



АЛЛЕРГИЯ (часть 2)

**Лекция профессора кафедры морфологии и
общей патологии
д-ра мед.наук, профессора
И.А.Хлусова**

II тип иммунопатологических реакций (цитотоксический или цитолитический)

- **И.И.Мечников, Е.С.Лондон, А.А. Богомолец, Г.П.Сахаров – учение о цитотоксинах. 1901 г – первая работа И.И.Мечникова о клеточных ядах (цитотоксинах)**
- **Образование АТ - YgG (кроме YgG_4) и YgM**

ЭТИОЛОГИЯ II типа

иммунопатологических реакций - АГ

- **компоненты естественных клеточных мембран**
- **вещества, сорбированные на поверхности клеток**

Это могут быть

- **микробы, простейшие**
- **опухолевые клетки**
- **отработавшие свой срок клетки организма**
- **переливание несовместимой крови**
- **первичные аутоАг**
- **вторичные (трансформированные под действием вирусов, лекарств) аутоАГ**

Причины появления ауто АГ

- 1. Химические вещества: соединятся с рецепторами клеточных мембран
→изменяется конформация рецептора
→аллерген**
- 2. Химические вещества: являются гаптеном + белок мембраны →аутоАГ**
- 3. Появление новых АГ на мембране под действием вирусов**
- 4. Изменение структуры мембраны ферментами бактерий**
- 5. Перекрестные реакции: АГ мембраны собственной клетки = АГ микроба (АГ β-гемолитического стрептококка типа А = АГколлагена)**

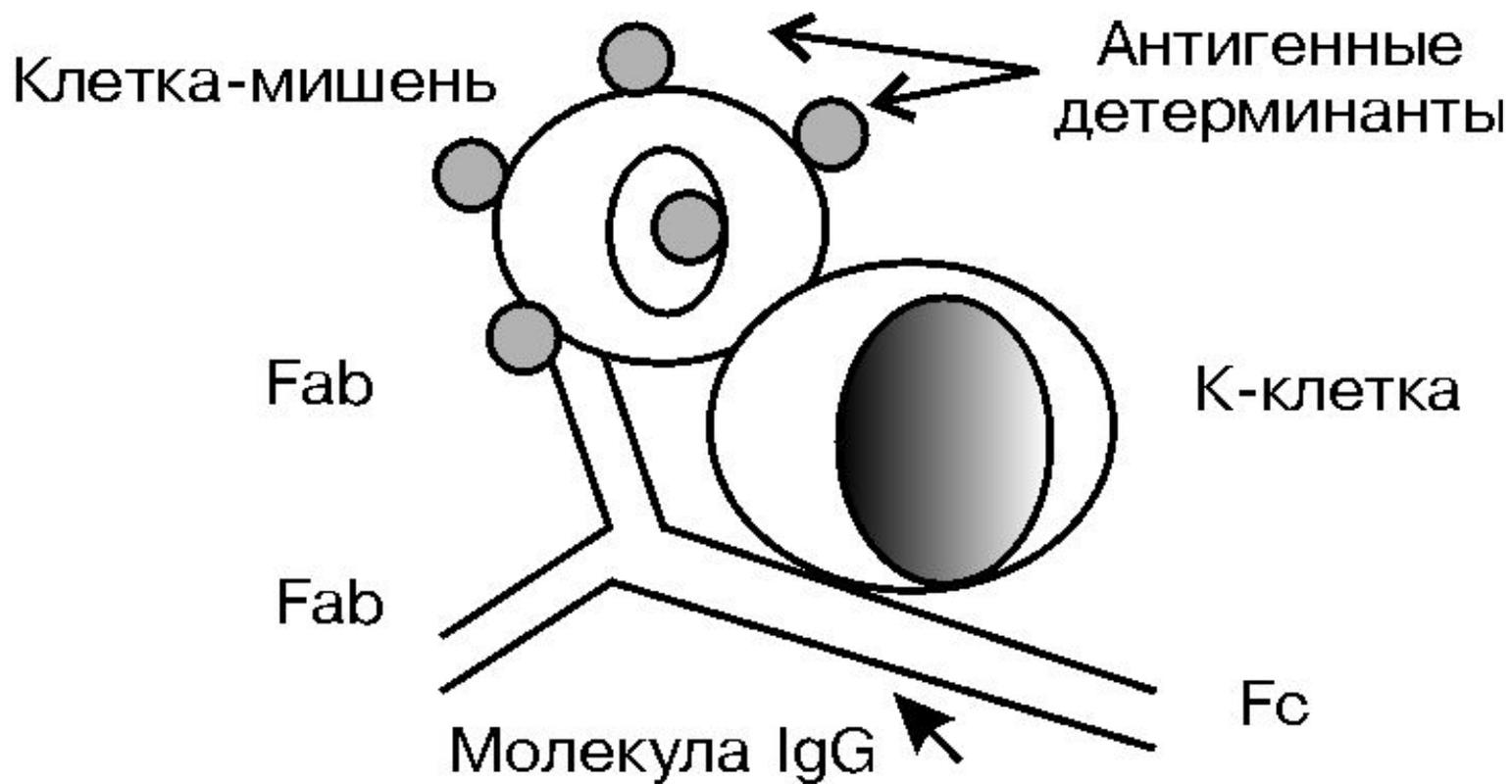
ПАТОГЕНЕЗ

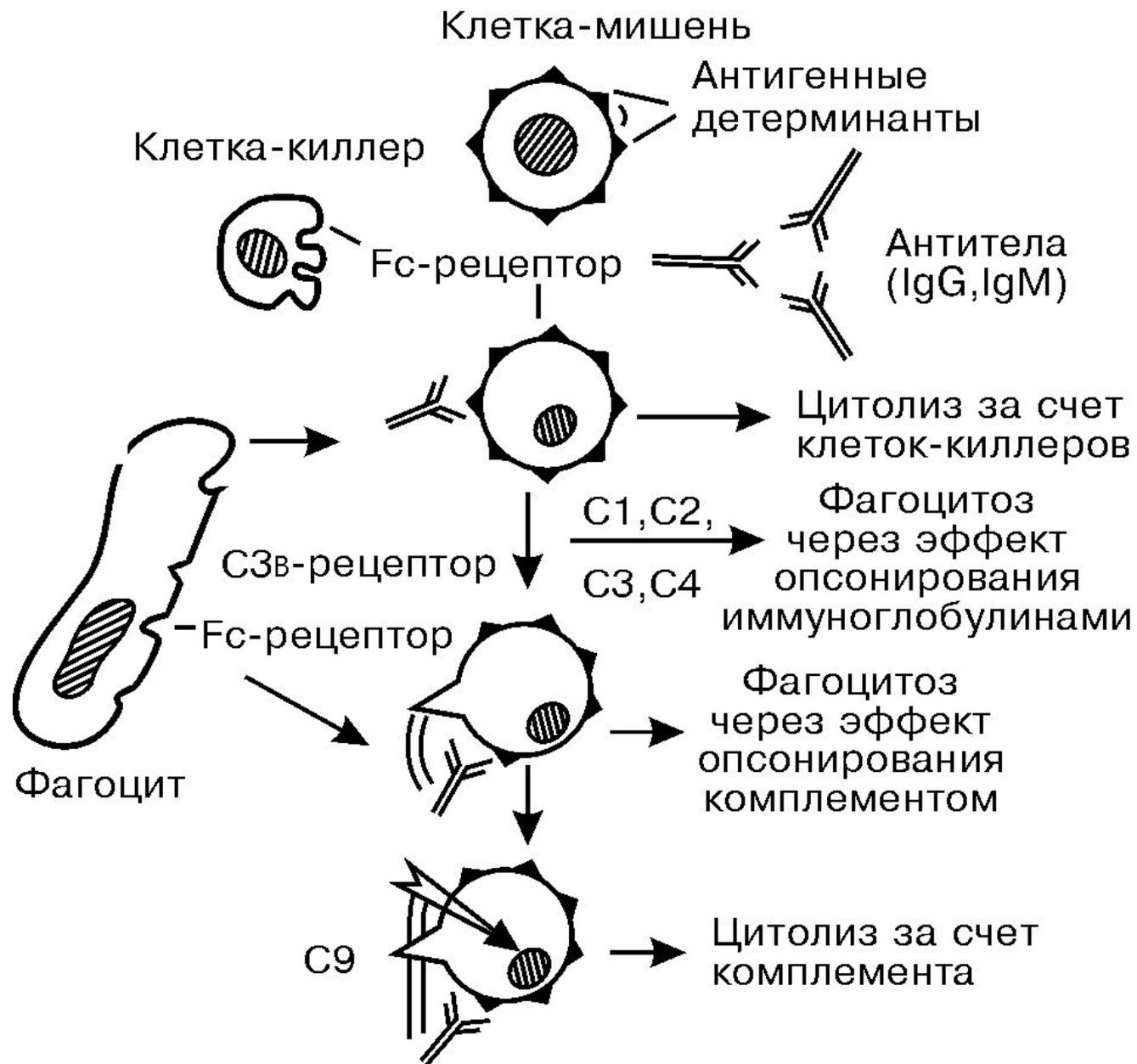
- Стадия иммунных реакций – выработка ΥgG (кроме ΥgG_4) и ΥgM

Стадия биохимических реакций. Типы реализации:

- **Комплементзависимый цитолиз:** Фиксированные на поверхности клетки комплексы АГ-АТ активируют комплемент по классическому пути → С4в2а3в; С3а; С5а; С567; С5678; С56789 → лизис клетки
- **Фагоцитоз:** Фиксированные на клетках АТ и С3в-компоненты комплемента оказывают опсонизирующее действие (способствуют связыванию фагоцитов с поверхностью клеток-мишеней и их активации). Активированные фагоциты поглощают клетки-мишени и разрушают их при помощи лизосомальных ферментов
- **АЗКЦ:** Присоединение клетки-киллера (гранулоциты, макрофаги, тромбоциты, НК-клетки) к Fc-фрагменту антител классов IgG и IgM, покрывающих измененные клетки-мишени → лизис с помощью перфоринов и продукции активных метаболитов кислорода

К-клеточный лизис Fab- и Fc-фрагментами IgG





Медиаторы аллергических реакций II типа

- **Активированные компоненты комплемента**
- **C4в2а3в**
- **C3а-, C5а-анафилатоксины**
- **C567**
- **C5678**
- **C567892**
- **Оксиданты: O-2 – супероксидный анион-радикал, OH- - гидроксильный радикал**
- **Лизосомальные ферменты**

Гибель клетки-мишени (пассивный партнер в акте лизиса, роль – только в экспозиции АГ)

- **в мембране клетки-мишени образуются цилиндрические поры диаметром от 5 до 16 нм (трансмембранный канал)**
- **осмотический ток (вход в клетку воды)**
- **гибель клетки**
- **При малом количестве цитотоксических АТ вместо повреждения возможен феномен стимуляции.**

Стадия клинических проявлений

- **Кровь: аутоиммунные гемолитические анемии, цитопении разных видов (в т.ч. тромбоцитопения), агранулоцитоз**
- **Аутоиммунные повреждения любого органа и ткани (сердце при ревматизме, миастения гравис)**

Штип иммунопатологических реакций (болезни иммунных комплексов)

- **Связан с образованием токсических иммунных комплексов АГ-АТ (YgM , YgG_1 , YgG_3), которые при определенных условиях вызывают повреждение и развитие заболевания**
- **1905 г. К.Пирке и Б.Шик – концепция о роли ИК в патологии**

ЭТИОЛОГИЯ

- АГ имеет растворимую форму

Условия

- Избыток АГ
- Длительное циркулирование АГ (хронич. инфекции)
- Нарушение иммунных механизмов (↓ акт-ти макрофагов)
- Размер ИК:
- крупнорешетчатые ИК при избытке АГ – легко удаляется
- небольшие ИК в большом избытке АГ - циркулируют долго со слабой повреждающей активностью
- мелкие и средние ИК в избытке АГ - плохо фагоцитируются, долго циркулируют – наибольшее повреждающее действие

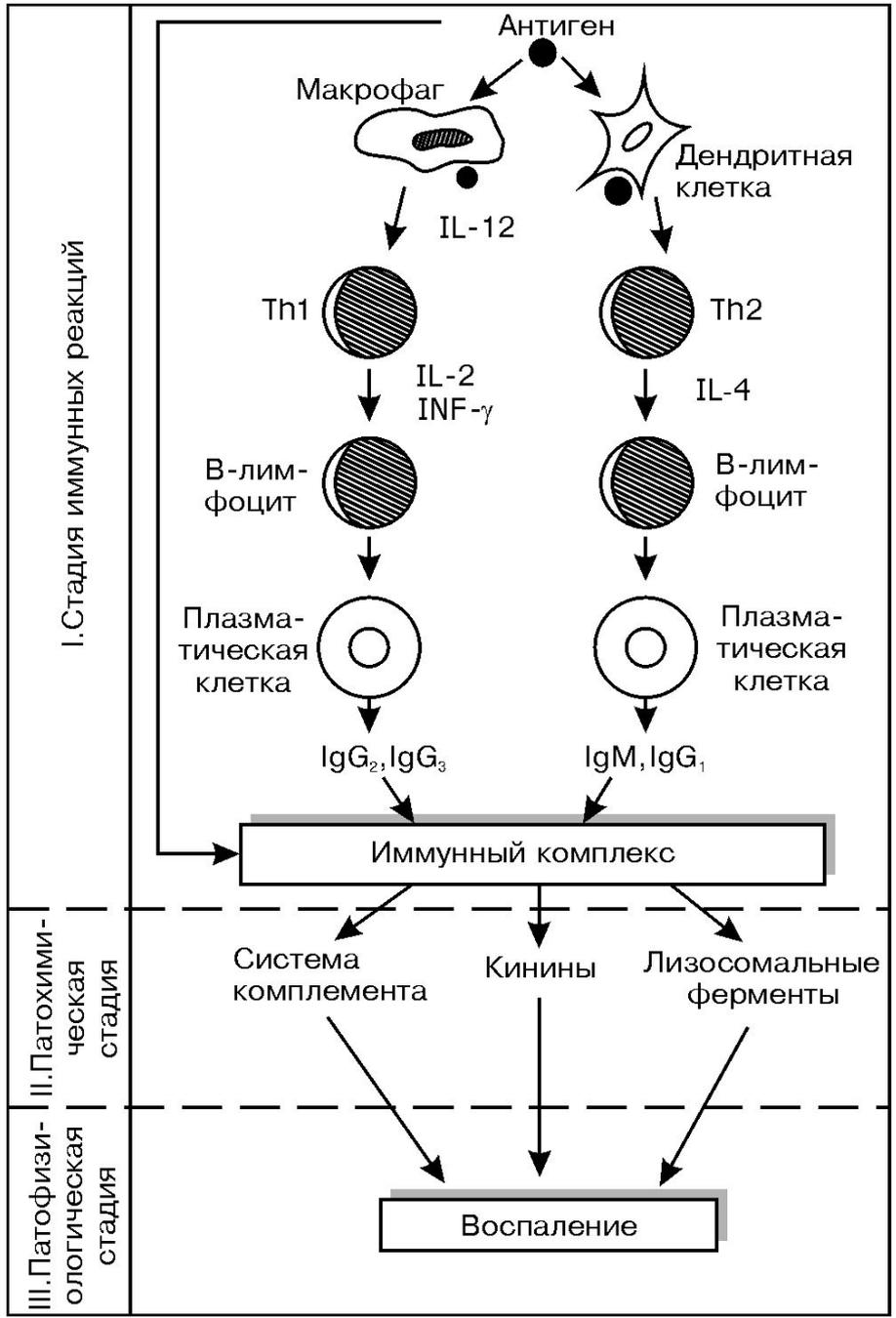
ПАТОГЕНЕЗ

1. стадия иммунных реакций

- В ответ на Аг - синтез преципитирующих АТ (YgM, YgG₁, YGg₃)
- Образование ИК в сосудистой стенке, в тканях, в кровотоке в зависимости от пути поступления или места образования АГ (аллергена)

•

■



Стадия биохимических реакций

- Комплемент (C3, C4, C5) (C3в усиливает иммунную адгезию ИК к фагоцитам, C3а является анафилатоксином, как и C4а, и т.д.).
- Лизосомальные ферменты
- Кинины (в частности, брадикинин) . При повреждающем действии ИК активация фактора Хагемана → из α-глобулинов крови под влиянием калликреина образуется брадикинин.
- Гистамин и серотонин (источник - тучные клетки, базофилы крови и тромбоциты, которые активируются C3а- и C5а-компонентами комплемента)
- Супероксидный анион-радикал

Стадия клинических проявлений зависит от отложения ИК:

- на стенке сосуда → аллергические васкулиты (узелковый периартериит), гломерулонефрит, альвеолит
- в тканях → феномен Артюса
- на клетках крови → гранулоцитопения и т.д.
- сывороточная болезнь – циркулирующие ИК поражают все органы и системы
- Анафилактический шок – ИК вызывают системную вазодилатацию → ↓УО → гипоперфузия тканей, циркуляторная гипоксия, стаз, тромбоз, дистрофия, некроз

IV тип иммунопатологических реакций – клеточно-опосредованный (ГЗТ)

- **ЭТИОЛОГИЯ:** медленнопротекающие инфекции – туберкулез, бруцеллез, сальмонеллез, дифтерия, стрептококки, вирусы коревой оспы, герпеса, кори, грибы, тканевые белки (коллаген)
- По химической природе АГ, вызывающие ГЗТ, чаще всего - белковые соединения

Когда возникает ГЗТ?

- **Небольшие дозы АГ подкожно → ГЗТ; внутривенно → ГНТ**
- **АГ долго находится в очаге поражения или длительно циркулирует в организме → ГЗТ**

Стадия иммунных реакций

- **АГ чаще всего контактирует с макрофагом, обрабатывается им → в переработанном виде передается Th1 →**
- **после одновременного связывания Т-клетки с АГ и молекулами главного комплекса гистосовместимости (HLA) и последующего «двойного распознавания» антигена и продуктов HLA**
- **начинается пролиферация эффекторных Т-клеток воспаления с фенотипами CD4+ и CD8+ и клеток памяти (формируют быстрый иммунный ответ при повторном попадании АГ в организм)**

При гиперчувствительности IV типа иммунное повреждение развивается в результате:

- прямого цитотоксического действия CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов на клетки-мишени (TNF- β и комплемент не принимают участия в этом процессе)
- цитотоксического действия TNF- β (так как действие последнего неспецифично, то повреждаться могут не только те клетки, которые вызвали его образование, но и интактные клетки в зоне его образования)
- выделения в процессе фагоцитоза лизосомальных ферментов, повреждающих тканевые структуры (эти ферменты выделяют в первую очередь макрофаги)

Стадия биохимических реакций.

- **АГ стимуляция и бласттрансформация лимфоцитов сопровождаются образованием и выделением медиаторов – цитокинов (лимфокинов и монокинов – в основном гликопротеины)**
- **Медиаторы действуют на клетки-мишени с медиаторными рецепторами на поверхности (макрофаги и нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки костного мозга, опухолевые клетки, остеокласты и др.)**
- **Биологический эффект медиаторов разнообразен - изменяют клеточную подвижность, активируют участвующие в воспалении клетки, способствуют пролиферации и созреванию клеток, регулируют кооперацию иммунокомпетентных клеток**

Медиаторы IV типа делятся на две группы:

- **факторы, подавляющие функциональную активность клеток (макрофагальный хемоаттрактантный белок, TNF- β)**
- **факторы, усиливающие функциональную активность клеток (фактор переноса; макрофагальный воспалительный белок; митогенный и хемотаксические факторы)**

Стадия клинических проявлений

- зависит от природы ЭФ и той ткани, где «разыгрывается» патологический процесс (в коже, суставах, внутренних органах)
- в воспалительном инфильтрате преобладают мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты/макрофаги)
- нарушение микроциркуляции в очаге повреждения:
- ↑ проницаемость сосудов под влиянием медиаторов (кинины, гидролитические ферменты)
- ↑ свертывающей системы крови и ↑ образования фибрина
- Отсутствие значительного отека (характерно для ГНТ) связано с ограниченной ролью гистамина в ГЗТ

Воспаление

- как и при III типе реакций подключается в качестве защитного механизма, способствующего фиксации, разрушению и элиминации аллергена
- однако является одновременно фактором повреждения и нарушения функции тех органов, где оно развивается
- Исход: организация соединительной тканью (характерно более для IV типа, чем для I-III типа)

Как правило, при аллергии сочетание I – IV типа, но везде есть **ведущий компонент**

- Анафилактический шок – I или III
- Аутоиммунные заболевания – II, III, IV
- Лекарственная аллергия - I – IV
- Пищевая аллергия - I – III
- Отторжение трансплантата – II, IV
- Бронхиальная астма - I или IV

Псевдоаллергии – не имеют 1 стадии иммунных реакций

Парааллергии

- при физических и химических воздействиях (УФО, и/и, антибиотики, лектины клубники) → повреждение тучных клеток → высвобождение БАВ

Анафилактоидные реакции

- Нарушение метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой кислоты)
- Патология в системе комплемента:
- дефицит ингибитора C1 → врожденный отек Квинке
- неиммунная активация C по альтернативному пути под действием яда змей, моносахаридов бактерий, ферментов

Благодарю за внимание!

