

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА

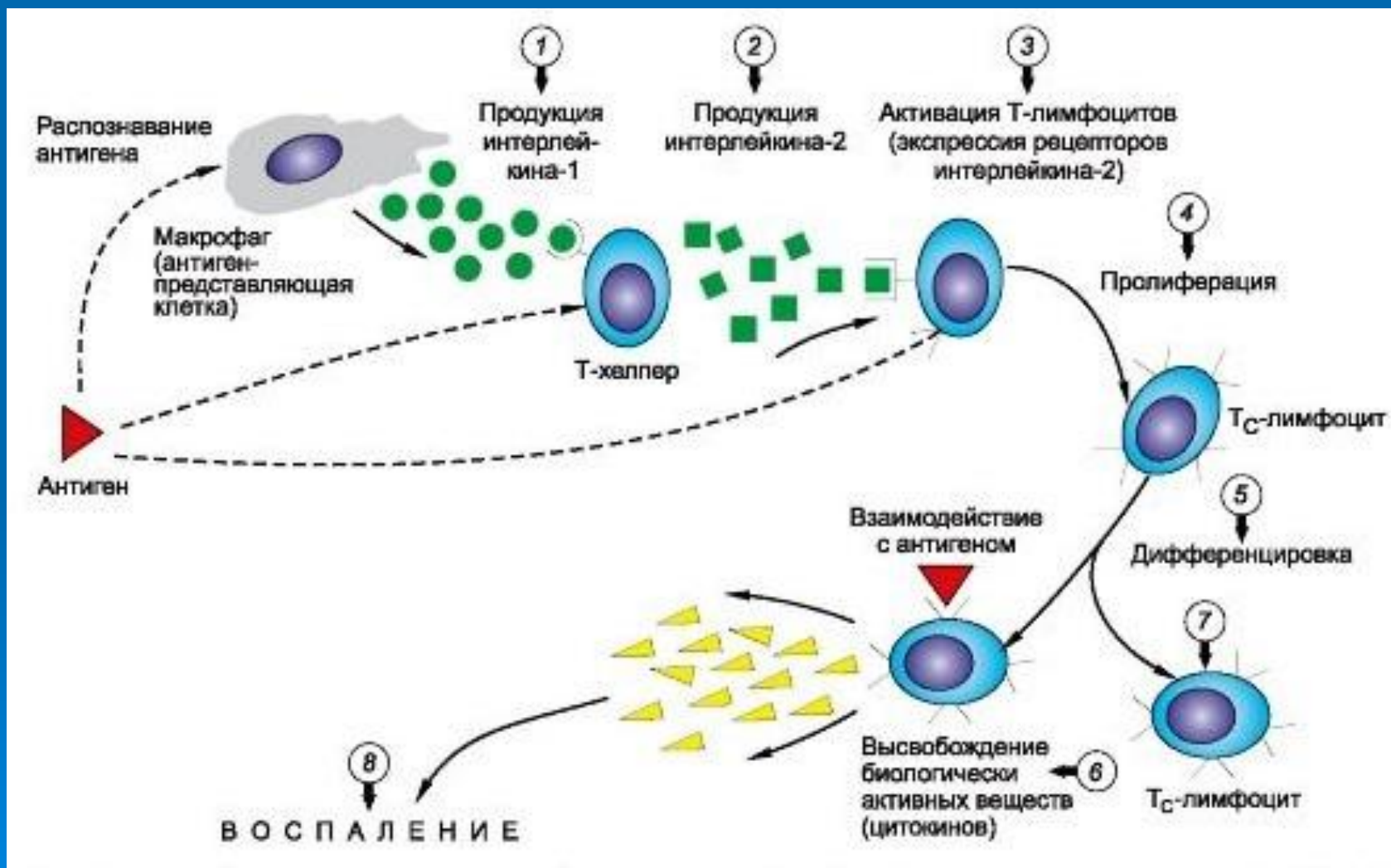
*(ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА)*

Выполнили:
Группа Л-315 А

Общая характеристика

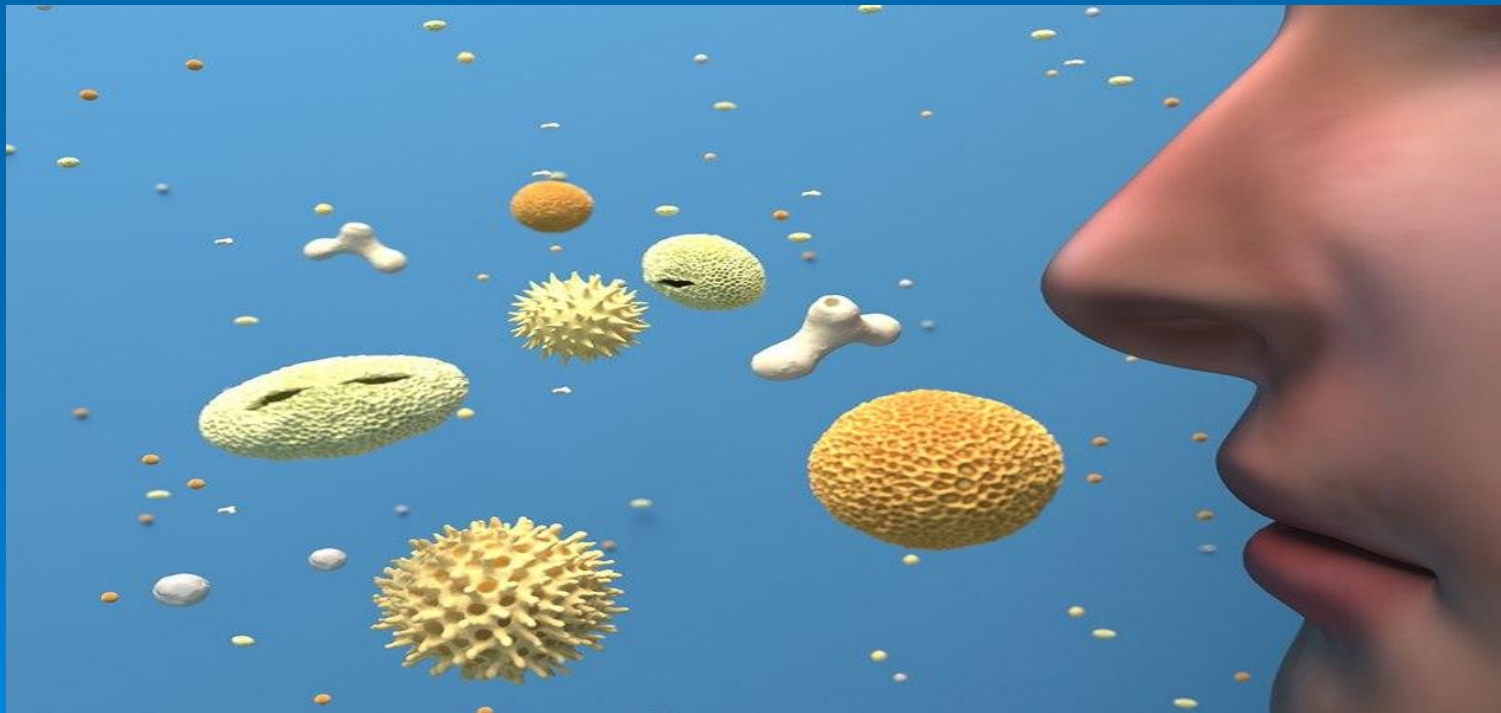
Аллергические реакции IV типа опосредуются Т-лимфоцитами ГЗТ. Реакции этого типа развиваются на внутриклеточные бактерии, грибы, вирусы, внутриклеточные простейшие (лейшмании, шистосомы), тканевые антигены, ряд лекарственных и химических веществ. Лекарственные и химические вещества, как высокомолекулярные, так и низкомолекулярные, реакцию IV типа вызывают, как правило, в результате антигенной модификации макромолекул или клеток организма, которые в итоге приобретают новые антигенные свойства и служат индуктором и мишенью аллергической реакции.

Общая схема аллергической реакции IV типа



Реакция IV типа протекает в 3 стадии:

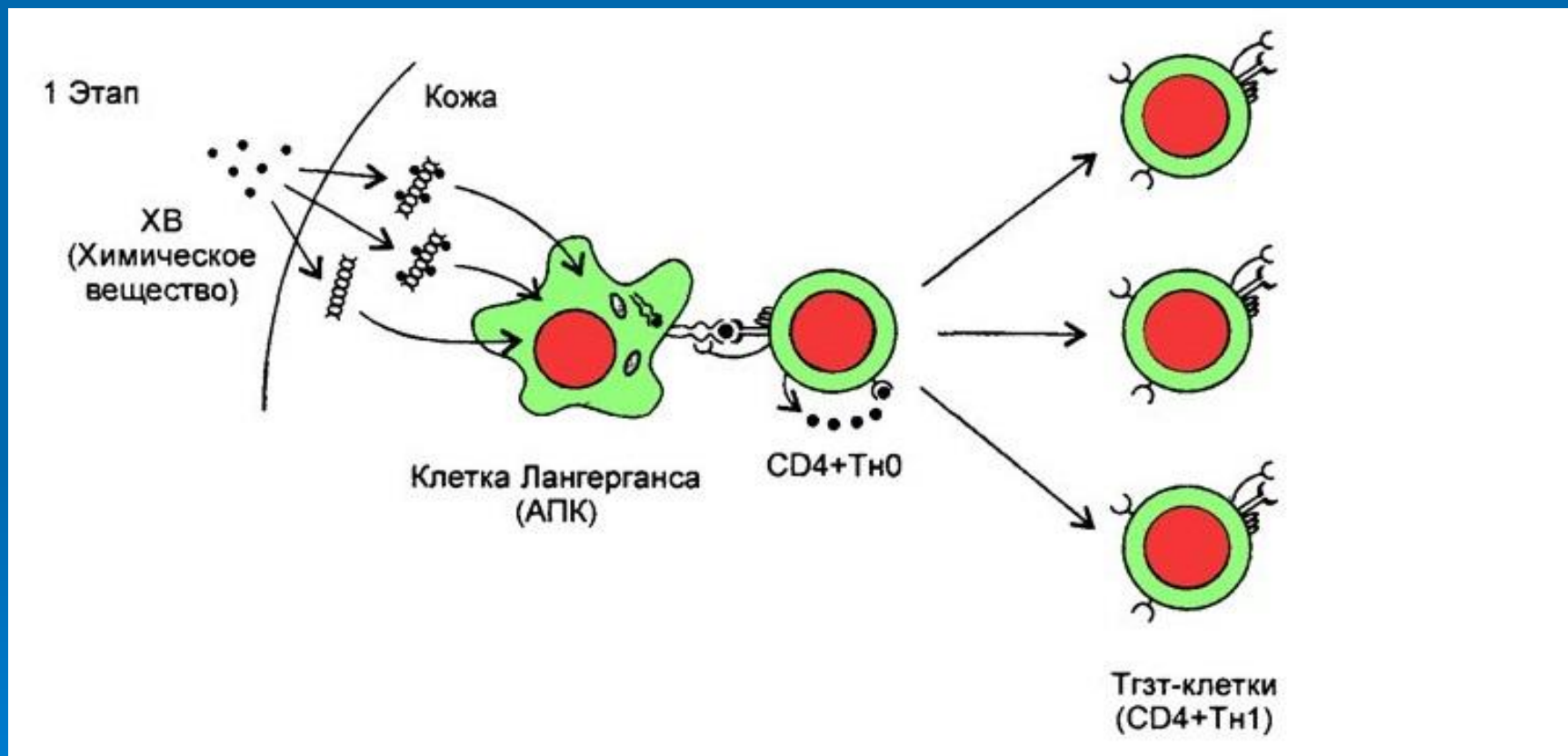
- иммунологическая
- патохимическая
- патофизиологическая



1. Иммунологическая стадия

Проникновение химического вещества (ХВ) в кожу приводит к комплексированию его с белками кожи и формированию макромолекул со свойствами аллергена. Поглощение аллергена макрофагами (клетками Лангерганса) и последующая его презентация приводит к активации Т-лимфоцитов и формированию пула сенсibilизированных Т-лимфоцитов ГЗТ (пролиферации и дифференцировки этих клеток). Эти клетки являются субпопуляцией Тн1-клеток и формируются из Тн0-клеток (CD4⁺-клетки).

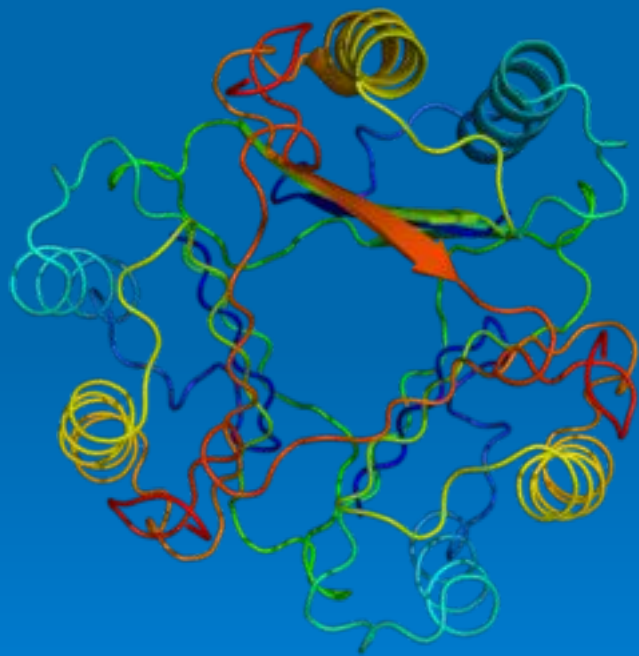
Иммунологическая стадия



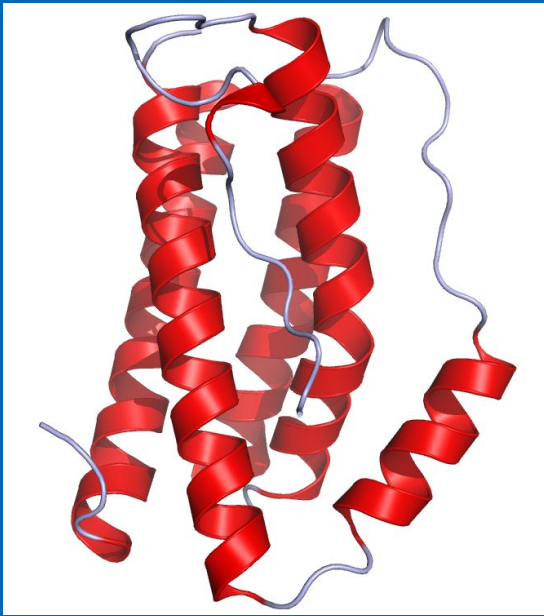
2. Патохимическая стадия

Повторный контакт сенсibilизированных Т-лимфоцитов ГЗТ с тем же аллергеном приводит к их активации и продукции целой гаммы цитокинов: ИНФ γ , ИЛ-2, ФНО β , ИЛ-3, ГМ-КСФ и хемокинов: ИЛ-8, МИФ (фактор ингибиции миграции макрофагов), МАХФ (факторы активации и хемотаксиса макрофагов). Под влиянием этих факторов происходит концентрация макрофагов в месте нахождения аллергена (раздражителя) и стимуляция их функциональной (фагоцитарной и антигенпрезентирующей) способности и метаболической активности. Под влиянием аллергена и цитокинов макрофаги продуцируют в окружающую ткань литические ферменты, кислородные радикалы, оксид азота, активные формы кислорода и другие биологические активные вещества. Воздействие этих веществ на ткань (кожу) приводит к развитию воспаления и местного дегенеративно-деструктивного процесса.

Основными медиаторами IV типа аллергических реакций являются лимфокины, которые представляют собой макромолекулярные вещества полипептидной, белковой или гликопротеидной природы, генерируемые в процессе взаимодействия Т- и В-лимфоцитов с аллергенами.



Фактор, угнетающий миграцию макрофагов. — МИФ или MIF (Migration inhibitory factor) — способствует накоплению макрофагов в области аллергической альтерации и, возможно, усиливает их активность и фагоцитоз. Участвует также в образовании гранул при инфекционно-аллергических заболеваниях и усиливает способность макрофагов разрушать определенные виды бактерий.



Интерлейкины (ИЛ).

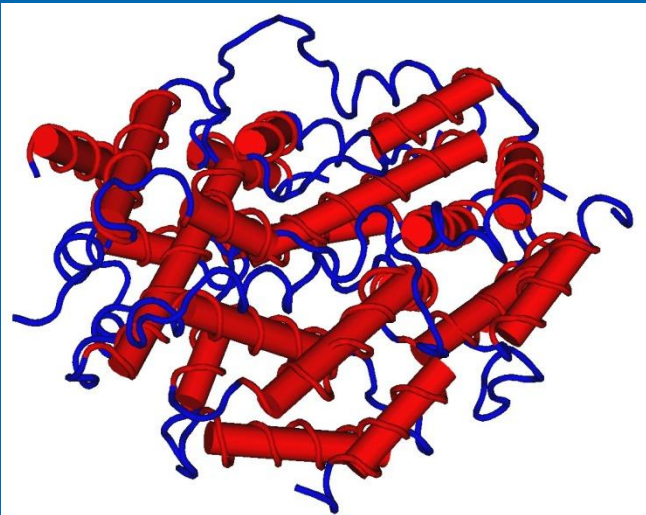
ИЛ-1 образуется стимулированными макрофагами и действует на Т-хелперы (Тх). Из них Тх-1 под его влиянием продуцируют ИЛ-2. Этот фактор (фактор роста Т-клеток) активирует и поддерживает пролиферацию антигенстимулированных Т-клеток, регулирует биосинтез интерферона Т-клетками. ИЛ-3 образуется Т-лимфоцитами и вызывает пролиферацию и дифференциацию незрелых лимфоцитов и некоторых других клеток.

Хемотаксические факторы.

Выделено несколько видов этих факторов, каждый из которых вызывает хемотаксис соответствующих лейкоцитов — макрофагов, нейтрофильных, эозинофильных и базофильных гранулоцитов. Последний лимфокин принимает участие в развитии кожной базофильной гиперчувствительности.

Лимфотоксины вызывают повреждение или разрушение различных клеток-мишеней. В организме они могут повреждать клетки, находящиеся в месте образования лимфотоксинов. В этом заключается неспецифичность данного механизма повреждений. В высоких концентрациях они вызывают повреждение самых различных клеток-мишеней, а в малых их активность зависит от вида клеток.

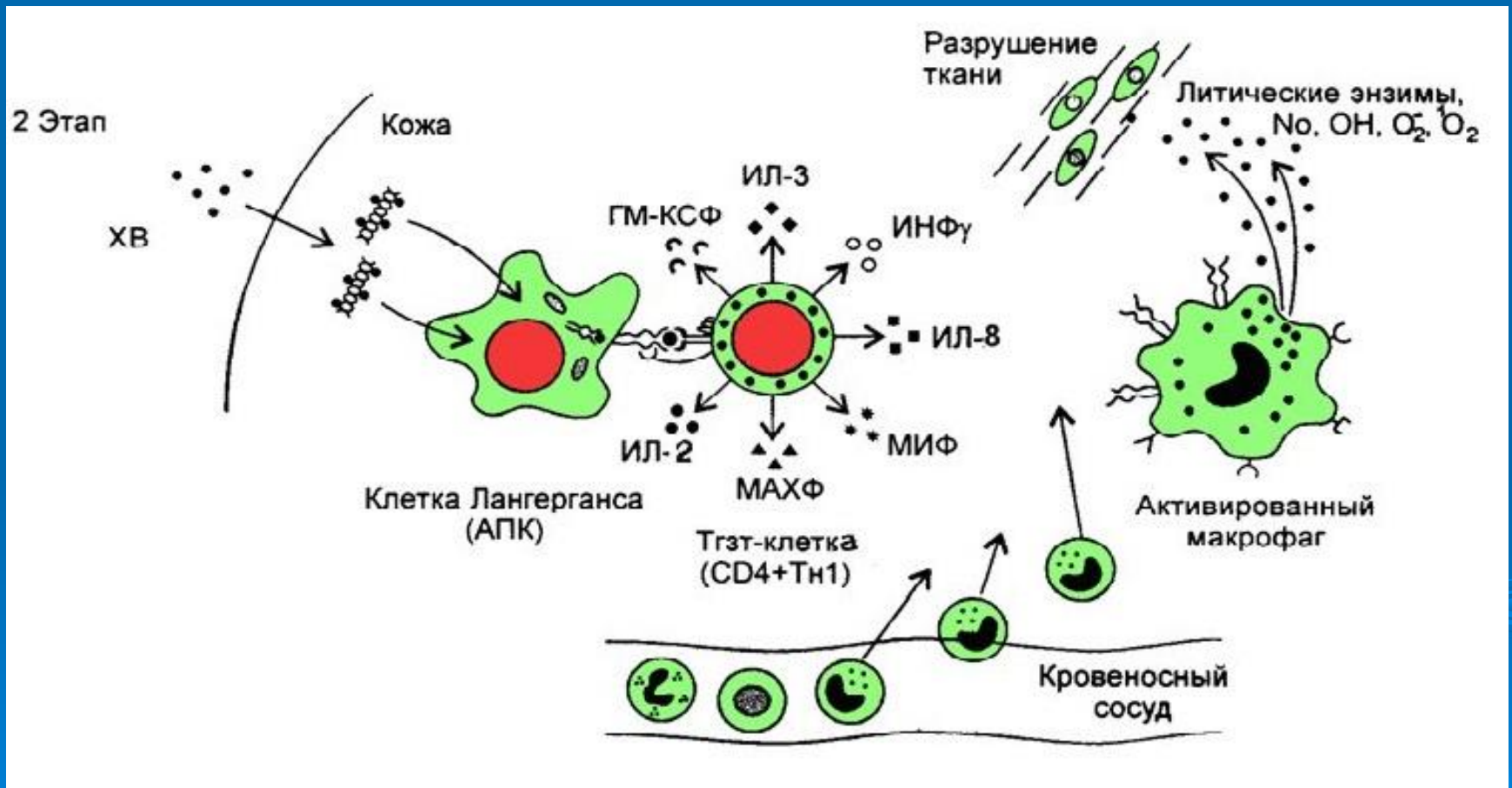
Фактор переноса выделен из диализата лимфоцитов сенсibilизированных морских свинок и человека. При введении интактным свинкам или человеку передает «иммунологическую память» о сенсibilизирующем антигене и сенсibilизирует организм к данному антигену.



Интерферон выделяется лимфоцитами под влиянием специфического аллергена (так называемый иммунный или γ -интерферон) и неспецифических митогенов (ФГА). Обладает видоспецифичностью. Оказывает модулирующее влияние на клеточные и гуморальные механизмы иммунной реакции.

Кроме лимфокинов, в повреждающем действии участвуют Лизосомальные ферменты, освобождаемые во время фагоцитоза и разрушения клеток. Отмечаются и некоторая степень активации Калликреин-кининовой системы, и участие кининов в повреждении.

Патохимическая стадия



3. Патофизиологическая стадия

1. Прямое цитотоксическое действие сенсibilизированных Т-лимфоцитов на клетки-мишени, которые вследствие разных причин приобрели аутоаллергенные свойства.

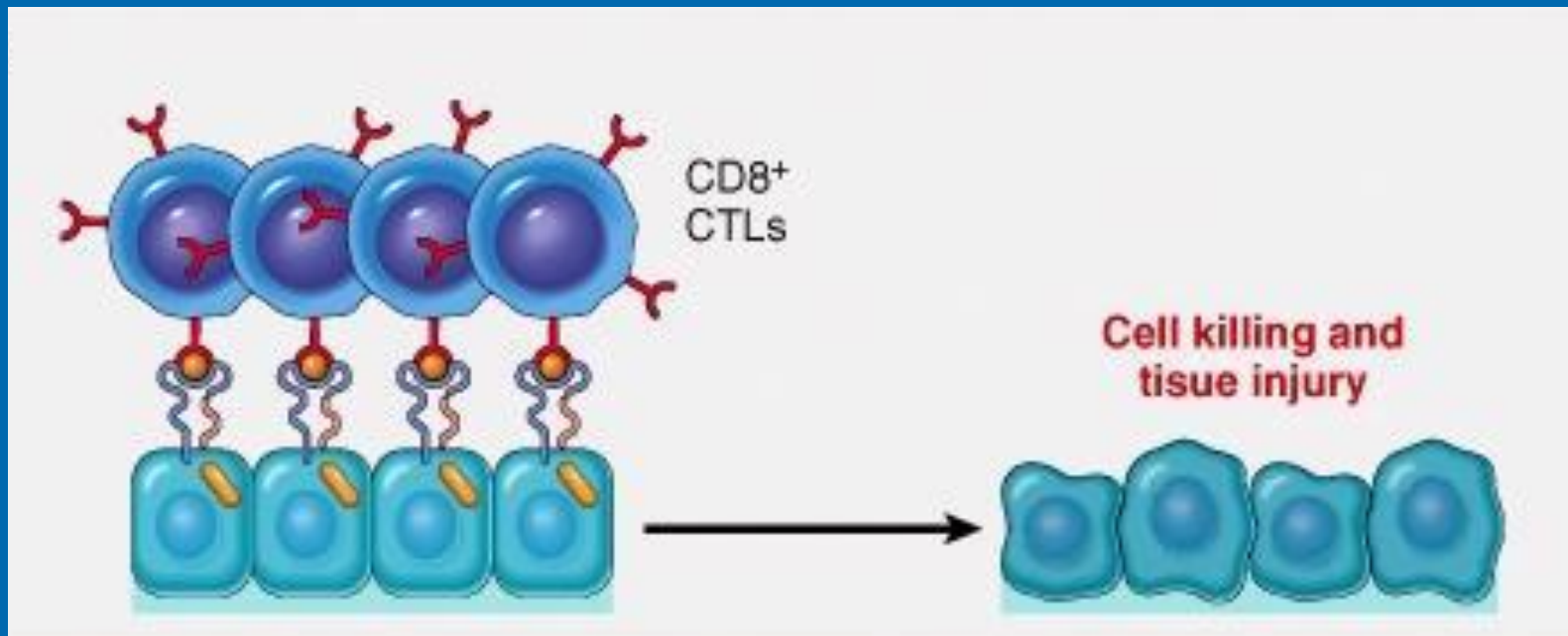
Цитотоксическое действие проходит несколько стадий.

В первой стадии — распознавания — сенсibilизированный лимфоцит обнаруживает на клетке соответствующий аллерген. Через него и антигены гистосовместимости клетки-мишени устанавливается контакт лимфоцита с клеткой.

Во второй стадии — стадии летального удара — происходит индукция цитотоксического эффекта, во время которого сенсibilизированный лимфоцит осуществляет повреждающее действие на клетку-мишень;

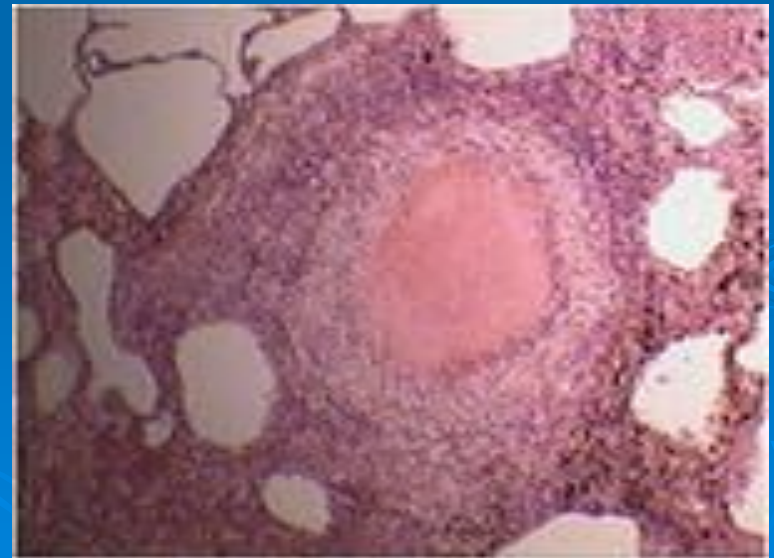
Третья стадия — лизис клетки-мишени. В этой стадии развивается пузырчатое разбухание мембран и образование неподвижного каркаса с последующим его распадом. Одновременно наблюдается набухание митохондрий, пикноз ядра.

- 2. Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, опосредованное через лимфотоксин.

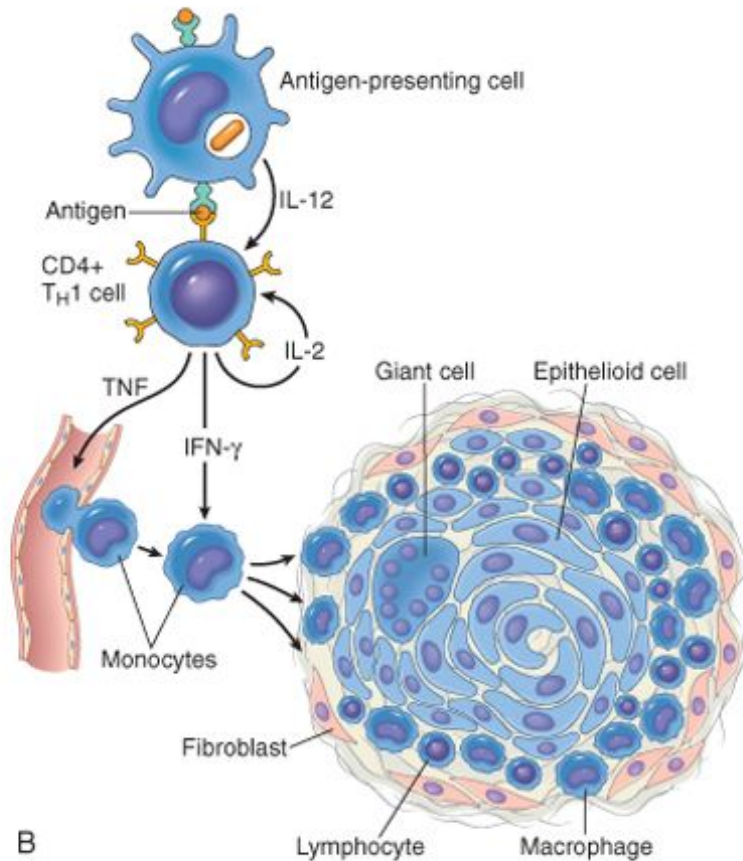
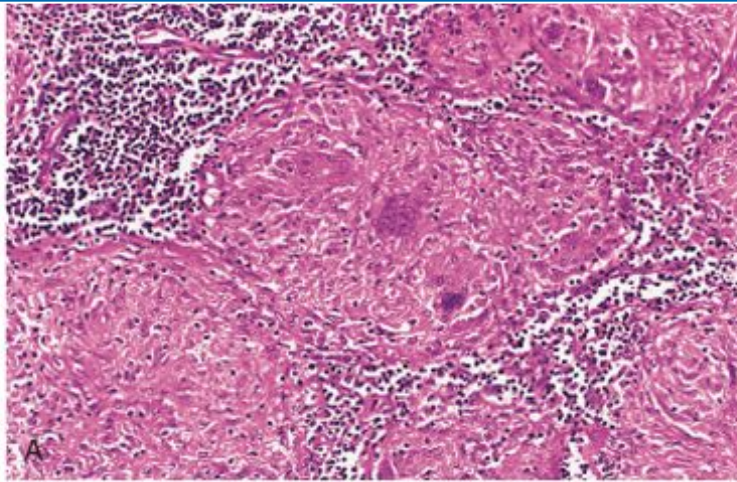


- 3. Выделение в процессе фагоцитоза лизосомальных ферментов, повреждающих тканевые структуры.

- ГЗТ может протекать в любых органах и тканях в зависимости от локализации аллергена
- Во всех случаях развивается воспаление продуктивного типа, которое характеризуется мощной клеточной инфильтрацией макрофагами и Т-лимфоцитами, продукты которых разрушают близлежащие клетки хозяина.
- Образуется гранулема



Формирование гранулемы



Аллергические реакции IV типа клинически проявляются через 48-72 часа от момента проникновения аллергена. Это время требуется для активации Тгзт-лимфоцитов, кумуляции макрофагов в месте концентрации аллергена, их активации и продукции тканетоксических факторов.

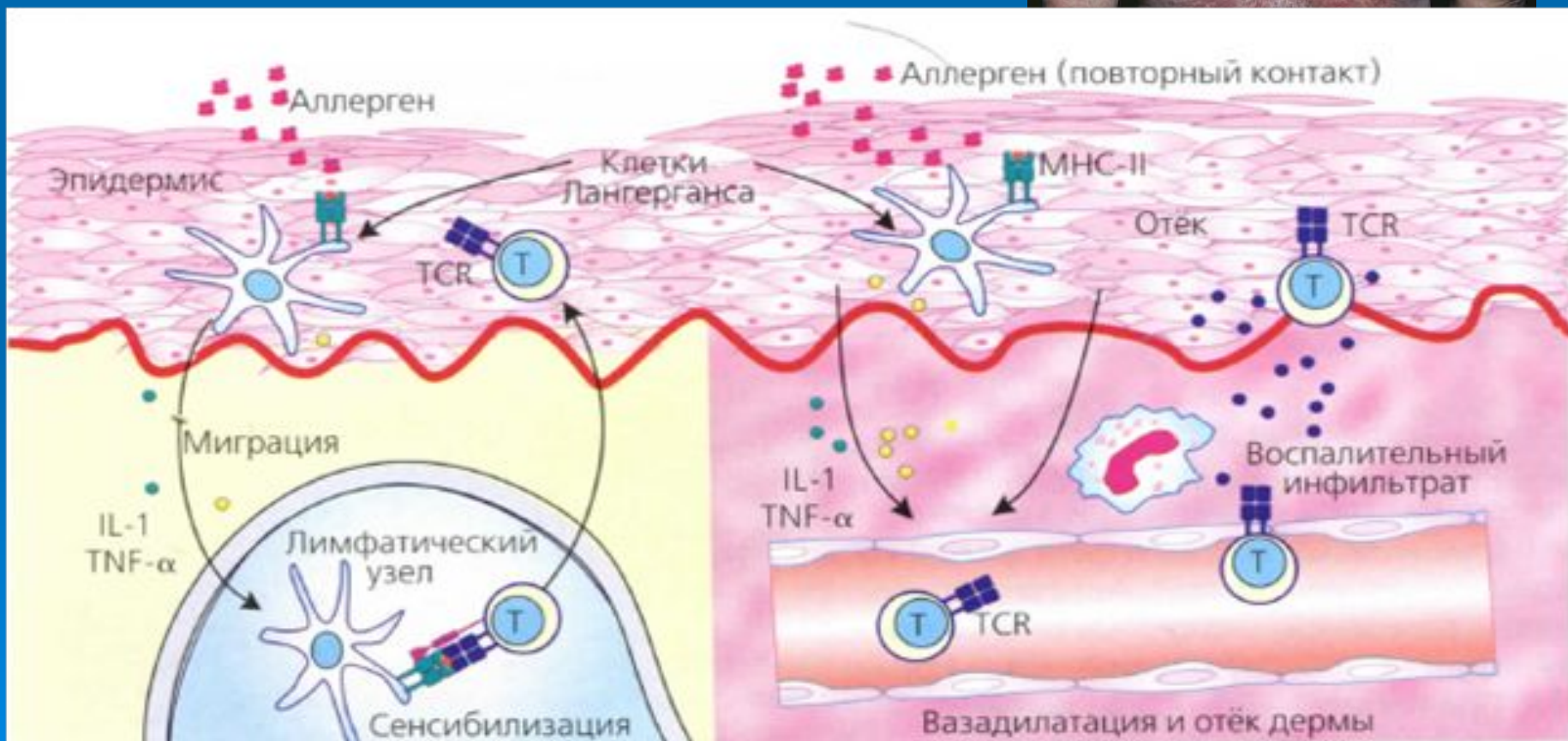
Они играют ведущую роль в развитии инфекционных и паразитарных заболеваний (туберкулеза, лепры, бруцеллеза, сифилиса и др.), отторжения трансплантата, контактного дерматита, тиреоидита.



Контактный дерматит

Запускают реакцию сенсibilизированные Т-лимфоциты. Большая роль в патогенезе контактного дерматита принадлежит клеткам Лангерганса, которые участвуют не только в формировании кожного барьера, но и являются мощным источником медиаторов воспаления, а также способны активировать Т-клетки ГЗТ. В результате развития аллергической реакции в дерме формируется лимфоидно-макрофагальный инфильтрат и развивается иммунное повреждение кожи. При этом клеточная инфильтрация кожи более интенсивно выражена в местах проникновения и локализации аллергена, а также периваскулярно, где преобладают хелперно-индукторные Т-лимфоциты. Фаза иммунной альтерации, как правило, включает повреждение эндотелия сосудов, что приводит к тромбозу капилляров, стазу крови, пропотеванию плазмы в межклеточное пространство и развитию микроциркуляторных расстройств. Под влиянием цитокинов, вырабатываемых макрофагами и Т-клетками ГЗТ, происходит гибель клеточных элементов кожи. Развивается некроз кожи. Кожа теряет структурно-функциональную полноценность.

Аллергический контактный дерматит

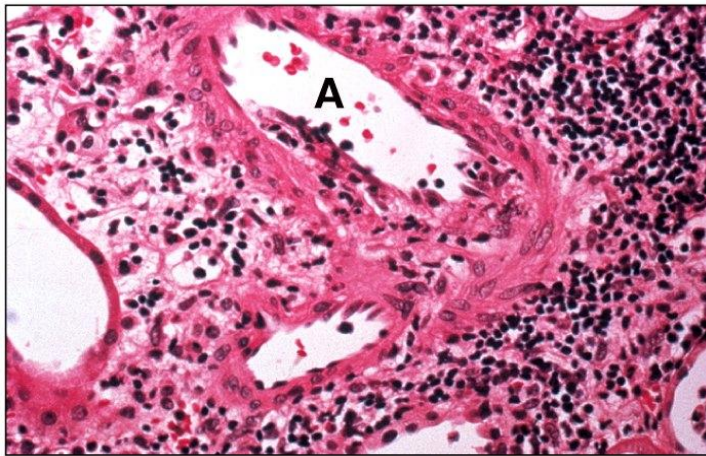


Реакция отторжения трансплантата

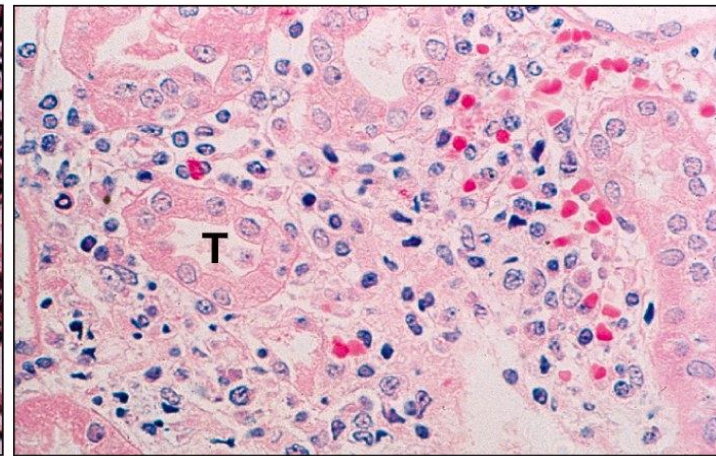
- Гуморальные механизмы: Гуморальные факторы повреждают пересаженную ткань путем реакций, которые эквивалентны реакциям гиперчувствительности II и III типов. Взаимодействие антител с антигеном на поверхности пересаженных клеток приводит к некрозу клеток, а накопление иммунных комплексов в кровеносных сосудах активирует комплемент, что приводит к развитию острого некротизирующего васкулита или хронического фиброза интимы с сужением сосудов.

Клеточные механизмы: клеточные механизмы отторжения вызывают Т-лимфоциты, которые становятся сенсibiliзироваанными к пересаженным антигенам. Эти лимфоциты вызывают повреждение клеток путем прямой цитотоксичности и путем секреции лимфокинов. Повреждение Т-клетками характеризуется некрозом паренхиматозных клеток, лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом. Клеточные механизмы в процессе отторжения более важны, чем гуморальные.

Острое отторжение трансплантата почки



Лимфоциты,
огибающие
артериолы



Лимфоциты,
огибающие
почечные
канальцы

Т клетки (CD3),
огибающие
почечные
канальцы

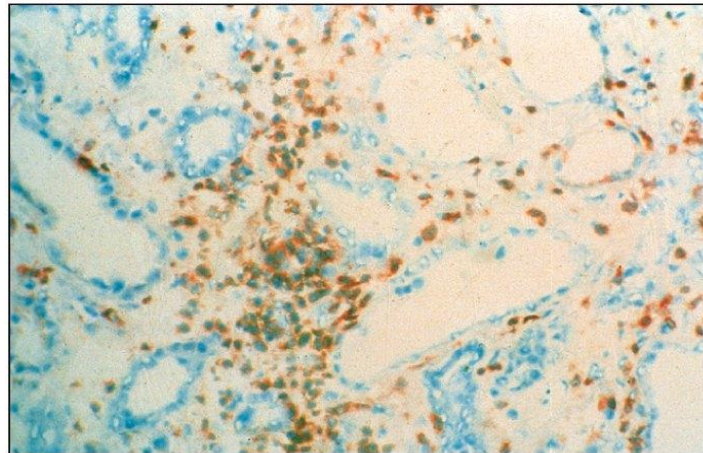


Figure 12-29 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Лекарственная аллергия



- В основе развития лекарственной аллергии лежат реакции гиперчувствительности I –IV типов и всевозможные их комбинации. Большинство лекарств подвергается в организме метаболическим превращениям. Это приводит к образованию соединений, которые выделяются из организма. Если в результате биотрансформации образуется вещество, способное соединяться с белками организма, то создается предпосылка для сенсibilизации организма. В случае превращения лекарственного вещества в гаптен и последующего его соединения с белками организма происходит образование полноценного иммуногенного комплекса, на который организм, как на чужеродное вещество, развивает иммунную реакцию, итогом которой является формирование специфических антител или сенсibilизированных Т-лимфоцитов (Т-клеток ГЗТ).

**Разновидность лекарственной аллергии - синдром Лайелла (летальный исход в 90-95 % случаев)
–токсический эпидермальный некролиз, характеризующийся глубоким распространенным поражением кожи и слизистых оболочек с некролизом и отслойкой эпидермиса по типу «носков и перчаток»**



Аутоиммунный тиреоидит



- Высвобождение антигенов щитовидной железы (тиреоглобулина)
- Поступление тиреоглобулина в кровь
- Выработка антител к тиреоглобулину
- Образование иммунных комплексов
- Развитие иммунного воспаления
- Снижение функции щитовидной железы
- Компенсаторное увеличение щитовидной железы
- Истощение, уменьшение и фиброз щитовидной железы
- Дефицит Т- супрессорной функции лимфоцитов
- Гипотиреоз

Аутоиммунный тиреоидит

Норма



Аутоиммунный тиреоидит



Спасибо за внимание!

