

Аллергия

1

2

- **Аллергия** (allergia от allos - иной, ergon - действие) иное действие по сравнению с иммунными реакциями. Аллергия - состояние повышенной и качественно извращенной реакции к веществам с антигенными свойствами и даже без них (гаптен+белок организма → полноценный АГ).
- Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения. При аллергии происходит повреждение клеток и тканей комплексом аллерген-аллергическое АТ, то есть иммунное комплекс (ИК)

3

- **Классификация аллергенов:**
экзоаллергены и эндоаллергены.
Экзоаллергены:
- 1) инфекционные: а) бактериальные, б) вирусы, в) грибки,
- 2) пыльца (pollen) цветущих растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок,
- 3) поверхностные (или эпиаллергены),
- 4) бытовые - домашняя и библиотечная пыль, как продукт жизнедеятельности домашнего клеща, специфичны для конкретной квартиры,

4

- 5) пищевые продукты - особенно у детей - коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыбы, крабы, омары, злаковые,
- 6) лекарственные препараты - особенно лечебные сыворотки.
- 7) продукты химического синтеза.

5

- **Эндоаллергены:**
- а) естественные (первичные):
хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез,
- б) вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей под влиянием внешних воздействий:

6

- **неинфекционные:**
- ● **холодовые, ожоговые, при облучении;**
- **Общий патогенез аллергических реакций: 3 стадии:**
- **1. Иммунологическая (образование АТ),**
- **2. Патохимическая (выделение субстратов БАВ) и**
- **3. Патофизиологическая (клинические проявления).**
-

7

- **Иммунологическая стадия** - при попадании аллергена вырабатываются и накапливаются аллергические АТ в течение 2-3 недель - активная сенсibilизация. И может быть пассивная (при введении готовых АТ с сывороткой нужно не менее двух часов для фиксации АТ на ткань), сохраняется 2-4 недели. Аллергия строго специфична.

8

- Все АТ появляются неодновременно - сначала IgE - "реагины"- основные аллергические АТ. IgE имеют большое сродство к коже и тканям. Блокирующие АТ - IgG - появляются в период выздоровления, легко соединяются с АГ в крови и блокируют его контакт с реагинами - выполняют защитную роль. По титру гемагглютининов IgG судят о титре реагинов, т.к. имеется определенная зависимость.

9

- **Реагиновый тип повреждения тканей (I тип): иммунологическая стадия:** Реагины своим концом Fc (constant fragment) фиксируются на соответствующих рецепторах тучных клеток и базофилов; нервных рецепторах сосудов, гладких мышцах бронхов кишечника и форменных элементах крови. Другой конец молекулы Fab antigen-binding fragment переменной части выполняет антительную функцию

10

- связываясь с АГ, причем 1 молекула IgE может связать 2 молекулы АГ. Т.к. IgE синтезируются в лимфатической ткани слизистых оболочек и лимфоузлов (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные), поэтому при реактивном типе повреждения *шоковыми органами* являются органы дыхания, кишечник, конъюнктивит = атипичная форма

11

- бронхиальной астмы, поллинозы, крапивницы, пищевая и лекарственная аллергии, гельминтозы. *Если в организм поступает тот же антиген, или он находится после первичного попадания, то происходит связывание его с IgE-АТ как циркулирующими, так и фиксированными на тучных клетках и базофилах.*
- Происходит **активация** клетки и переход процесса в **патохимическую** стадию.

12

- Активация тучных и базофильных клеток (дегрануляция) приводит к высвобождению различных медиаторов.
- **Медиаторы аллергии немедленного типа** :1. Гистамин.2. Серотонин.3. Медленно реагирующая субстанция (медленно действующее вещество - МДВ).4. Гепарин.5. Тромбоцитаактивирующие факторы.6. Анафилотоксин.7. Простагландины.
- 8. Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии и высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор.
- 9. Брадикинин.

13

- **Патофизиологическая стадия.** Под влиянием медиаторов повышается диаметр и проницаемость мелких сосудов, усиливается хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих **инактивацию** и **элиминацию** аллергена.

14

- Образующиеся медиаторы стимулируют выделение энзимов, супероксидного радикала, МДВ и др., что важно в противогельминтной защите. Но медиаторы одновременно оказывают и повреждающее действие: повышение проницаемости микроциркуляторного русла ведет к выходу жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления с повышением содержания эозинофилов, падения артериального давления и повышения свертывания крови.

15

- Развивается бронхоспазм и спазм гладких мышц кишечника, повышение секреции желез. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда, диарреи.
- Таким образом, с момента соединения АГ с АТ заканчивается 1-я стадия.

16

- Повреждение клеток и выброс медиаторов - 2-я стадия, а эффекты действия медиаторов 3-я стадия. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

17

- **II тип повреждения – цитотоксический:** образовавшиеся к АГ клеток АТ присоединяются к клеткам и вызывают их повреждение или даже лизис, поскольку клетки организма приобретают аутоаллергенные свойства под действием различных причин, например химических веществ, чаще лекарств за счет:

18

- 1) конформационных изменений АГ клетки,
 - 2) повреждения мембраны и появления новых АГ,
 - 3) образования комплексных аллергенов с мембраной, в которых химическое вещество играет роль гаптена.
- Аналогично действуют на клетку лизосомальные ферменты фагоцитирующих клеток, бактериальные энзимы и вирусы.

19

- Образующиеся АТ относятся к классам IgG или IgM. Они соединяются своим Fab концом с соответствующими АГ клеток. Повреждение может быть вызвано 3 путями:
- 1) за счет активации комплемента - комплементопосредованная цитотоксичность, при этом образуются активные фрагменты, которые повреждают клеточную мембрану,

20

- 2) за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых опсонинами-антителами G4,
- 3) через активацию антителозависимой цитотоксичности.
- После соединения с клеткой происходят конформационные изменения в области Fc конце антитела, к которому присоединяются К-клетки (киллеры Т-лимфоциты и нулевые клетки).

21

- В **патохимическую стадию** активируется система комплемента (система сывороточных белков). Лизис клеток-мишеней развивается при совместном действии компонентов от C_{56} до C_9 . В процессе участвуют супероксидный анион-радикал и лизосомальные ферменты нейтрофилов.

- **Патофизиологическая стадия.** В клинике цитотоксический тип реакции может быть одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, при аллергических гемотрансфузионных реакциях, при *гемолитической болезни новорожденных* в связи с образованием у резус-отрицательной матери резус-положительных IgG к эритроцитам плода.

23

- Однако действие цитотоксических АТ не всегда заканчивается повреждением клеток - при малом количестве АТ можно получить феномен стимуляции (антиретикулярная цитотоксическая сыворотка А.А. Богомольца для стимуляции иммунных механизмов, панкреотоксическая сыворотка Г.П. Сахарова для лечения сахарного диабета). С длительным стимулирующим действием естественно образовавшихся *аутоантител* к щитовидной железе связывают некоторые формы тиреотоксикоза.

24

- **Повреждение иммунными комплексами (АГ + АТ) – III тип** - (синонимы - иммунокомплексный, тип Артюса). На АГ, имеющий растворимую форму, в организме образуется АТ G и M - классов (преципитирующие) способные *in vitro* образовывать преципитат при соединении с АГ. В организме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплекса АГ+АТ, т.к. в организм постоянно попадают какие-то АГ извне или образуются эндогенно, но эти реакции являются выражением защитной или гомеостатической функции иммунитета и не сопровождаются повреждением.

25

- Однако при определенных условиях комплекс АГ+АТ может вызвать повреждение и развитие заболевания через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию супероксидного радикала и активацию калликреин-кининовой системы.

26

- В образовании иммунных комплексов участвует множество экзо- и эндогенных антигенов и аллергенов: антибиотики, сульфаниламиды, антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины, пищевые продукты, ингаляционные аллергены, бактерии и вирусы. Образование иммунного комплекса зависит от места поступления или образования АГ. Повреждающее действие оказывают обычно комплексы, образованные в небольшом избытке антигена с молекулярной массой 900000 - 1 млн дальтон.

- **Патохимическая стадия.** Под влиянием комплекса и в процессе его удаления образуется ряд медиаторов для фагоцитоза и переваривания комплекса: это комплемент, лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, катепсины, коллагеназа, эластаза); кинины, вызывающие спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышение проницаемости микроциркуляторного русла.

28

- Так же может происходить активация фактора Хагемана (XII) и (или) плазминовой системы и выделение гистамина, серотонина, тромбоцитаактивирующего фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

- **Патофизиологическая стадия** :
циркулирующие иммунные комплексы откладываются всего в сосудах клубочков почек и вызывают различные виды гломерулонефритов, в легких - альвеолиты, в коже - дерматиты. В выраженных случаях воспаление может принимать альтеративный характер с некрозом тканей, частичного или полного тромбоза, геморрагии.

30

- Вначале в очаге преобладают нейтрофилы, активно фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяя при этом лизосомальные ферменты и факторы повышения проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Макрофаги накапливаются в очаге воспаления и фагоцитируют разрушенные клетки, очищая участок поражения. Воспаление завершается пролиферацией клеточных элементов.

31

- Третий тип иммунного повреждения является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, ряда **аутоиммунных заболеваний** (красная волчанка, ревматоидный артрит). При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока.

32

- **Характеристика ГЗТ - Т-тип**
аллергического ответа (аутоиммунные заболевания, реакции туберкулинового типа и контактный дерматит). Стадии те же.
- **В иммунологическую стадию** за 10-12 дней накапливается клон сенсibilизированных Т-лимфоцитов, в клеточную мембрану которых встроены структуры, выполняющие роль АТ, способных соединяться с соответствующим аллергеном.

33

- Лимфоцитам не нужно фиксироваться, они и есть хранилище медиаторов аллергии. При повторной аппликации аллергена Т-лимфоциты диффундируют из кровотока к месту аппликации и соединяются с аллергеном. Под действием комплекса иммуно-аллерго-рецептор+аллерген лимфоциты раздражаются (**патохимическая стадия**) и выбрасывают медиаторы ГЗТ:

34

- 1) фактор кожной реактивности,
- 2) фактор бласттрансформации лимфоцитов,
- 3) фактор переноса, 4) фактор хемотаксиса,
- 5) фактор торможения миграции макрофагов (MIF), 6) лимфотоксин,
- 7) интерферон, 8) фактор, стимулирующий образование макрофагами эндогенных пирогенов, 9) митогенные факторы.

35

- Клинически **3-я стадия** - очаг аллергического эксудативного воспаления плотной консистенции. Ведущее место среди ГЗТ - аутоиммунные заболевания.
- Патогенез аутоиммунных заболеваний на эндоаллергены:
- Выделяют три возможных варианта:

36

- 1) образование аутоАТ на первичные аллергены, поступающие в кровь при повреждении соответствующего органа (т.к. внутриутробно при формировании иммунной системы они не контактировали с лимфоцитами, были изолированы гисто-гематическими барьерами или развились после рождения),

37

- 2) выработка сенсibilизированных лимфоцитов против чужеродной флоры, имеющей общие специфические АГ детерминанты с тканями человека (стрептококк группы А и ткань сердца и почек, кишечная палочка и ткань толстого кишечника, гликопротеиды тимофеевки и гликопротеиды ВДП),

38

- 3) снятие тормозного влияния Т-супрессоров — растормаживание супрессированных клонов против собственных тканей, компонентов ядра клеток, вызывает генерализованное воспаление соединительной ткани — коллагенозы.

- **Аутоаллергия**

- Торможение иммунитета к собственным белкам связано Т-лимфоцитами. Наследственный дефект Т-лимфоцитов может привести к сенсibilизации лимфоцитов к собственным белкам. Аутоаллергии относятся системная красная волчанка, некоторые виды гемолитической анемии, миостения, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, тиреоидит Хасимото.

40

- Аутоаллергические симптомы (без механизма аутоаллергии), когда поврежденным тканям сенсibiliзируются лимфоциты (инфаркт миокарда).
- Механизмы образования аутоаллергенов.
- 1. Аутоаллергены (первичные) содержатся в организме как естественный компонент - основной протеин в нервной ткани, хрусталик, тестикул, коллоид щитовидной железы, сетчатка глаза.

41

- В силу особенностей эмбриогенеза воспринимаются лимфоцитами как чужеродные, по расположению они не контактируют. Нарушение изоляции может привести их в контакт, тогда может наблюдаться аутоаллергия. Еще пример, из тиреоглобулина отщепляется тирозин и выходит в кровь, тиреоглобулин остается в железе. При повреждении железы тиреоглобулин может попасть в кровь и sensibilize лимфоцитов.

- 2. Аутоаллергены (вторичные) – образуются в организме при повреждении тканей –ожоговая болезнь, облучение, дистрофии, когда бактерий соединяются с белками тела и становятся аутоаллергенами. Есть гипотеза – запретный клон в геноме, который может сенсibiliзировать лимфоциты к нормальным собственным белкам.

43

- 3. Белки некоторых тканей могут иметь общие антигены с бактериями. В некоторых условиях общие антигены теряют некоторые свойства и теряют толерантности заодно и на свои ткани (стрептококки группы тканей сердца, бронхов.)
- .