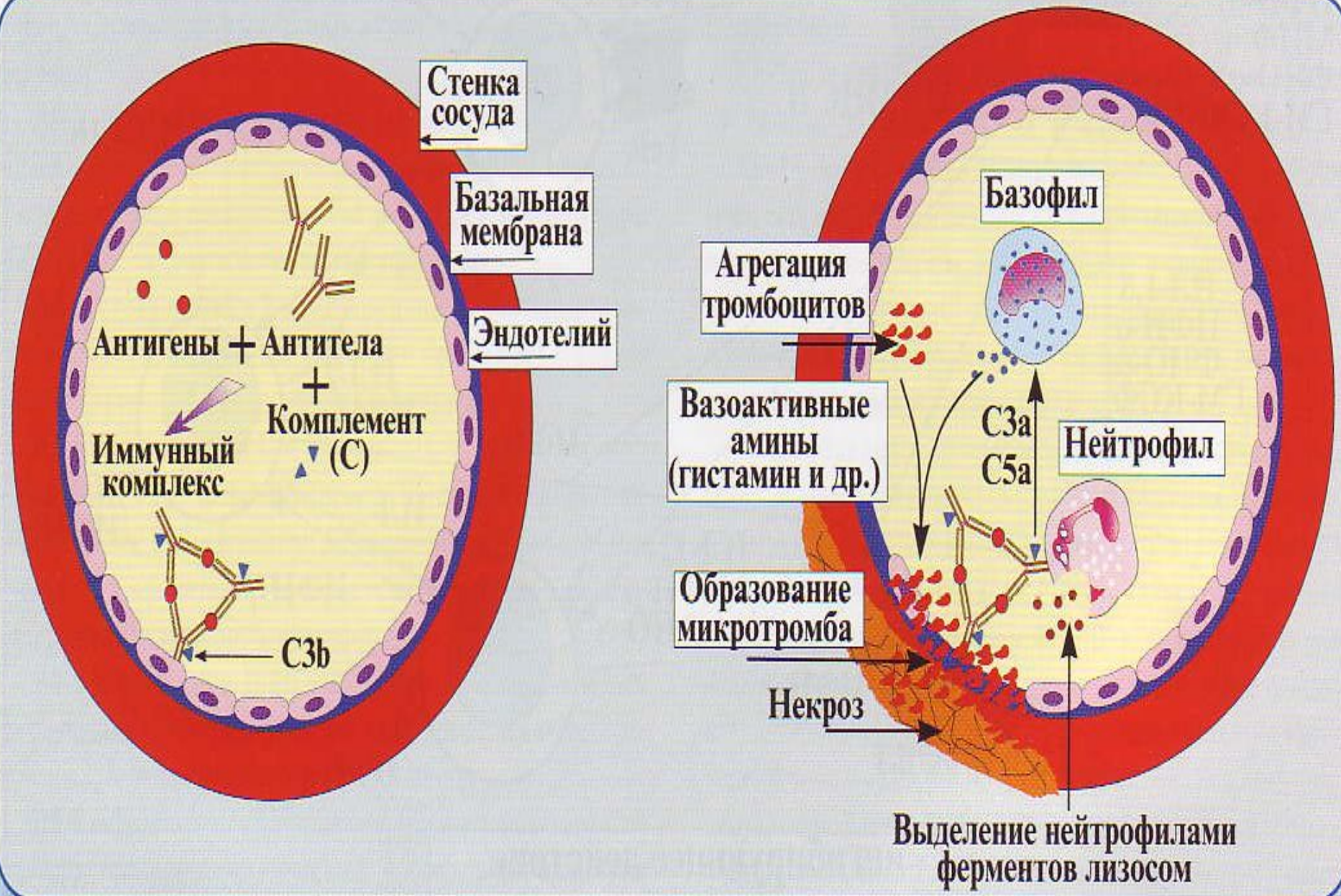


Рис. 7.34. Стадии развития III типа гиперчувствительности (отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов)

- ◆ Первичными компонентами III типа гиперчувствительности являются растворимые иммунные комплексы антиген-антитело и комплемент (анафилатоксины C4a, C3a, C5a).
- ◆ При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.

- ◆ Повреждения обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, иммунными комплексами, комплементом. Привлекаются провоспалительные цитокины, включая TNF- α и хемокины. На поздних стадиях в процесс вовлекаются макрофаги.

- ◆ Реакция может быть общей (*например, сывороточная болезнь*) или вовлечь отдельные органы, ткани, включая кожу (*например, системная эритематозная волчанка, реакция Артюса*), почки (*например, волчаночный нефрит*), легкие (*например, аспергиллез*) или другие органы.
- ◆ Эта реакция может быть обусловлена многими микроорганизмами. Она развивается через 3-10 часов после экспозиции антигена, как в *реакции Артюса*. Антиген может быть экзогенный (хронические бактериальные, вирусные, грибковые или протозойные инфекции) или эндогенный, как при *системной эритематозной волчанке*.

Клинические проявления

- ◆ *Сывороточная болезнь* происходит при введении высоких доз антигена, например лошадиной противостолбнячной сыворотки. Через 6-7 дней в крови появляются антитела против лошадиного белка, которые, взаимодействуя с данным антигеном, образуют иммунные комплексы, откладывающиеся в стенках кровеносных сосудов и тканях. Развиваются системные васкулиты, артриты (отложение комплексов в суставах), нефрит (отложение комплексов в почках).
- ◆ *Реакция Артюса* развивается при повторном внутрикожном введении антигена, который локально образует иммунные комплексы с ранее накопившимися антителами. Проявляется отеком, геморрагическим воспалением и некрозом.

Лабораторная диагностика.

- ◆ Исследуют биоптаты тканей для выявления отложений иммуноглобулинов и компонента с помощью РИФ. В иммунных комплексах, осажденных полиэтилен гликолем из крови, определяют IgG.

- ◆ **IV тип** — **гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)**, обусловленная макрофагами и Th1-лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета .

Фагоцитоз

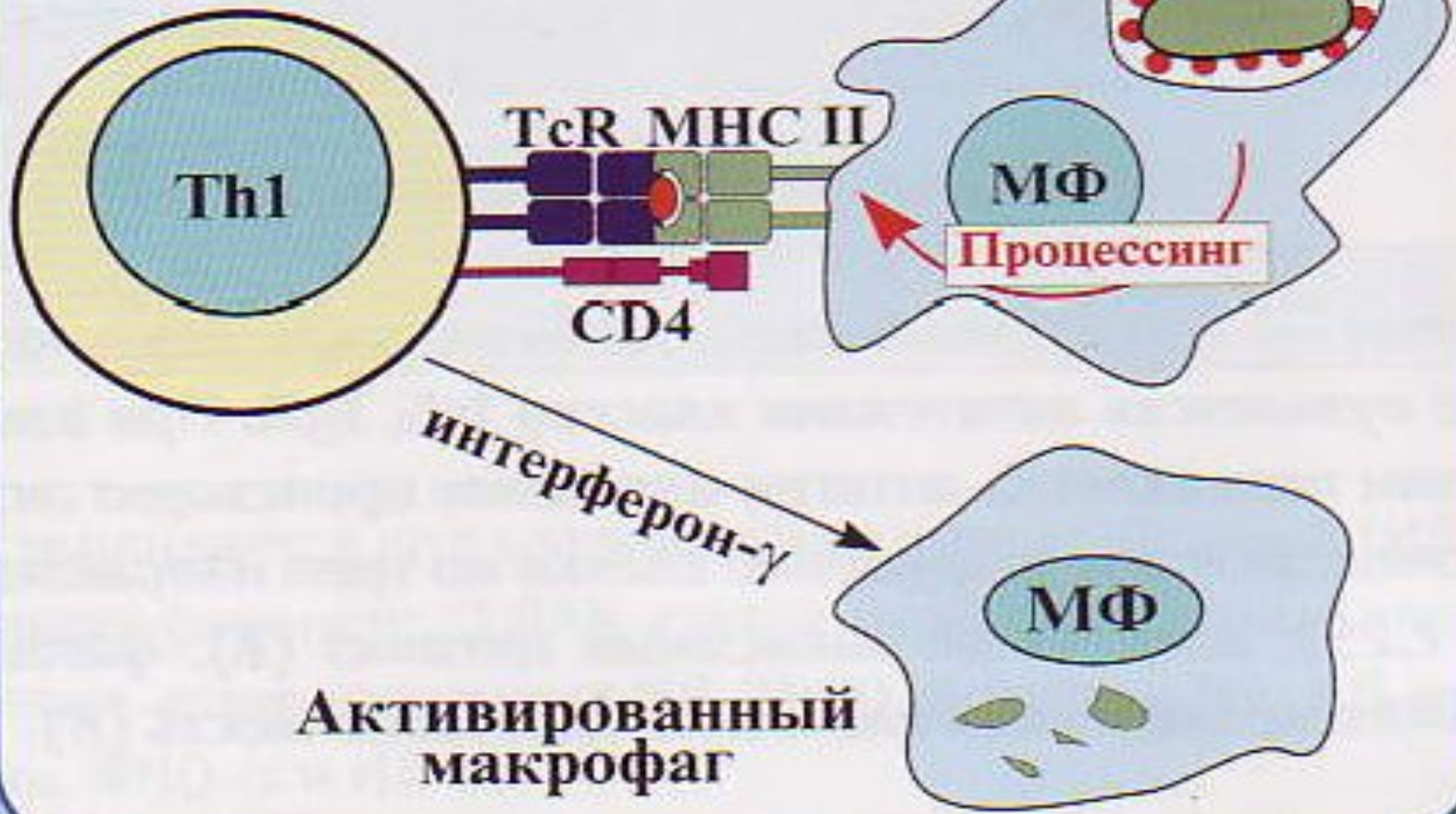


Рис. 7.27. ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа)

Клинические проявления

- ◆ ГЗТ развивается главным образом через 1-3 суток после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.

Таблица 7.4. Различают три формы гиперчувствительности IV типа

Форма ГЗТ	Время реакции	Гистология	Клиника
Контактная	48–72 ч	Лимфоциты, позднее — макрофаги	Экзема. Отеки
Туберкулиновая	48–72 ч	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местная индурация
Гранулематозная	21–28 сут	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки. Фиброз	Уплотнение в коже, легких и др.

Лекарства, косметические препараты, низкомолекулярные вещества (гаптены) могут соединяться с белками тканей, образуя комплексный антиген с развитием контактной ГЗТ. Инфекционные болезни (бруцеллез, туляремия, туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются развитием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (рис. 7.35): туберкулинами, лепробином, бруцеллином, тулярином, токсоплазмином и др.



Рис. 7.35. Кожно-аллергическая проба

Лабораторная диагностика.

- ◆ Включает постановку кожных тестов (аппликационных или patch-тестов), гистологическое изучение кожи.

Лечение аллергий

- ◆ Лечение аллергий основано на десенсибилизации макроорганизма малыми субиммунизирующими дозами аллергена, который вводится в макроорганизм в течение продолжительного периода времени для индукции низкодозовой иммунологической толерантности. В тяжелых случаях применяют глюкокортикоидную терапию.

- ◆ **Реакции гиперчувствительности имеют также большое значение и в норме.**
- ◆ Их механизмы лежат в основе воспаления, которое способствует локализации инфекционного агента или иного антигена в пределах определенных тканей и формированию полноценной иммунной реакции защитного характера.

- ◆ Реакции гиперчувствительности следует отличать от гиперергического типа иммунного реагирования организма, который может быть обусловлен как вариациями нейрогуморальной регуляции, так и некоторыми врожденными особенностями. Например, новозеландскую черную линию мышей от рождения отличает гипериммуноглобулинемия, а среди рыжеволосых людей часто наблюдается эозинофилия.