

# **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 иммуноотропных 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 (левамизол, 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:
  - $\alpha$ -фетопротейн
  - Хорионический гонадотропин
  - Ракоэмбриональный антиген
- Опухольспецифические трансплантационные антигены (TSTA):
  - Тканеспецифические
  - Нетканеспецифические
  - Уникальные ( $\beta$ -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  $\alpha$ - и  $\beta$ -
    - 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