

Гиперчувствительность замедленного типа

IV ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

АЛЕРГИЯ И АЛЛЕРГЕНЫ

- ▶ **АЛЛЕРГИЯ** (от греч. allos - другой) - форма иммунного ответа, **специфическая повышенная чувствительность организма к аллергену** (антигену) в результате неадекватной реакции иммунной системы на повторный контакт с аллергеном, что приводит к повреждению тканей
- ▶ **АЛЛЕРГЕНЫ** – химические вещества любой природы, которые при попадании в организм вызывают сенсibilизацию к ним

Виды аллергенов



Экзоаллергены

Ингаляционные	а) растительного происхождения (пыльца растений) б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.) в) бытовые аллергены (пыль и др.)
Пищевые	яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси
Лекарственные	антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
Микробные	вирусы, бактерии, грибы, простейшие
Промышленные	полимеры, пестициды, металлы и др.

МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГИИ

МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГИИ

Гиперчувствительность
немедленного типа
(ГНТ)

Развивается по типу
**гуморального иммунного
ответа**

Проявляется быстро: от
нескольких секунд до 12
часов (чаще через 30 мин.)

Гиперчувствительность
замедленного типа
(ГЗТ)

Развивается по типу
**клеточного иммунного
ответа**

Проявляется через 24-72 часа

СТАДИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

- ▶ **СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** – переход от нормальной реактивности к повышенной к какому-либо аллергену. Формируется около 2-х недель. Сохраняется от дней до многих лет и даже всю жизнь. Может формироваться активно и создаваться пассивно
- ▶ **РАЗРЕШЕНИЕ** – стадия клинических проявлений. Развивается в основном на повторное попадание аллергена или (реже) на аллерген, который сохраняется в организме более 2-х недель. Стадия клинических проявлений: два типа – **гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)** и **гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)**
- ▶ **ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ** – возврат к нормальной реактивности, который может произойти: спонтанно – после устранения действия аллергена и искусственно – после курса введения аллергена в малых дозах

ФАЗЫ СТАДИИ РАЗРЕШЕНИЯ

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ – специфическое взаимодействие аллергена с антителами или иммунными Т-лимфоцитами



ПАТОХИМИЧЕСКАЯ (МЕДИАТОРНАЯ) – образование биологически активных веществ, продуцируемых клетками, поврежденными комплексами аллерген-антитело или выделяемых эффекторными Т-лимфоцитами



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ – повреждение клеток, тканей и органов под воздействием продуктов второй стадии

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА (IV ТИП)

- ▶ Развивается по механизму клеточного иммунного ответа. Обусловлена (фаза сенсibilизации) взаимодействием аллергена с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет, **заканчивающийся образова-нием Т-эффекторов и Т-киллеров**
- ▶ Аллергенами чаще всего являются: простые химические в-ва (гаптены), микробные аллергены, лекарства, аутоаллергены
- ▶ Фаза разрешения развивается через 1—3 суток после повторного попадания аллергена

ФОРМЫ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ IV ТИПА

Форма ГЗТ		аллерген	гистология	клиника
Контактная		Простые химв-ва (гаптены)	Лимфоциты, макрофаги	Контактный дерматит, экзема, отеки
Инфекционная	Туберкулиновая	Микробные (туберкулез, проказа, бруцеллез)	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местный инфильтрат
	Гранулематозная	Микробные (туберкулез, проказа, сифилис)	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, фиброз	Гранулема, уплотнение в легких, коже и др.

КОНТАКТНАЯ ФОРМА ГЗТ

- ▶ Контактная форма - лекарства, косметические препараты в эпидермисе кожи соединяются с белками тканей и образуют комплексный антиген
- ▶ В региональных лимфоузлах происходит антиген-специфическая дифференцировка Т-лимфоцитов, их миграция в кожу и на повторное воздействие аллергена они индуцируют контактный дерматит

ИНФЕКЦИОННАЯ ФОРМА ГЗТ

- ▶ **Туберкулиновая форма** – микробные антигены индуцируют в месте нахождения микроба специфическую дифференцировку Т-лимфоцитов с дальнейшим формированием воспалительного очага, инфильтрата с преобладанием мононуклеаров.

В диагностической практике используют кожноаллергические пробы с аллергенами возбудителей: туберкулином, бруцеллином и др.

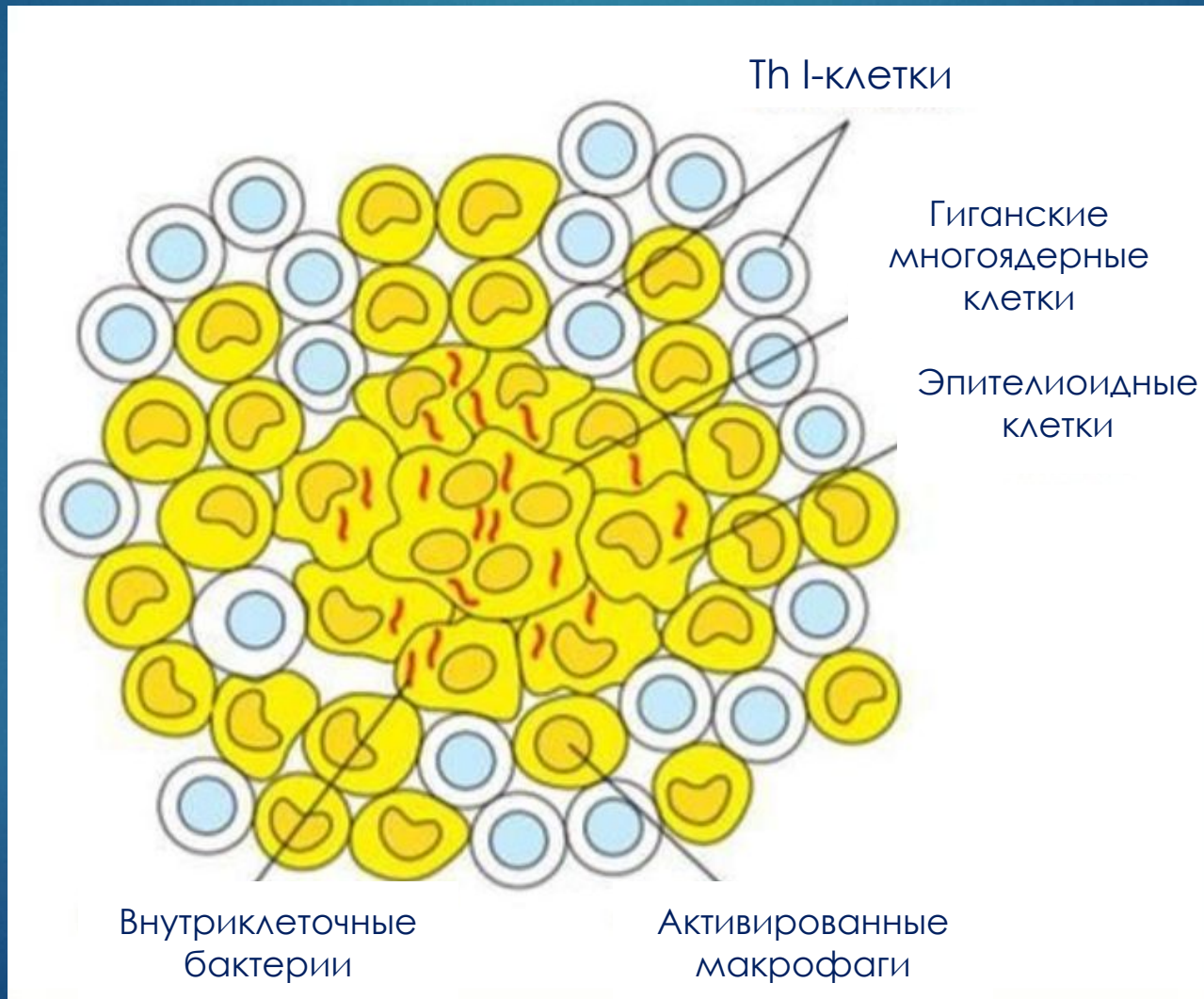
- ▶ **Гранулематозная форма** – развивается как продолжение туберкулиновой формы при длительном нахождении микроба в организме.

Образуются гранулемы – крупные очаги инфильтративного воспаления, отграниченные от окружающей ткани

В центре гранулемы микробы, макрофаги, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки. По периферии пролиферируют фибробласты, секретирующие коллаген.

В дальнейшем гранулема подвергается фиброзу (благоприятный исход) или распаду, некрозу (прогрессирование инфекции)

СХЕМА ГРАНУЛЕМЫ



IV тип аллергической реакции

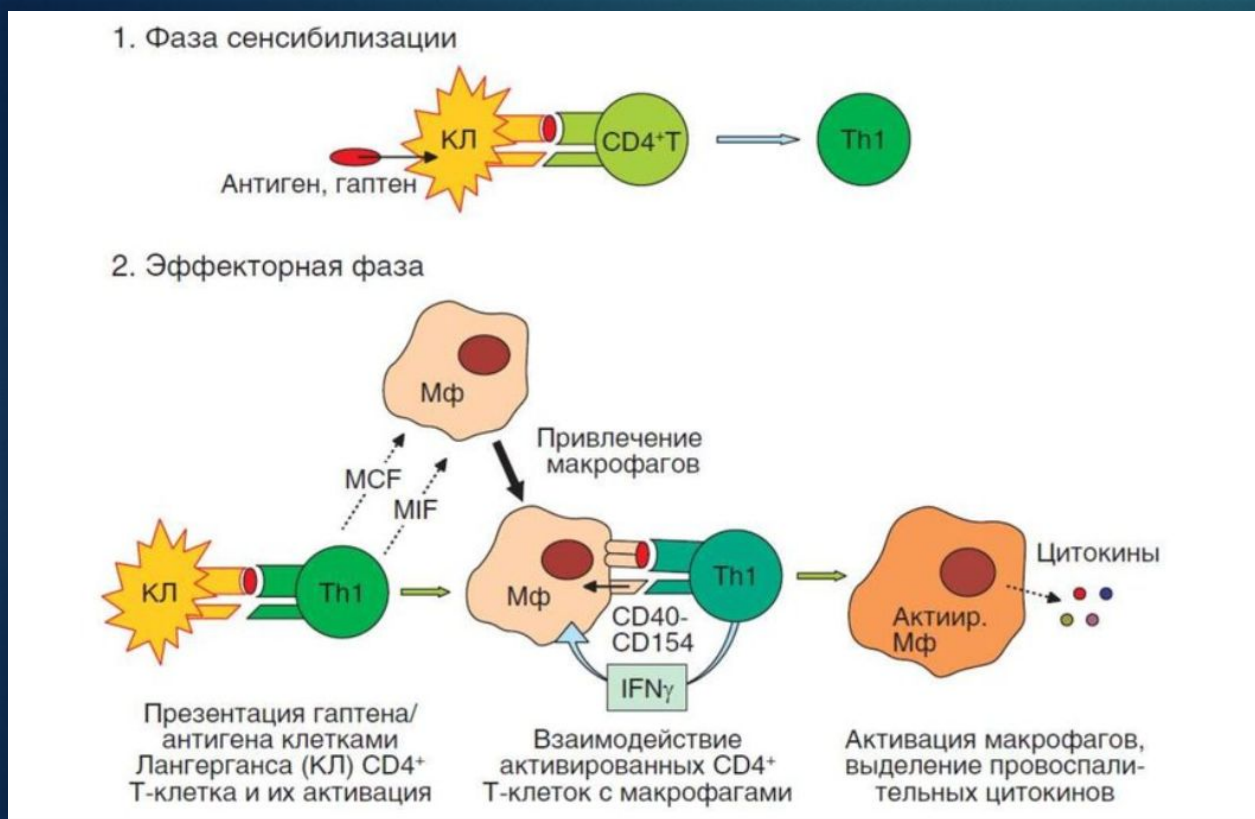
ГЗТ

- ▶ Гиперчувствительность замедленного типа — единственный тип гиперчувствительности, непосредственную основу которого составляют клеточные, а не гуморальные механизмы
- ▶ Реакция гиперчувствительности замедленного типа лежит в основе одной из двух форм клеточного иммунного ответа — воспалительной, обусловленной CD4+ Т-клетками и их взаимодействием с макрофагами

Контактная гиперчувствительность

- ▶ Вариантом гиперчувствительности замедленного типа является контактная гиперчувствительность. Ее основой служит связывание гаптенов (например, лекарственных средств, красителей), наносимых на кожу, с клетками Лангерганса и последующая цепь событий, практически идентичная описанному выше
- ▶ В данном случае низкомолекулярное химическое соединение каким-то образом выполняет роль Т-клеточного эпитопа. Возможно, презентация таких молекул происходит с участием CD1. Реакция, сходная по проявлениям с гиперчувствительностью замедленного типа, развивается

Реакция гиперчувствительности замедленного типа



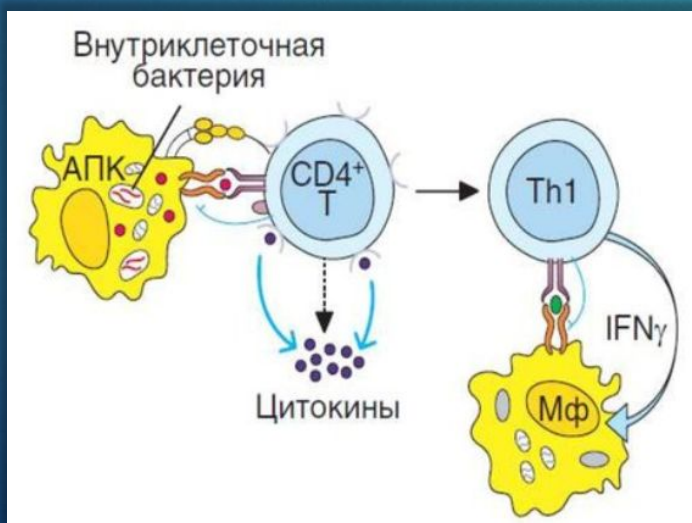
По механизмам развития замедленная гиперчувствительность совпадает с воспалительным типом иммунного ответа, только ее индуктивная и эффекторная фазы более четко разделены во времени (Ярилин А.А., 2010)

Рис. Реакция замедленной гиперчувствительности (IV тип) и стадии ее развития

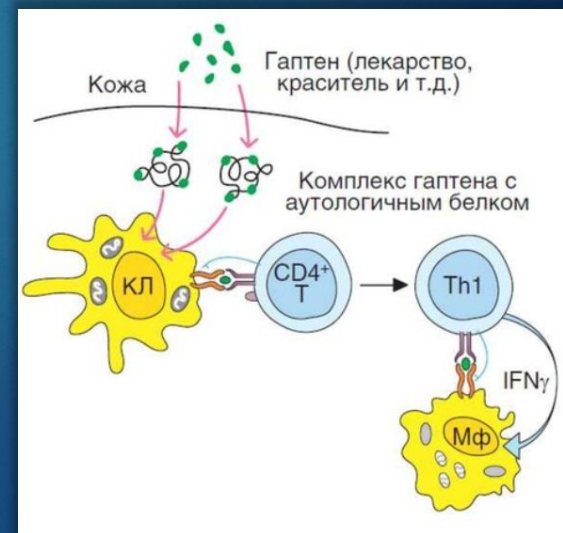
Особенности ФАЗЫ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ при гиперчувствительности замедленного типа, вызванной бактериальными антигенами и химическими агентами

Основное различие между механизмами сенсibilизации бактериальными аллергенами и низкомолекулярными веществами (гаптенами) состоит в том, что дендритные клетки поглощают и процессируют бактериальные антигены так же, как это происходит с любыми внеклеточными молекулами, в то время как клетки Лангерганса поглощают гаптены только после образования ими комплекса с эндогенными белками

Микробная сенсibilизация

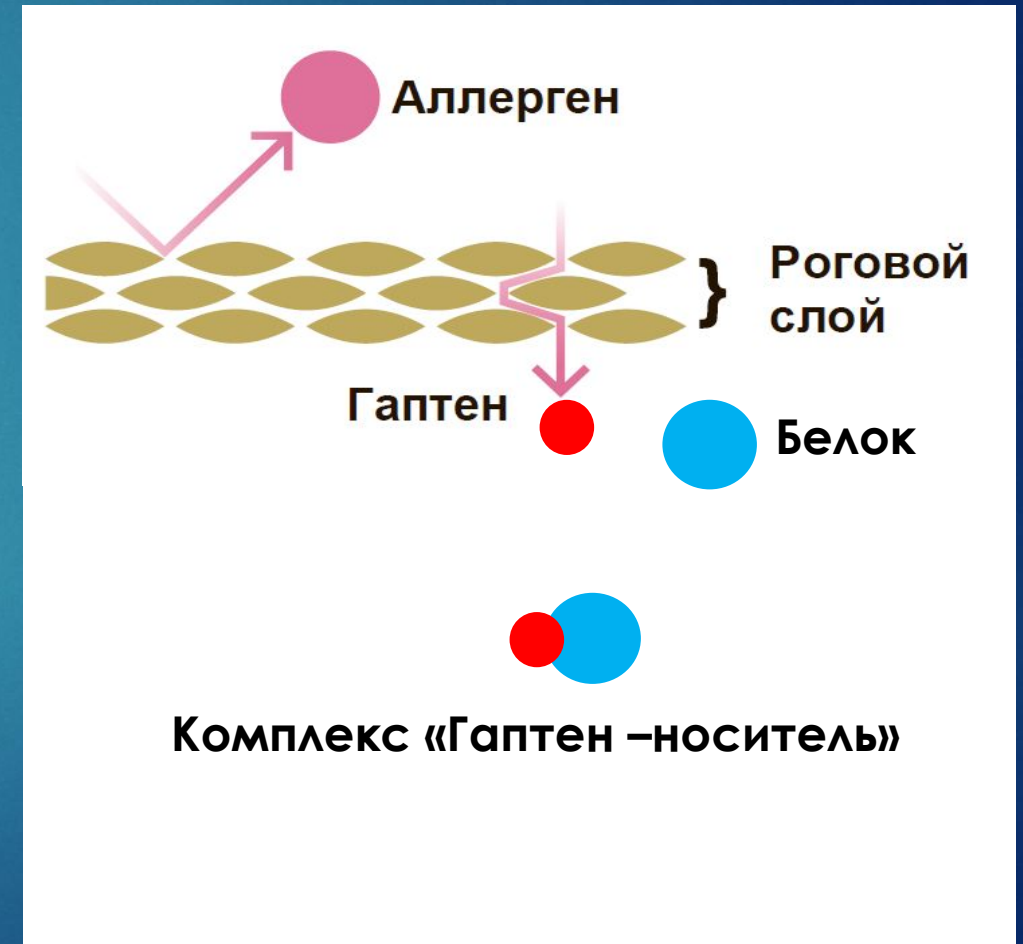


Контактная сенсibilизация



Этиологические факторы контактной аллергии: гаптены

Гаптены - это химически активные молекулы с низкой молекулярной массой, которые способны проникать в роговой слой кожи и **образовывать химически устойчивые комплексы с эпидермальными и дермальными белками** - так называемые **комплексы "гаптен-носитель"** с антигенными свойствами, которые и являются индукторами развития контактной аллергии



Методы диагностики аллергических заболеваний

I тип аллергической реакции (НЕМЕДЛЕННОГО типа)

Качественное и количественное определение в крови специфических IgE

Кожные пробы, Провокационные тесты
(скарификационный метод, ПРИК-тесты)

ИФА

Молекулярная алергодиагностика

ДИАГНОЗ

IV тип аллергической реакции (ЗАМЕДЛЕННОГО типа)

Тест *in vivo* направлен на воспроизведение реакции на контактный гаптен (аллерген) – причину обострения аллергического контактного дерматита

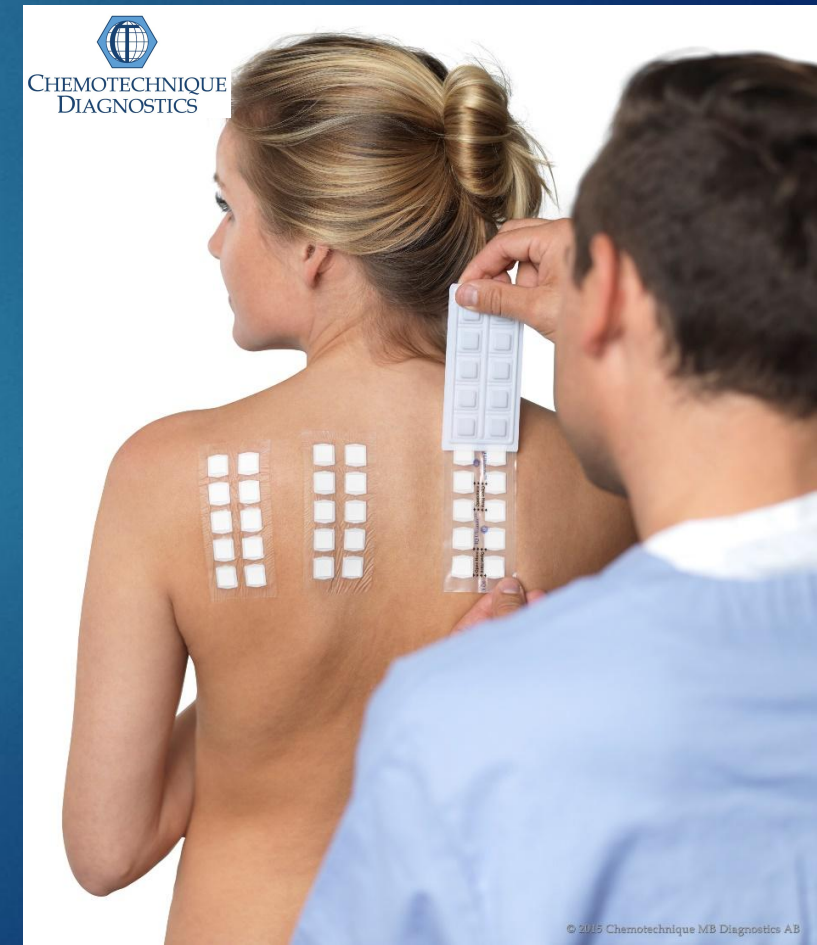
ПАТЧ-тестирование



ДИАГНОЗ

Диагностика контактной аллергии

- **ПАТЧ-тестирование** является стандартной процедурой, используемой для диагностики контактной аллергии, возникающей в результате гиперчувствительности IV типа
- Этот тест *in vivo* направлен на воспроизведение реакции на контактный гаптен (аллерген) – причину обострения аллергического контактного дерматита
- **ПАТЧ-тест** выполняется путем аппликации аллергенов с окклюзией к коже в стандартизованных условиях.



Диагностика контактной аллергии

- ▶ ПАТЧ - тестирование проводится у всех пациентов, у которых подозревается или должна быть исключена контактная аллергия*

*European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice / Contact Dermatitis, 2015, 73, 195–221

European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice

Indications

Patch testing is the standard procedure used to diagnose contact allergy resulting from type IV hypersensitivity. This *in vivo* test aims to reproduce the elicitation phase of the reaction to a contact allergen, that is, allergic contact dermatitis. The patch test is performed by applying allergens under occlusion on the skin under standardized conditions. Other types of epicutaneous test, including those used in the investigation of cutaneous type I hypersensitivity reactions, will be briefly mentioned.

Диагностика аллергического контактного дерматита

- Известно более 3700 химических веществ, которые способны вызвать АКД
- 25 из них ответственные за 50% АКД (никель, консерванты, краски, отдушки)
- Для определения гаптена используются специальные кожные провокационные аппликационные патч-тест системы
- Патч-тестирование является "золотым" стандартом диагностики АКД по международным протоколам*

*Contact Dermatitis: A Practice Parameter - Update 2015 / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)
European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice / Contact Dermatitis, 2015, 73, 195–221

ПАТЧ-тестирование - основной метод диагностики при подозрении на АСД

- **ПАТЧ-тестирование** - «золотой» стандарт для подтверждения диагноза **АСД** *
- **ПАТЧ-тестирование** показано у любого пациента с острым или хроническим, часто зудящим дерматитом, если подозревается первичный, вторичный или сочетанный АСД

**Contact Dermatitis: A Practice Parameter - Update 2015 / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)*