

АЛЛЕРГИЯ

АЛЛЕРГИЯ

История:

Австрийский врач-педиатр **Pirquet** (1906) заметил необычную тяжелую реакцию при введении ребенку лошадиной иммунной сыворотки с целью серотерапии и назвал эту реакцию

аллергией (*allos* – иная; *ergon* – реакция) – необычная реакция на обычный раздражитель.

Современное определение:

АЛЛЕРГИЯ:

**повышенная чувствительность и
реактивность организма**

на вещества антигенной и гаптенной природы, которые имеют в основе иммунные реакции в сочетании с повреждением организма.

Аллергия = иммунитет + повреждения

Значение для клиники:

- Большая **распространенность** аллергических болезней;
- большое число **веществ-аллергенов**;
- Значительная **прослойка населения** предрасположенная к аллергическим болезням (особенно дети);
- Невозможность **радикального излечения** аллергических болезней, т.к., устранение аллергии возможно только при **подавлении иммунитета**

ИММУНИТЕТ

1. Реакция организма на внедрение антигена
2. Осуществляется иммунной системой
3. Клетки-участники: антиген-презентирующие клетки, лимфоциты Т, лимфоциты В
4. Конечные исполнители:
в реакциях гуморального типа - IgG, IgM, IgA;
в реакциях клеточного типа – лимфоциты Т
5. Медиаторы иммунитета - участвуют

АЛЛЕРГИЯ

- Реакция организма на внедрение антигена (аллергена)
2. Осуществляется иммунной системой
 3. Клетки-участники: антиген-презентирующие клетки, лимфоциты Т, лимфоциты В
 4. Конечные исполнители:
в реакциях немедленного типа – **IgE**, IgG, IgM, IgA;
в реакциях замедленного типа – лимфоциты Т
 5. Медиаторы иммунитета - участвуют

ИММУНИТЕТ

6. Медиаторы воспаления – в малых, подпороговых концентрациях
7. Воспалительная реакция - малой интенсивности - субклиническая
8. Клеточные повреждения - отсутствуют
9. Клинические проявления - отсутствуют
10. Последствия: устранение антигена, восстановление антигенного гомеостаза организма, иммунитет

АЛЛЕРГИЯ

6. Медиаторы воспаления – **в больших концентрациях**
7. Воспалительная реакция - **гиперергическая**
8. Клеточные повреждения - **выраженные**
9. Клинические проявления – **тяжелые, фатальные**
10. Последствия: **повреждения, общие реакции, болезни, смерть**

ЭТИОЛОГИЯ

Аллергены – полные и неполные антигены (гаптены)

Антиген – белок, содержащий генетическую информацию чужеродную для данного организма

Антиген полный – способен вызвать синтез антител и сенсibiliзировать Т лимфоциты и впоследствии реагировать с ними

Антиген неполный – небелковая молекула маленьких размеров

ГАПТЕН

1. **Антиген неполный (гаптен)** - может вызвать синтез антител и сенсibilизировать Т лимфоциты **только в комплексе молекулой белка**, но впоследствии **реагирует** с ними без белковой молекулы
2. Не связывается с МНС (**Главный Комплекс Гистосовместимости**).
3. Гаптен + белок = полный антиген.
4. Гаптен может ингибировать иммунный ответ когда связывается с антителом. Если титр последнего низкий, антиген остаётся свободным.

ГАПТЕН

▶ Классический гаптен - *Urushiol* – из яда плюща. Проникает в кожу, окисляется (*Quinone*) и связывается с белком, что приводит к активации Т-лимфоцитов (контактный дерматит)

▶ Некоторые лекарства могут быть гаптенами (e.g. Hydralazine, Peniciline), способные индуцировать аутоиммунные процессы: красная волчанка и гемолитическая анемия.



Классификация аллергенов

По происхождению:

А) экзогенные:

- жилищные;
- промышленные;
- медикаментозные;
- растительные;
- инфекционные;
- паразитарные.

В) эндогенные

- Нативные **self - антигены** – не обладают иммунной толерантностью – феномен иммунной привилегии (глаз, мозг, щитовидная железа, яички, яичники).

Механизмы:

1. Стромальные клетки не экспрессируют МНС-1.
2. Стромальные клетки экспрессируют **Fas-лиганд**.
3. Слабый лимфоидный дренаж.

В) эндогенные

- Денатурированные **self - антигены**
- **self - антигены** в комплексе с экзогенными веществами
- **self - антигены** в комплексе с микроорганизмами и их токсинами.

По химическому составу:

- a) белки**
- b) нуклеопротеины**
- c) полисахариды;**
- d) липополисахариды**
- f) простые органические вещества**
- g) неорганические вещества**
- h) химические элементы**

В зависимости от пути внедрения в организм:

- **ингаляционные**
- **пищевые**
- **контактные**
- **инъекционные**

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ (Coomb's și Gell (1963); Jille (1975))

Аллергические реакции немедленного типа – имеют в основе гуморальный иммунитет

(аллерген + антитело + комплемент)

- **I типа** – анафилактические реакции –
(аллерген свободно циркулирующий + антитело фиксированное на клетках)
- **II типа** – цитотоксические (*цитолитические*) реакции -
(фиксированный на клетках аллерген + свободно циркулирующее антитело + комплемент)
- **III типа** – иммунореактивные реакции - аллерген свободно циркулирующий + антитело свободно циркулирующее + комплемент)

Аллергические реакции замедленного типа – имеют в основе клеточный иммунитет

- **IV типа** - (аллерген + сенсibilизированные Т лимфоциты)

АЛЛЕРГИЯ

Phylaxis – предупреждение повреждения

Anaphylaxis – обратное (способствует)

Аллергические реакции

немедленного типа:

— минуты (I)

— часы (II и III)

Аллергические реакции

замедленного типа:

— 2 дня и более (тип IV)

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ

I стадия - сенсibilизация

II стадия – патохимическая

**III стадия – патофизиологическая
(или клинических проявлений)**

I стадия - сенсibilизация

от **первичного** проникновения аллергена в организм до **повторного** контакта с тем же антигеном; **происходит синтез антител или сенсibilизация лимфоцитов**

II стадия – патохимическая

после **повторного** контакта с тем же антигеном; **происходит освобождение, активация и синтез биологически активных веществ – медиаторов аллергии**

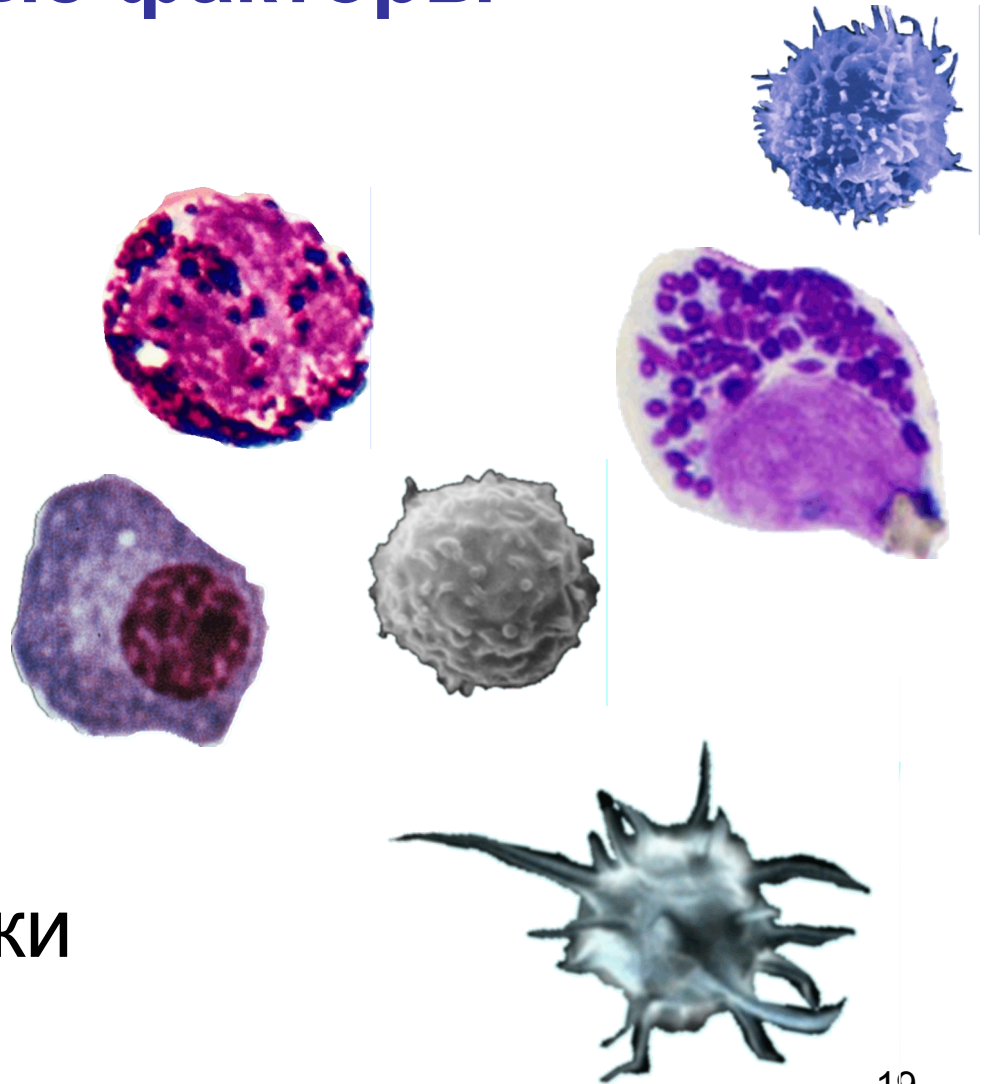
III стадия – патофизиологическая

реакция организма на химические медиаторы, что проявляется дисфункцией различных органов, вплоть до фатального исхода

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ I ТИПА

Основные факторы

- Мастоциты
- Базофилы
- IgE 
- В лимфоциты
- Плазмоциты
- Т лимфоциты
- Дендритные клетки



АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ I ТИПА **(анафилактические)**

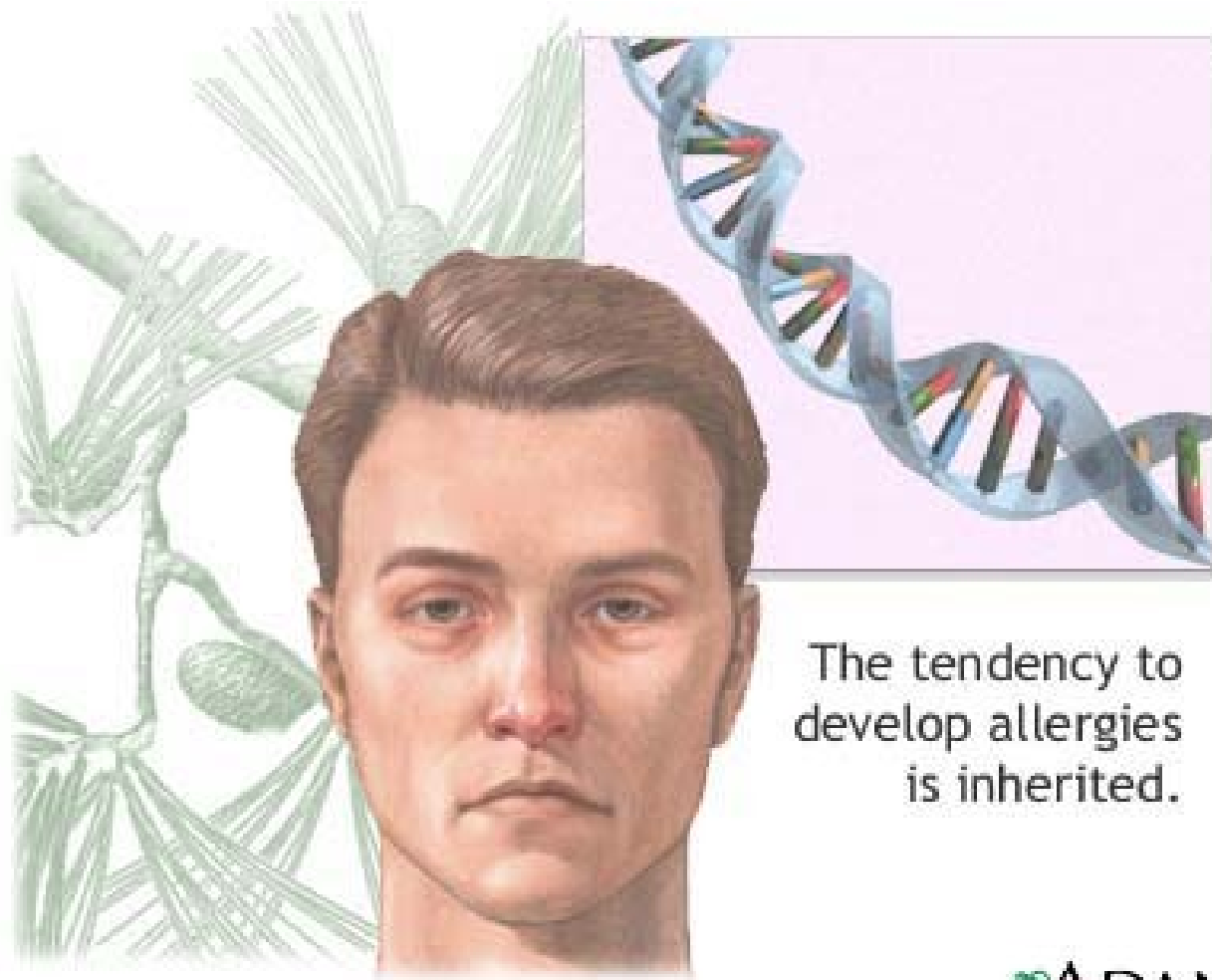
**1) Физиологический прототип (аналог) –
натуральный противопаразитарный
иммунитет:**

**осуществляется популяцией В
лимфоцитов, созревающих в
лимфоидной ткани кишечника и
секретирующие в просвет кишечника IgE**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ I ТИПА **(анафилактические)**

- 2) Патологические варианты –**
анафилактический шок; бронхиальная астма; аллергический ринит (поллиноз); атопический дерматит; пищевая аллергия;
- 3) Антиген –** чужеродные вещества проникшие в организм парентерально, перорально, с вдыхаемым воздухом, через кожу и слизистые
- 4) Антитела – IgE (частично IgG4)**
адсорбированные на мастоцитах

ПОЧЕМУ IgE? Генетическая предрасположенность = аллергическая предрасположенность. Хромосомы 6 и 14



The tendency to develop allergies is inherited.

 ADAM.

IgE	IgE
Концентрация в крови	0,0001-0,0002 мг/мл (0,01-0,5%)
Период жизни	1-5 дней
Комплемент	Не активирует
Рецепторы (связь с помощью фрагмента Fc)	Экспрессированы активно на мастоцитах, эозинофилах, клетках Лангерганса. В меньшей степени на В-лимфоцитах и моноцитах.

ПАТОГЕНЕЗ

Сенсибилизация

- 1) Первичное проникновение аллергена
- 2) Синтез IgE
- 3) Фиксация IgE на мастоцитах
(период их жизни увеличивается многократно: часы-дни в крови до месяцы на мастоцитах).

ПАТОГЕНЕЗ

- 4) Повторное проникновение аллергена
- 5) Взаимодействие аллергена с IgE на мастоцитах
- 6) Секреция мастоцитами первичных медиаторов воспаления – **патохимическая стадия**
- 7) Привлечение нейтрофилов, эозинофилов, активация комплемента – образование вторичных медиаторов воспаления - **патохимическая стадия**

8) Реакция организма на медиаторы воспаления → патофизиологическая фаза:

местные эффекты:

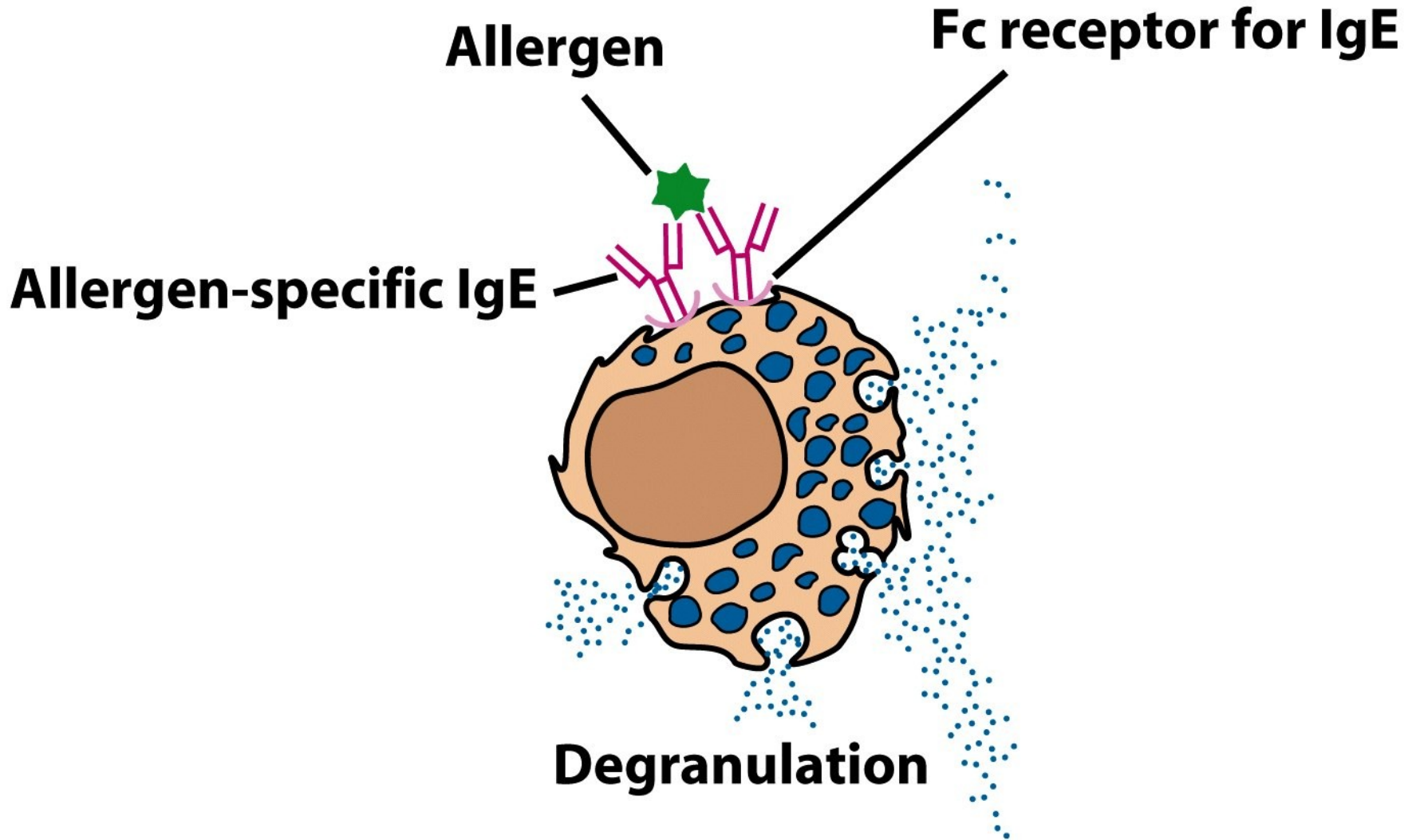
гиперемия, увеличение проницаемости сосудов, отек, инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами – **местное острое воспаление**

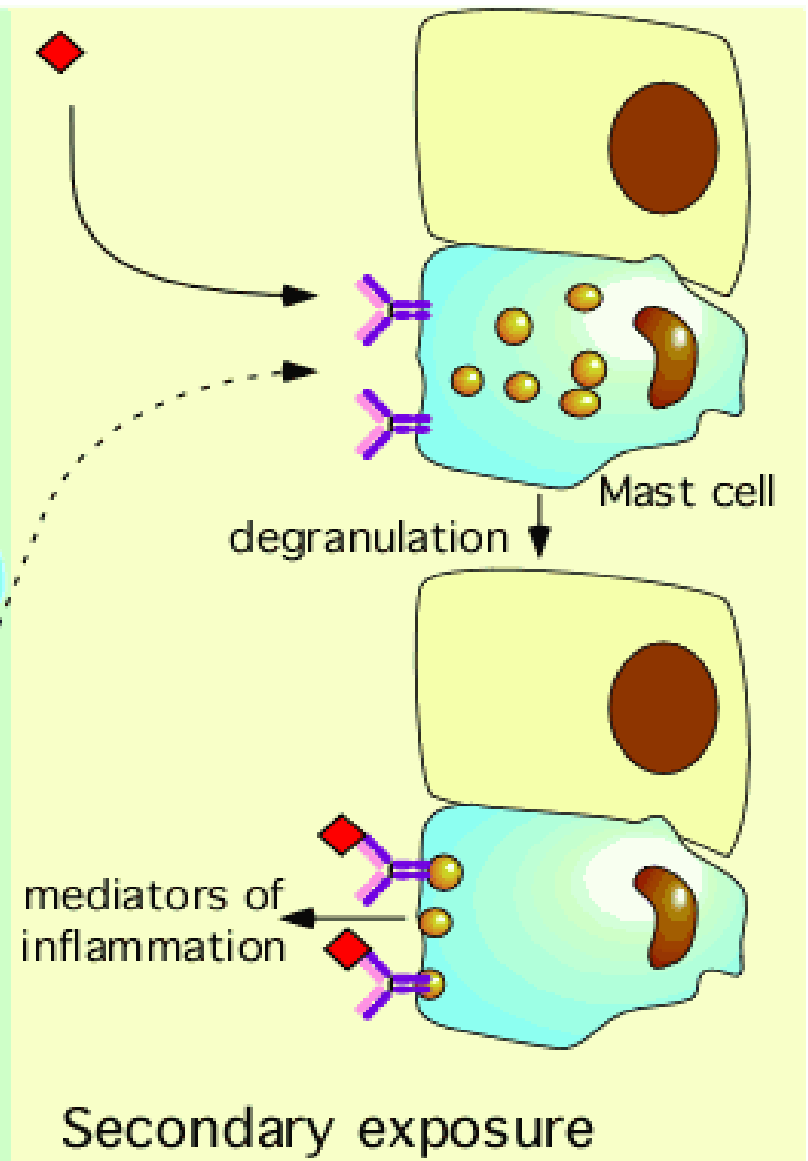
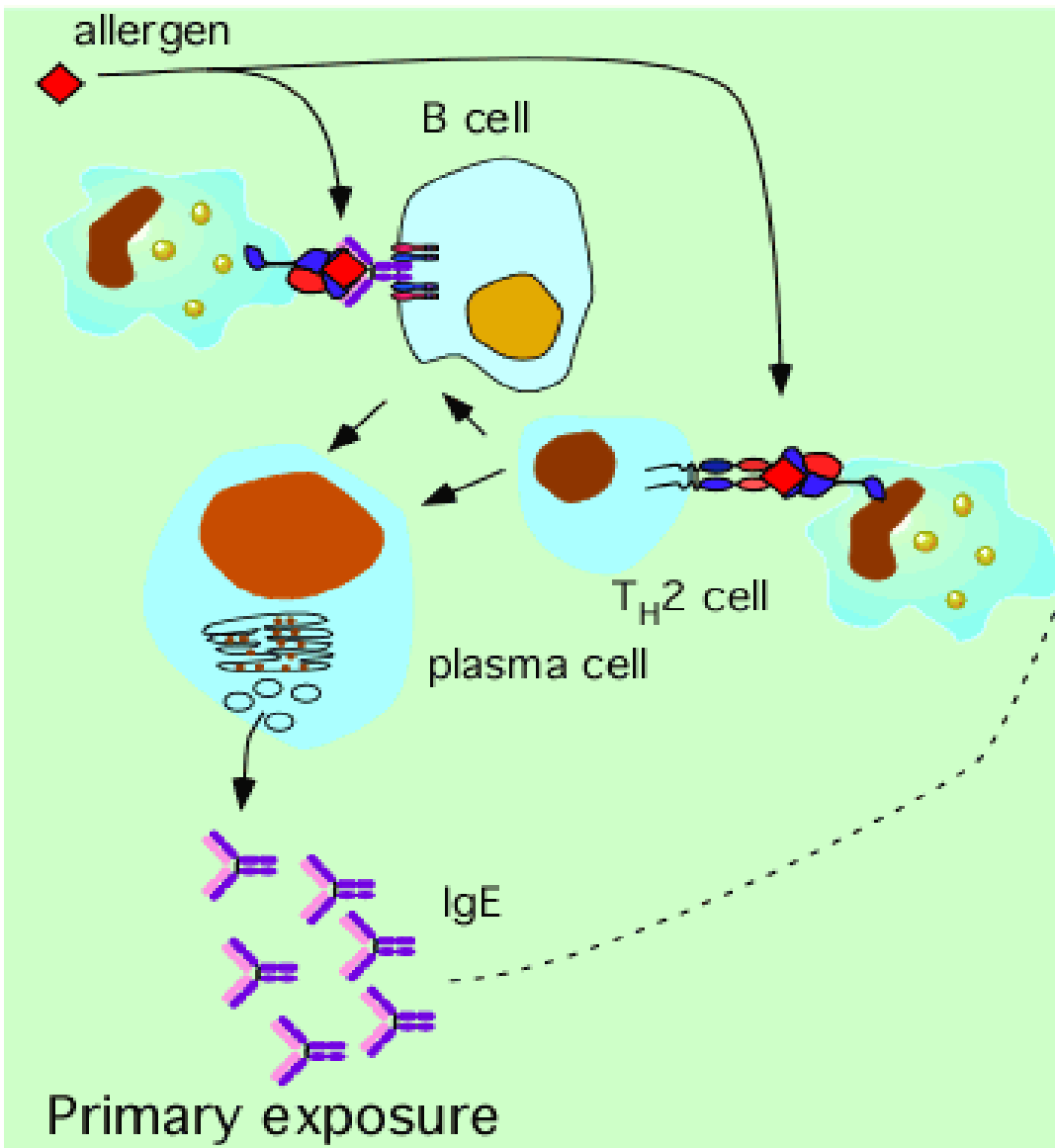
общие эффекты:

артериальная гипотензия - **шок,**

констрикция венул печени и малого круга (**отек легких**)

бронхоспазм, гиперсекреция бронхиальных желез – астматический синдром, **асфиксия,**
гиперперистальтизм - **диарея**





Sensitization of Mast Cells: Isotype-Switching to IgE

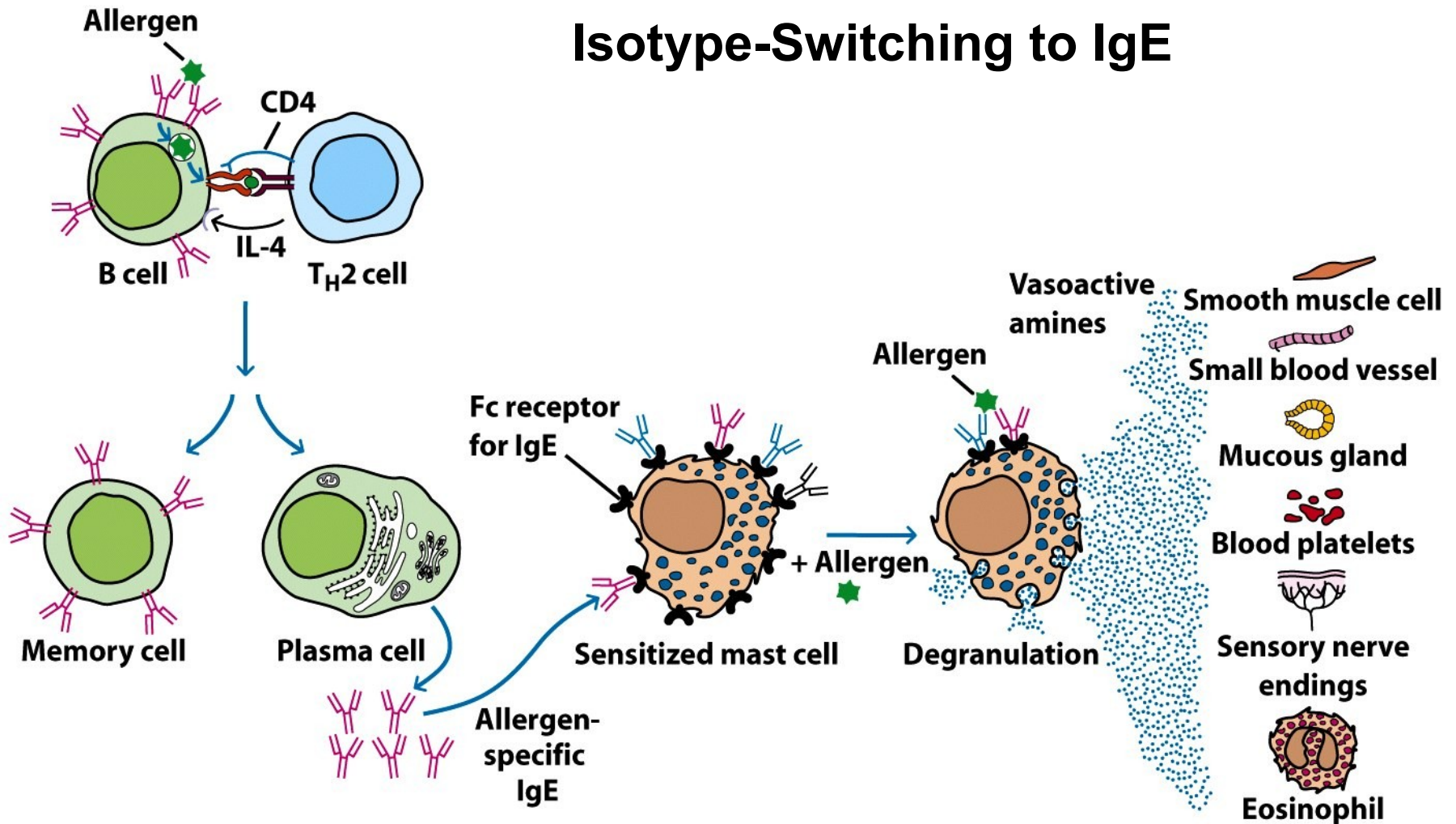


Figure 15-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Also Figure 15-2, 7th Edition, p. 490

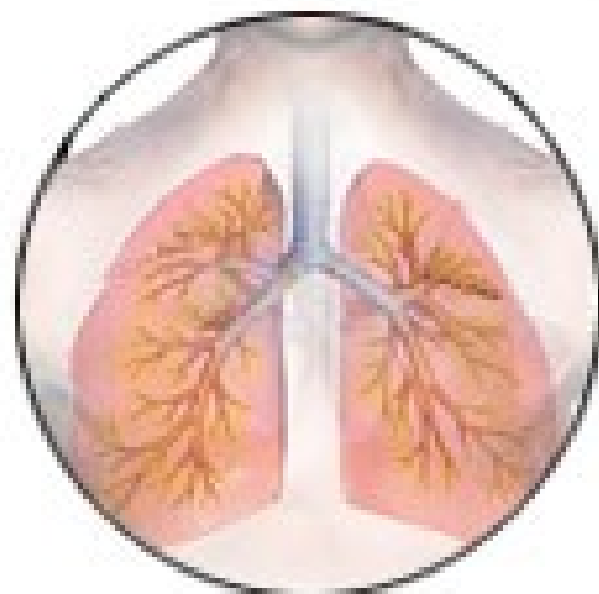
Анафилактическая реакция

**Отёк
Quincke**



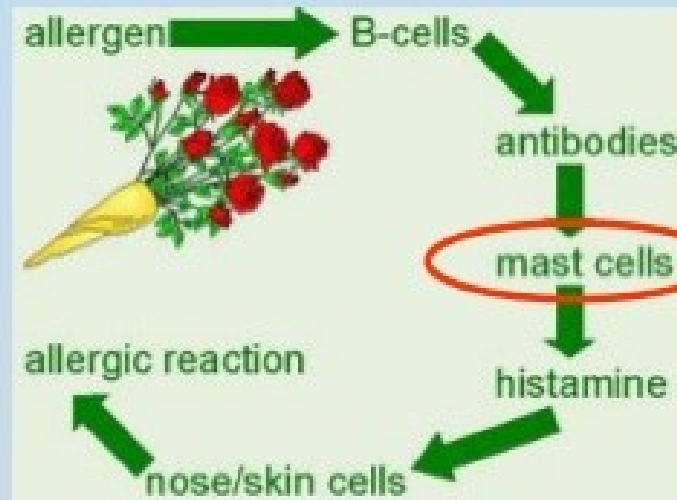
КРАПИВНИЦА

Anaphylaxis



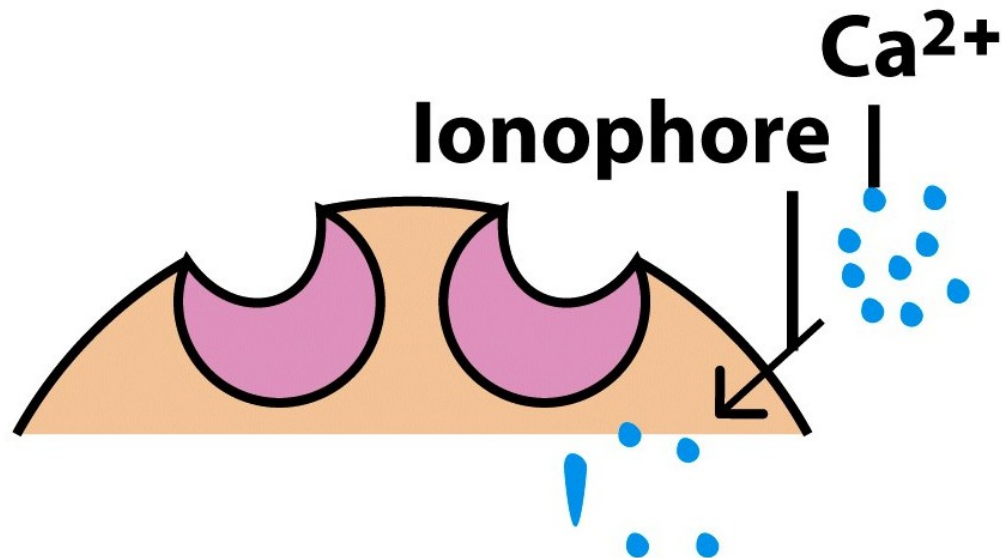
A severe type of allergic reaction that involves two or more body systems (e.g., hives and difficulty breathing).

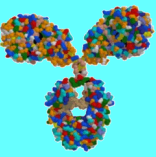
Biological basis allergies



Дегрануляция мастоцитов возможна и вне действия IgE:

1. Компоненты комплемента
С3а, С4а, С5а (Анафилатоксины)
2. АКТГ, Пенициллин etc.

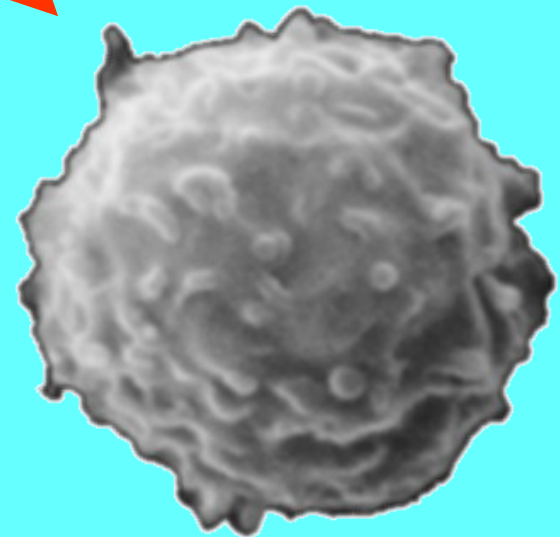




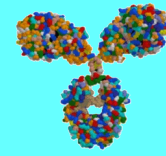
IgE – основной фактор

1. Антиген + В лимфоцит

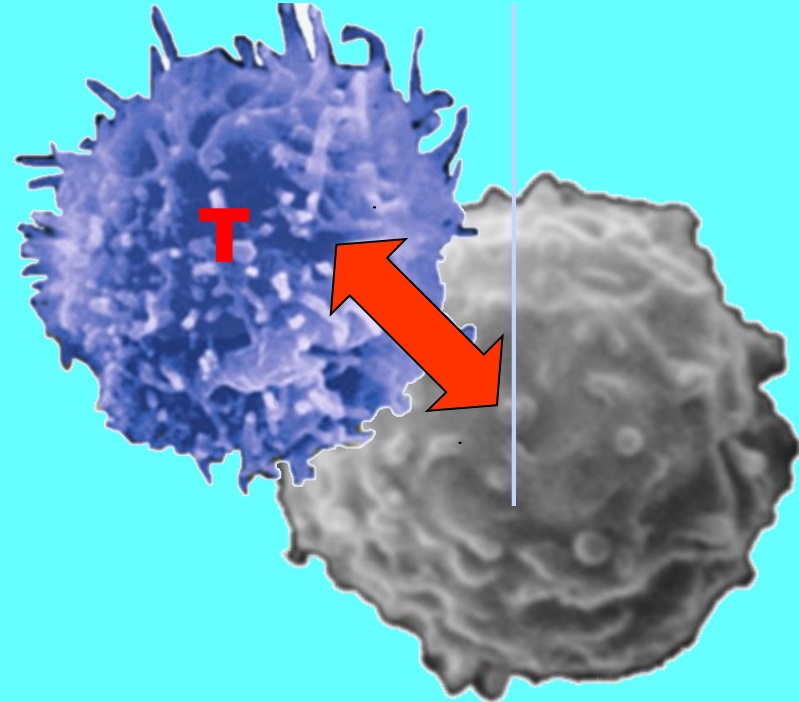
Ag



IgE

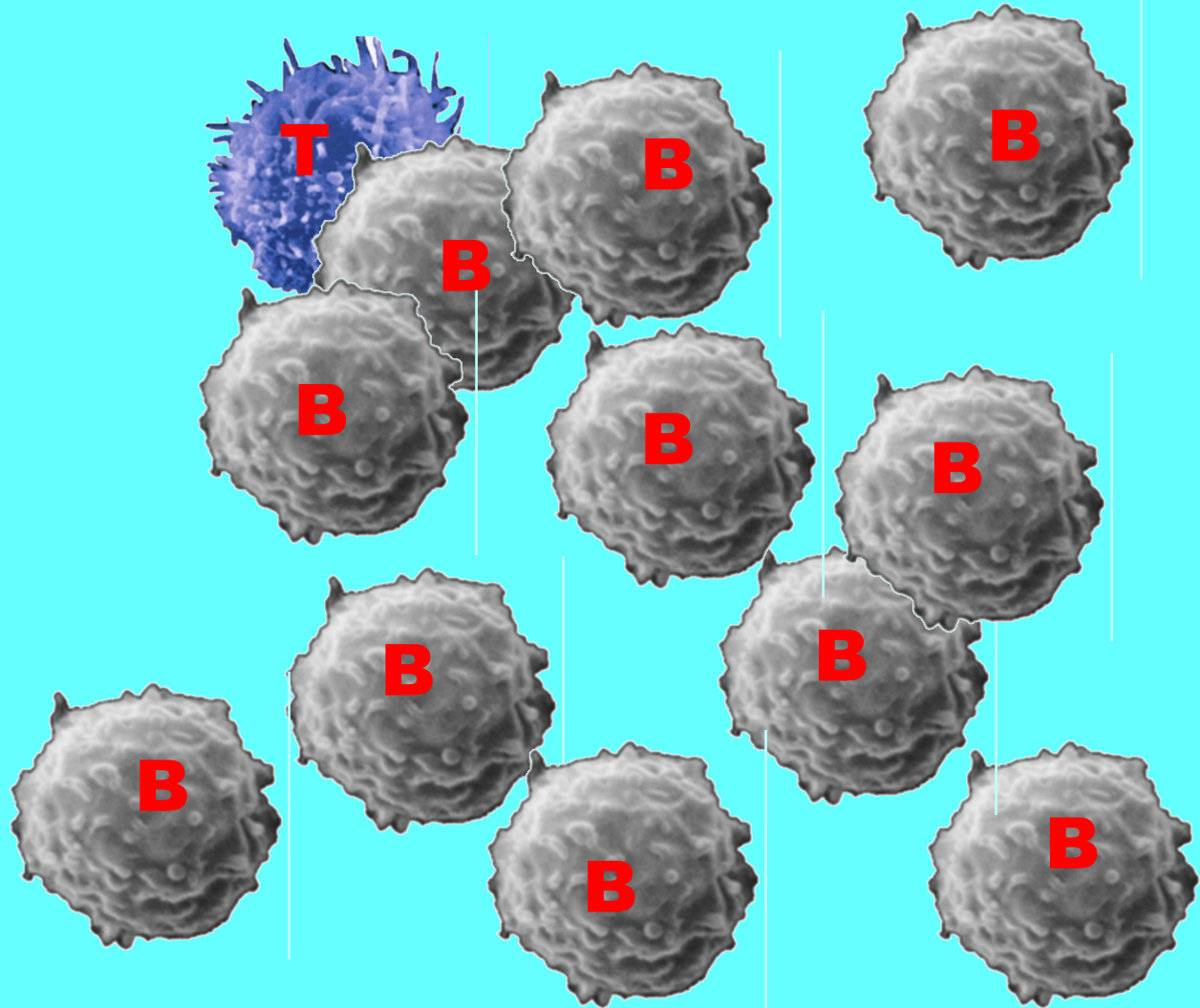


2. В лимфоцит представляет Ag для Т лимфоцита

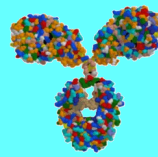


IgE 

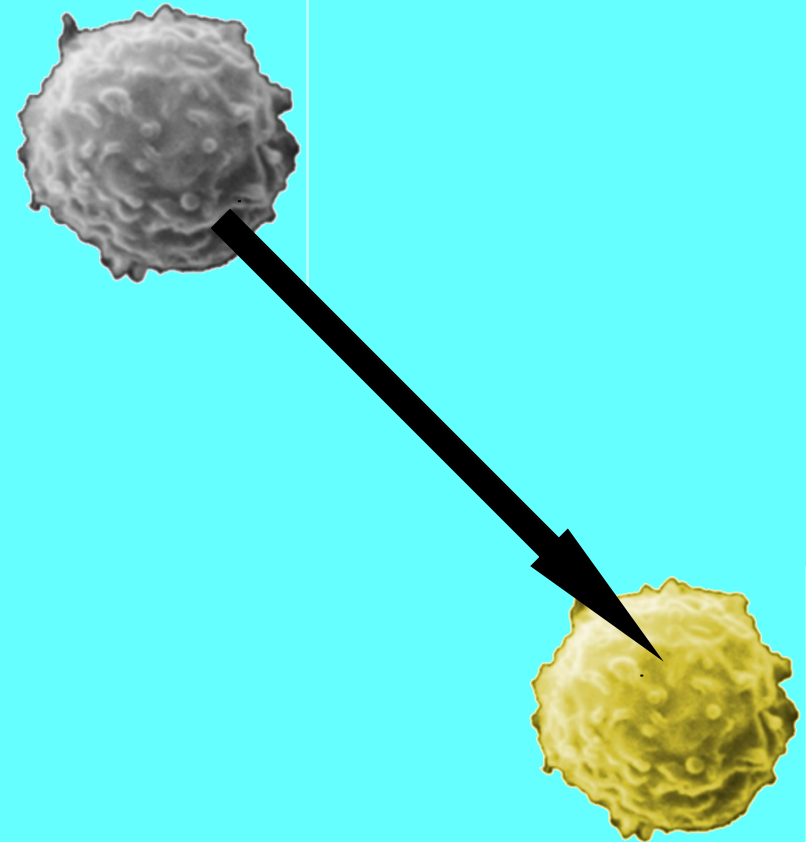
3. Под влиянием IL-4 лимфоцитов Т происходит пролиферация лимфоцитов В



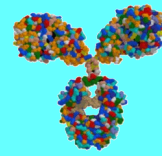
IgE



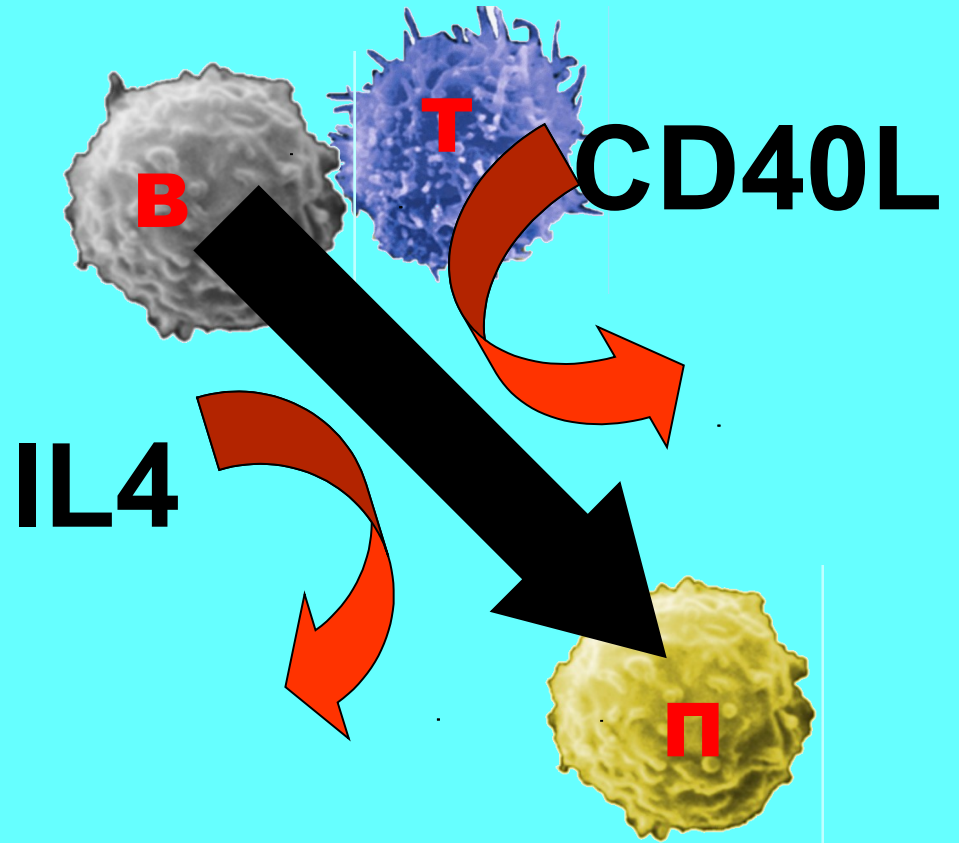
4. Превращение В лимфоцита в плазмоцит
**этап возможного проявления
генетической предрасположенности**



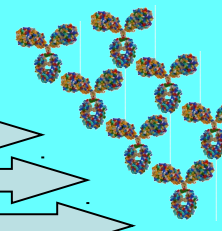
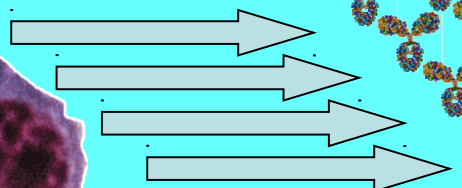
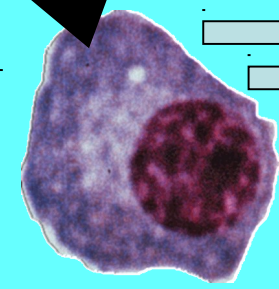
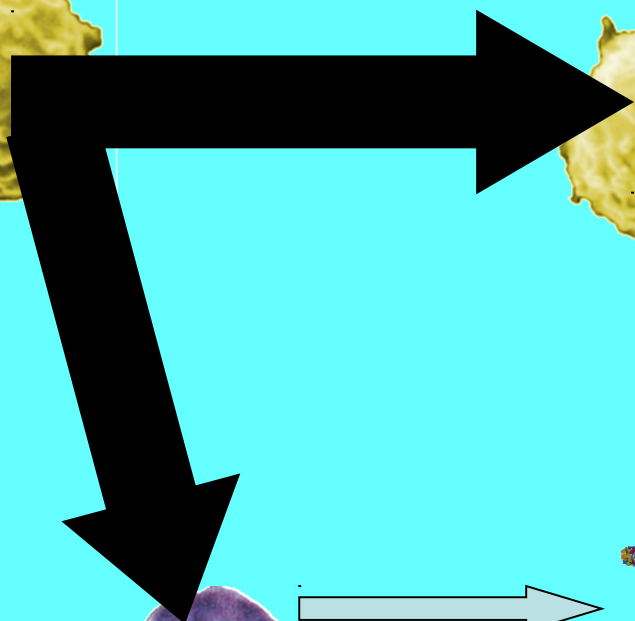
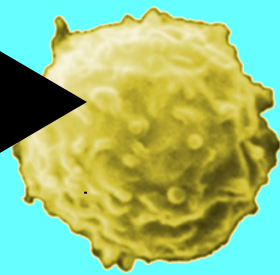
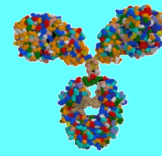
IgE

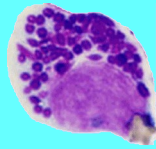


В - В лимфоцит
Т - Т лимфоцит
П - плазмоцит

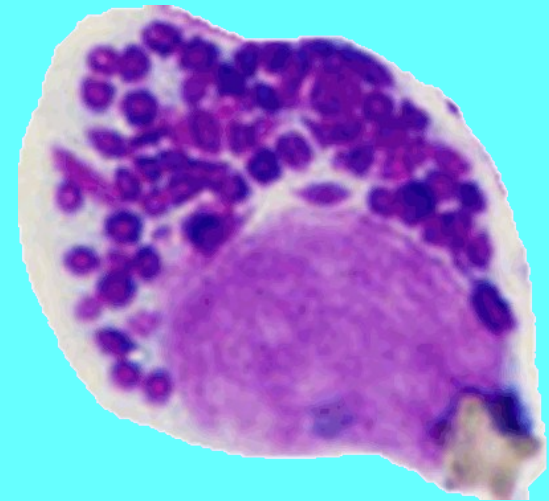
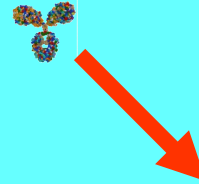


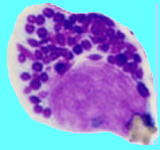
IgE



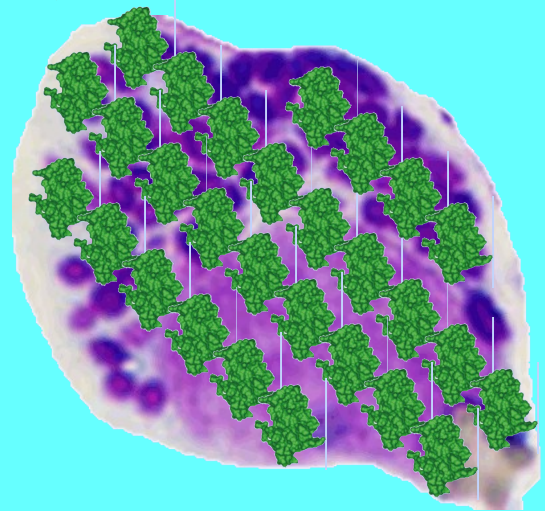


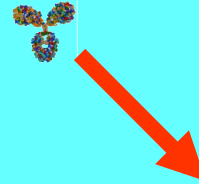
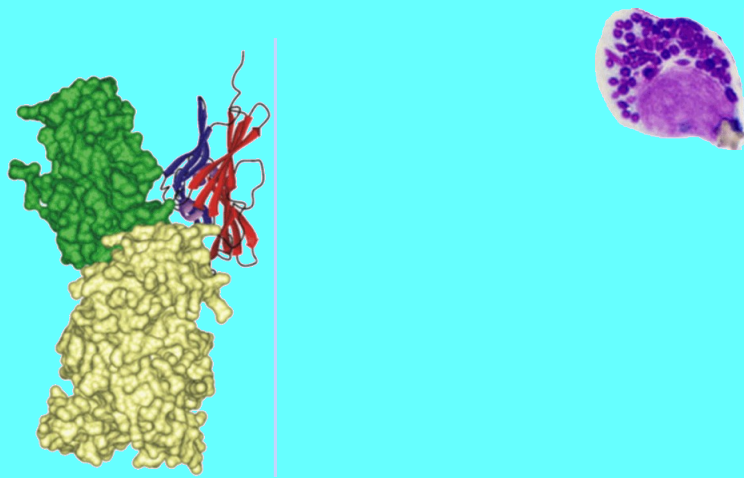
IgE фиксируется на мастоцитах



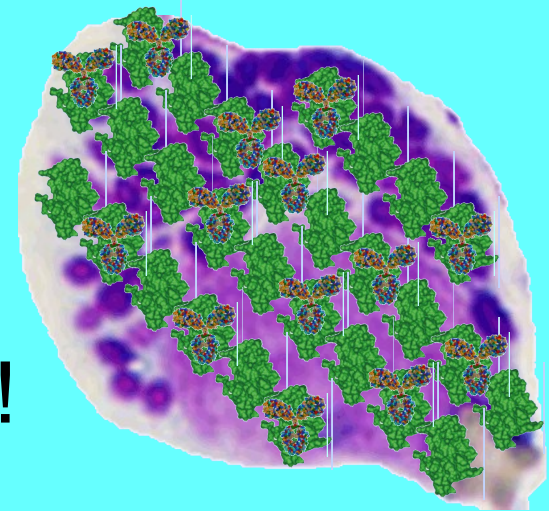


Fc

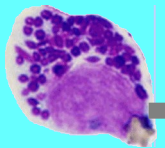




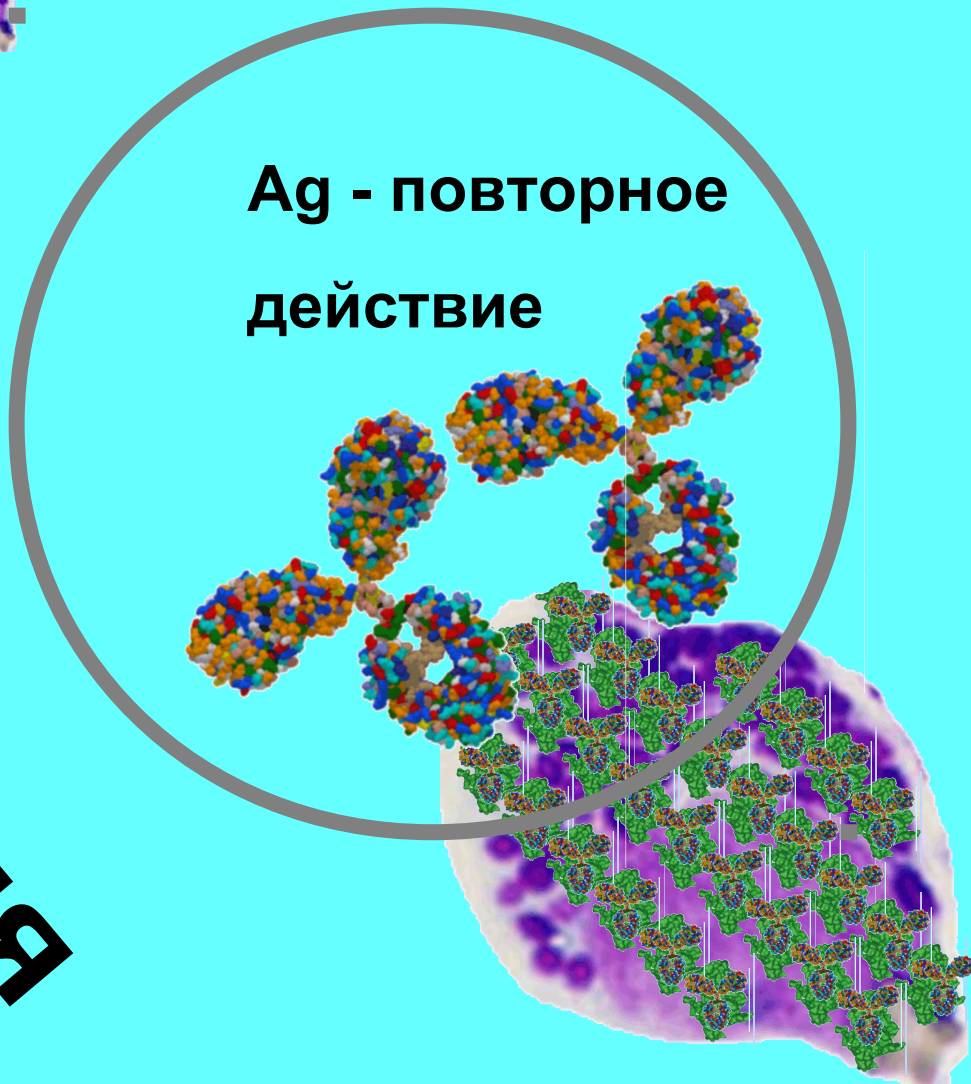
- Высокая аффинность
- 200 000/мастоцит
- 10% достаточно запустить дегрануляцию!

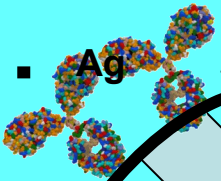
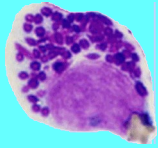


Дегрануляция

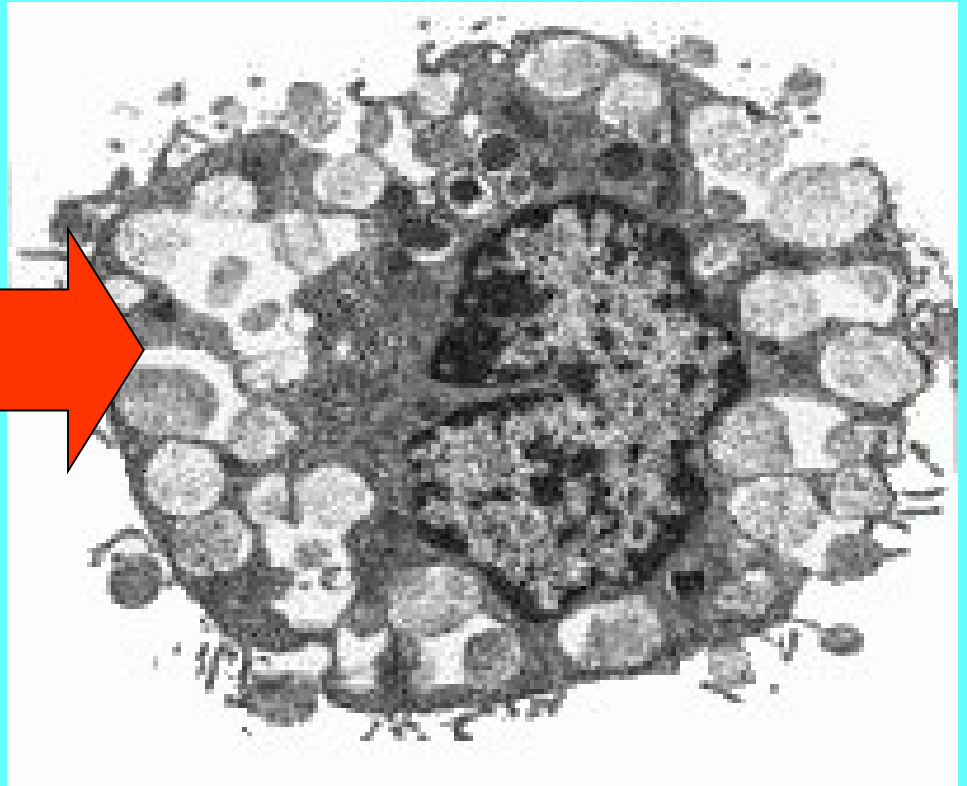
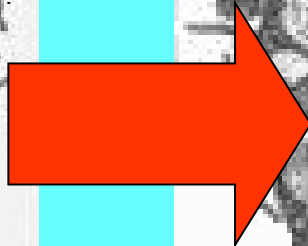
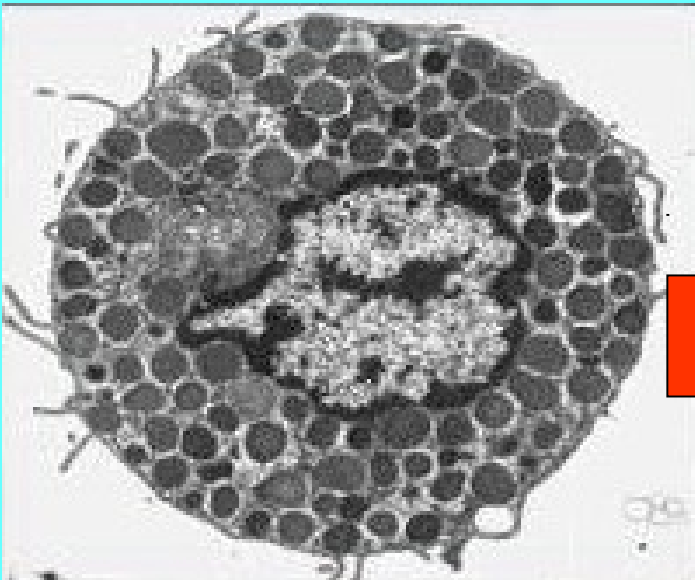


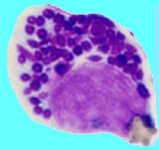
Ag - повторное
действие





PI3 kinase



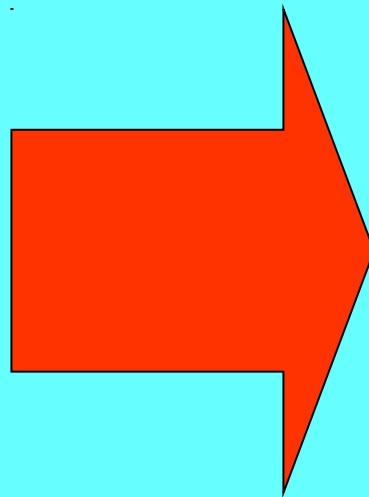


Мастоцит!

Органы мишени

АНАФИЛАКСИЯ

- Лёгкое
- Сердце
- Сосуды
- Кожа



Бронхоспазм
Сердечная недост.
Коллапс
Крапивница
Отёк Quincke

Пищевая аллергия опосредованная IgE



Нет ничего общего с пищевой непереносимостью

ПАТОГЕНЕЗ

1. Аллерген пищевой процессируется лимфоцитами В, в результате чего плазмоцитами синтезируется в избытке IgE.
1. Циркулирующий IgE фиксируется мастоцитами (кожи, гортани, бронхов).

ПАТОГЕНЕЗ

3. При повторном контакте антигена с IgE мастоцитов происходит дегрануляция последних с высвобождением медиаторов (патохимическая стадия).
4. Патофизиологическая стадия включает в основном симптомы со стороны кожи и дыхательной системы.

IgE индуцирует синтез IL-31, который приводит к зуду кожи.

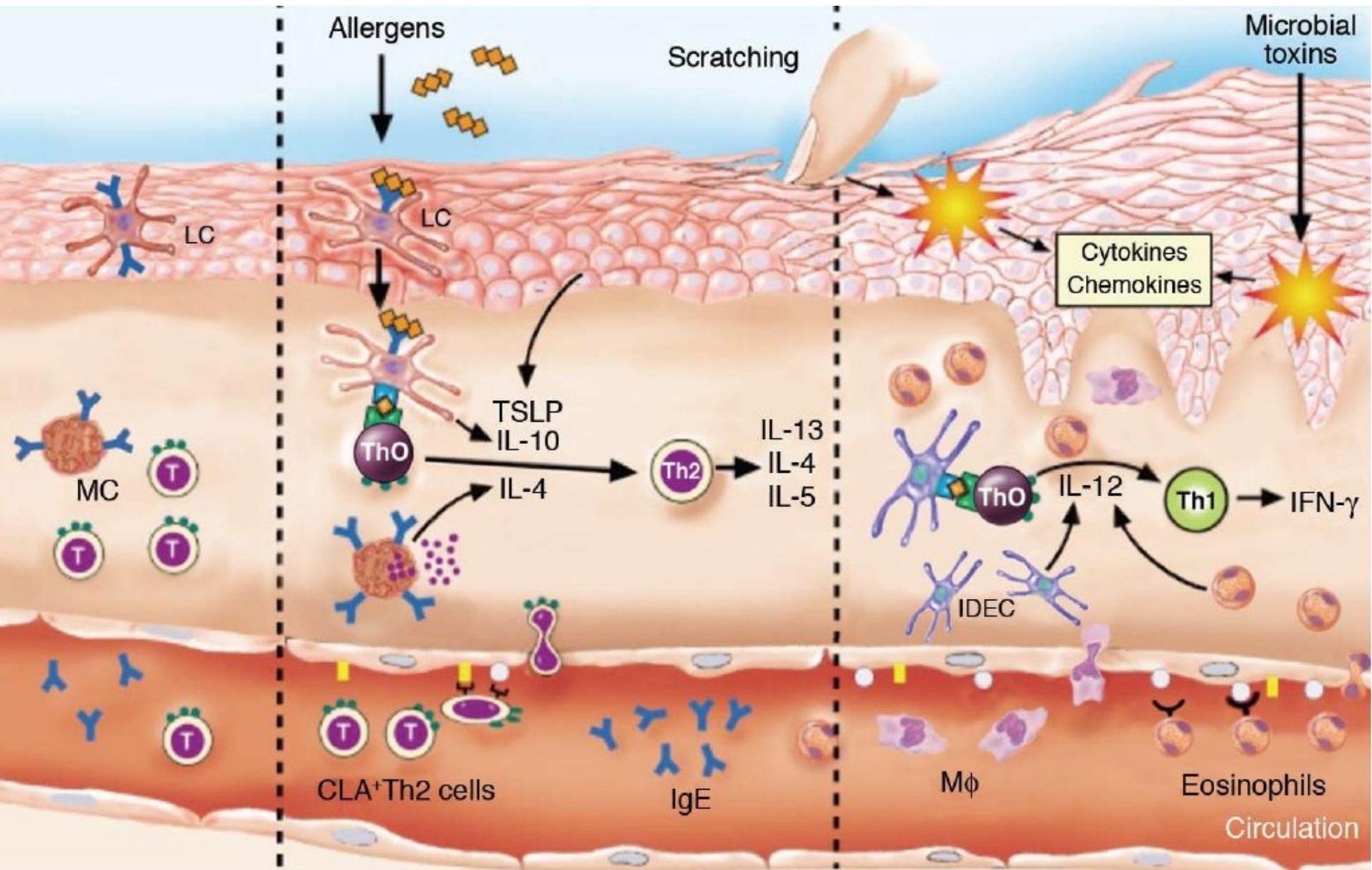
ЭКЗЕМА ИЛИ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Страдают чаще всего дети.

1. Осевым звеном патогенеза является нарушение функции дефенсинов (белков наружного слоя эпидермиса, обеспечивающих противомикробную защиту) из-за избытка IgE в сочетании с IL-4 (продукт лимфоцитов Th2). IL-4 вызывает уменьшение экспрессии дефенсинов.

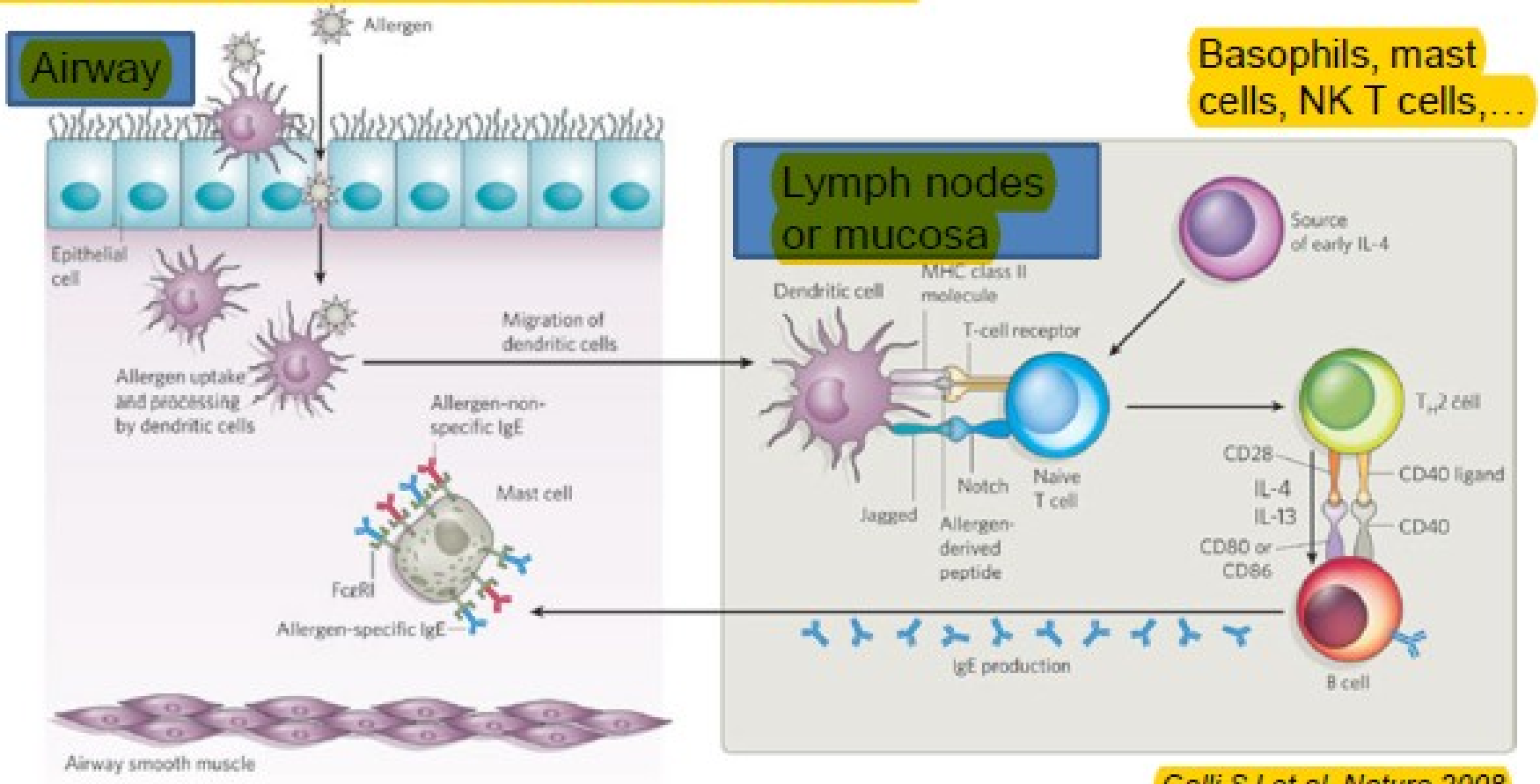
ЭКЗЕМА ИЛИ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

2. Биологические антигены достигают клетки Лангерханса (АПК), которые активируют лимфоциты Th1. Последние выделяют интерферон гамма, TNF- α и кемокины, которые обеспечивают активацию макрофагов, а также пассаж **Нейтрофилов**, **Эозинофилов** и **Моноцитов** из дермы и тем самым запускают воспалительный процесс кожи.



Патогенез аллергического ринита на поллиноз

Sensitisation to allergens



Galli SJ et al. Nature 2008

Патогенез аллергического ринита на поллиноз

1. Аллерген проходит через цилиарный барьер дыхательных путей носа.
2. Дендритная клетка их подслизистого слоя распознаёт аллерген.
3. Далее дендритная клетка мигрирует в региональный слизистый лимфоидный узел, где презентрует антиген наивным лимфоцитам Т.
4. Появляется клон лимфоцитов Th2, которые через IL-4, IL-5, IL-13 и системы СД-лиганд (Т) и СД-рецептор (В) заставляют лимфоциты В продуцировать реакины (IgE).
5. Реакины фиксируются на мастоцитах подслизистого слоя по принципу: Fc (лиганд) – FC (рецептор).

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ II ТИПА
цитотоксические (цитолитические)
опосредованные
антителами**

**1) Физиологический прототип (аналог) –
выведение из организма собственных
клеток –**

опухолевых,

мутантных,

инфицированных

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ II ТИПА
цитотоксические (цитолитические) опосредованные
антителами**

- 2) Патологические варианты –
гемотрансфузионный шок,
гемолитические анемии,
медикаментозная
тромбоцитопения,
медикаментозная
лейкоцитопения**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ II ТИПА
цитотоксические (цитолитические) опосредованные
антителами

3) аллергены – эритроцитарные
изоантигены A,B,Rh,
натуральные клеточные антигены в
ассоциации с экзогенными гаптенами
(медикаменты)

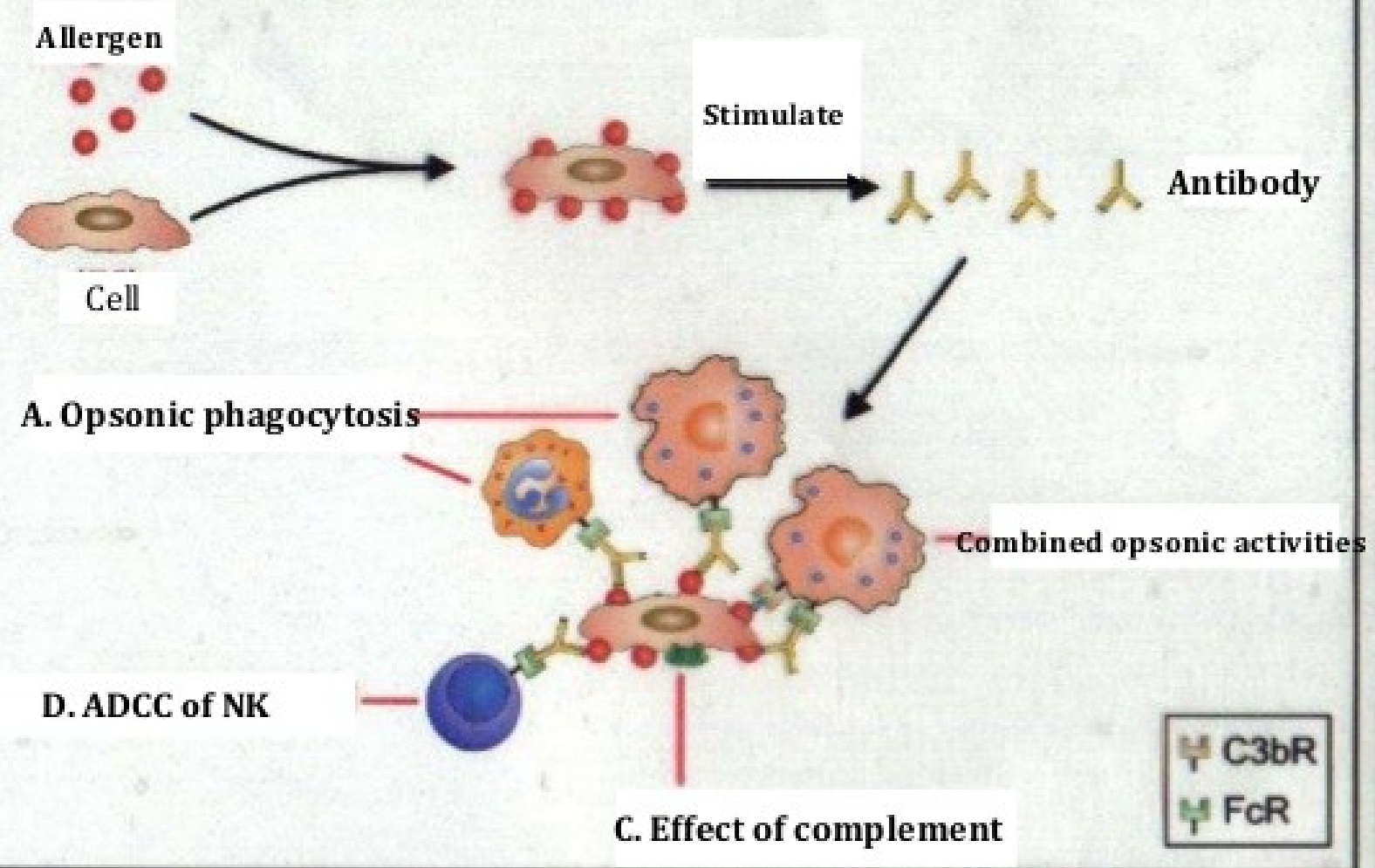
4) Антитела - IgG (IgG1, IgG2 и IgG3)

ПАТОГЕНЕЗ

- 1) **Клеточный антиген + Fab антитела**
- 2) **Fc антитела опсонизирует клетку**
- 3) **Иммунный комплекс антиген+ антитело на мембране клетки активирует комплемент по классическому пути**
- 4) **Активный фрагмент комплемента C3b опсонизирует клетку**

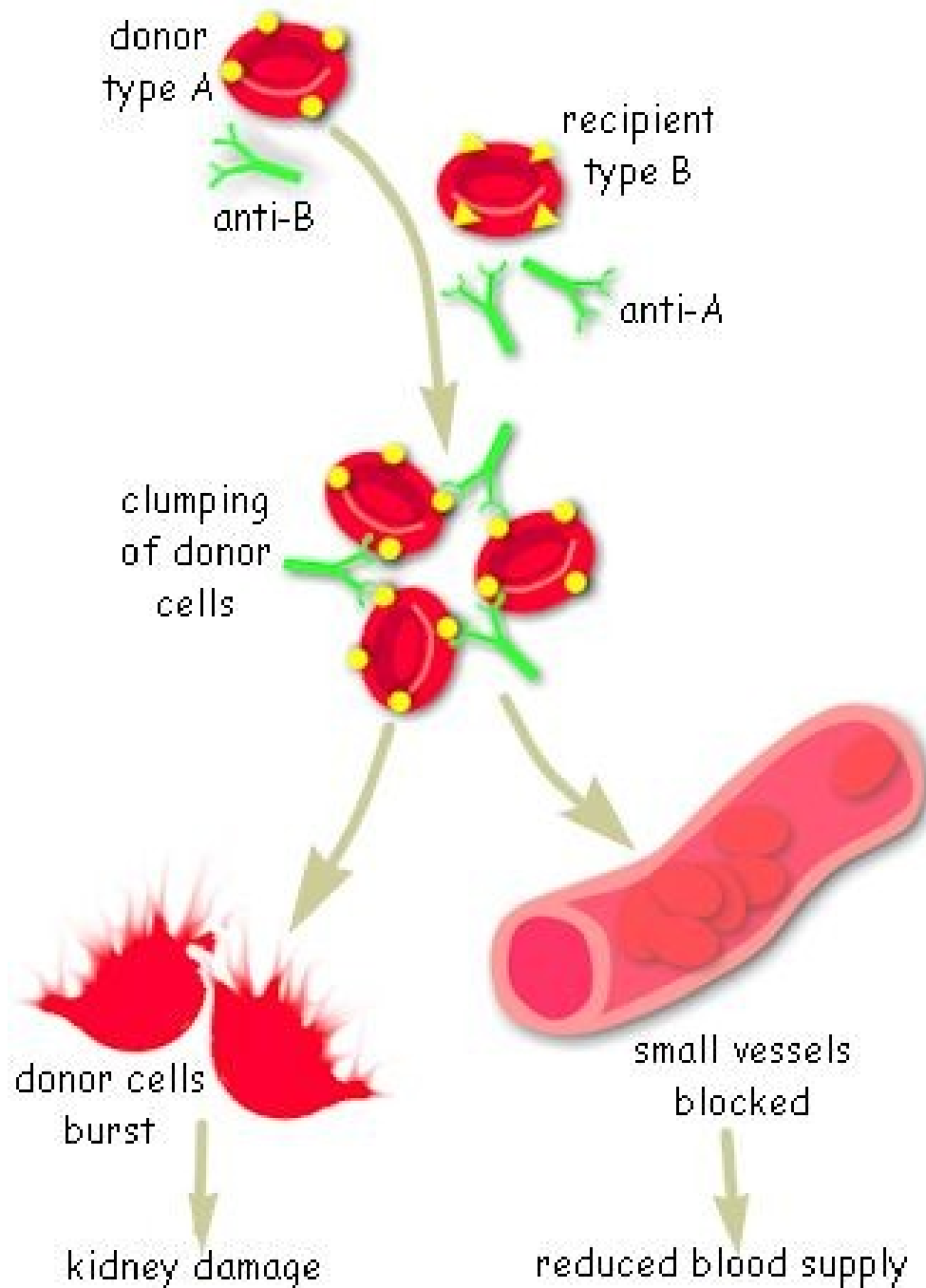
ПАТОГЕНЕЗ

- 5) Клетка с двойной меткой (Fc и C3b) распознается макрофагом – происходит фагоцитоз и устранение клетки**
- 6) Конечный продукт активация комплемента – мембранатакающий комплекс C5-C9 вызывает цитолиз клетки**
- 7) Конечные патологические эффекты:**
 - Лизис эритроцитов - гемолитическая анемия**
 - Лизис лейкоцитов – лейкоцитопения**
 - Лизис тромбоцитов - тромбоцитопения.**

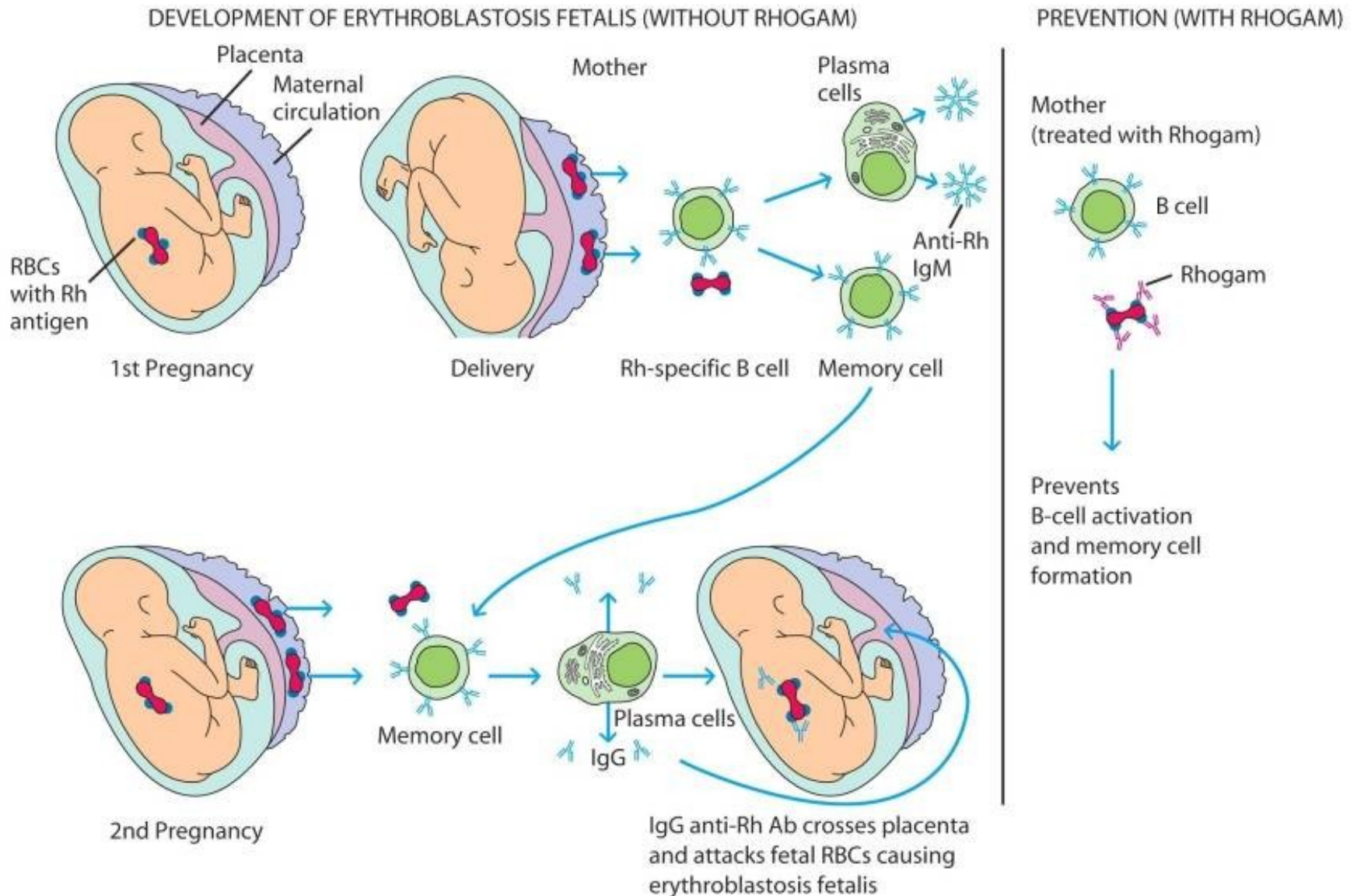


Cell injury ways of type II hypersensitivity





Классический пример: несовместимость по резус фактору между матерью и плодом



АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ III ТИПА – с участием иммунных комплексов

- 1) Физиологический прототип (аналог) –
выведение из организма чужеродных
циркулирующих веществ:**
- 2) механизм: антиген + антитело IgM,G,A +
комплемент;**
- 3) Присоединение антитела к антигену
опсонизирует его константным
фрагментом**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ III ТИПА– с участием иммунных комплексов

- 4) Комплекс антиген + антитело активирует комплемент; активный фактор комплемента C3b опсонизирует антиген**
- 5) дважды опсонизированный антиген фагоцитируется макрофагом;**
- 6) иммунный комплекс антиген + антитело фиксируется на эритроцитах и транспортируется к печени, где разрушается**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ III ТИПА– с участием иммунных комплексов

2) патологические варианты

сывороточная болезнь,

ревматоидный артрит,

диффузный гломерулонефрит,

системная красная волчанка

ПАТОГЕНЕЗ

1) аллерген –

**чужеродные белки в больших дозах
с малой молекулярной массой,
растворимые в воде**

ПАТОГЕНЕЗ

2) комплекс таких аллергенов с антителом не активируют комплемент, не опсонизируются и не фагоцитируются макрофагами

3) комплекс аллергенов с антителом циркулируют долго в крови, инфильтрируют стенки сосудов, базальную мембрану, проникают в интерстиций

ПАТОГЕНЕЗ

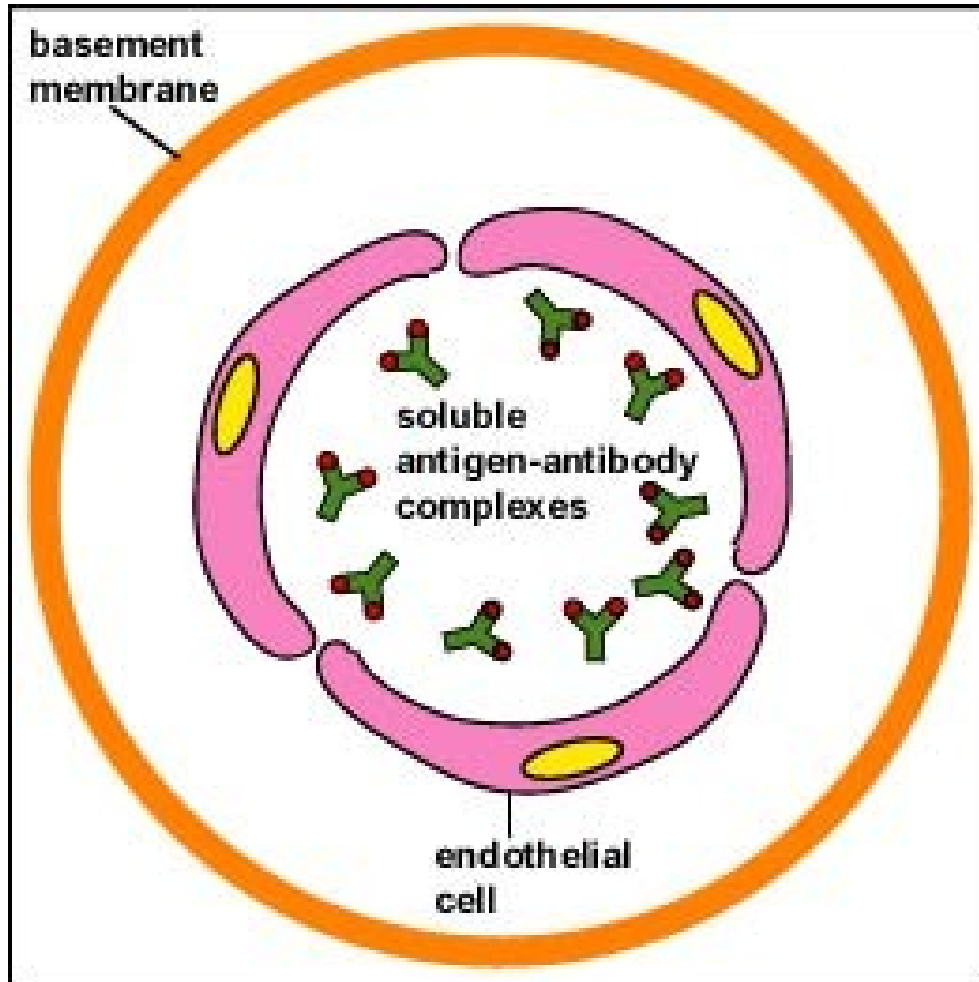
4) в стенке сосудов и интерстиции комплекс аллергенов с антителом **активируют комплемент:**

активные факторы комплемента C3a, C5a активируют мастоциты – возникает острое воспаление

5) конечный эффект:

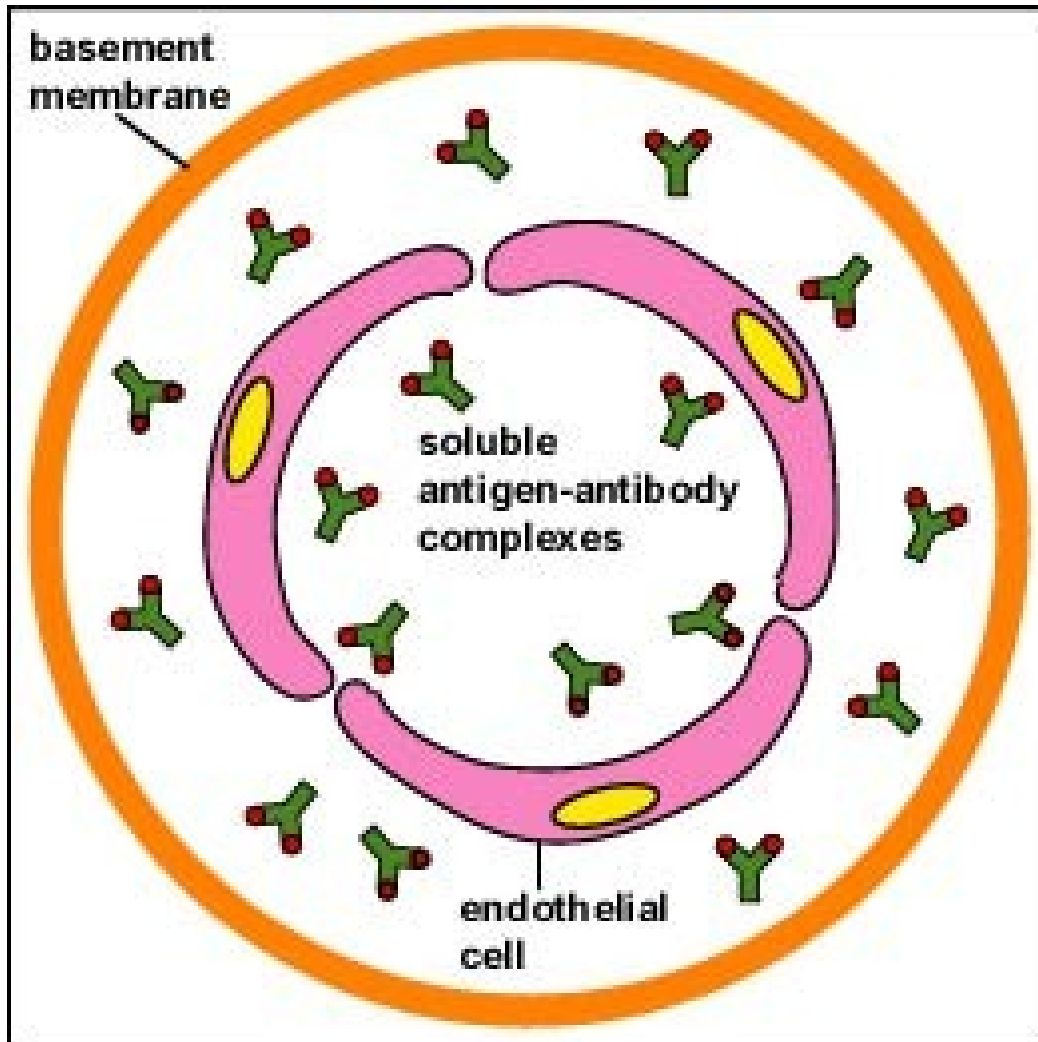
**воспаление сосудов,
разрушение базальной мембраны,
разрушение межклеточной матрицы**

1-ый этап



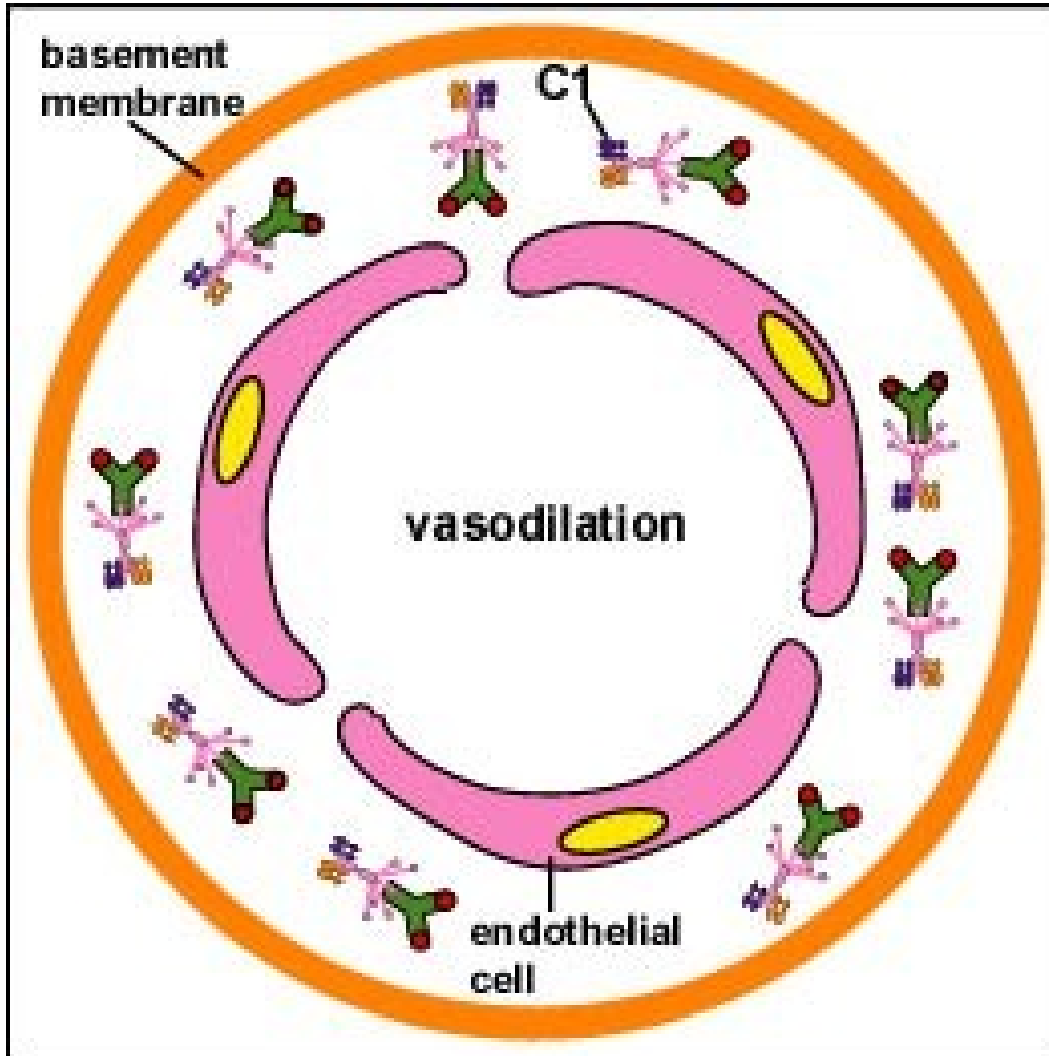
Иммунный комплекс
Аг+Ат не удаляется
долго из крови

2-й этап



Иммунный
комплекс
Аг+Ат
выдвигаются
за пределами
эндотелия.

3-й этап



Иммунный комплекс Аг+Ат активирует классическим путём систему комплемента

Почему вазодилатация?

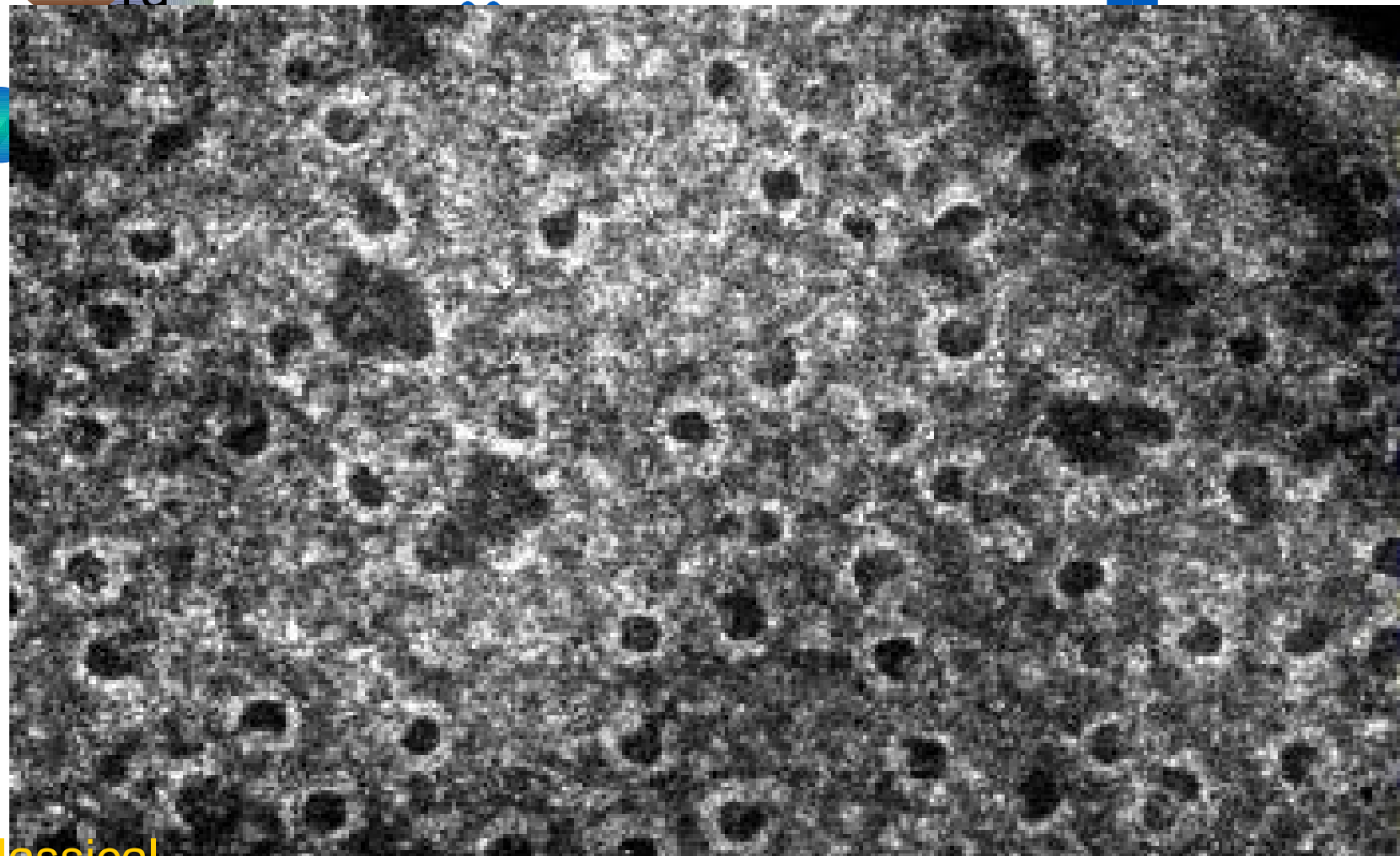
C5a – Анафилотоксин

- **Дегрануляция
мастоцитов**

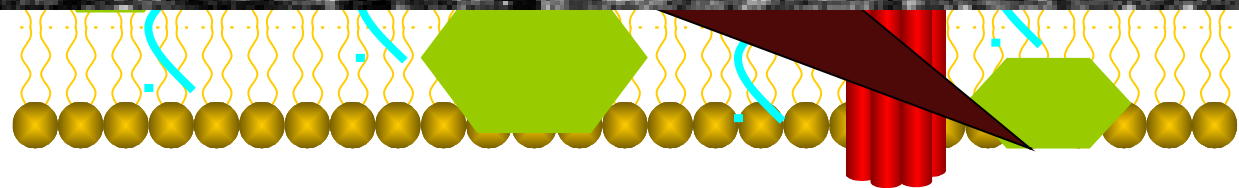
C3a – Анафилотоксин

- **Дегрануляция мастоцитов**

C4



Classical
Pathway



АРТЕРИОЛЫ



МАСТОЦИТЫ



**ИНТИМА
АДВЕНТИЦИЯ**



1 : 1

ВЕНУЛЫ



МАСТОЦИТЫ

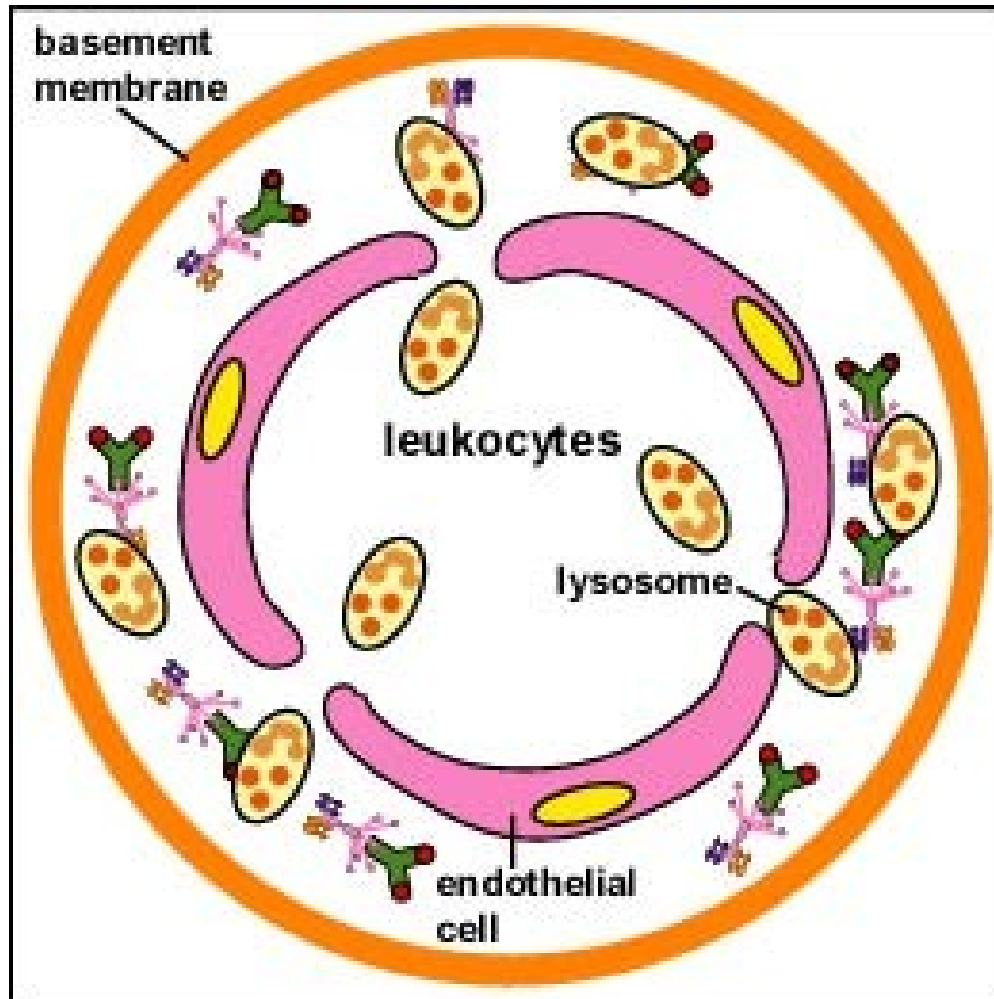


**ИНТИМА
АДВЕНТИЦИЯ**



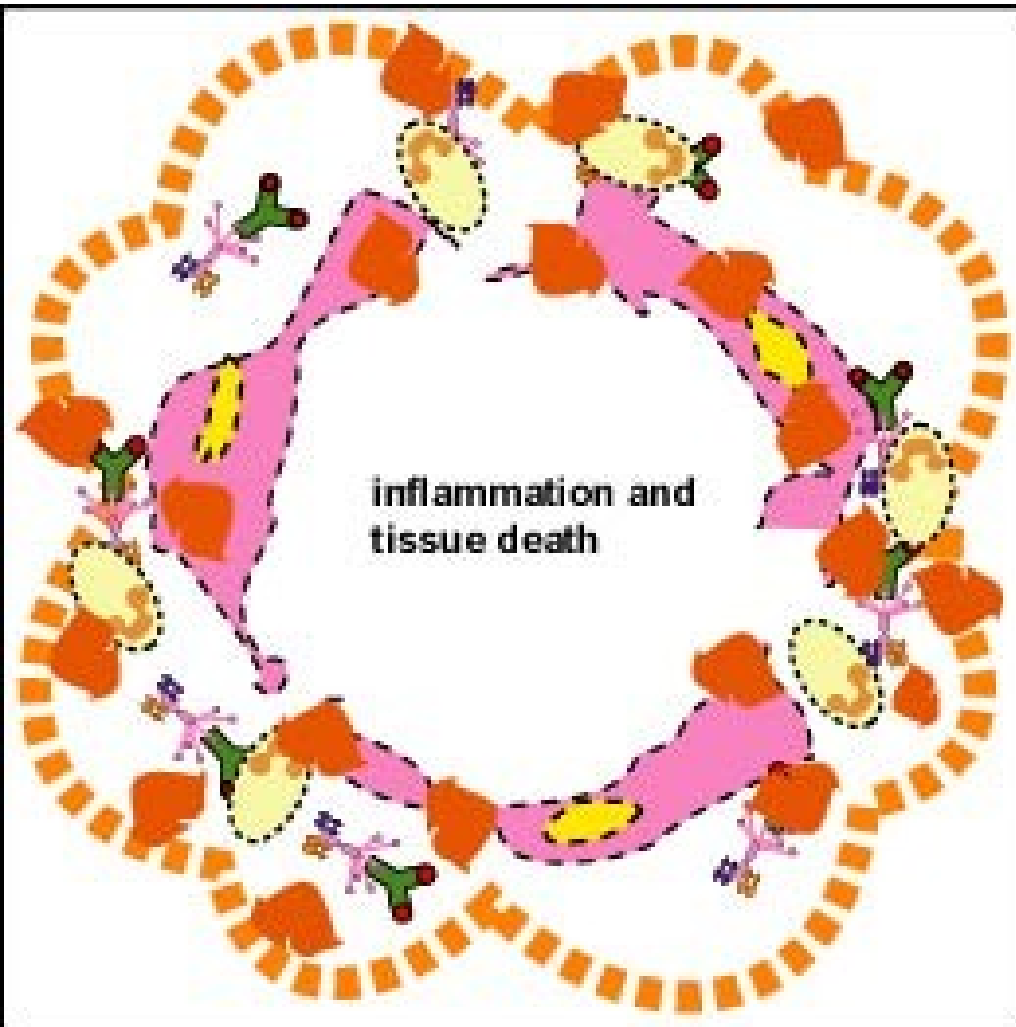
ЭКСПРЕССИРУЮТ ЭСТРОГЕННОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

4-й этап



Иммунный комплекс Ag+Ат и комплемент обуславливают хемотактический эффект к лейкоцитам

5-й этап



Начинается процесс воспаления стенки сосуда и его разрушение. Далее следует кровоизлияние и поражение ткани.

Феномен Arthus

Nicolas Maurice Arthus, 1903



- Интрадермальное введение различных веществ (например: инсулин).
- В место укола развивается острый воспалительный ответ.
- Локальный васкулит, повреждение клеток, некроз, ульцерация и геморрагия.

ФЕНОМЕН Arthus

Nicolas Maurice Arthus, 1903



- Часто локальные реакции подобные феномену Arthus наблюдаются при вакцинации: противодифтерии и противостолбняка.

Появляются в среднем через 4-12 после вакцинации.

Сывороточная болезнь



FIGURE 1. Hives in a patient taking minocycline

Сывороточная болезнь

- Появляется через несколько дней (7-12) после первичного введения антитоксической сыворотки.
- Введённый белок стимулирует образование антител в течение 10 дней.
- В течение этого периода наличие антигена приведёт к формированию комплекса Аг-Ат и развитию соответствующей реакции.
- Проявления:
 - Отёк.
 - Кожная папулёзная сыпь.
 - Лихорадка.
 - Увеличение лимфатических узлов.
 - Гломерулонефрит.
 - Артрит.



Сывороточная болезнь

- В большинстве случаев повреждение временное и симптомы исчезают в течение 10-20 дней.
- Если введение сыворотки продолжается, тогда могут развиваться необратимые изменения.
- Если сыворотка вводится повторно, то характерные изменения развиваются быстро, в течение нескольких часов (4-7).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА

- 1) **Физиологический прототип –**
внутриклеточные инфекции,
хронические бактериальные
инфекции, вирусные инфекции,
МИКОЗЫ

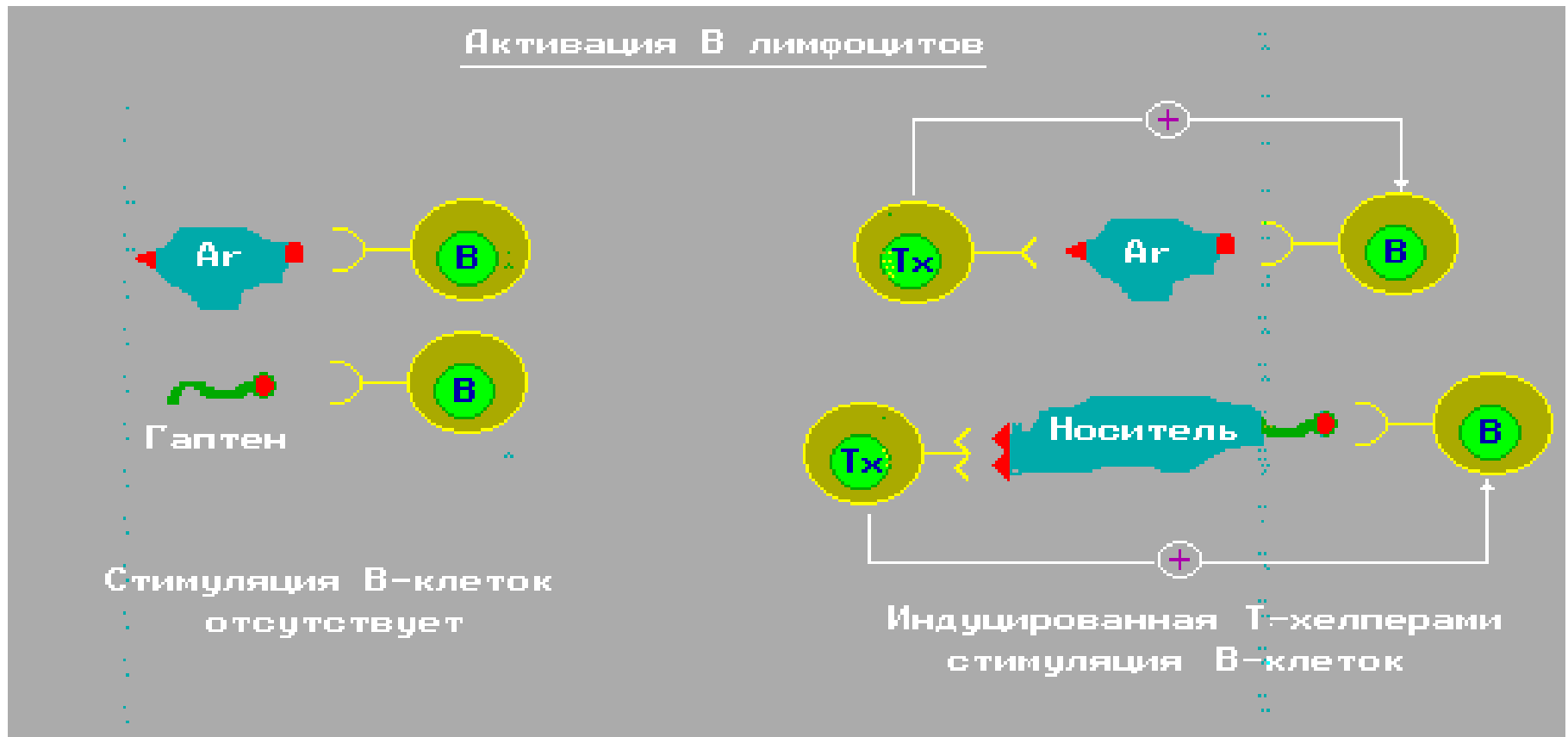
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА

2. Патологический вариант - отторжение трансплантата

3) антиген тимусзависимый,
корпускулярный,
нерастворим в воде,
трудно расщепляемый
в организме.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА

антиген тимулзависимый,



АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА

4) Эффекторныe механизмы:

клеточный иммунитет:

сенсibilизированные **T** лимфоциты

CD4-Th1

CD4-Th17

ПАТОГЕНЕЗ

- Проникновение антигена
- Взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками
- Миграция антигенпрезентирующих клеток в региональный лимфоузел

ПАТОГЕНЕЗ

- **Внутри антигенпрезентирующей клетки происходит процессинг антигена и его ассоциация с МСН II**
- **Презентация комплекса антиген+ МСН II специфическому лимфоциту и сенсбилизация лимфоцитов Th1**

ПАТОГЕНЕЗ

- Активация, бласт-трансформация и пролиферация Т лимфоцитов
- Образование иммунологического клона сенсibilизированных Т лимфоцитов
- Эмиграция сенсibilизированных Т лимфоцитов к месту внедрения антигена
- Взаимодействие сенсibilизированных Т лимфоцитов с антигеном

ПАТОГЕНЕЗ

- **Секреция сенсibilизированными Т лимфоцитами (CD8) медиаторов:**
 - **перфорин**– разрушает патогенную клетку;
 - **каспазы** - вызывают апоптоз патогенных клеток;

ЦИТОКИНЫ →

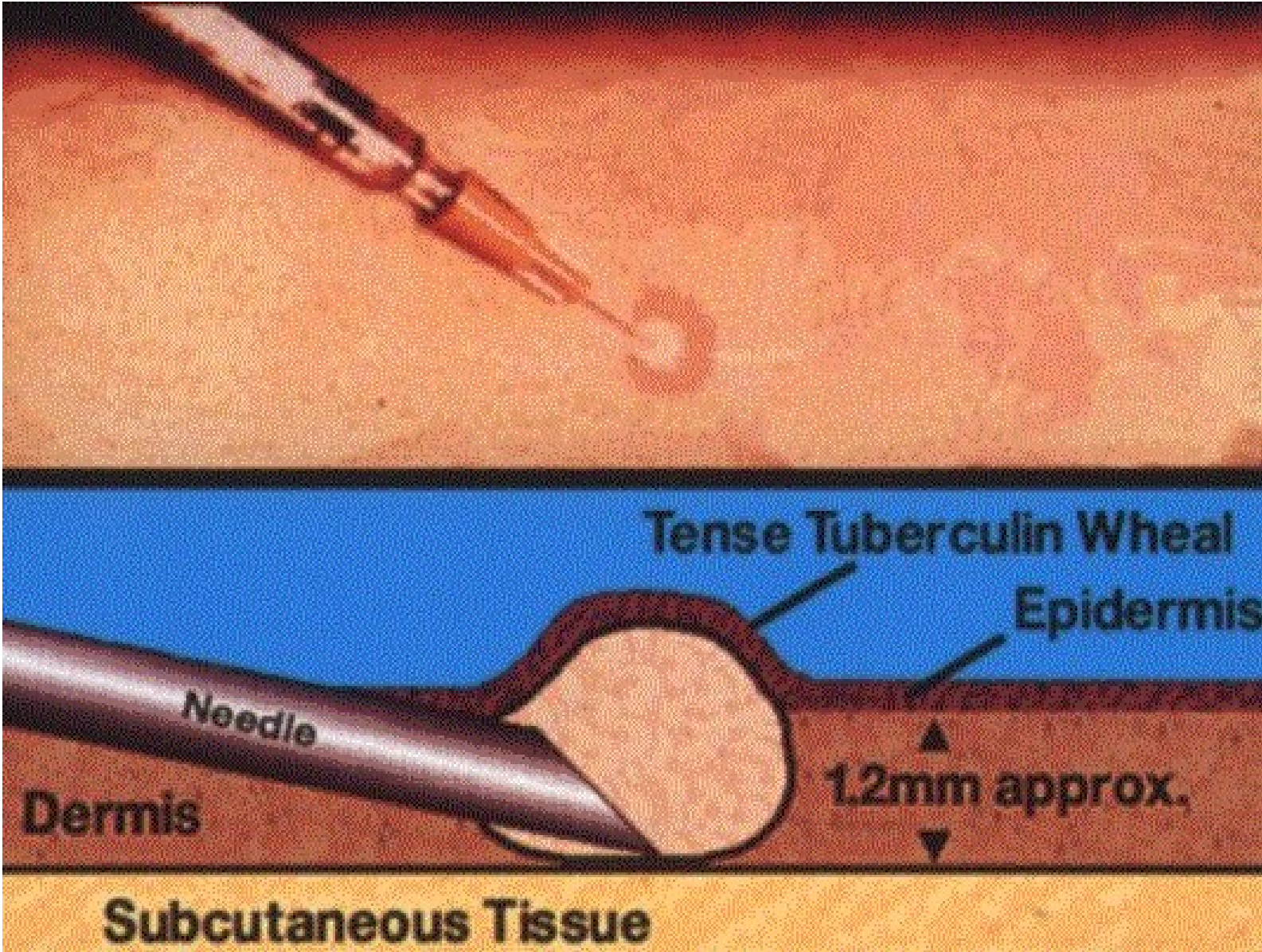
мобилизация воспалительных клеток →

местное воспаление → **фагоцитоз патогенных клеток**

РЕАКЦИЯ IV ТИПА

- Наиболее известна как феномен Koch или реакция Montoux
 - Тест на туберкулинопротеин введённый в дерму
 - Образуется уплотнение красного цвета > 5 mm в диаметре
 - Реакция которая развивается в течение 48 ч считается положительной.





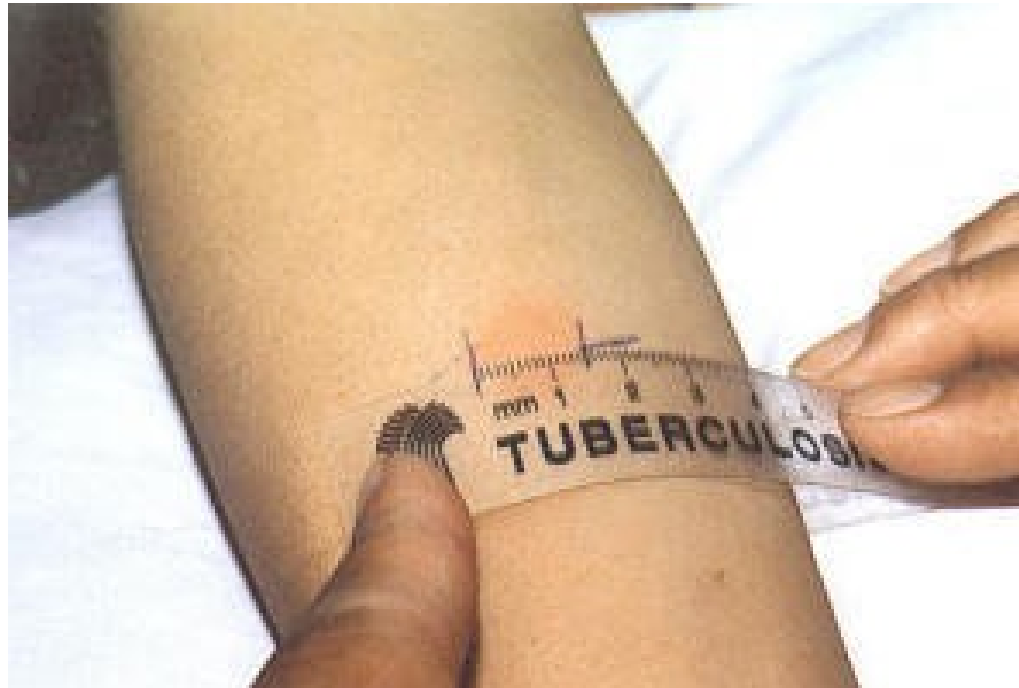
Позитивный тест на ТБ.

Сенсибилизированный человек.

Красное уплотнение > 10 mm.

Появляется после 8-12 ч. Максимально после 24-72ч.

Не означает что человек инфицирован!!!



Контактный дерматит

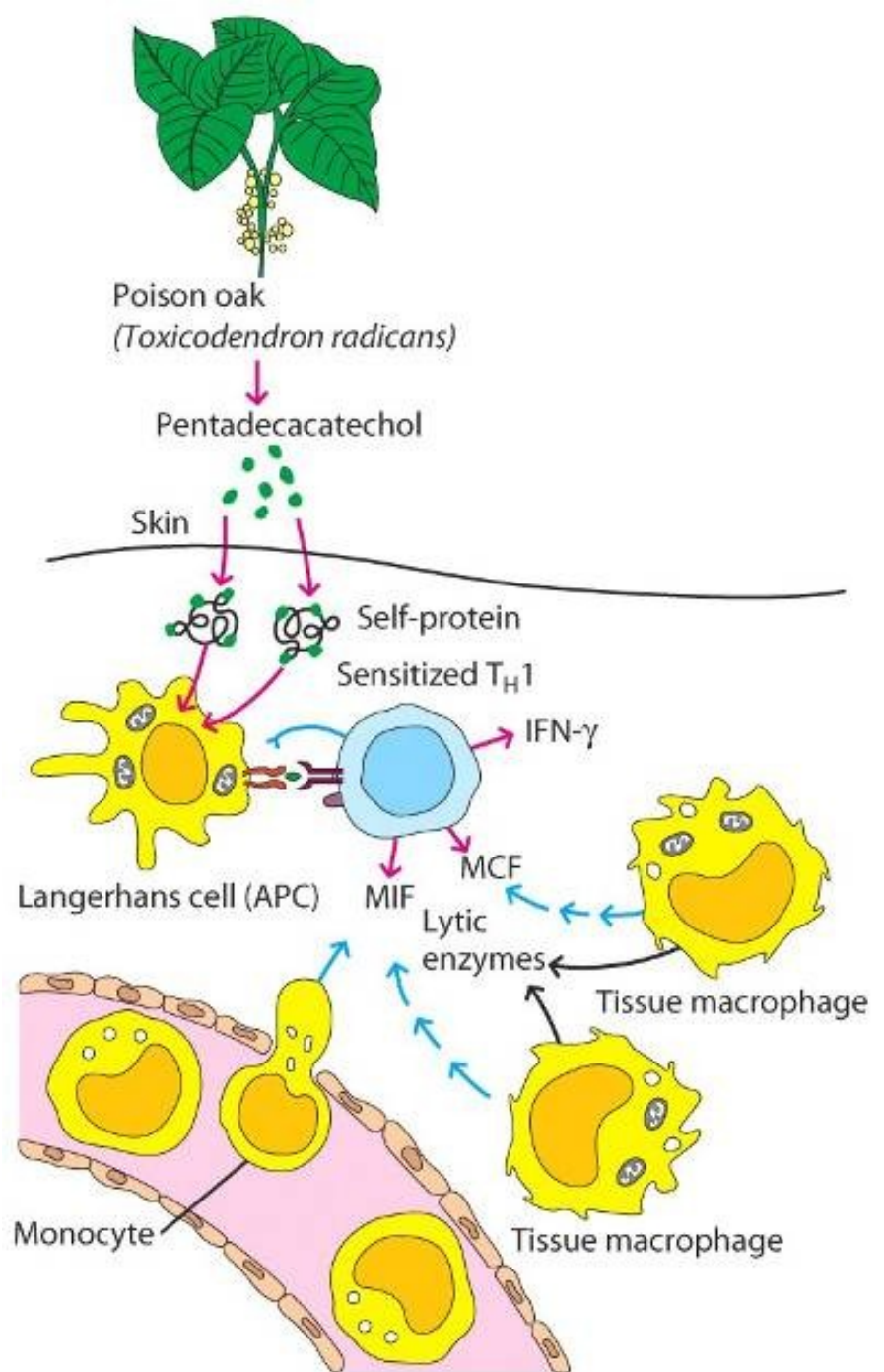
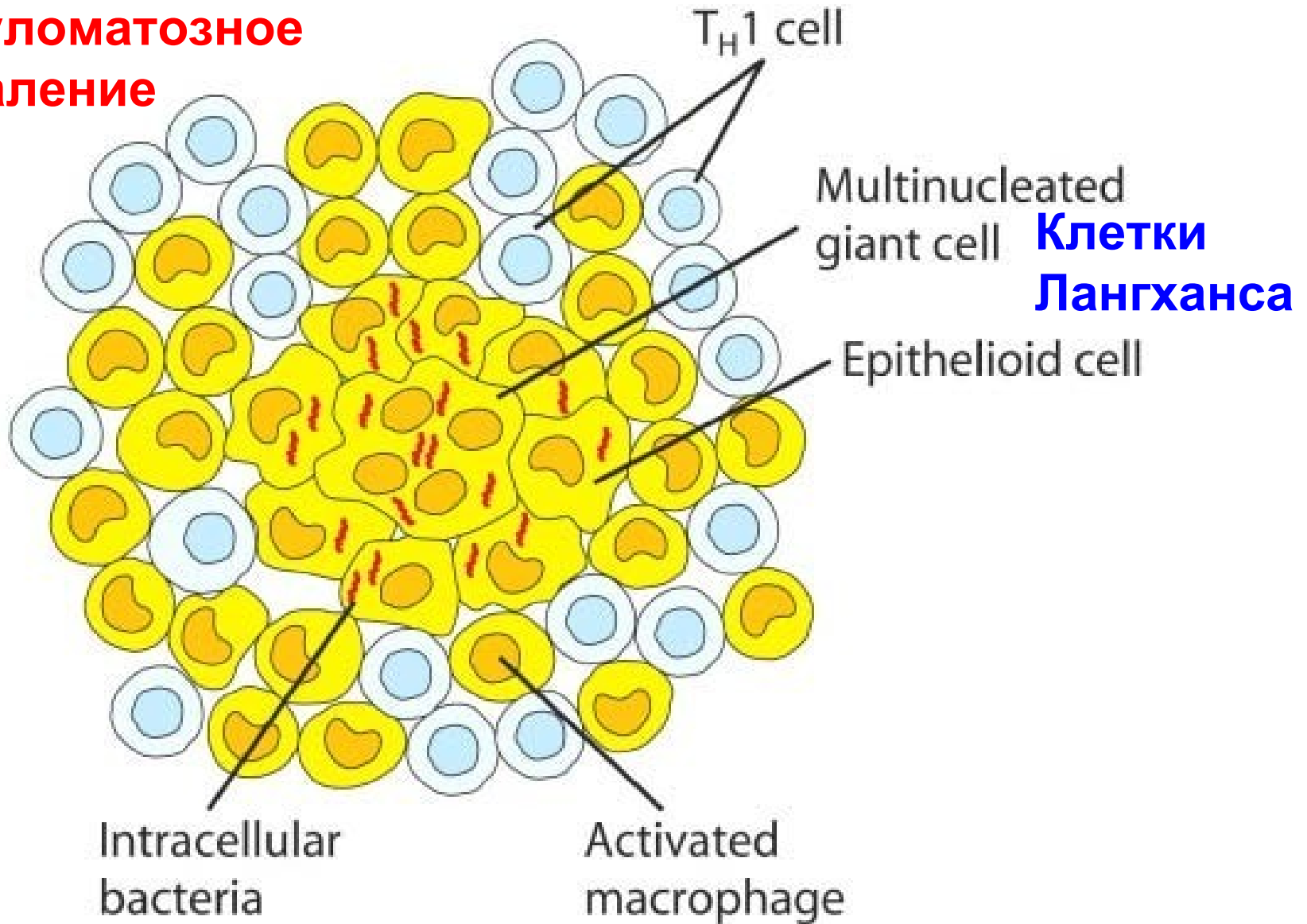


Figure 12-38 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ГРАНУЛОМА. Ферменты макрофагов расширяют поле повреждения.

**Грануломатозное
воспаление**



НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ

1. **АЛЛЕРГЕН – отсутствует**
2. **АНТИТЕЛА И ЛИМФОЦИТЫ – не участвуют**
3. **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ - отсутствует**

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ

4. РЕАКЦИЯ начинается с

**патохимической стадии –
высвобождение, активация и
новообразование воспалительных
медиаторов**

5. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ:

**реакции на медиаторы воспаления;
иммитация аллергических реакций**

ПАТОГЕНЕЗ

**I вариант: неспецифическая активация
мастоцитов (механические, физические,
химические факторы) -**

- **секреция мастоцитарных медиаторов**
- **реакция на медиаторы – острое
воспаление**

II вариант: неспецифическая активация
комплемента (наследственный дефект)

**Образование активных факторов
комплемента C3a, C4a, C5a –**

**расширение сосудов,
увеличение проницаемости сосудов,
хемотаксис,
эмиграция лейкоцитов,
активация макрофагов-
острое воспаление**

III вариант: **неуравновешенность**
метаболических путей арахидоновой
кислоты -

преобладание **липоксигеназного**
пути с избыточным синтезом
лейкотриенов:

крапивница,
отек,
бронхоспазм,

АУТОИММУННЫЕ (АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ: часто как вид 2-типа Г.Ч.

- **Реакция выработанная на собственные антигены организма**
- **Причины – превращение антигена self в non-self –**
тиреоглобулин – тиреодит Хашимото;
рецепторы для тиреотропина – болезнь Грэвса;

антианемический фактор Кастла –
злокачественная анемия;

антигены надпочечников - болезнь Аддисона;,
антигены сперматозоидов – стерильность;

**АУТОИММУННЫЕ (АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ)
РЕАКЦИИ: часто как вид 2-типа Г.Ч.**

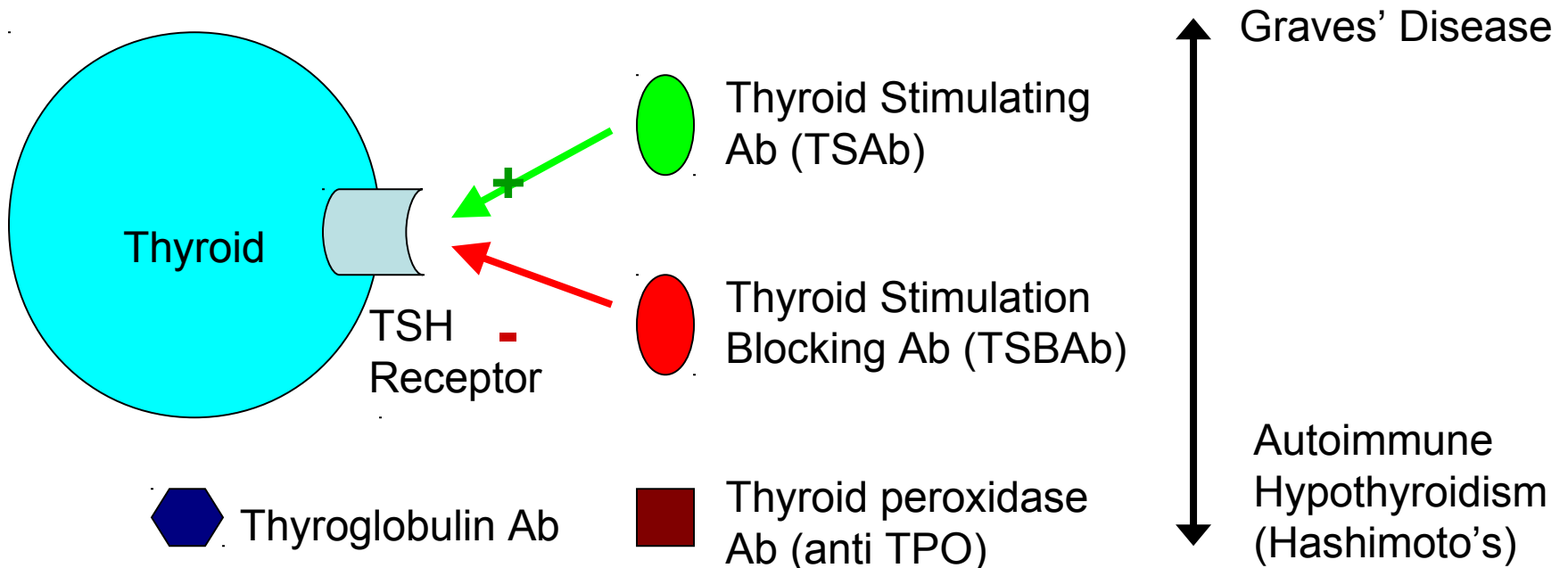
- ▶ **антигены β - клеток – сахарный диабет I типа,**
- ▶ **инсулин и инсулиновые рецепторы - инсулинорезистентность,**
- ▶ **холинореактивные рецепторы скелетных мышц – миастения гравис;**
- ▶ **миелин – демиелинизация нервных проводников;**

АУТОИММУННЫЕ (АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ: часто как вид 2-типа Г.Ч.

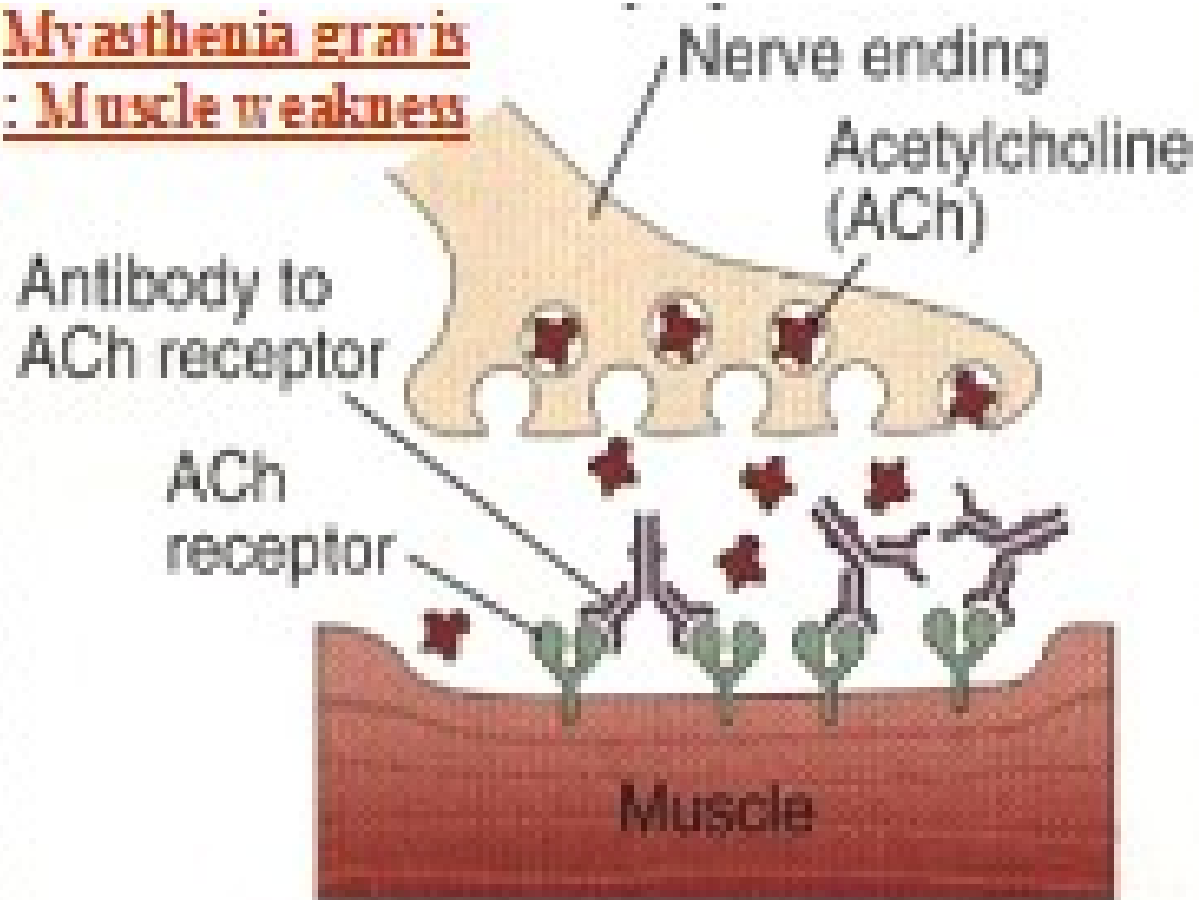
- ▶ **глазные антигены** – симпатическое воспаление глаза,
- ▶ **эритроцитарные, тромбоцитарные, лейкоцитарные антигены** - цитопении,
- ▶ **ДНК** - красная волчанка
(антикардиолипиновые антитела)

ПАТОГЕНЕЗ

- Рецепторы для ТСГ становятся аутоаллергенами
- **Против них образуются аутоантитела**
- Конечный эффект – **активация рецепторов против ТСГ и усиление синтеза гормонов Т3 и т4 (гипертиреозидизм)**



Myasthenia gravis
: Muscle weakness



**Antibody inhibits binding
of ligand to receptor**

Myasthenia Gravis.

Аутоиммунные реакции по типу IV

- Ювенильный сахарный диабет I

→ 10-15 лет

→ Разрушение бета-клеток лимфоцитами T

→ Инфильтрация лимфоцитами CD4+ и CD8+

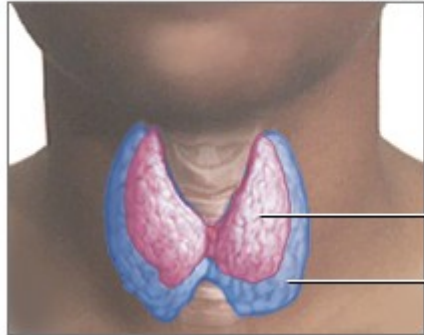
→ Высвобождение про-воспалительных цитокинов

→ *Rota virus, Coxsackie virus*



Exophthalmos (bulging eyes)

Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety



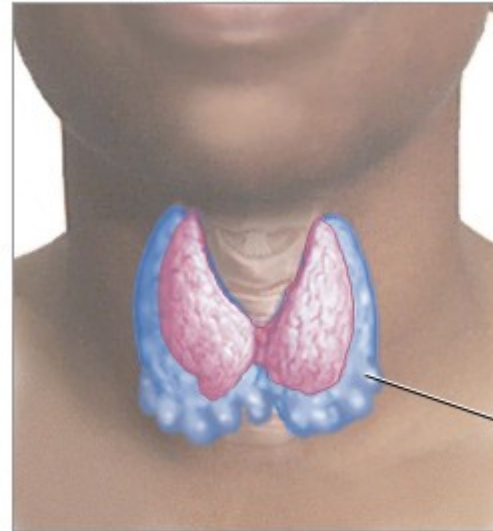
Normal thyroid

Enlarged thyroid

Diffuse goiter



Hashimoto's disease

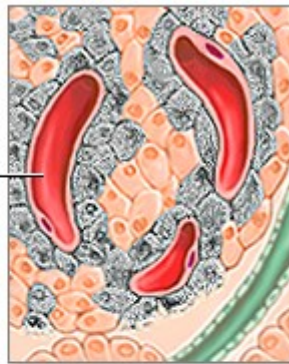


Enlarged, inflamed underactive thyroid (goiter)



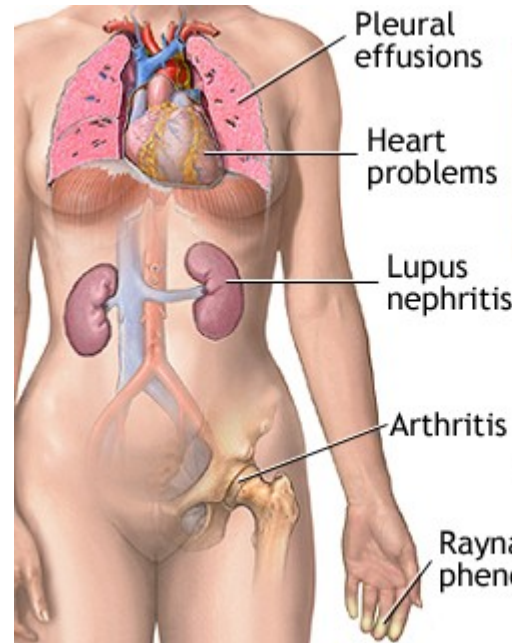
Insulin secreted into bloodstream

Blood capillary



Insulin-producing cells destroyed

Insulin-producing cells



Pleural effusions

Heart problems

Lupus nephritis

Arthritis

Raynaud's phenomenon

Butterfly rash

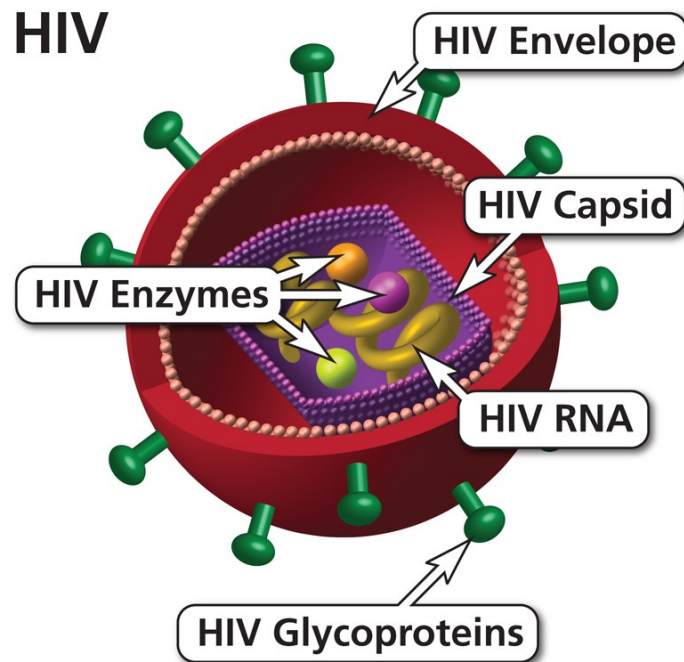


Symptoms of systemic lupus erythematosus may vary widely with the individual



Превращения антигенов-self в антигены non-self

- 1. Отсутствие иммунологической толерантности к «изолированным» органным антигенам*
- 2. Появление мутантных клонов лимфоцитов*
- 3. Иммунодефициты*
- 4. Нарушение процесса распознавания собственных антигенов*
- 5. Перекрестные иммунные реакции*
- 6. Изменение структуры собственных антигенов под действием денатурирующих факторов*



Иммунно- дефицитарные состояния

Дисфункция иммунной системы относится к:

-Адаптивному, приобретенному или специализированному иммунитету (лимфоциты В и Т, иммуноглобулины, дендритные клетки, комплемент)

-Врождённому иммунитеты (клетки киллер, нейтрофилы, макрофаги, Toll-like рецепторы, комплемент, МНС или HLA, селектины, антимикробные белки и др.)

Дисфункция иммунной системы бывает:

- ◆ Первичной (врождённой, наследственной)
- ◆ Вторичной (приобретённой)

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

^ Дефицит лимфоцитов Т

^ Дефицит лимфоцитов В

^ Комбинированный дефицит лимфоцитов Т и В

^ Дефицит комплемента

^ Дефицит фагоцитоза

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов Т

- Синдром DiGeorge (врождённая гипо- или аплазия тимуса, часто сочетается с аутизмом)
- Дефицит рецептора IL-12
- ▶ Хронический кандидоз кожи и слизистых
- Синдром гипер-IgM

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов В

- Агаммаглобулинемия Burton или агаммаглобулинемия связанная с хромосомой X
- Селективный дефицит иммуноглобулина А
- ▶ Дефицит иммуноглобулинов М, G, D, А, Е

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов Т и В

- ◆ Болезнь комбинированного иммунодефицита
- ◆ Синдром **Wiskott-Aldrich**
- ◆ Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией
- ◆ Дефицит МНС-HLA (Синдром **Bare**)
- ◆ Дефицит компонента
- ◆ Дефицит фагоцитоза

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

- ☐ **Стероидный тип (применение глюкокортикоидов)**
- ☐ **При голодании**
- ☐ **Диабет и ожирение**
- ☐ **СПИД (вирус HIV)**

Синдром DiGeorge (аплазия тимуса)

► **Нарушение, вызванное отсутствием (делецией) небольшого сегмента (30-40 генов) в хромосоме 22 — синдром делеции 22q11.**

-Помимо нарушений в развитии тимуса, с рождения могут обнаруживаться пороки сердца, дефекты неба, когнитивные нарушения (например, аутизм).

-Нарушение созревания Т-лимфоцитов предрасполагает новорожденного к различным инфекциям.

- Преждевременная смерть. Но бывают случаи, когда на фоне частых инфекций (вирусных, грибковых) дети долго выживают.

ТЕРАПИЯ:

Трансплантат тимуса

Хронический кандидоз кожи и слизистых

- Селективная форма дисфункции лимфоцитов Т. Проявляется неспособностью этих клеток проявить противогрибковую защиту.
- При этом, лимфоциты Т способны демонстрировать нормальную иммунную защиту против других микроорганизмов.
- Лимфоциты В функционируют нормально (уровень иммуноглобулинов нормальный).
- **Интересно:** при этом дефиците часто наблюдается дисфункция паращитовидных желез.

Синдром гипер-IgM (повышенный синтез иммуноглобулина М)

- Число лимфоцитов Т и В нормальное.
- **Уровень IgM повышен.**
- Генетический дефект сцепленный с X-хромосомой приводит к нарушению экспрессии лиганда CD-40 лимфоцитами Т (кофактор активации лимфоцитов В), что приводит к невозможностью переключать образование плазмócитами IgM на IgG, IgA, IgД и IgE.
- Уровень всех иммуноглобулинов, кроме IgM резко снижен. **Болеют только мальчики.**
- Лечение заместительное, состоит в периодическом введении иммуноглобулинов, в основном IgG.

Дефицит рецептора IL-12 (аутосомно-рецессивный первичный иммунодефицит)

- Снижение экспрессии рецептора IL-12 приводит к риску заражения микобактериями. IL-12 (активно секретируемый макрофагами и дендритными клетками) играет важную роль в атаке Т-лимфоцитов на внутриклеточные патогены, обеспечивая дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Т-хелпер 1 (Th1).
- При дефиците рецептора IL-12 происходит снижение синтеза INF- γ Т-клетками и естественными киллерами (NK).
- Часто наблюдают повышенный уровень IgE.

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов В

- Агаммаглобулинемия Burton или
- агаммаглобулинемия связанная с хромосомой X

▶ Мутация гена, кодирующего тирозинкиназу.

◆ Снижены циркулирующие уровни всех Ig.
-У новорожденных (мужской пол) клинические признаки появляются уже через 5-6 месяцев после рождения, когда титр материнского IgG снижается.

-Длительные бактериальные инфекции, могут вызвать преждевременную смерть.

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов В

Селективный дефицит IgA

- Примечательно, что уровень IgA в крови и других биологических жидкостях снижается.
- Остальные Ig обычно количественно нормальны.
- Пациенты особенно подвержены легочным инфекциям, ушным инфекциям, синуситам.
- Довольно часто (25-30%) возникают аутоиммунные процессы, например, астма.

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов Т и В: Комбинированный иммунодефицит

◆ Начальное повреждение стволовых клеток при их дифференцировке в предшественников Т- и В-лимфоцитов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу (копии от матери и отца дефектны, генные мутации в X-хромосоме). У мальчиков имеются численные и функциональные нарушения Т- и В-лимфоцитов. Естественные клетки-киллеры также часто уменьшаются.

► Важный механизм - дефицит фермента **дезаминазы аденозина**, обеспечивающего выживание Т-лимфоцитов (избыток аденозина цитотоксичен). Преобладает дефицит рецептора IL-2.

- ☉ Мальчики болеют опасными вирусными, грибковыми и бактериальными инфекциями.
- ☉ Трансплантация стволовых клеток может гарантировать **выживание.**

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Комбинированный иммунодефицит (Т и В) Синдром **Wiskott-Aldrich**

Alfred Wiskott – 1937 (Германия)

Robert Aldrich – 1954 (США)

- Наследование, связанное с X-хромосомой - гены с коротким плечом (мутации примерно в 300 генах) - влияет на экспрессию белка, который обеспечивает функцию цитоскелета в гемопоэтических клетках.
- Т и В лимфоциты численно нормальны, но функционально нарушены.
- Уровни Ig М низкие, но уровни IgG в норме. Уровни IgА и IgЕ повышены.
- Характерна микротромбоцитопения и нейтропения.
- Риск бактерий, грибков и вирусов высок. Также существует высокий риск рака и аутоиммунной патологии (например, ревматоидного артрита).
- Кровоизлияние и инфекции являются причинами очень преждевременной смерти (в возрасте 1-2 лет).

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит лимфоцитов Т и В: Комбинированный иммунодефицит

Иммунодефицит с атаксией-телеангиоэктазией

(Синдром **Louis-Bar**)

Мутации в гене АТ (Ataxia-Telangiectasia) на хромосоме 11, который кодирует фосфатидил-3-киназу (PI3K), участвующую в клеточном ответе на повреждение ДНК.

Аутосомно-рецессивное наследование.

- Атаксия Т-лимфоцитов и наличие лицевых телеангиоэктазий (расширение мелких сосудов).
- На фоне дисфункции Т-лимфоцитов уровень В-лимфоцитов и IgM нормальный или умеренно низкий.
- Уровни IgA значительно ниже.
- Часто встречаются лейкозы и синус-легочные инфекции.
- В 100% случаев возникает мозжечковая атаксия (дефект выявляется в том возрасте, когда ребенок начинает ходить).

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

Дефицит МНС-HLA (синдром **Bare)**

- ▶ **Главный комплекс гистосовместимости II (МНС II) недостаточен, а главный комплекс гистосовместимости I (МНС I) - умеренно снижен: синдром Баре типа I и типа II.**

- ▶ **Количественно снижены оба семейства Т-лейкоцитов (CD4 и CD8).**
 - **Снижение уровня Т-CD4 влияет на взаимодействие с В-лимфоцитами, вызывая снижение выработки Ig.**
 - ▶ **Производство антител снижено.**
 - ▶ **Предрасположенность к текущим инфекциям.**

- **Отсутствие МНС II (HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ) на Т- и В-лимфоцитах обнаруживается при исследовании флуометрии клеток.**

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

ДЕФИЦИТ комплемента

1. Недостаток ингибитора С3 - наследственный ангионевротический отек (генерализованный отек).
2. Дефицит С3 - предрасположенность к инфекциям внеклеточными бактериями.
3. Недостаток С5 - предрасположенность к вирусным инфекциям.
4. Дефицит C5bC6C7C8C9, комплекс мембранной атаки - предрасположенность к бактериальным инфекциям (например, *Nesseria*).
5. Недостаток С2 и С4 - аутоиммунные процессы (например, васкулит, красная волчанка).

ИММУНОДЕФИЦИТ ПЕРВИЧНЫЙ

ДЕФИЦИТ ФАГОЦИТОЗА

1. Аутосомно-рецессивное наследование.
2. Дефицит НАДФН-оксидазы, приводящий к нарушению фагоцитарной функции нейтрофилов из-за снижения выработки свободных радикалов кислорода).
3. Дефицит интегринов и селектинов, что вызывает слабую миграцию нейтрофилов и моноцитов в очаге воспаления.
4. Риск гнойных инфекций неминуем.

ВТОРИЧНЫЙ ИММУННОДЕФИЦИТ

☐ СТЕРОИДНЫЙ

- 1. Лимфоцитопения (уменьшение Т-лимфоцитов более значительное, чем В-лимфоцитов) из-за индуцированного кортизолом лимфоцитарного апоптоза.**
- 2. Ингибирование NF-κB снижает экспрессию цитокинов и медиаторов воспаления.**
- 3. Миграция лейкоцитов снижается из-за нарушения экспрессии молекул адгезии (ICAM, селектины, интегрины).**
- 4. Снижена проницаемость сосудистой стенки.**

ВТОРИЧНЫЙ ИММУННОДЕФИЦИТ

☐ ГОЛОДАНИЕ (мальнутриция)

Нарушение пластической функции влияет на все аспекты клеточного и гуморального иммунного ответа.

ВТОРИЧНЫЙ ИММУННОДЕФИЦИТ

▣ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ

▶ Снижение транспорта глюкозы через GLUT-4 в иммунные клетки. Последствия:

1. Снижение синтеза АТФ.

2. Снижение продукции свободных радикалов кислорода (СРО) при снижении активности гликолиза. СРО важны в ходе борьбы с биологическими агентами при фагоцитозе.

● Изменение функции клеток Natural Killer - риск вирусных инфекций.

▣ Нарушение фагоцитоза и предрасположенность к инфекциям.

ВТОРИЧНЫЙ ИММУННОДЕФИЦИТ

▣ СПИД- ВИЧ (вирус HIV)

1. Ретровирус ВИЧ (содержащий фермент revers-transcriptase, преобразующий РНК в ДНК) поражает Т-лимфоциты.
2. ВИЧ-инфицированные Т-лимфоциты гибнут по мере развития репликации вируса.
3. ВИЧ-инфицированные Т-лимфоциты экспрессируют лиганд Fas для рецептора Fas на других нормальных Т-лимфоцитах, вызывая, таким образом, апоптоз последних по внешнему пути.
4. Количество клеток CD4 и CD8 значительно снижено. Уровень CD4 <200 клеток / мм³. Уровень циркулирующего IL-2 снижен.
5. Риск оппортунистических инфекций высок, и они являются основной причиной смерти.

ВТОРИЧНЫЙ ИММУННОДЕФИЦИТ

☐ СПИД (вирус HIV)

6. Примечательно, что скорость инфицирования Т-лимфоцитов прямо пропорциональна скорости экспрессии CD4, потому что проникновение ВИЧ в лимфоцит опосредуется этим гликопротеином (ворота входа вируса, аналогично ACE2 для SARS-Cov-2).

7. Другие клетки, экспрессирующие CD4 (например, моноциты, макрофаги, дендритные клетки), также могут стать хозяевами ВИЧ с неминуемым риском смерти.

8. Низкий уровень INF- γ (интерферона типа II) приводит к повышенной экспрессии фермента обратной транскриптазы, что ускоряет репликацию вируса ВИЧ.

World Allergy Organization (WAO)

www.worldallergy.org

WAO Secretariat

555 East Wells Street, Suite 1100

Milwaukee, WI 53202

United States

Tel: +1 414 276 1791

Fax: +1 414 276 3349