

Аллергия

- ❑ Аллергия –(*allos* (греч.) – другой; *ergon*(греч.) – действие) – другое действие
- ❑ повышенная чувствительность организма к различным веществам, обусловленная измененной реактивностью организма;
- ❑ Синоним аллергии - гиперчувствительность

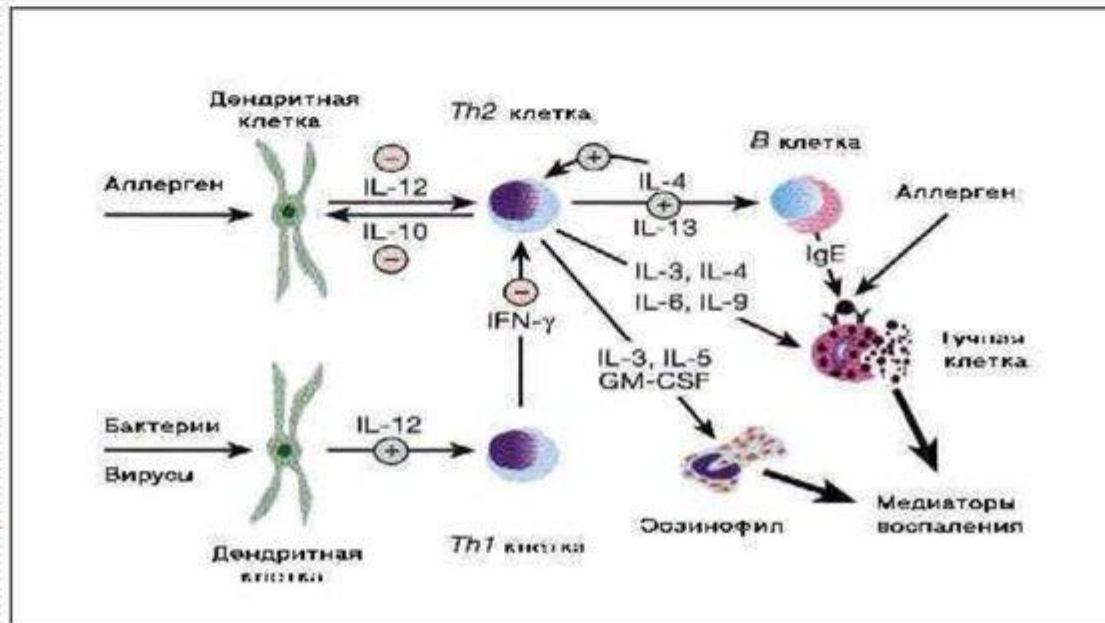


Аллергическая реакция:

- ✓ защитный механизм
- ✓ вызывает повреждения собственных тканей
- ✓ слабые антигены, которые попадают в ослабленный организм в больших количествах или многократно - чаще вызывают аллергические реакции.

Аллергическая реакция:

- ✓ соединение аллергена с антителами или с сенсibilизированными лимфоцитами.
- ✓ В развитии принимают участие иммуноглобулины классов E, M и и G, природные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, ЦИК, различные медиаторы и БАВ



Гистамин

- Наиболее важный компонент развития ГНТ
- Главные источники - тучные клетки и базофилы крови.
- действует на два типа рецепторов клеток - H1 и H2.
- Через H1 - вызывает сокращение гладких мышц сосудов, бронхиол, бронхов, желудочно-кишечного тракта, увеличивает проницаемость сосудов, вызывает кожный зуд, расширение сосудов кожи.
- Через рецептор H2 гистамин повышает проницаемость стенок сосудов, продукцию слизи в бронхах, расширяет бронхиолы.



Специфичность аллергических реакций

- Повышенная чувствительность организма при аллергии строго специфична
- Повышенная чувствительность организма наблюдается к аллергену, с которым уже был контакт



Сенсибилизация

- ❑ Повышенная чувствительность лимфоцитов к аллергену
- ❑ Не имеет клинических проявлений
- ❑ Безсимптомная стадия аллергической реакции
- ❑ Диагностируется *in vitro*
- ❑ Клинические проявления сенсибилизации обозначают как аллергическое заболевание



Аллергены



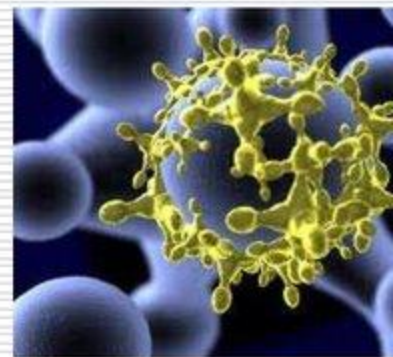
- Это вещества антигенной или гаптенной природы, вызывающие аллергию
- По химическому составу:
 - белки
 - белково-полисахаридные и белково-липидные комплексы
 - сложные соединения небелковой природы (полисахариды)
 - простые химические вещества
 - отдельные химические элементы (бром, никель, марганец и др.)

Обязательное условие для аллергенов

- Простые химические вещества и многие сложные соединения небелковой природы становятся **аллергенами** только после **соединения с белками тканей организма**
- Гаптен - чужеродное вещество, вступившее в комплекс с белком

При этом:

- антигенная специфичность белка либо меняется
- либо остается неизменной



Лекарственные препараты как аллергены

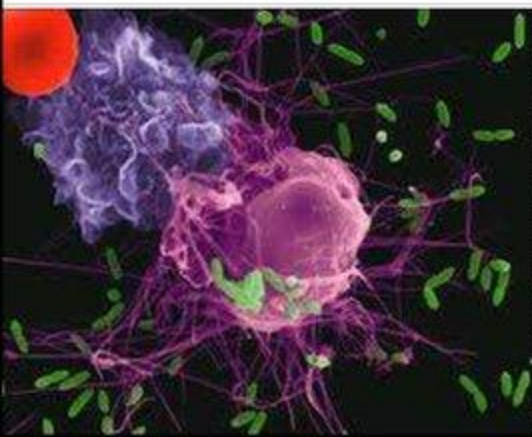


- ❑ Не каждое соединение простого химического вещества с белком в организме становится аллергеном;
- ❑ Многие лекарственные препараты соединяются с сывороточными белками;
- ❑ Образовавшиеся комплексы не всегда становятся аллергенами для организма

лекарственных аллергенов



- В результате образования комплекса сывороточного белка и лекарственного вещества должны произойти изменения в строении белковой молекулы и изменении изоэлектрической точки комплекса



Классификация аллергенов

- Аллергены делят на две группы: **экзоаллергены** и **эндоаллергены**
 - **Экзоаллергены** попадают в организм извне (инфекционные и неинфекционные)
 - **Эндоаллергены** называют аутоаллергенами, образуются в самом организме
-

Пищевые аллергены

- Облигатные (обладают повышенными аллергизирующими свойствами): шоколад, кофе, мед, орехи, яйцо, рыба, молоко, цитрусовые
- менее активные - яблоки, морковь, картофель, мясо и др.



Пищевая непереносимость

- ❑ Механизмы непереносимости пищевых продуктов разные, настоящие пищевые аллергические реакции встречаются гораздо реже, чем диагностируются.
- ❑ Развитие клинических симптомов, характерных для аллергической реакции, после употребления определенных пищевых продуктов может быть обусловлено иными механизмами - это пищевая непереносимость или непереносимость, обусловленная нарушением функционирования системы пищеварения.



Механизм пищевой аллергии

- ❑ Результат нарушения состава пищевых ферментов;
- ❑ Как следствие нарушение расщепления компонентов пищи.
- ❑ Пример: дети – несовершенная ферментная система и как следствие частые диатезы



Пищевые аллергены

- ❑ Клинические проявления могут быть не сразу, а через некоторое время.
- ❑ Например: молоко- клинические проявления в виде внезапного поноса и рвоты. Позже – крапивница, лихорадка.



Аллергические заболевания

- Бронхиальная астма
- Поллиноз- сенная лихорадка
- Крапивница
- Отек Квинке
- Аллергический ринит
- Атопический дерматит
- Лекарственная аллергия
- Пищевая аллергия
- Контактный дерматит
- Сывороточная болезнь



Аллергические заболевания

- Первое место по распространенности занимает бронхиальная астма,



на втором -
крапивница

Пыльцевые аллергены

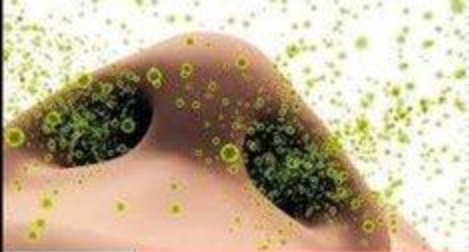
- Чаще всего аллергены – это очень мелкая пыльца ветроопыляемых растений диаметром 36 мкм, обладающая хорошими летучими свойствами



Поллинозы



- ❑ Поллиноз – аллергия к пыльце – наиболее распространенные atopические заболевания
 - ❑ Например : амброзия – в состав входит 5-10 антигенов;
 - ❑ Тимофеевка – 7-15 антигенных комплексов
-



Поллинозы

- ❑ Главное патогенетическое звено - иммуноглобулины класса E
- ❑ Клиника поллинозов: реакция слизистых верхних дыхательных путей (сенный насморк), конъюнктивиты, атопическая бронхиальная астма.
- ❑ Диагноз : на основании сезонных жалоб
- ❑ Лечение: десенсибилизация, эффект - 50-80%



Крапивница

- сыпь красного цвета, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, появляется внезапно, сопровождается зудом (сохраняется от 24 часов до 6 недель).
- Многообразие клинических форм крапивницы объясняется тем, что в их основе лежат разные патогенетические механизмы.



Отек Квинке

- Это острая генерализованная аллергическая реакция с декомпенсированным нарушением гемодинамики, обусловлено высоким уровнем IgE (реакция гиперчувствительности немедленного типа - развивается через несколько минут после контакта с аллергеном.



1. Гиперчувствительность немедленного типа-

- ❑ развивается через несколько минут после контакта с аллергеном
- ❑ В основе развития – гуморальные иммунологические реакции
- ❑ К РГНТ относят кожные, реакции физиологических систем, системные
- ❑ Клинические проявления: кожный волдырь, бронхоспазм, расстройство ЖКТ и др.



2. Реакции гиперчувствительности замедленного типа

- развиваются через 6-10 часов и позднее - вид аллергической реакции, развивающейся в течении часов и суток.
 - Признаки: отсутствие в крови циркулирующих антител, цитотоксическое действие аллергена на сенсibilизированные лимфоциты
-

РГЗТ

- ❑ Развиваются после вакцинации
- ❑ При заболеваниях бактериальной, вирусной, грибковой природы;
- ❑ Дифтерии, бруцеллезе;
- ❑ Туберкулезная РГЗТ – классический пример



Классификация аллергических реакций

В зависимости от механизма развития:

1 тип – **реагиновый**

2 тип – **цитотоксический** (ведущий механизм – цитотоксические повреждения)

3 тип – образование **ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ**

4 тип – **клеточные** иммунологические реакции

Реакции гиперчувствительности I типа

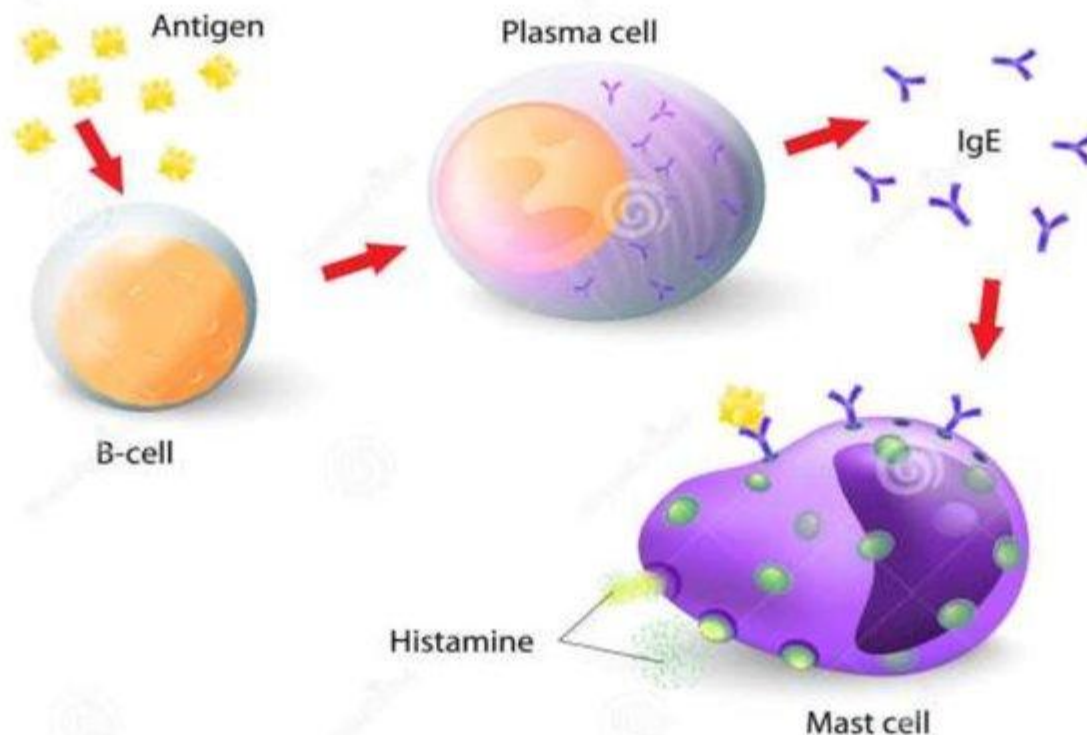
- «анафилактические» - (греч. *Ana* - обратный, *phylaxis* - защита);
- носят как местный, так и системный характер;
- обусловлены медиаторами, которые выделяют различные клетки иммунной системы – базофилы, тучные клетки и др. после контакта антигена с реагинами - IgE (цитофильные антителами, фиксированными на этих клетках).

-
- Наследственная предрасположенность к повышенному синтезу иммуноглобулинов именно класса IgE (наличие антигенов системы HLA- A1, A2, B7, B8, B4 повышает частоту формирования atopических реакций), а наличие atopии у родителей является фактором риска развития atopий у их детей.
 - Чаще всего вызывают анафилактические реакции, экзогенные вещества растительного, животного происхождения, в том числе и пища, лекарства, компоненты микроорганизмов с низкой молекулярной массой, что способствует их проникновению через слизистые и стимуляции продукции IgE.

Патогенез анафилактической реакции

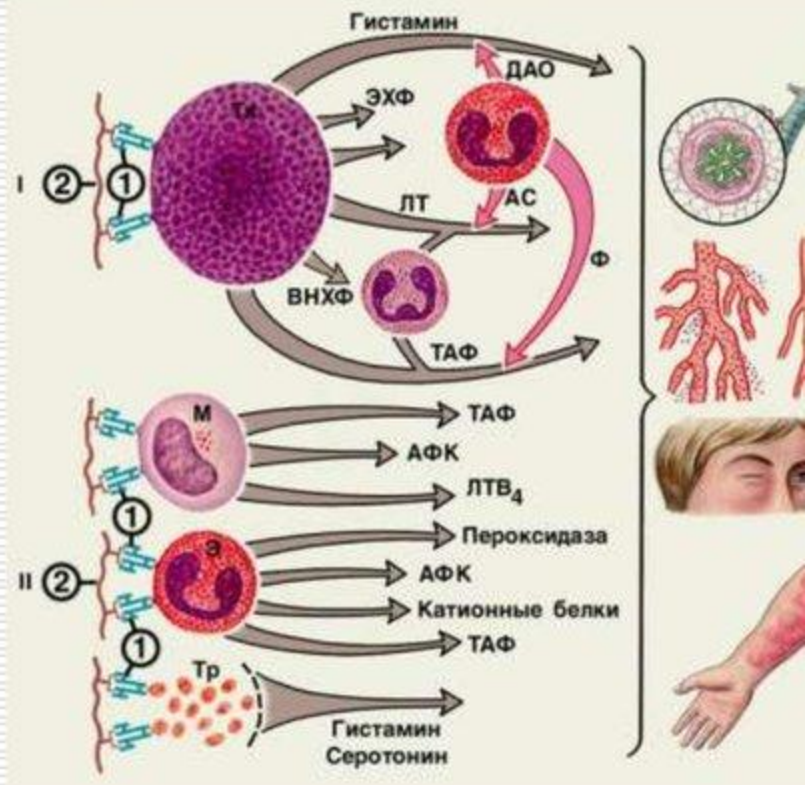
- *гомоцитотропные* иммуноглобулины класса E.
- Продукция IgE контролируется Th2 (продуцируют интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, переключают синтез иммуноглобулинов на IgE.
- ИЛ- 4 усиливает пролиферацию тучных клеток, участвующих в следующих этапах реакции.
- Продукция IgE находится в обратной зависимости от продукции IgA. Дефицит IgA, встречающийся у 1-2 чел. из 1000, служит фактором риска развития аллергических состояний.

ANAPHYLACTIC REACTION



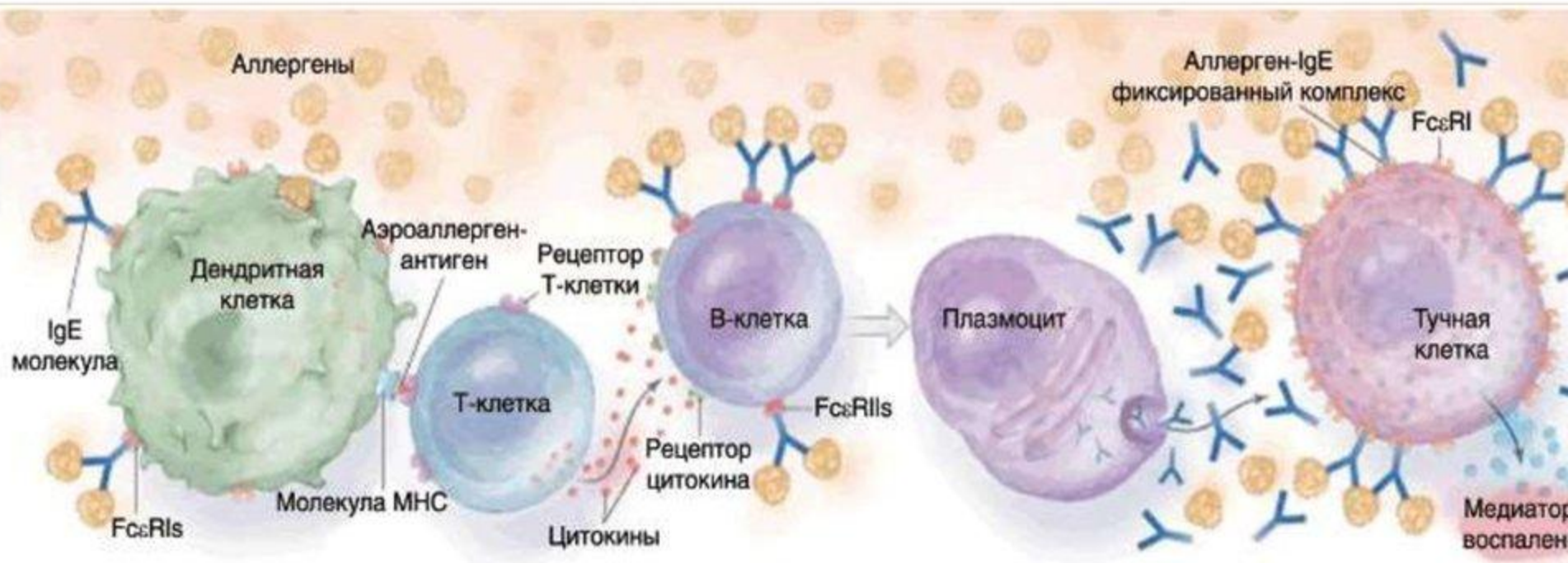
Образующиеся после воздействия аллергена гомоцитотропные антитела быстро фиксируются на базофилах, тучных клетках и некоторых других, обладающих рецепторами для IgE. К поверхности каждой клетки может присоединиться до 300 000 молекул IgE. Повторно попадающий в сенсibilизированный организм аллерген сразу связывается с фиксированными на клетках молекулами антител, соединяя их между собой и индуцирует цепь реакций, приводящих к выходу из гранул клеток биологически-активных медиаторов, получивших общее название *анафилотоксины*.

I фаза - на тучных клетках и базофилах фиксируются IgE (1). При присоединении **аллергена** к **IgE** (2) из тучных клеток высвобождаются медиаторы: гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц, ЭХФ, ВНХФ, ТАФ, (вызывает агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина)



Активированные медиаторами эозинофилы выделяют вторичные медиаторы: диаминооксидазу (ДАО), арилсульфатазу (АС). Активированные нейтрофилы освобождают ТАФ и лейкотриены (ЛТ). В развитии поздней фазы реакции (II) участвуют макрофаги, эозинофилы и тромбоциты, фиксирующие **IgE** (1). При соединении с соответствующим аллергеном (2) из клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления, — катионные белки, активные формы кислорода (АФК), пероксидаза, а также ТАФ, лейкотриен (ЛТВ4).

анафилактической реакции при бронхиальной астме



Фагоцитирующие клетки презентуют антиген Т-лимфоцитам в комплексе с МНС. Происходит первичная сенсibilизация лимфоцитов с гиперпродукцией IgE, которые связываются с рецепторами дендритных клеток. Контакт сенсibilизированных Т-лимфоцитов с дендритными клетками вызывает Т-клеточную пролиферацию, при этом выделяются цитокины, стимулирующие В-лимфоциты к продукции IgE. IgE оседают на поверхности тучных клеток и базофилов. Взаимодействии с аллергеном происходит их дегрануляция с выделением медиаторов воспаления. Клинически проявляется острым приступом бронхиальной астмы.

Реакции гиперчувствительности II типа

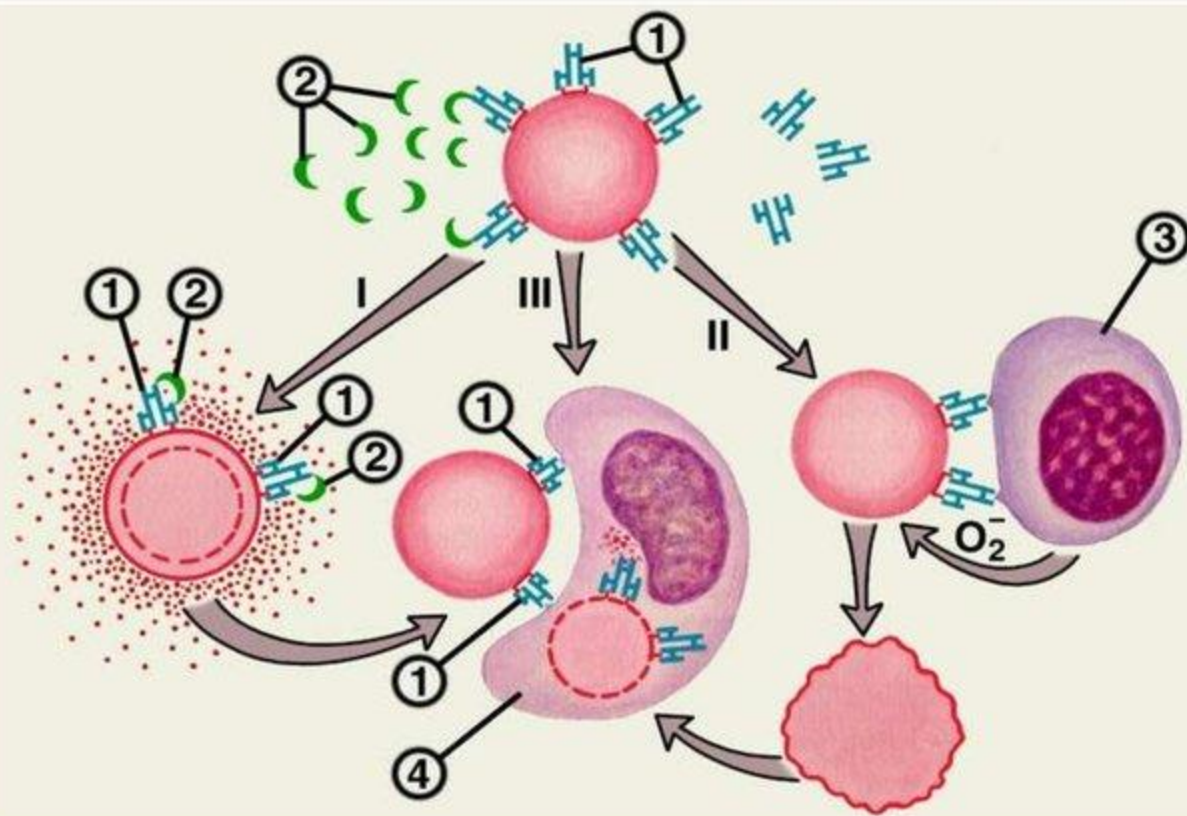
- «цитотоксические».
- Для индукции реакции типа II необходимо, чтобы клетка приобрела аутоаллергенные свойства - например, при повреждении ее лекарствами, бактериальными энзимами, вирусами.
- Образующиеся антитела IgG и IgM в комплексе с антигенами активизируют комплемент по классическому пути.
- В реакции принимают участие комплемент, цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, несущие Fc-фрагмент. В качестве антител могут быть иммуноглобулины классов M, G.

-
- Основным механизмом повреждения и гибели клеток-«мишеней» является комплементзависимый цитолиз.

Механизмы лизиса клеток-мишеней:

- 1) комплементарный - происходит при участии активизированного комплемента, что приводит к прободению мембран и выходу наружу белков и других веществ;
- 2) внутриклеточный цитолиз опсонизированного антигена внутри макрофага под влиянием лизосомальных ферментов;
- 3) антителозависимая клеточная цитотоксичность, обусловленная киллерными-клетками при участии IgG.

реакции цитотоксического типа



I — комплемент-опосредованная цитотоксичность обусловлена комплементом (2), присоединившимся к антителам (1), фиксированным на клетке-мишени. В результате активации комплемент вызывает повреждение мембраны клетки-мишени, что приводит к ее лизису.

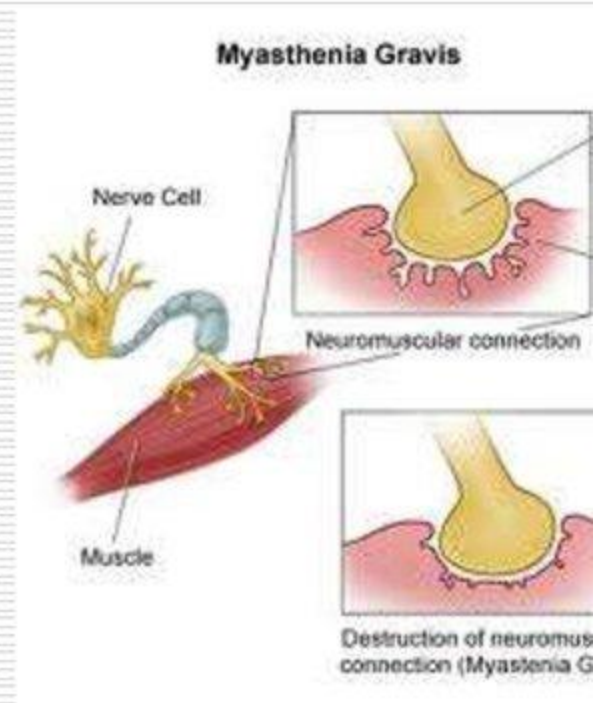
II — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность вызвана присоединением К-клеток

образующих супероксидный анион-радикал (O_2^-), повреждающий клетку-мишень (указано стрелкой). III — фагоцитоз опсонизированной антителами клетки-мишени происходит путем взаимодействия антител, фиксированных на клетке (1), с Fc рецепторами фагоцита, поглощения клетки-мишени фагоцитом (4) и переваривания ее. Кроме этого, фагоциты поглощают клетки-мишени, поврежденные в результате комплемент-опосредованной (I) антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (II).

Феномен цитотоксичности наблюдается при:

- некоторых формах лекарственной аллергии (к пенициллину — анемия, к сульфаниламидам — агранулоцитоз и др.), при переливании несовместимой крови, при аутоиммунных заболеваниях.
 - защите организма от инфекционных агентов, опухолевых клеток.
 - некоторых иммунопатологических состояниях, обусловленных действием антител на клеточные рецепторы, что либо блокирует клетки, либо активирует, или повреждает клетку.
-

- при миастении антитела блокируют рецепторы ацетилхолина, нарушая нервно-мышечную передачу импульса, что приводит к мышечной слабости и дистрофии;
- при болезни Гревса (гипертиреозидизме), наоборот, антитела присоединяясь к рецепторам тиреостимулирующего гормона (ТСГ) на клетках щитовидной железы имитируют действие ТСГ и стимулируют продукцию тиреоидных гормонов.



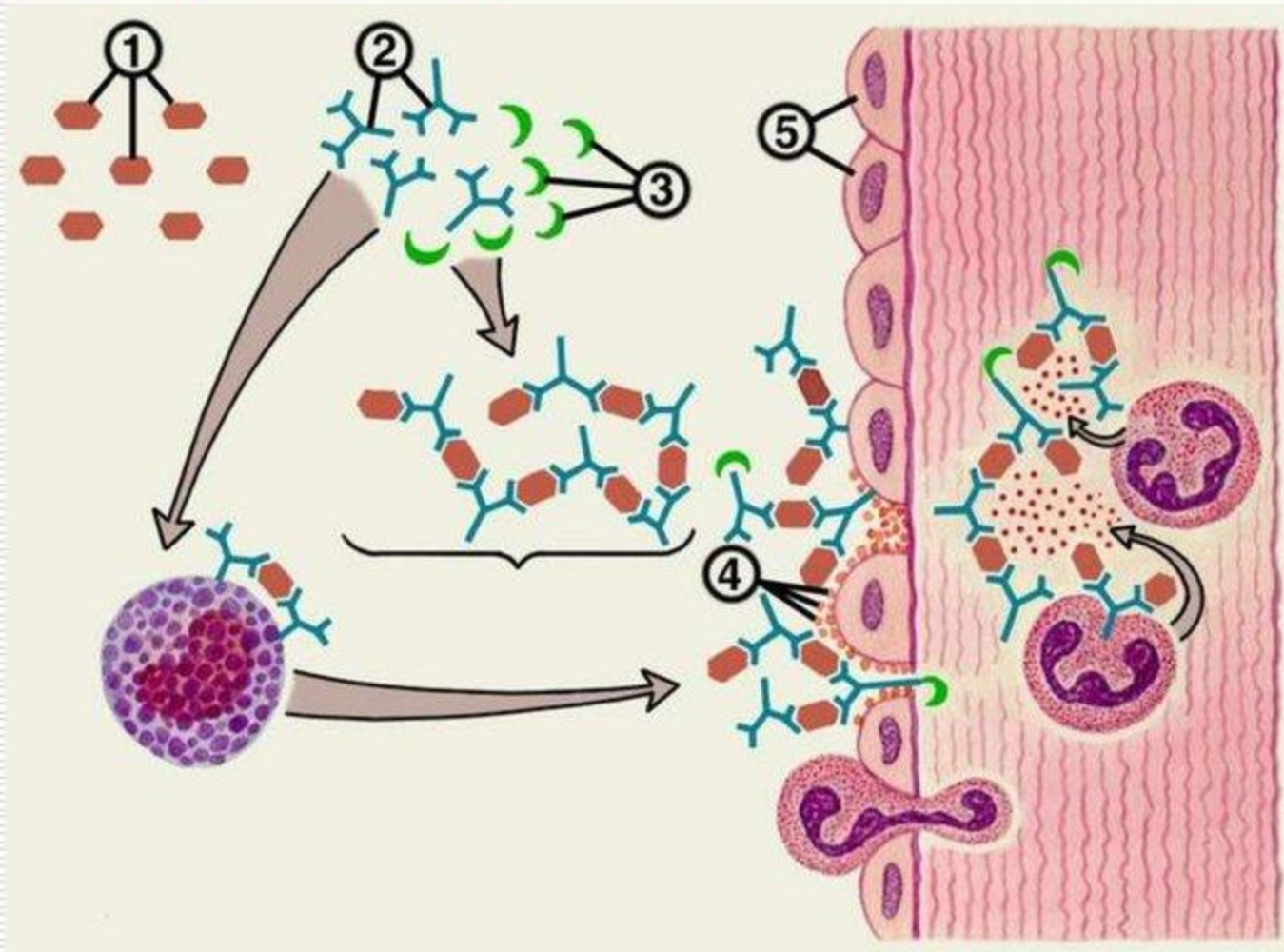
Реакции гиперчувствительности III типа — иммунокомплексные реакции

- обусловлены патогенным действием комплексов антиген — антитело.
- ИК имеет свойство присоединять и активировать комплемент и присоединяться к любым клеткам, имеющим рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулиновой молекулы (преимущественно фагоцитам).
- ИК, вовремя не выведенные из циркуляции, фиксируются в тканях.
- Клетки эндотелия сосудов и почечных клубочков обладают рецепторами, способствующими фиксации ИК. В результате ИК вызывают повреждение тканей.

Механизмы повреждения иммунными комплексами

- связаны с активацией белков системы комплемента и свертывания крови, хемотаксисом клеток, индуцирующих воспалительные реакции (макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы).
 - воспалительные клетки выделяют лизосомные ферменты и активный кислород, усиливая повреждение тканей.
 - Локализация: кожи, суставов, артерий, почек, мышц и или системный характер (например сывороточная болезнь, СКВ).
 - пусковой механизм - инфекционные антигены, аутоантигены и аутоантитела.
-

реакции иммунокомплексного типа



Иммунный комплекс при соединении антигена (1) с антителом (2) откладывается в стенке сосуда. На нем фиксируется комплемент (3). Комплексы фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют лизосомальные ферменты (указано стрелками). Повышению проницаемости способствует освобождение базофилами гистамина и тромбоцитарного фактора, который вызывает агрегацию тромбоцитов (4) на эндотелиальных клетках (5) и стимулирует выделение тромбоцитами гистамина и серотонина.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

- Аллергические реакции IV клеточного типа** — характеризуются более поздним проявлением после повторного контакта с антигеном и принципиально другими иммунопатогенетическими механизмами.
-

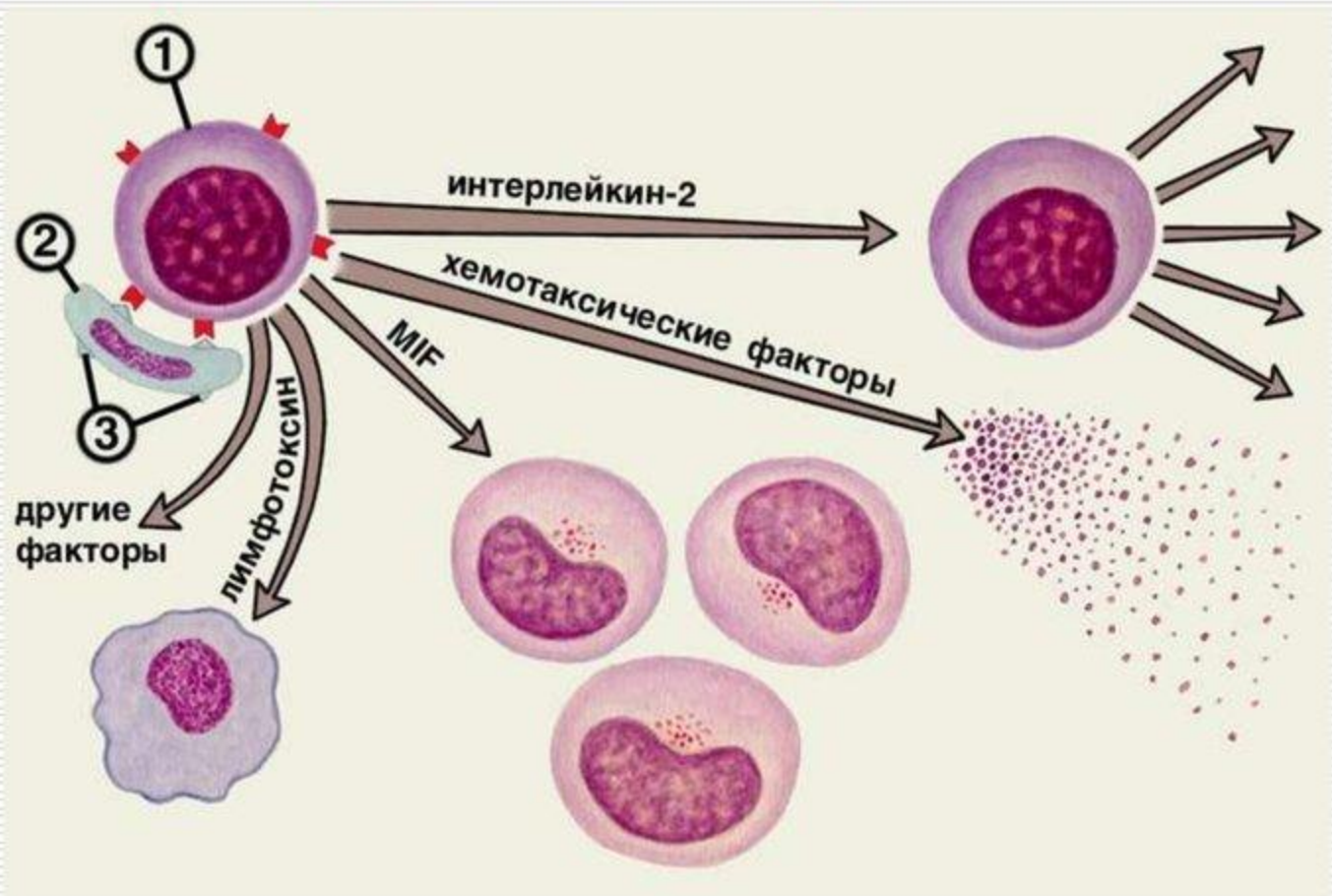
Патогенез ГЗТ

- клеточный иммунный ответ организма на первый сенсibilизирующий контакт с антигеном вызывает пролиферацию определенных Т-лимфоцитов (имеют специфический рецептор для данного аллергена)
- Длительно сохраняющиеся клоны сенсibilизированных Т-лимфоцитов при повторном попадании аллергена усиленно секретируют цитокины – факторы хемотаксиса, IFN-гамма, приводящие к повреждению «мишени».
- Аллергия клеточного типа развивается при туберкулезе, бруцеллезе, микозах и др.
- Сенсibilизацию клеточного типа могут вызывать живые вакцины (БЦЖ)

В реакциях типа ГЗТ участвуют

- Т-эффекторы (Т-хелперы 1 типа),
 - их продукты - лимфокины;
 - макрофаги, активированные Th1,
 - монокины;
 - цитотоксические Т-киллеры
-

типа, опосредованный иммунными клетками



Образование комплекса, состоящего из сенсibilизированного лимфоцита (1) и клетки-мишени (2), содержащей аллерген (3), вызывает выделение различных лимфокинов — интерлейкина-2, стимулирующего лимфоциты, хемотаксических факторов, вызывающих хемотаксис лейкоцитов, фактора, ингибирующего движение макрофагов (MIF), вызывающего их накопление, а также лимфотоксина, повреждающего расположенные рядом клетки

РГЗТ



- Реакция Манту - введение туберкулина в специфически сенсibilизированный (инфицированный или вакцинированный) организм.
- На месте введения аллергена образуется мононуклеарный инфильтрат, величина которого зависит от степени сенсibilизации и достигает максимума через 24-48 ч.
- Иммунопатогенетическая роль клеточно-опосредованных аллергических реакций особенно велика при некоторых хронических инфекциях и аутоиммунных заболеваниях.

Лабораторная диагностика аллергии *in vivo*

1. Аллергологический анамнез
2. Клинико-лабораторные анализы
3. Кожные пробы
4. Провокационные пробы
5. Диагностика лекарственной непереносимости



Лабораторная диагностика *in vitro*

- ❑ Иммуноферментный анализ
- ❑ Определение иммуноглобулинов класса E
- ❑ Реакция дегрануляции базофилов по Shelly
- ❑ Реакция торможения миграции лейкоцитов
- ❑ Реакция специфической агломерации лейкоцитов

Лечение и профилактика аллергии

- антиаллергические препараты;
- адсорбенты (активированный уголь, полифепан и др.);
- антигистаминные препараты;
- плазмаферез;
- иммуносорбция;
- кортикостероиды;
- элиминация аллергена.

**Благодарю
за внимание!**

