

Аллергия.

Клиническая иммунология.

Т.А. Канашкова

Аллергия –

это форма иммунного ответа, которая проявляется в развитии специфической повышенной чувствительности организма к веществам различного состава и происхождения в результате предшествующего контакта с ними

син. Повышенная чувствительность,
гиперчувствительность

Причины роста аллергических заболеваний:

- Химизация
- Расширение арсенала лекарственных средств
- Огромные масштабы иммунопрофилактики
- Повышение потребления животного белка

Аллергены -

это химические вещества любой природы, которые при попадании в организм вызывают повышенную чувствительность или сенсibilизацию к этим веществам.

Классификация аллергенов

- Экзоаллергены – поступают извне:
 - контактные
(ч/з кожу)
 - ингаляционные
(с воздухом)
 - алиментарные
(ч/з ЖКТ)
 - парентеральные
(в кровь)
- Эндоаллергены – измененные ткани организма

Происхождение аллергенов

- Бытовые
- Эпидермальные
- Пыльцевые
- Простые химические вещества
- Лекарственные
- Пищевые
- Микробные

Стадии аллергии

- 1 – стадия сенсibilизации – переход от нормальной реактивности к повышенной. Клинических проявлений нет.
- 2 – стадия разрешения – стадия клинических проявлений (на повторные попадания аллергена).
- 3 – стадия десенсibilизации – возврат к нормальной реактивности.

Типы аллергических реакций:

- Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) – обусловлена антителами.
- Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) – обусловлена сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Механизмы ГНТ:

I – Медиаторный

II – Цитотоксический

III – Иммунокомплексный

Анафилактический (I) тип (медиаторный, Ig E-опосредованный)

Механизм развития:

I стадия – проникновение аллергена, ГИО, синтез IgE, повышение уровня в крови, адсорбция на рецепторах тучных клеток и Бф.

II стадия – проникновение аллергена, образование ИК (аллерген+IgE) на мембране тучных клеток и Бф и их дегрануляция, повышение уровня вазомоторных аминов, повышение проницаемости сосудов, спазм гладких мышечных волокон.

Проявления:

- Анафилактический шок
- Атопии:
 - бронхиальная астма
 - крапивница
 - сенная лихорадка
 - отек Квинке
 - детская экзема

Цитотоксический (II) тип:

Механизм развития:

- I стадия – проникновение аллергена, адсорбция на клетках шоковых органов, ГИО, синтез IgG.
- II стадия – проникновение аллергена, адсорбция на клетках шоковых органов, образование ИК (аллерген+IgG) на мембране клеток, активация комплемента и механизмов АЗКЦ, повреждение клеток, воспаление.

Проявления:

- Гемолитическая анемия
- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- Гломерулонефрит
- Аутоиммунный тиреоидит
- Поражение почек, сосудов

Иммунокомплексный (III) тип

Механизм развития:

- I стадия – проникновение аллергена, ГИО, синтез IgM, IgG, IgA, образование ЦИК.
- II стадия – адсорбция ЦИК на клеточных мембранах (эндотелий сосудов, почечные клубочки), активация комплемента и механизмов АЗКЦ, повреждение клеток, воспаление.

Проявления:

- Сывороточная болезнь
- Местная анафилаксия (феномен Артюса)
- Гломерулонефрит
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка
- Тиреоидит Хашимото, гепатит и др. аутоиммунные заболевания
- Инфекционные болезни с образованием ИК
- Опухоли с образованием ИК

ГЗТ (IV) тип

Механизм развития:

I стадия – проникновение аллергена, КИО, образование сенсibilизированных Т-лимфоцитов-эффекторов ГЗТ.

II стадия – проникновение аллергена, усиленная продукция Т-эффекторами цитокинов, скопление и пролиферация клеток, повышение проницаемости сосудов, воспаление.

Проявления:

- Инфекционная аллергия (туберкулинового или гранулематозного типа)
- Контактная аллергия (контактный дерматит):
 - везикулярного типа
 - фолликулярного типа

Лекарственная аллергия

- это аллергия, которая вызывается лекарственными препаратами и продуктами их превращений

2 группы лекарственных аллергенов

- **Полноценные** белковой или полисахаридной природы:
 - Чужеродные сыворотки
 - Вакцины
 - Анатоксины
- **Неполноценные** гаптенной природы (> 1000 препаратов):
 - Антибиотики
 - Анальгетики
 - Барбитураты
 - Антисептики и др.

Механизм развития - смешанный

- ГНТ по медиаторному типу
 - Анафилактический шок
 - Крапивница
 - Отек Квинке
- ГНТ по цитотокстическому типу:
 - Лейкопения
 - Эритропения и др.
- ГНТ по иммунокомплексному типу:
 - Сывороточная болезнь
 - гломерулонефрит
- ГЗТ:
 - Контактный дерматит

Клиническая иммунология

- раздел иммунологии, который занимается изучением функционирования иммунной системы у здоровых и больных различными заболеваниями людей, разрабатывает методы диагностики (оценки иммунного статуса) и коррекции нарушений

Задачи КИ

- Изучение функционирования иммунной системы у здоровых людей
- При различных заболеваниях:
 - Аутоиммунных
 - Аллергических
 - Онкологических и др.
- Выявление и изучение первичных ИД
- Изучение вторичных ИД
- Разработка методов оценки иммунного статуса
- Поиск и разработка иммуностропных препаратов
- Подготовка кадров

Иммунный статус (ИС)

- количественная и функциональная характеристика отдельных звеньев иммунной системы здорового или больного человека в определенный период онтогенеза при конкретных условиях окружающей среды

Методы оценки ИС:

1. Анамнез
2. Врачебное обследование
3. Лабораторное обследование:
 - Общий анализ крови
 - Иммунологическое обследование

Принципы оценки ИС

1. Использование 2 уровней оценки
2. Связь количественных показателей и функциональной активности
3. Связь показателей иммунного статуса с клиническим течением заболевания
4. Учет индивидуальной иммунологической реактивности
5. Сравнение индивидуальных показателей с показателями нормы
6. Решение вопроса о необходимости иммунокоррекции
7. Иммунологический мониторинг (наблюдение в динамике)

Уровни оценки ИС:

1 – ориентировочный:

- Является обязательным
- Выявляет «грубые» дефекты ИС
- Включает простые тесты, может быть выполнен в любой клинической лаборатории

2 – аналитический:

- Должен дать ответ, в каком звене и на каком этапе имеется дефект
- Включает более сложные тесты
- Требуется наличия специального оборудования, специалистов-иммунологов и может быть выполнен только в иммунологической лаборатории

Тесты 1 уровня:

- Общее число лимфоцитов
- Число В-лимфоцитов, в % и абсолютное
- Концентрация *IgG*, *IgA*, *IgM* в сыворотке
- Число Т-лимфоцитов, в % и абсолютное
- ФП и ФЧ
- Общая гемолитическая активность системы комплемента (CH_{50} , AP_{50})

Тесты 2 уровня:

1. По В-системе лимфоцитов:

- Субпопуляции В-лимфоцитов
- Субклассы *Ig*
- Пролиферативная активность (РБТЛ) на В-митогены
- Антителопродуцирующая активность *in vitro*
- Способность отвечать на вакцинацию выработкой антител

Тесты 2 уровня

2. По Т-системе лимфоцитов:

- Определение CD4+ и CD8+ субпопуляций и их соотношения
- Пролиферативная активность (РБТЛ) на Т-митогены (ФГА)
- Цитотоксическая активность Т-лимфоцитов
- Продукция цитокинов
- Внутрикожные пробы на митогены

Тесты 2 уровня

- 3. По фагоцитозу** – расшифровка отдельных этапов:
- Хемотаксис
 - Опсонизация
 - Прикрепление
 - Захват
 - Бактерицидная активность
 - Метаболическая активность (NST-тест) и др.

Тесты 2 уровня

2. По системе комплемента:

- Комплементарный профиль (количественное содержание и функциональная активность отдельных компонентов)
- Уровень фрагментов деградации белков С: С3а, С5а, С4а и др.

Иммунодефицитные состояния (иммунодефициты – ИД)

- Это нарушения нормального иммунного статуса, которые обусловлены дефектом одного или нескольких звеньев иммунной системы.

В результате – низкая эффективность или полное отсутствие иммунного ответа

2 группы ИД:

- **Первичные** (врожденные) –
обусловлены генетически
- **Вторичные** – приобретенные под
влиянием факторов внешней среды

Структура первичных ИД

1. В-клеточные – 50 %
2. Т-клеточные – 30 %
3. Комбинированные (В- и Т-клеточные) – 10 %
4. Дефекты фагоцитоза – 8 %
5. Дефекты системы С – 2 %

В-клеточные ИД -

снижение количества В-лимфоцитов,
нарушение ГИО, отсутствие или нарушение
синтеза *Ig*:

- Агаммаглобулинемия (б-нь Брутона)
- Гипогаммаглобулинемия
- Дисгаммаглобулинемии

Проявления –повышенная чувствительность к
инфекциям

Т-клеточные ИД -

недоразвитие тимуса и паращитовидных желез, снижение количества и нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов, отсутствие или снижение КИО :

- Аплазия или гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)
- Синдром Незелофа
- Недостаточность аденозиндезаминазы

Проявления:

- Вирусные инфекции
- Грибковые инфекции
- Опухоли
- Хронические бактериальные инфекции

Комбинированные ИД:

- Тяжелый комбинированный ИД
- Синдром Луи Бар
- Синдром Вискотт-Олдрича

Проявления – организмы
нежизнеспособны, погибают в раннем
возрасте

Дефекты фагоцитоза:

- Недостаточность ферментов – нарушение бактерицидной и переваривающей активности
- Нарушения хемотаксиса
- Недостаточность опсонизирующих факторов сыворотки
- Недостаточная экспрессия рецепторов (СЗв, Fc- и др.)

Проявления – повышенная чувствительность к гноеродным микроорганизмам

Дефекты компонента -

дефицит любого компонента:

- C1, 4, 2 – аутоиммунные заболевания
- C3, 5 – рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания
- C 6, 7, 8 – менингококковая и гонококковая инфекции
- Дефицит C1-ингибитора – наследственный ангионевротический отек

Причины вторичных ИД

- Инфекционные заболевания:
 - Вирусные
 - Бактериальные
 - Протозойные
 - Гельминтозы
- Соматические заболевания печени, почек, поджелудочной железы
- Нарушения гормонального баланса
- Образ жизни (условия труда, быта, питание и др.)
- Экологические факторы
- Лекарственные препараты:
 - Иммунодепрессанты
 - Некоторые антибиотики

Вторичные ИД

- Т- система:
 - Снижение общего числа
 - Снижение и дисбаланс субпопуляций
- В-лимфоциты (как правило, активированы):
 - Дисгаммаглобулинемия
- Фагоцитарная система страдает не всегда
- Система комплемента – меняется комплементарный профиль

Аутоиммунные болезни (АБ)

- Особая группа патологических состояний, которая характеризуется агрессией иммунной системы против собственных клеток, их фрагментов или отдельных белков

Причины АБ

- 1. Аутоиммунизация антигенами**, к которым не вырабатывается естественная иммунологическая толерантность
- 2. Отмена естественной иммунологической толерантности** с помощью модифицированных антигенов или иммунокомпетентных клеток:
 - Появление «запрещенных» клонов Лф (мутации, лимфопролиферативные заболевания)
 - Дерепрессия клонов Лф к собственным Аг
 - Снижение продукции блокирующих антител

Причины АБ

3. Аномальная антигенная стимуляция:

- Изменение структур организма вирусами, лекарственными препаратами
- Перекрестные антигены микроорганизмов
- Перекрестные реакции идиотипов

Механизмы повреждения тканей при АБ

- Иммунокомплексный
- Цитотоксический
- Т-киллерный
- Т-эффекторный (ГЗТ)

Классификация АБ

- **Органоспецифические** – поражение определенных органов:
 - Полиневрит
 - Сахарный диабет
 - Тиреоидит Хашимото
 - Миокардит
 - Дерматит
 - Гемолитическая анемия и др.
- **Органонеспецифические:**
 - Системная красная волчанка
 - Ревматоидный артрит

Иммуноткоррекция

- комплекс мероприятий, позволяющих скорригировать нарушения иммунного статуса
- **Задачи:**
 - Повышение сниженной иммунологической реактивности
 - Угнетение повышенной реактивности
 - Замещение недостающих факторов реактивности

Показания для иммунокоррекции

- Аллергия и аутоиммунные болезни
- Первичные и вторичные ИД
- Опухоли и лимфопролиферативные заболевания
- Посттрансплантационные реакции
- Нарушения репродукции

Виды иммунокоррекции

- Общая и местная
- Комбинированная и монокоррекция
- Активная:
 - Стимулирующая
 - Подавляющая
- Пассивная
 - Заместительная
 - Подавляющая

Средства для иммунокоррекции

- **Биологические** – из тканей живых организмов:
 - животных,
 - человека,
 - микроорганизмов
- **Химические:**
 - природные,
 - синтетические
- **Физические:**
 - лучевая терапия,
 - ультразвук,
 - магнитное поле и др.

Иммуностимуляторы

- Т-лимфоцитов:
 - препараты тимуса (тактивин, вилозен и др.)
 - химические препараты (леваamisол, диуцифон)
 - медиаторы иммунной системы (ИЛ-2)
- В-лимфоцитов – препараты костного мозга, селезенки (миелопид, спленин)
- Фагоцитов:
 - полисахариды (зимозан, продигиозан)
 - нуклеинат натрия и др.

Заместительная иммунокоррекция:

- Пересадка костного мозга
- Имплантация тимуса
- Трансфузия лейкоцитов
- Введение гамма-глобулина

Иммунодепрессанты

- **Кортикостероидные гормоны**
(преднизолон, декаметазон, гидрокортизон)
- **Цитостатики:**
 - антиметаболиты (меркаптопурин, азотиоприн, метотрексат)
 - алкилирующие соединения (циклофосфан, хлорбутил)
- **Антибиотики** (актиномицин Д, циклоспорин А)
- **Алкалоиды** (винкристин)
- **Нестероидные противовоспалительные средства**
- **Моноклональные антитела**

Противоопухолевый иммунитет

Концепция иммунного надзора (Ф.М. Бернет) –

контроль со стороны иммунной системы (Тлф) за соматическими клетками и элиминация любых клеток, несущих чужеродную генетическую информацию

2 уровня контроля:

- Немедленный – НК-клетки, цитотоксич. Мн, Мф, Гц, Тк
- Последующий – специфический ИО с участием цитотоксических Тлф, Мф, Ат, Иф

С другой стороны – опухолевые клетки развивают иммуносупрессивное действие на иммунную систему

Опухолевые антигены

- Эмбриональные белки:
 - α -фетопротейн
 - Хорионический гонадотропин
 - Ракоэмбриональный антиген
- Опухольспецифические трансплантационные антигены (TSTA):
 - Тканеспецифические
 - Нетканеспецифические
 - Уникальные (β -катенин) – продукты мутантных генов

Механизмы ускользания опухолей от иммунного надзора

- Низкая экспрессия молекул ГКГС I класса – нарушение распознавания
- Не экспрессируются CD80 и CD86 – анергия
- Ат защищают опухоли от действия Тлф (феномен усиления опухолевого роста)
- Феномен модуляции мембранных Ag (погружение внутрь клетки)
- Выделение растворимых форм Ag
- Мутации генов опухолевых клеток

Механизмы ускользания опухолей от иммунного надзора

- Индукция иммуносупрессии:
 - Продукция цитокинов, подавляющих иммунный ответ
 - Трансформирующие факторы α - и β -
 - ИЛ-10
 - Простагландин E-2
 - Формирование иммунологической толерантности к опухолевому антигену
 - Активация супрессоров

Подходы к активации иммунной защиты от опухолей

- Применение адъювантов – эффекта не дало
- Внедрение цитокиновой терапии –
положительный результат
- Обходные пути:
 - Адоптивная терапия:
 - Обработка цитокинами клеток (NK, Т-киллеров) и введение в организм
 - Генная цитокиноterapia
 - Создание опухолевых вакцин
 - Иммунотоксины