

**Гиперчувствительность** - неадекватно сильное проявление иммунных процессов, способное вызвать повреждение тканей организма (Ярилин, 2010).

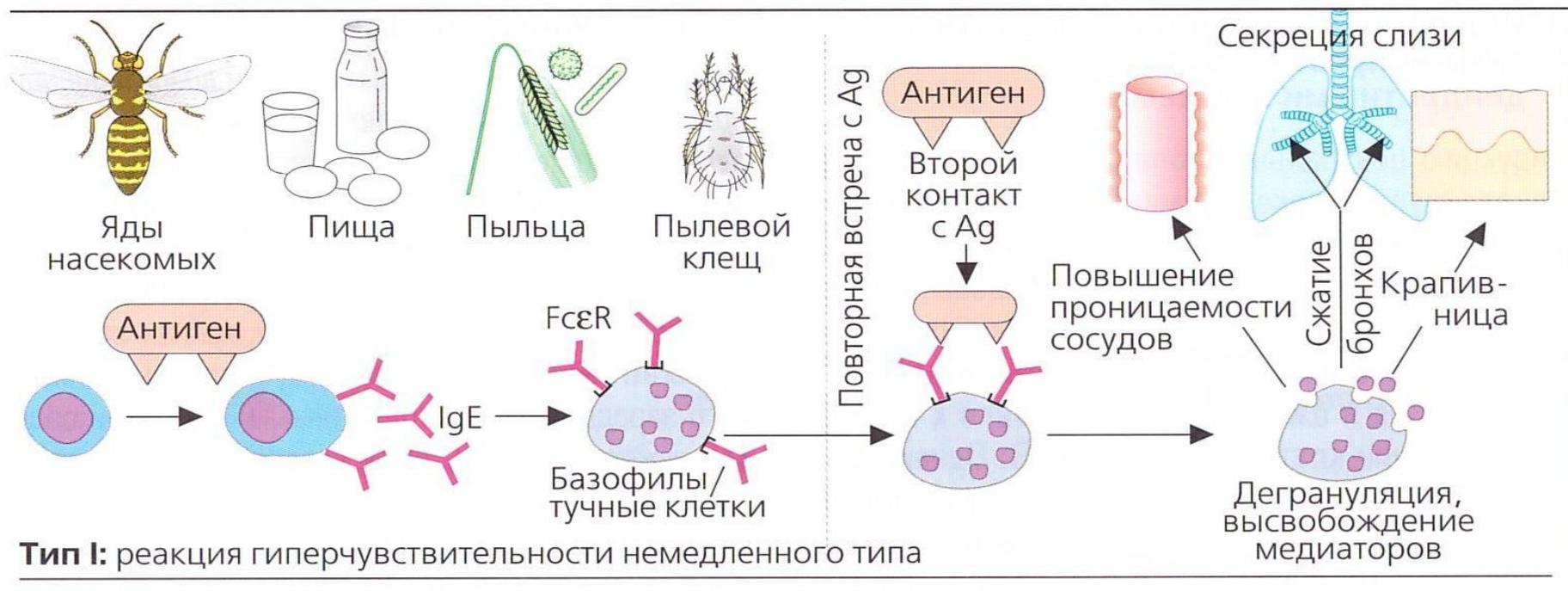
## **Типы реакций гиперчувствительности** (P.Gell и R. Coombs, 1963)

- **Тип I.** Гиперчувствительность немедленного типа (анафилактический, IgE-зависимый, аллергия, атопия).
- **Тип II.** Цитотоксические аллергические реакции.
- **Тип III.** Гиперчувствительность, опосредованная образованием иммунных комплексов (иммунокомплексные аллергические реакции).
- **Тип IV.** Гиперчувствительность замедленного типа.

Хаитов, 2000:

- **Тип V.** Гиперчувствительность (участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью).

# Тип 1. Гиперчувствительность немедленного типа (анафилактический, IgE-зависимый)



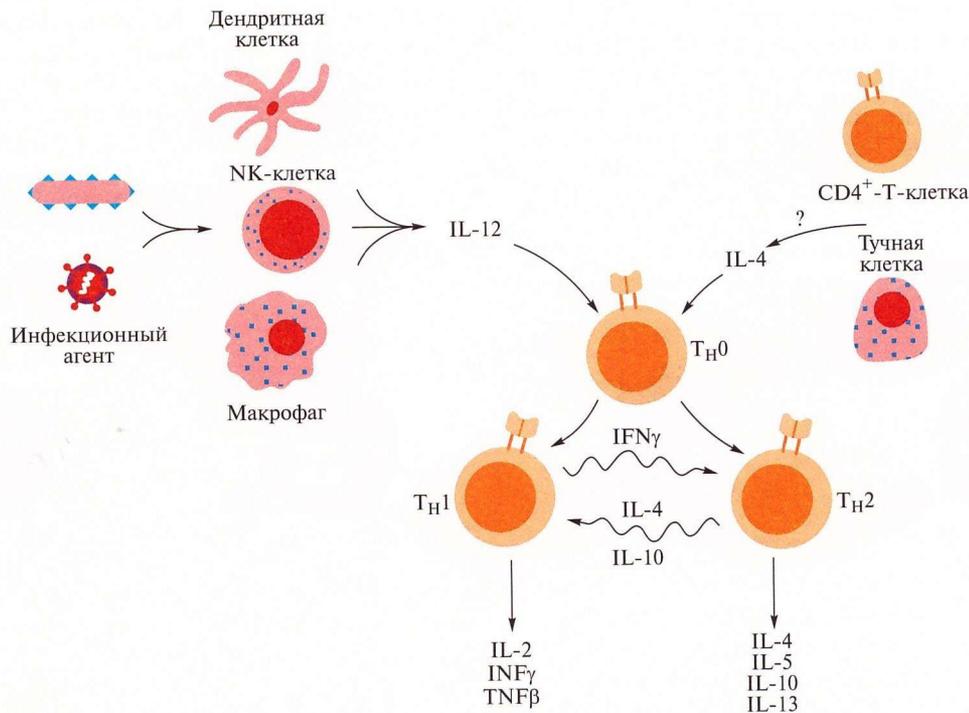
1. Контакт с аллергеном.
2. Синтез IgE.
3. Фиксация IgE на поверхности тучных клеток // Фаза Сенсibilизации
4. Повторный контакт с тем же аллергеном, или антигенами, которые имеют общие эпитопы с аллергенами.
5. Связывание антигена с IgE на поверхности тучных клеток и базофилов // Фаза активации
6. Высвобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, эозинофилов
7. Действие этих медиаторов на органы и ткани // Эффекторная фаза

# Свойства антигенов:

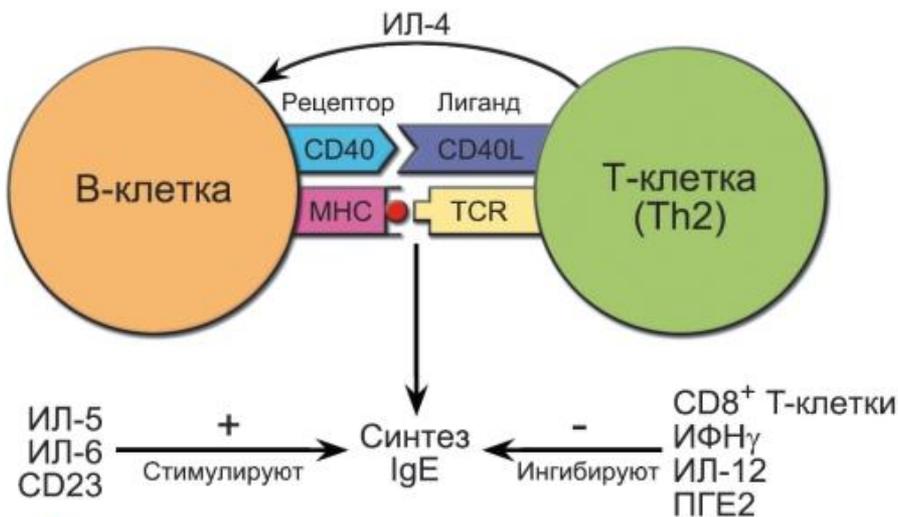
- вещества белковой природы (протеазы);
- относительно невысокая молекулярная масса (10-20 кДа);
- диффундируют в секреты слизистых оболочек и покровные ткани без видимого травмирования;
- высоко растворимы и способны элюировать в жидкие среды организма;
- химическая стабильность *in vivo*;
- небелковые вещества сами по себе не являются аллергенами, однако они способны образовывать химические соединения с собственными белками организма, приобретая тем самым свойства полноценных аллергенов.
- аллергены проявляют свое действие в крайне малых дозах
- поливалентны (минимум два эпитопа).

**Аллергены – это антигены!**  
**Антигены – это не аллергены!**

# 1. Фаза сенсбилизации

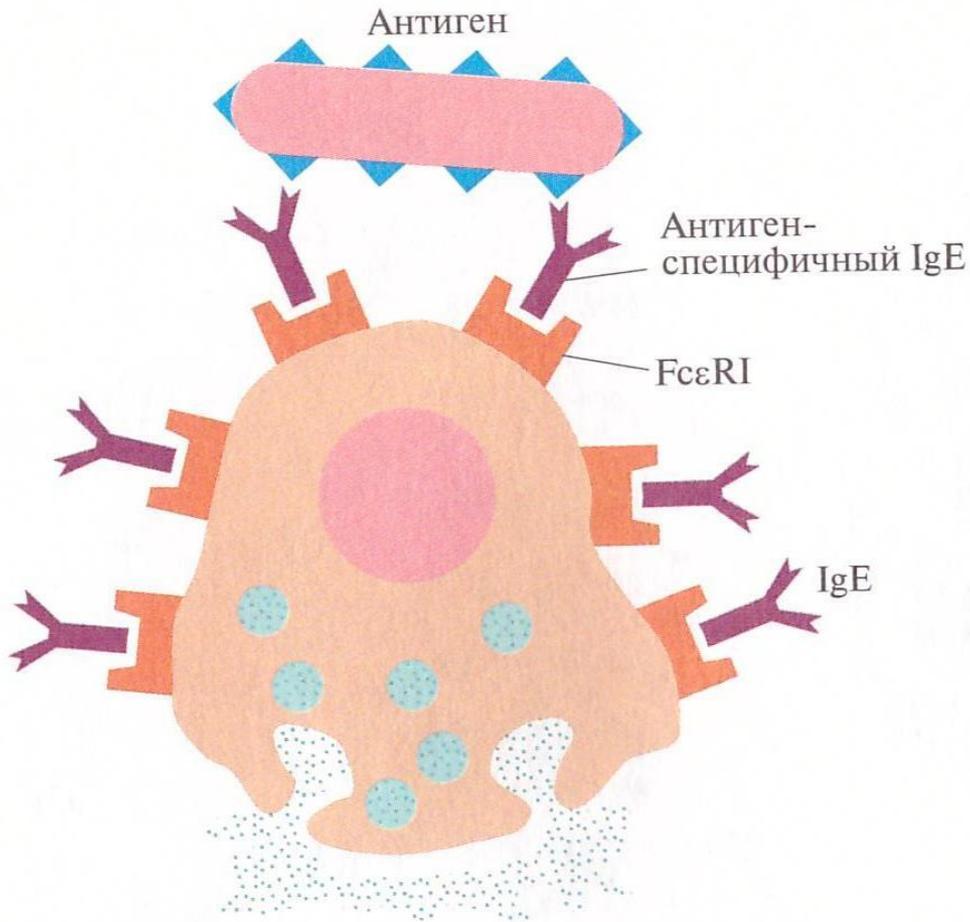


1. DC 2 (IL-4).
2. Treg :
  - подавляют Th2
  - угнетают синтез IgE
3. Снижена функция макрофагов.



**IL-4, IL-5, IL-13**

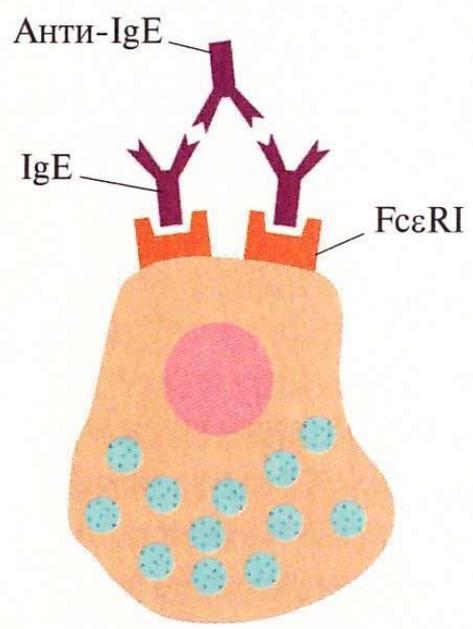
# ФАЗА АКТИВАЦИИ



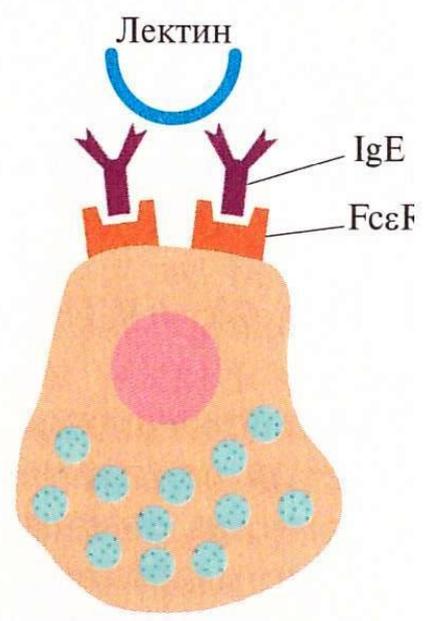
- Поливалентность антигена!

СВЯЗЫВАНИЯ:

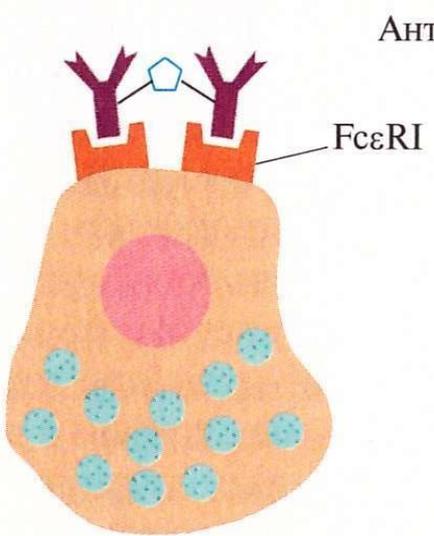
- С3а и С5а
- лекарственные средства (кодеин, морфин и йодированные радиоcontrastные вещества).
- физические факторы (тепло, холод, давление)
- лектины (клубника, арахис).



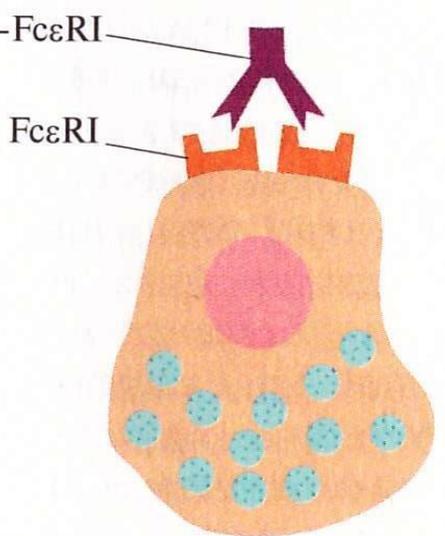
Перекрестное связывание антителами к IgE



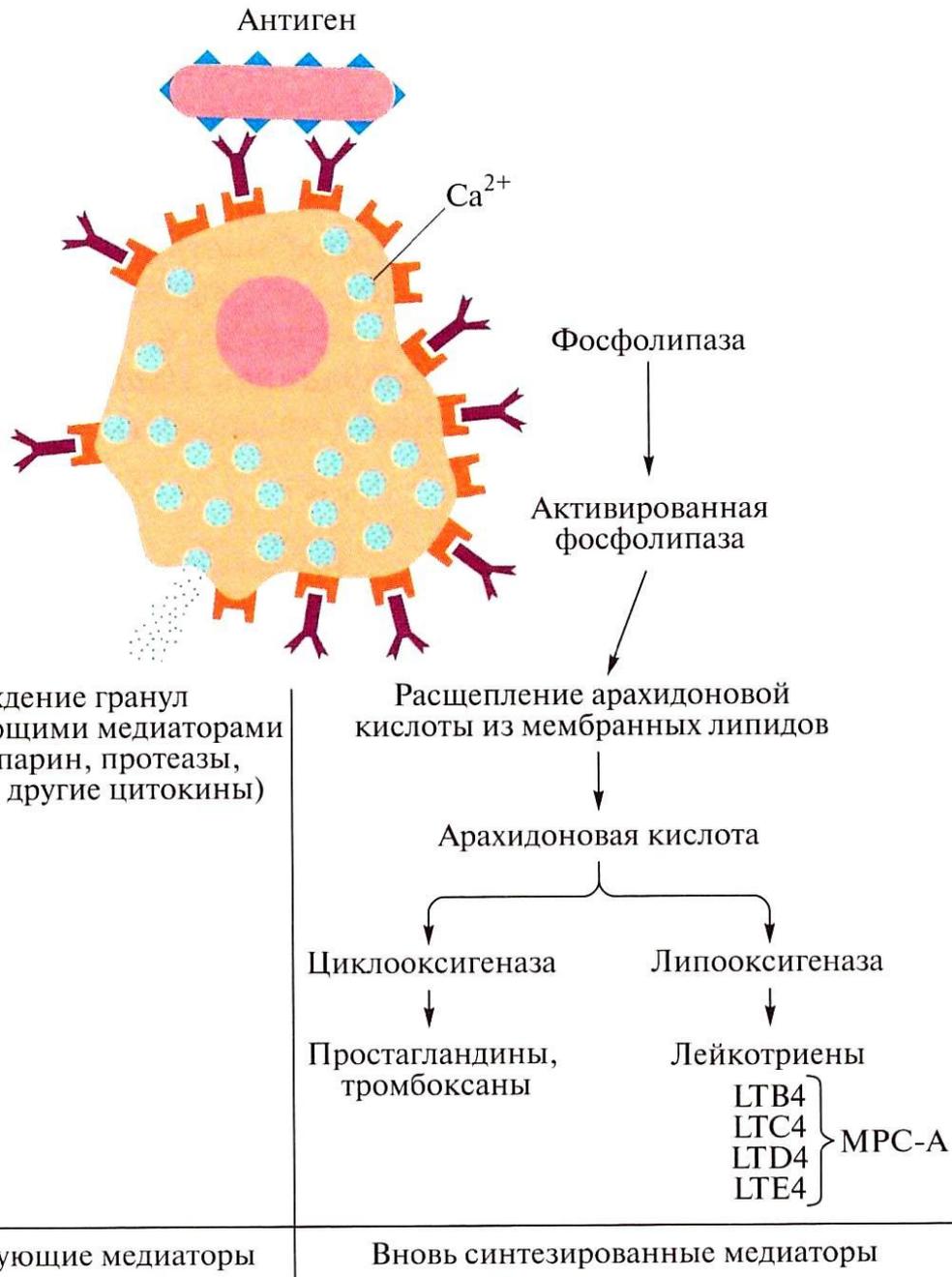
Перекрестное связывание лектином



Универсальный



II



**ФФЕКТОРНАЯ  
ФАЗА**  
- ранняя  
немедленная)  
фаза;  
**поздняя фаза**

<b>ЭФФЕКТ</b>	<b>Видимое проявление</b>	<b>Предсуществующие медиаторы</b>	<b>Вновь синтезируемые медиаторы</b>
Расширение сосудов	Покраснение	Гистамин гепарин	LTC <sub>4</sub> , PAF
Повышение проницаемости сосудов	Отек, геморрагии, волдыри	Гистамин	Лейкотриены PAF
Спазм гладкой мускулатуры	бронхоспазм	Гистамин гепарин	LTD <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , PAF, простагландин D <sub>2</sub> , тромбоксаны
Гиперпродукция слизи	Слезы, диарея	Гистамин Химаза, триптаза	Лейкотриены
Раздражение нервных окончаний	Зуд боль	Гистамин -	- Тромбоксан A <sub>2</sub>
Ремоделирование, Протеолиз	Изменение структуры органов	Химаза, триптаза	MBP, ECP, EDN, EPO
Цитокины и факторы хемотаксиса		IL-3,4,5,9, TNF $\alpha$ , GM-CSF, ХФЭ, IL- 8	LTB <sub>4</sub> , PAF, тромбоксаны
Агрегация тромбоцитов			Тромбоксан A <sub>2</sub> , PAF

# РЕАКЦИЯ ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ

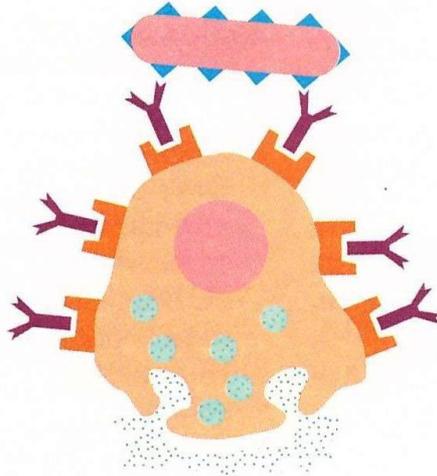
## Эозинофилы (FcεRII/CD23) -лейкотриены;

- PAF;
- MPB
- ECP;
- **EPO**;
- **EDN** .

## Нейтрофилы лейкотриены;

- PAF;
- В-, Т-лимфоциты,  
макрофаги.

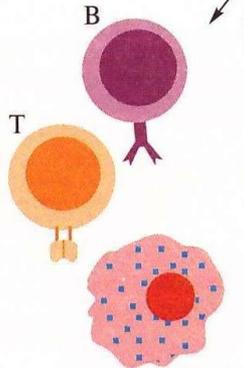
Тучная клетка  
с перекрестно  
связанным IgE  
на поверхности



Дегрануляция с высвобождением гистамина, серотонина, гепарина, тромбоксанов, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов, действующих на лимфоциты, макрофаги, эозинофилы и нейтрофилы

Цитокины  
(IL-1, IL-4,  
IL-6, TNFβ)

Инфильтрация Т-,  
В-лимфоцитами  
и макрофагами



Продукция Т<sub>H</sub>2-  
цитокинов и антител;  
усиление фагоцитоза

Тромбоксаны, цитокины  
(IL-3, IL-4, IL-5, IL-13),  
хемотаксический фактор  
эозинофилов

Хемотаксис  
эозинофилов, активация  
и дегрануляция

Лейкотриены,  
ФАТ, гистаминаза,  
арилсульфатаза,  
главный основной  
белок, нейротоксин  
и гельминтотоксин

Повреждение  
ткани

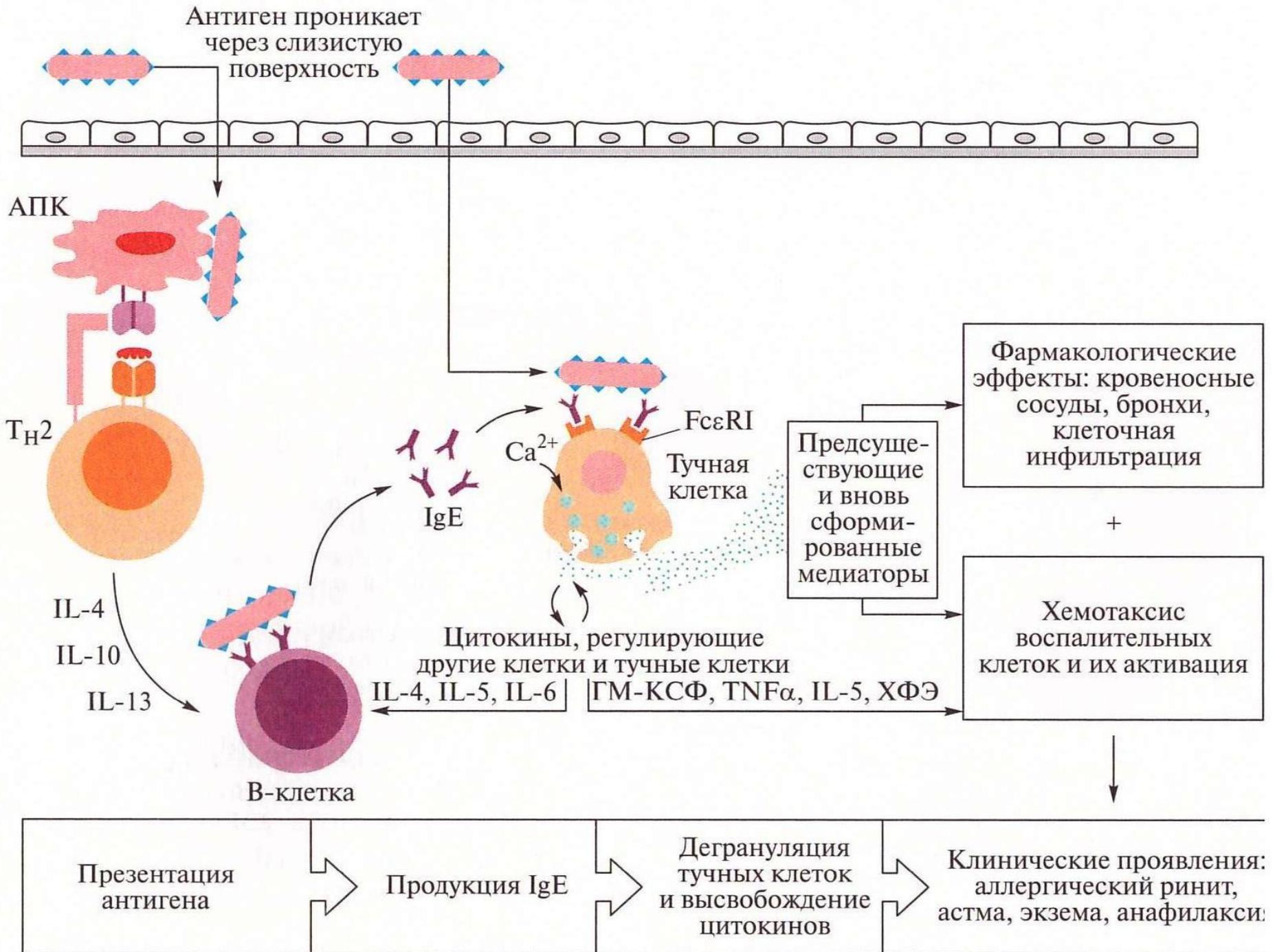
Хемотаксический  
фактор нейтрофилов  
(IL-8)

Хемотаксис  
нейтрофилов,  
активация  
фагоцитоза  
и дегрануляция

Лизосомальные  
ферменты,  
лейкотриены ФАТ

Повреждение  
ткани

Эозинофилы  
и нейтрофилы  
входят в тесный  
контакт  
с антителами,  
покрывающими  
антиген,  
посредством  
Fc-рецепторов  
на этих клетках



Антиген проникает  
через слизистую  
поверхность

АПК

$T_H2$

IL-4

IL-10

IL-13

В-клетка

IgE

$Ca^{2+}$

Fc $\epsilon$ RI

Тучная  
клетка

Предсуще-  
ствующи  
е и вновь  
сформи-  
рован  
ные  
медиаторы

Фармакологические  
эффекты: кровеносные  
сосуды, бронхи,  
клеточная  
инфильтрация

+

Хемотаксис  
воспалительных  
клеток и их активация

Цитокины, регулирующие  
другие клетки и тучные клетки  
IL-4, IL-5, IL-6 | ГМ-КСФ, TNF $\alpha$ , IL-5, ХФЭ

Презентация  
антигена

Продукция IgE

Дегрануляция  
тучных клеток  
и высвобождение  
цитокинов

Клинические проявления:  
аллергический ринит,  
астма, экзема, анафилаксии.

**Анафилактический шок**  
**Крапивница**

**Аллергический ринит и конъюнктивит**

**Атопический дерматит**

**Бронхиальная астма**

**Пищевая аллергия**

**Отек Квинке**

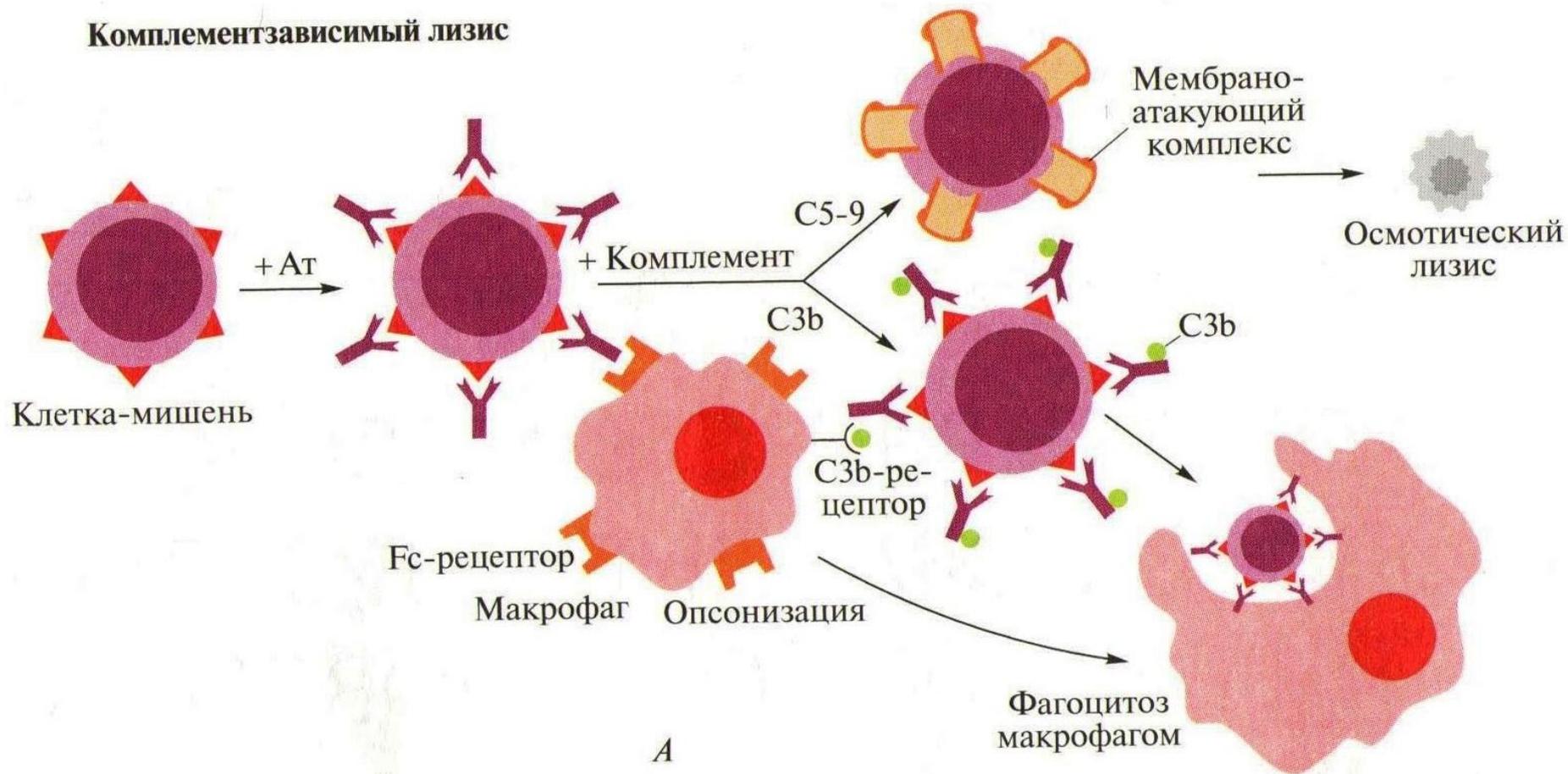
# ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ II ТИПА

Патологические процессы, в основе которых лежит **ТОЛЬКО** цитотоксическая активность, связанная с антителами.

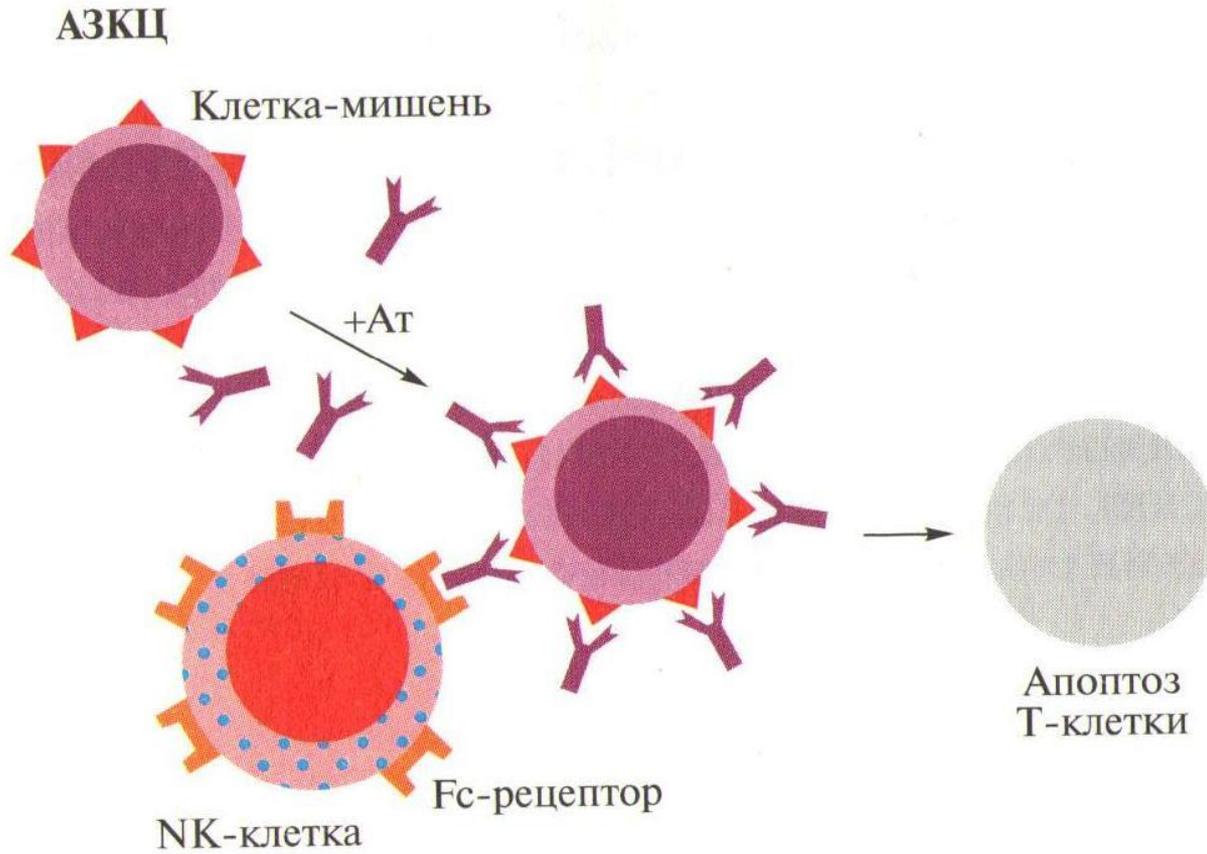
**Механизмы**, опосредованные антителами:

- реакции, опосредованные комплектом;
- антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность;
- опосредованные антителами нарушения функции клеток.

## Реакции, опосредованные комплементом



# Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ)

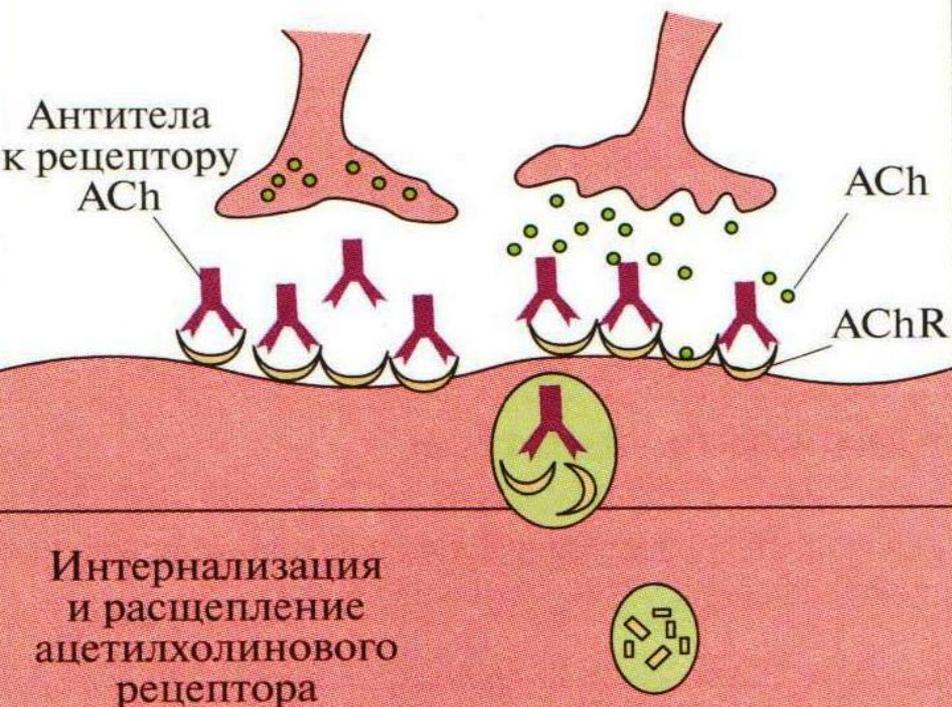


**IgG3**

*Б*

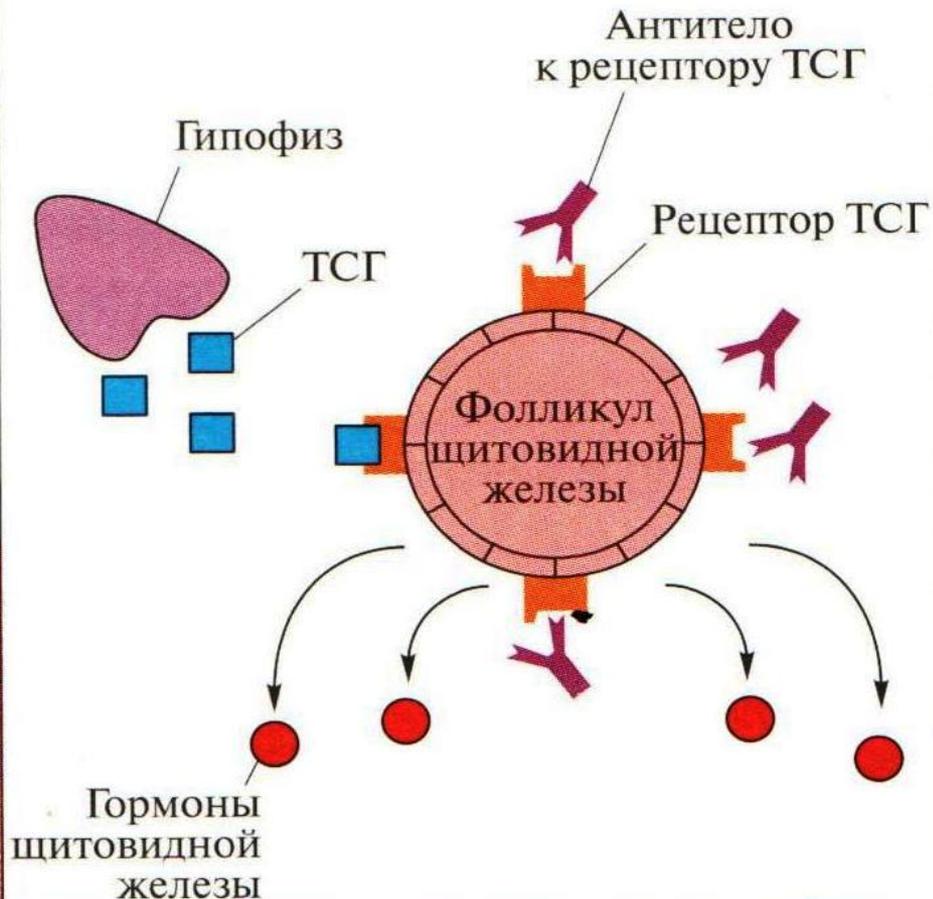
# Опосредованные антителами нарушения функции клеток

Пример антител-антагонистов (блокирующих), вызывающих болезнь



Злокачественная миастения

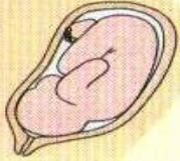
Пример антител-агонистов (активирующих), вызывающих болезнь



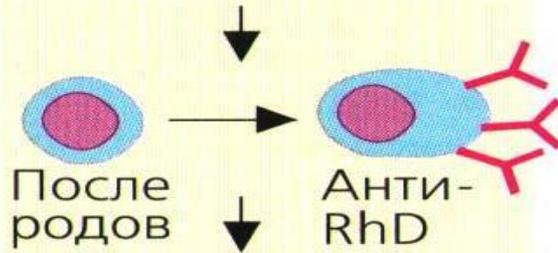
Болезнь Грейвса

Мать  
(RhD-)

Плод  
(RhD+)



1-я беременность



После родов

Анти-RhD

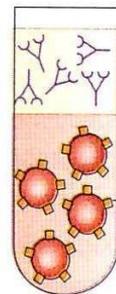


2-я беременность

## Аллоиммунные гемолитические заболевания

- гемотрансфузионные осложнения
- гемолитическая болезнь новорожденных

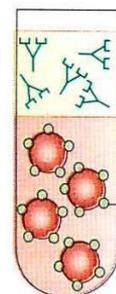
Группа крови А: ~ 42%



Антитела против В

Антиген А

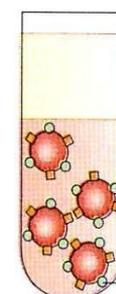
Группа крови В: ~ 14%



Антитела против А

Антиген В

Группа крови АВ: ~ 6%



Нет антител против А и В

Антиген А

Антиген В

Группа крови 0: ~ 38%

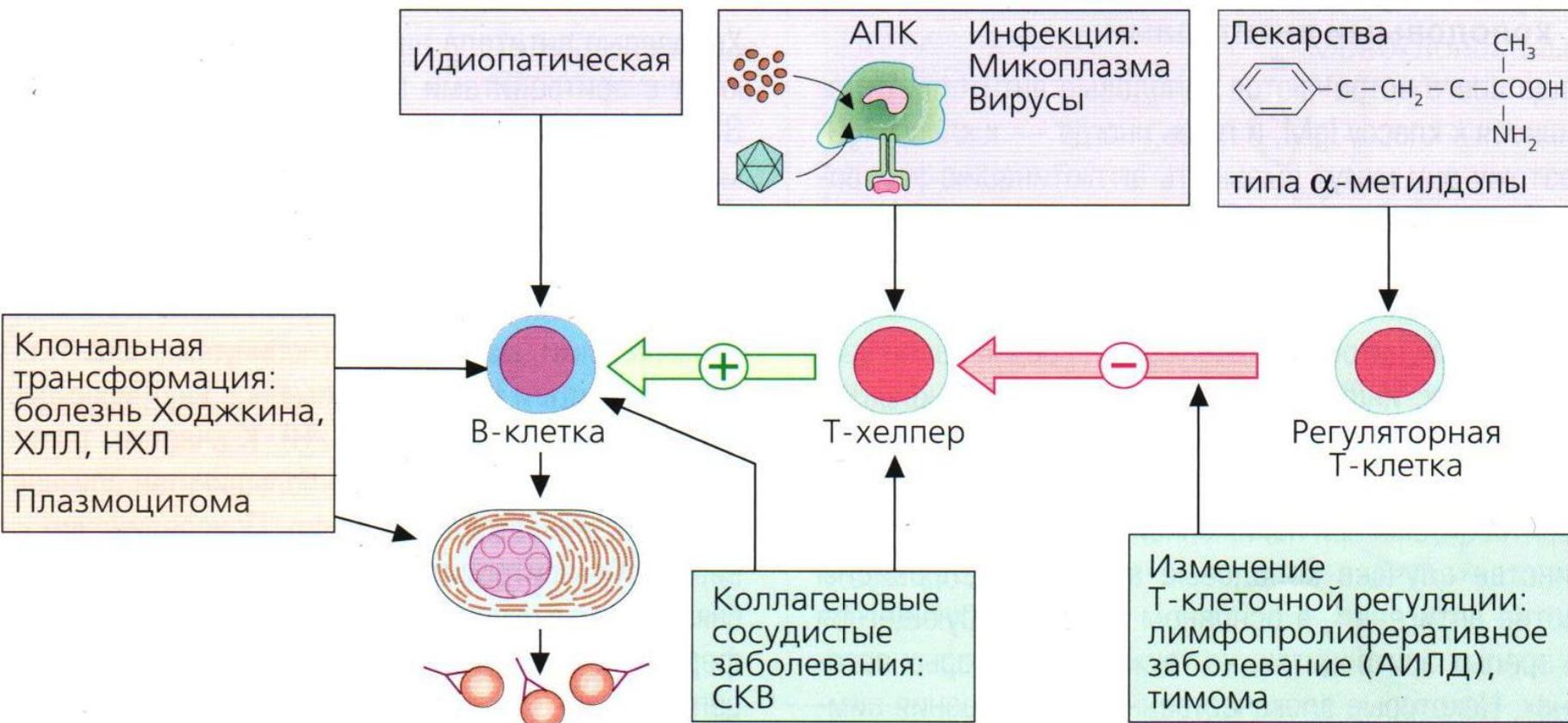


Антитела против А и В

Нет антигенов А и В

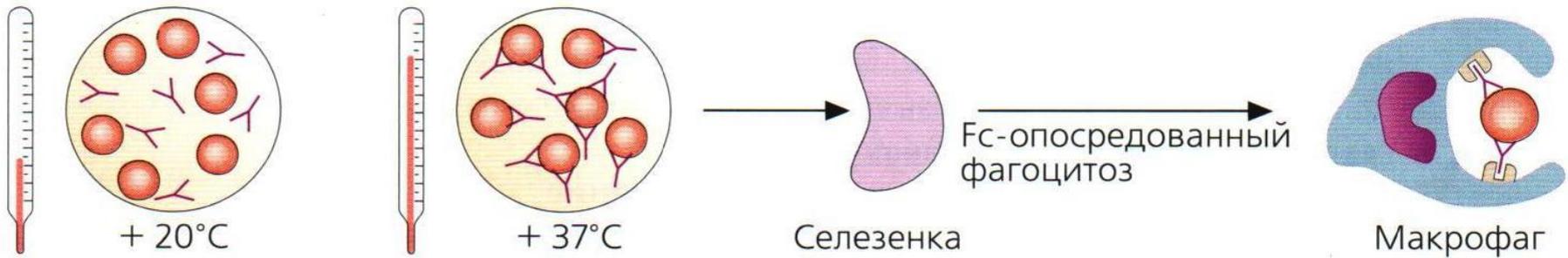
**А. Система групп крови АВ0**

# Аутоиммунная гемолитическая анемия



**А. Патогенез аутоиммунной гемолитической анемии**

# 70% - тепловые антитела



Тепловые антитела: IgG, редко IgM или IgA

## Б. Тепловые антитела

# Хроническая холодовая гемагглютининовая болезнь

Перекрестные антигены: микоплазма, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус.

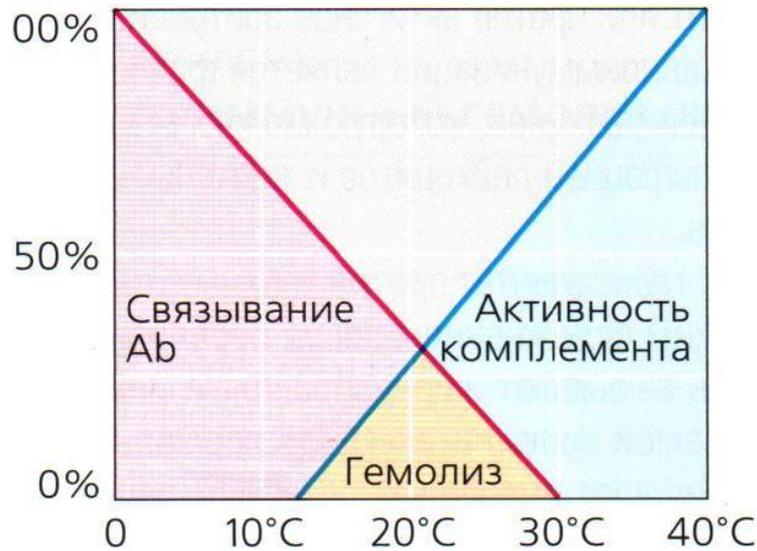
Антитела: IgM

Аутоантигены: I- или i- антигены

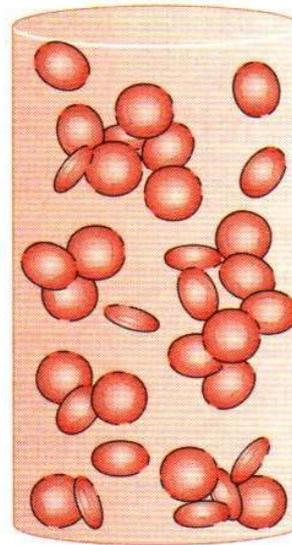
$t=10-30\text{ C}$

Механизм: лизис эритроцитов; фагоцитоз клетками Купфера

Пик заболевания : от 70 до 80 лет



2. Температурный диапазон антител



Завышенное СОК

Заниженное число эритроцитов

3. Изменения формулы крови

Анемия

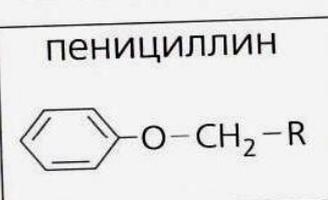
Акроцианоз

Мраморная кожа

Трофические повреждения

4. Клинические симптомы

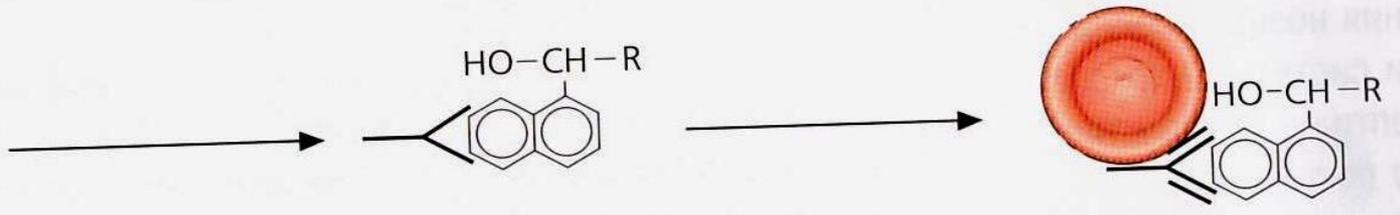
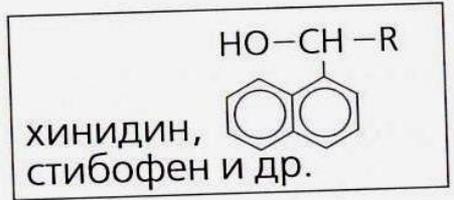
# Гиперчувствительность лекарственных средств



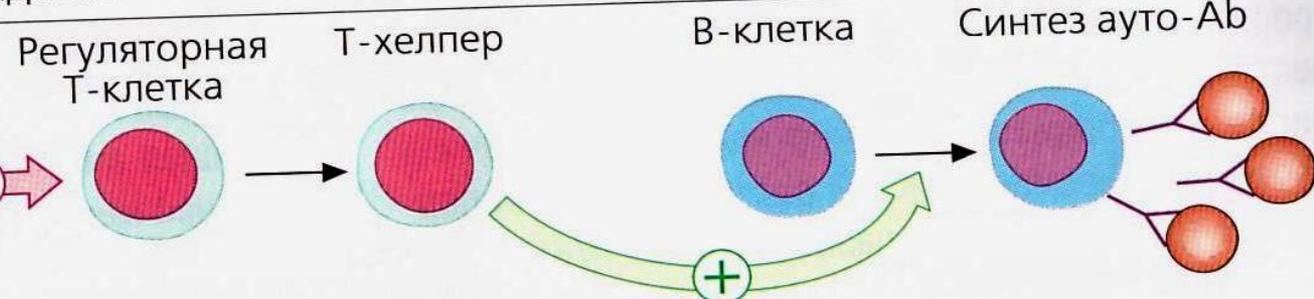
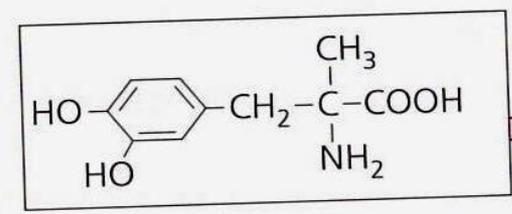
Связывание с мембраной эритроцита



## 1. Лекарство – гаптен



## 2. Эритроцит – «невинный свидетель»



## 3. $\alpha$ -Метилдопа

### А. Аутоиммунный гемолиз, вызванный приемом лекарств

# Гемолитические проявления лекарственной сенсibilизации

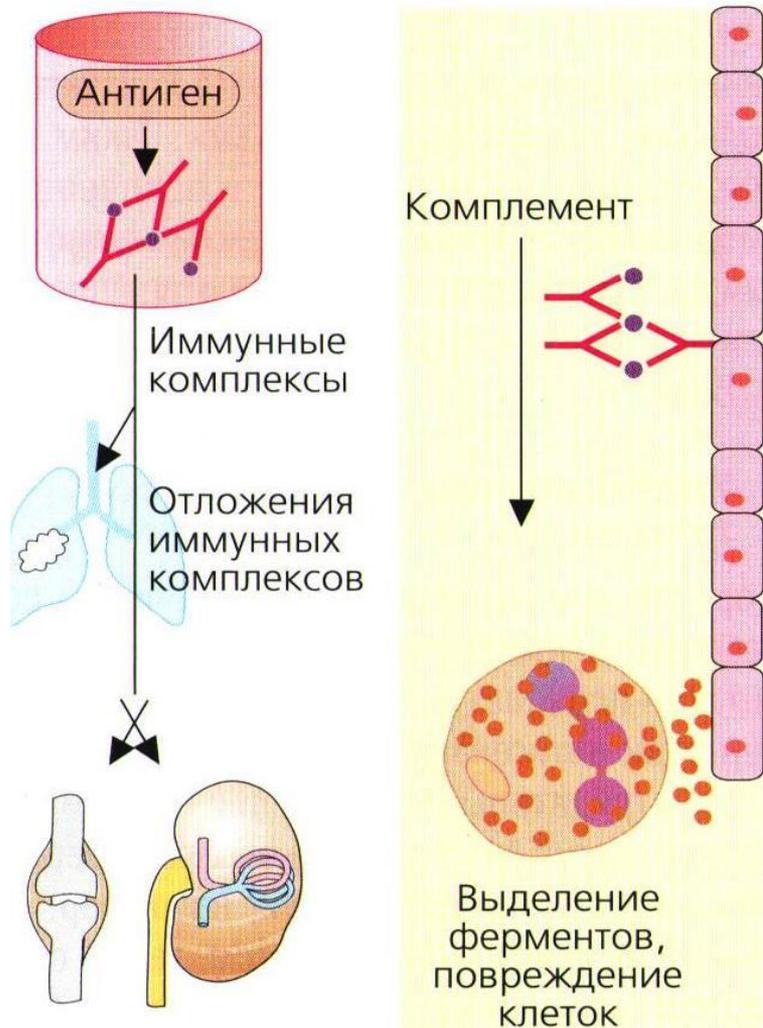
Лекарственные средства	Клетки	Появления
<p>Антибактериальные препараты (сульфатазол, новобиоцин, аминосалициловая кислота); Хинные алкалоиды (хинидин, хинин); Транквилизаторы, снотворные, противосудорожные средства (апроналид, карбамазепин)</p> <p>Препараты мышьяка, используемые при лечении сифилиса (Дигитоксин, Метилдофа, Стибофен)</p>	тромбоциты	Тромбоцитопения
Хлорамфеникол (антибиотик)	лейкоциты	Агранулоцитоз
Фенацетин (анальгетик), хлорпромазин – «аминозин» (транквилизатор)	эритроциты	Гемолитическая анемия

# РЕАКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИММУННЫМИ КОМПЛЕКСАМИ:

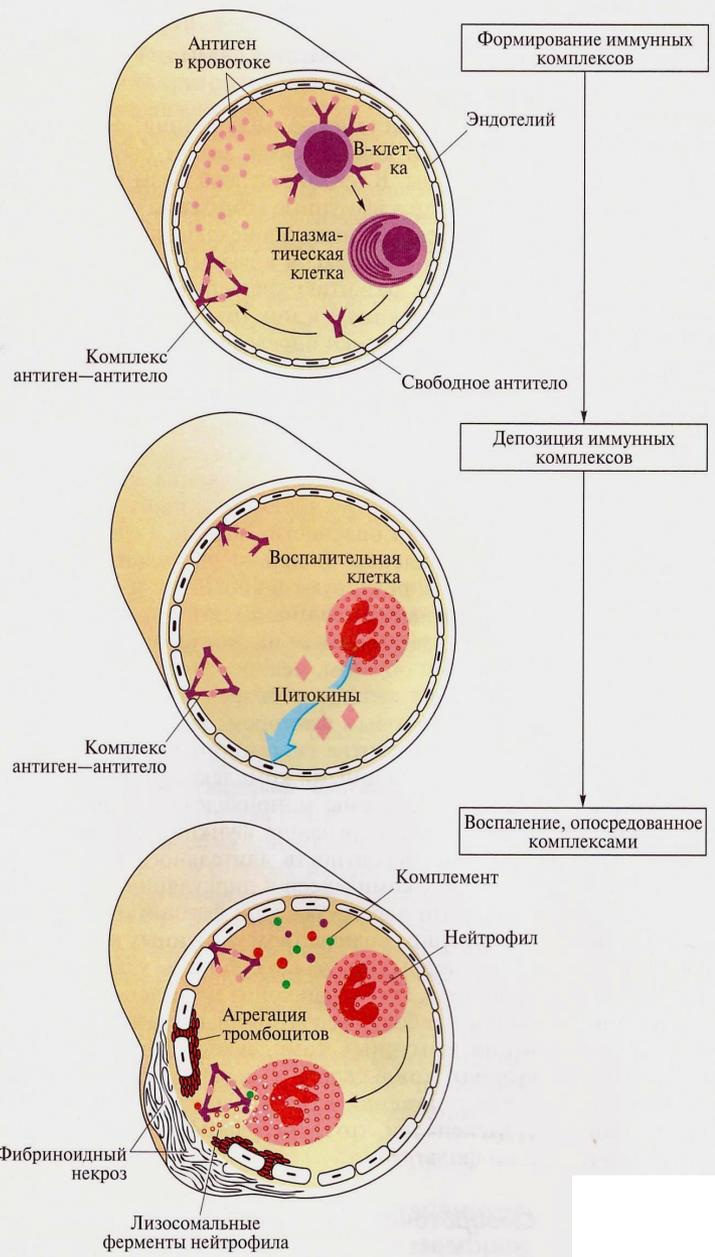
## ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ III ТИПА

- Большое поступление антигена
- Нарушение системы комплемента
- Нарушение мононуклеарной системы

→ **нерастворимые иммунные комплексы**



- 1) чужеродные антигены (бактерии, вирусы, чужеродные белковые антила)
- 2) эндогенные антигены (ДНК).



## Стадии индукции

### гиперчувствительности III типа:

- формирование нерастворимых иммунных комплексов
- отложение их в тканях (почки, кожа, суставы, сосудистые сплетения и цилиарная артерия глаз)
- воспаление, опосредованное комплексами.

Активация системы комплемента → C3a и C5



Дегрануляция тучных клеток



Активация нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и моноцитов  
(секреция провоспалительных цитокинов; катионные белки, ферменты; МАК)



Повреждение собственных клеток



PAF (агрегация тромбоцитов)



Тромбоциты (тромбоцитарный фактор роста - PDGF) → стимулируют пролиферацию фибробластов

# Локализованная болезнь иммунных комплексов (феномен Артюса)

- «фермерское легкое», «легкие меховщиков», аллергоз голубевода, работников сыродельной промышленности, дубильщиков кленовой коры, багассоз (сахарный тростник)...

# Системное заболевание, вызванное иммунными комплексами

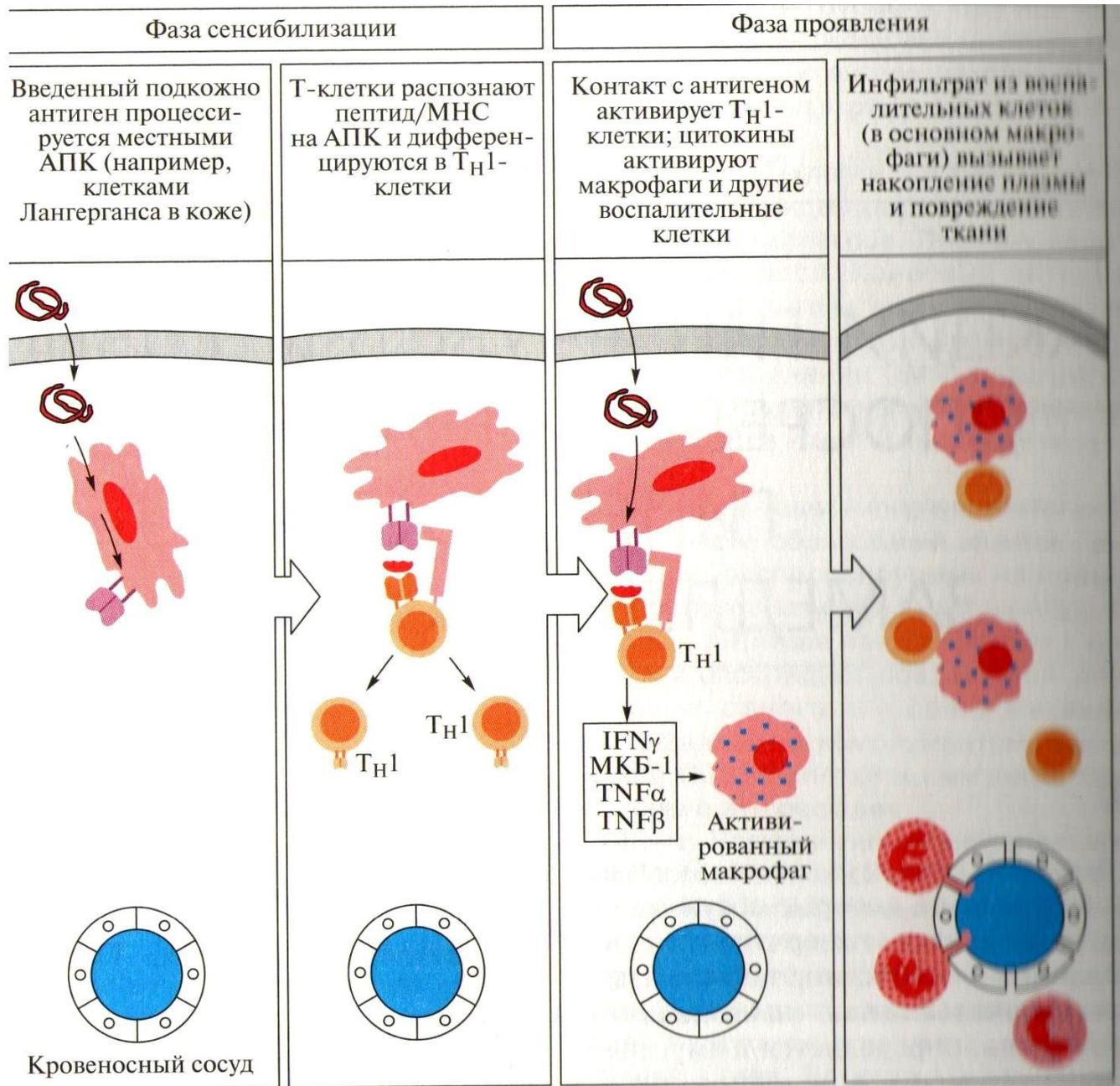
## Сывороточная болезнь

- Общие симптомы: лихорадка, сыпь, артралгия, генерализованная лимфаденопатия.
- Локальные проявления, зависящие от места отложения комплексов: васкулит, артрит или гломерулонефрит.

## Болезнь иммунных комплексов, связанная с инфекциями

- Ревматическая лихорадка (стрептококки группы А).
- синдром Гудпасчера (респираторные вирусные инфекции).

# Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)



**Фаза сенсibilизации**

(1-2 недели)

Длительность -

20-30 дней

**Фаза**

**проявления**

(24-72 ч)

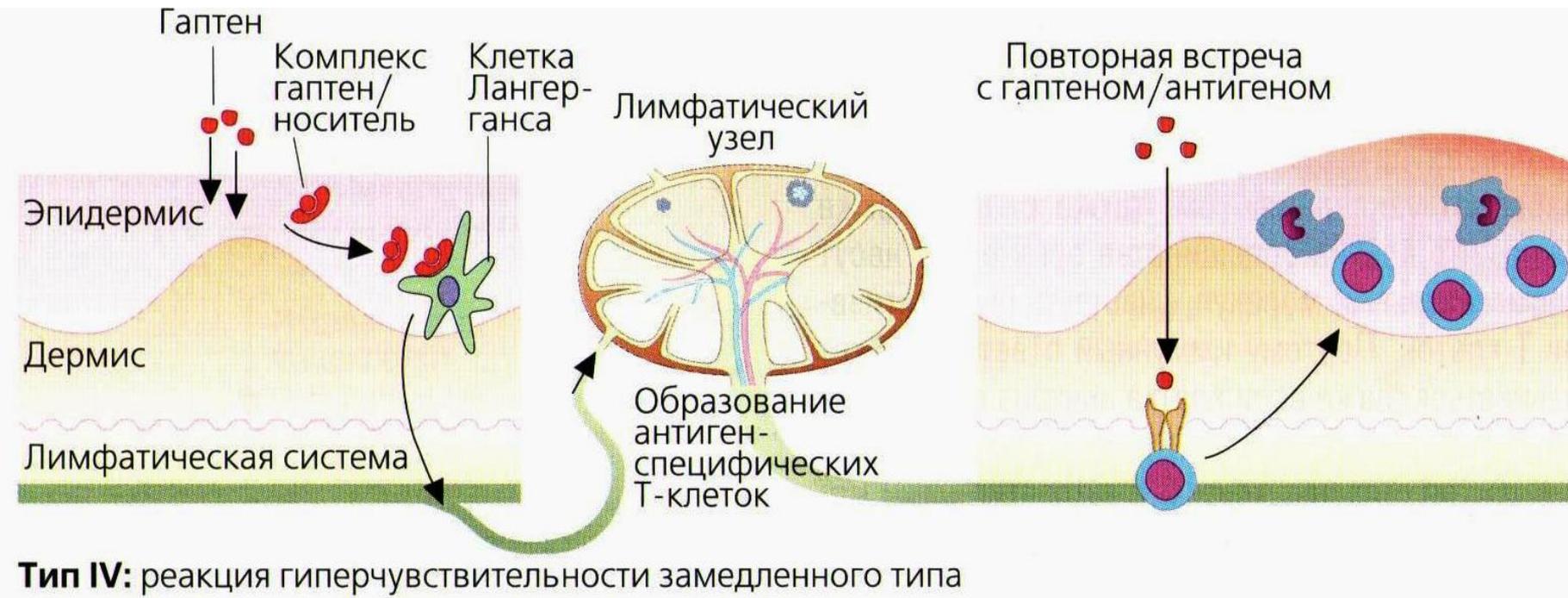
Th1: INF $\gamma$

Хемоаттрактанты:

IL12, TNF $\alpha$

TNF $\beta$

# Контактная ГЗТ (контактный дерматит):



ЛС, красители; динитрохлорбензол, динирофенол, неомидин, никель, хром, ядовитый плющ (катехолы), красители.

- Гранулематозная гиперчувствительность: яйца шистосом, микобактерии, инкапсулированные в липидах.
- Реакция гиперчувствительности туберкулинового типа.
- Отторжение аллотрансплантата – получение трансплантата от аллогенного донора (генетически отличающийся индивидуумом того же вида).
- Аутоиммунные заболевания (псориаз).

# ОСНОВНЫЕ ТИПЫ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Показатель	Тип I	Тип II	III	IV
<b>Название реакции</b>	Анафилактическая (ГНТ)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	ГЗТ
<b>Антиген</b>	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентуется АПК
<b>Распознающая структура</b>	IgE-антитела	Антитела субтипов IgG1, IgG3	Обычно IgG-антитела	TCR
<b>Эффекторный механизм</b>	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплементзависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточноопосредованная реакция
<b>Срок развития реакции</b>	Ранняя фаза - 5-30 мин, поздняя фаза – от 2ч до 2 сут	2-5 ч	3-8 ч	24-72 ч
<b>Примеры</b>	Бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница и др.	гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, и др.	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, гранулемы при шистосоматозе