

# Итоги 1-й лекции

1. **Роль** иммунитета в норме и патологии:  
**регуляция «своего» и защита от «не своего»**
1. **HLA** система и ее функции
2. **Врожденный** неспецифический иммунитет
3. **Специфический** иммунитет
4. **Формы** специфического иммунологического реагирования
5. **Структура** лимфоидной ткани
6. **Селекционно- клональная** теория иммунитета
7. Центральная клональная рестрикция в **тимусе**
8. **Генетическая** природа разнообразия репертуара клонов
9. Субпопуляции хелперов: **Th 1, Th 2, Th 3, T reg , T cyt .**
10. Этапы первичного иммунного ответа: ***процессинг, презентация, селекция, накопление специфических для данного АГ клонов***

## Иммунитет обеспечивает:

- 1. Защиту от «чужого» (инфекционных агентов, клеток, белков)
- 2. Защиту от аутоагрессии (аутоотолерантность)
- 3. Защиту от опухолей
- 4. Обеспечение репродукции

### Формы иммунопатологии:

**АЛЛЕРГИЯ**

**АУТОИММУННЫЕ** заболевания

**ИММУНОДЕФИЦИТ**

# Классификация кластеров дифференцировки (CD)

номер CD	локализация	функция
• CD 2	Т -кл. НК-кл.	Молекула адгезии, лиганд функционального АГ лимфоцитов и CD 58
• CD 3	Т - кл.	Рецептор к эритроцитам барана в комплексе с TCR участвуют в распознавании АГ
• CD 4	Т - хелперы	Корецептор МНС –II кл.,рецептор для ВИЧ
• CD 5	Т - зрелые	Лиганд CD 72 на В -лимфоцитах
• CD 8	Т -цитотоксические	Корецептор МНС - 1 класса
• CD 11 а	большинство лимфоидных и миелоидн. кл. 11b	Молекула адгезии, интегрин, взаимодействует с ICAM- 1 CD 54
• CD 19		В- клетки
• CD 25	активир. Т, В и МФ	IL-2R $\alpha$ цепь , маркер активации лимф.
• CD 28	активированные CD4+	Рецептор CD80 B7
• CD 34	предшественники гемопоэтич.кл., эндотел.кл.	Лиганд для L-селектина
• CD 40		В-клетки
• CD 41	тромбоциты	Рецептор фибриногена и фибронектина
• CD 42	тромбоциты, мегакар.	Рецептор фактора Виллебранда
• CD 54	многие активирован кл.	Молекула адгезии ICAM-1 ,рецептор .риновирусов
• CD 80	дендритн. кл. МФ , активированные В - кл.	Костимулятор Т - клеточной активации,
•		Лиганд CD - 28 на Т - лимфоцитах

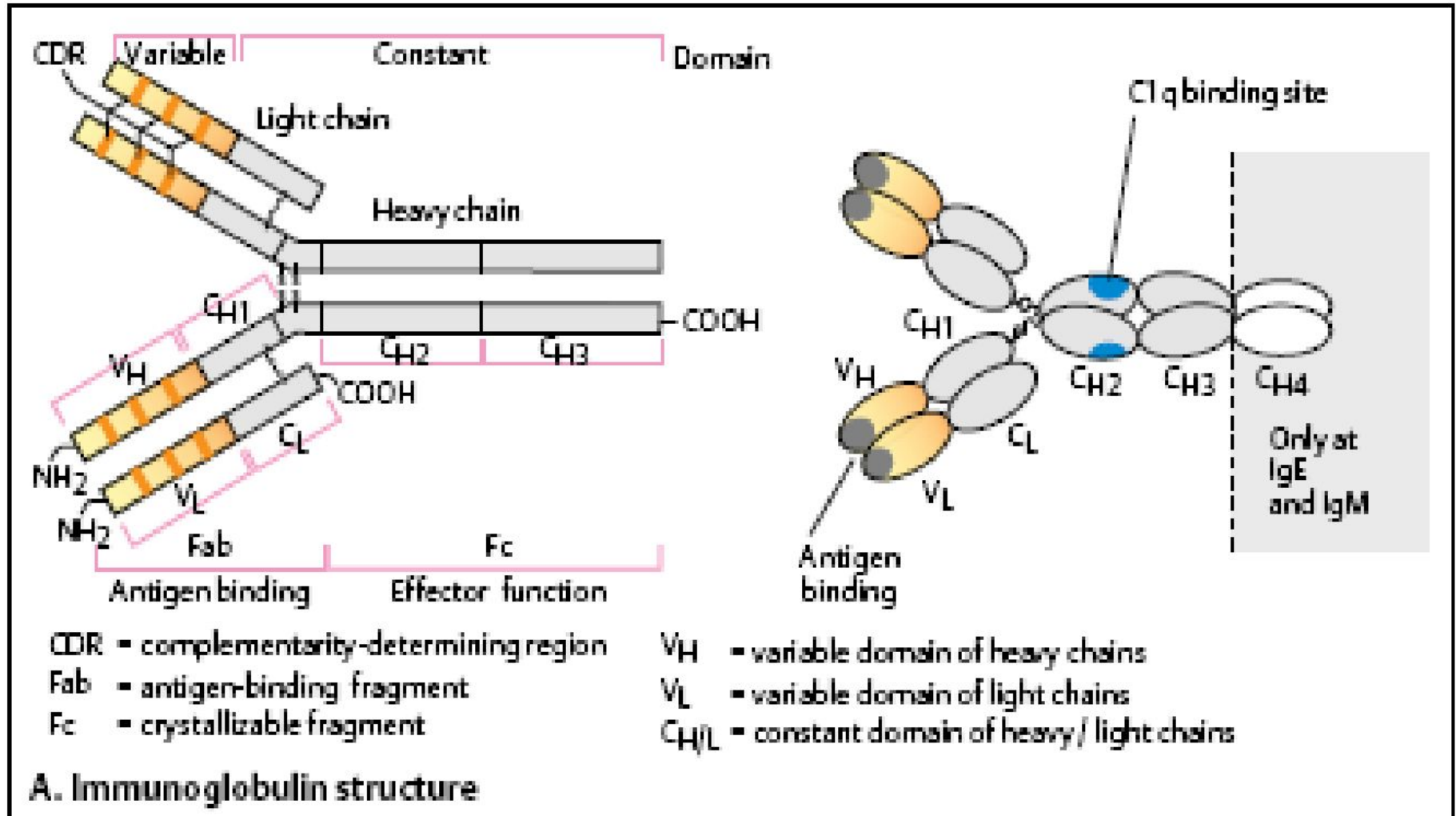
# ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА

## • ФУНКЦИИ

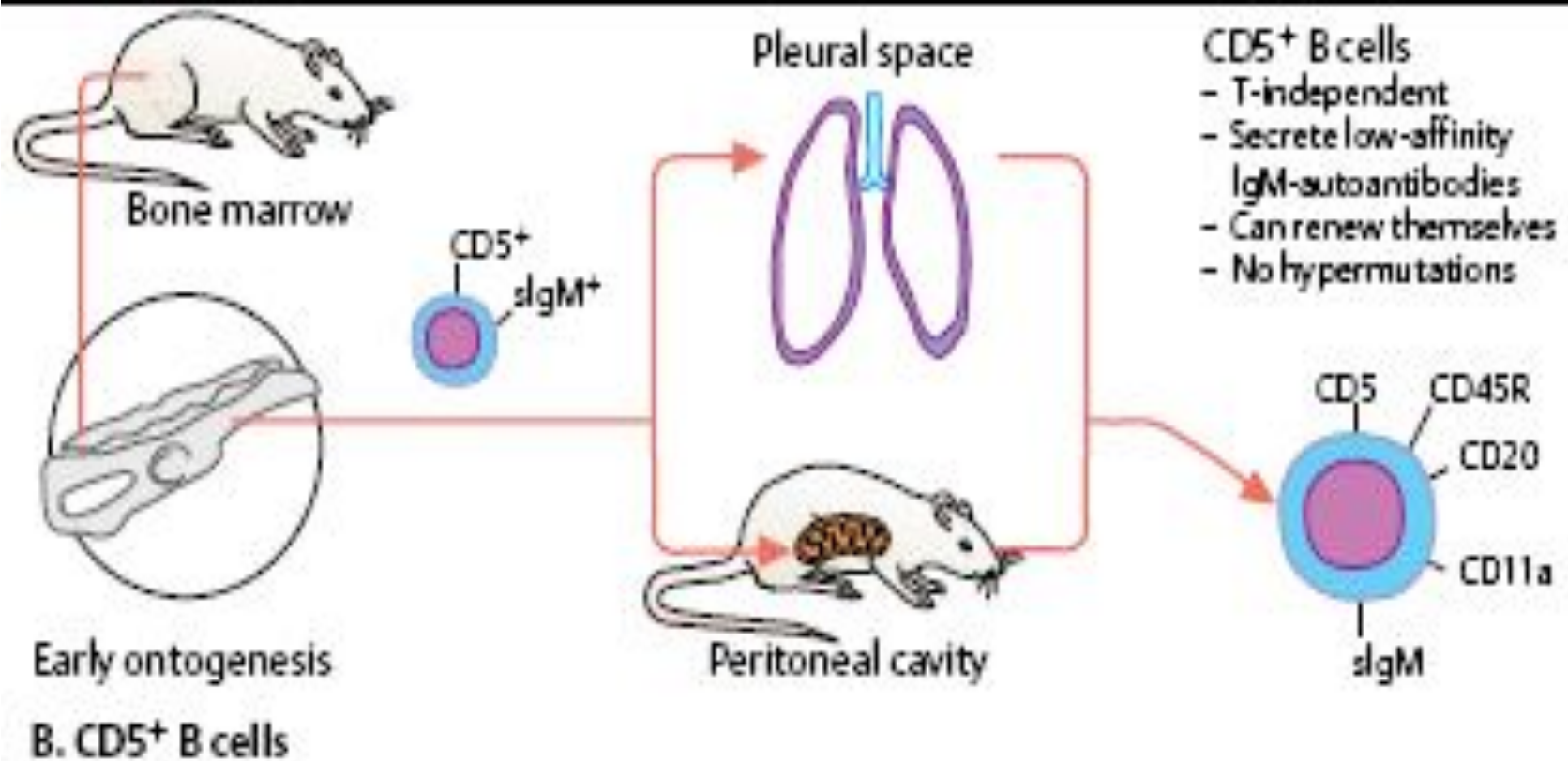
## ЦИТОКИНЫ - эффекторы

1. Гемопоэтическая : стимулируют: Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ 
  - ,
  - ингибирует : МВБ-1 $\alpha$  (макрофагальный белок воспаления)
2. Иммуностимулирующая:
  - а) ПРОЛИФЕРАЦИЯ стволовых клеток, предшественников Т- и В-лимфоцитов,
  - 
  - б) ИНДУКЦИЯ иммунного ответа : ИЛ-1, 3, 6
  - в) ДИФФЕРЕНЦИРОВКА в ЦТЛ и в Th1 : ИЛ-12, ИЛ-15
  - г) АКТИВАЦИЯ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ : ИЛ-1, ИЛ-6
3. Иммуносупрессивная :
  - а) БЛОКАДА синтеза ростовых факторов (ИЛ-2), продукции "ПРОВосПалительных" цитокинов,
  - 
  - б) СВЯЗЫВАНИЕ рецепторов ростовых факторов ,
  - в) УСИЛЕНИЕ продукции РАСТВОРИМЫХ рецепторов для факторов роста (эффект блокады) : ИЛ-10, РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1), ТФР
  -
4. Провоспалительная: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  ИЛ-16, 18
  - хемоаттрактирующие факторы макрофагов [МХАФ],
  - лимфоцитов [ЛХФ], МВБ-1 $\alpha$ ,  $\beta$
5. Противовоспалительная : ИЛ-6, ИЛ-10, РАИЛ, ТФР $\beta$  (через ингибицию провоспалительных цитокинов и усиление продукции растворимых рецепторов этих цитокинов)

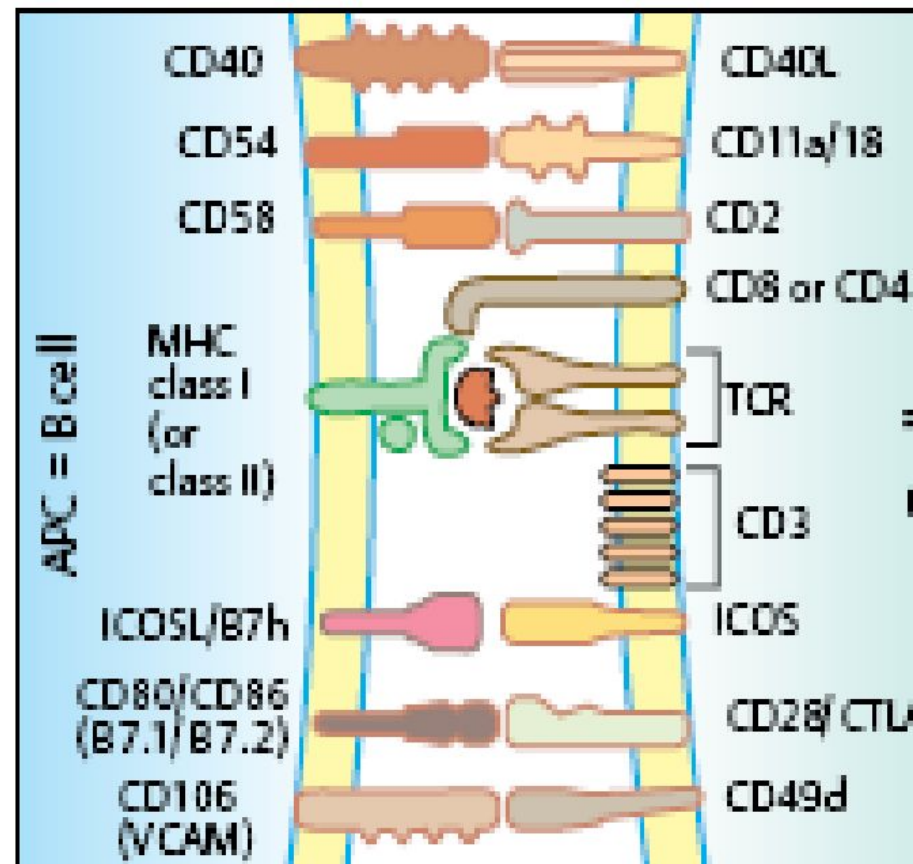
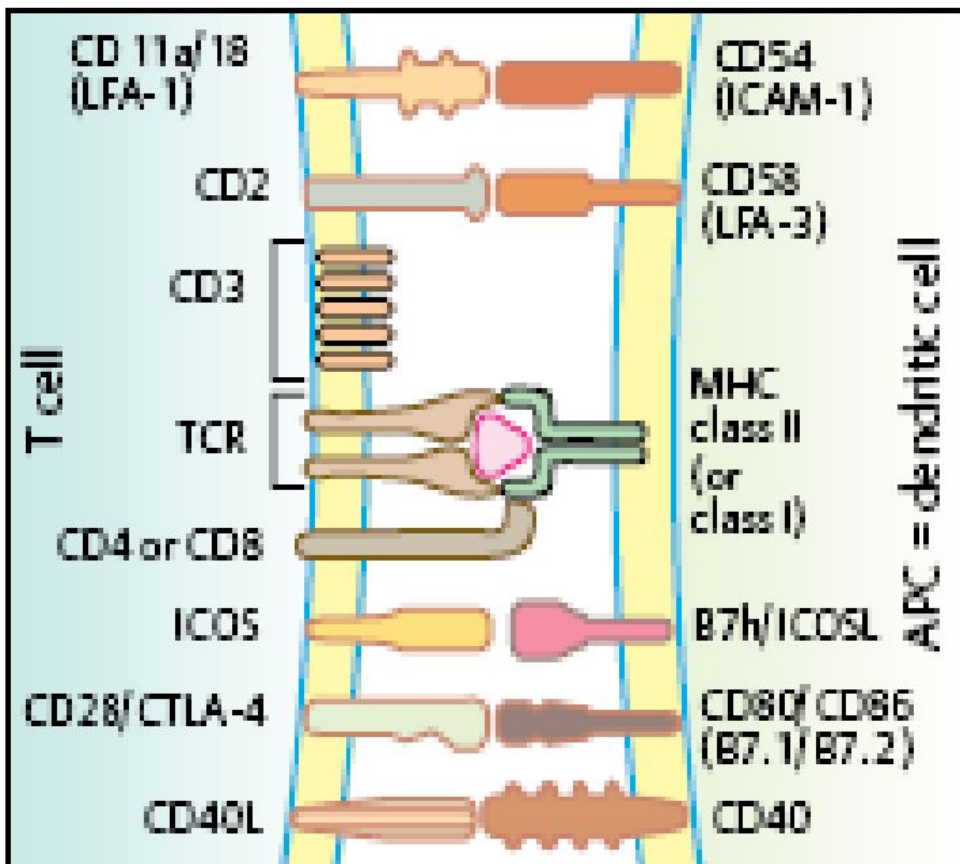
# Структура иммуноглобулина



# CD5+ B клетки



# Молекулы, участвующие во взаимодействии Т клеток с АПК

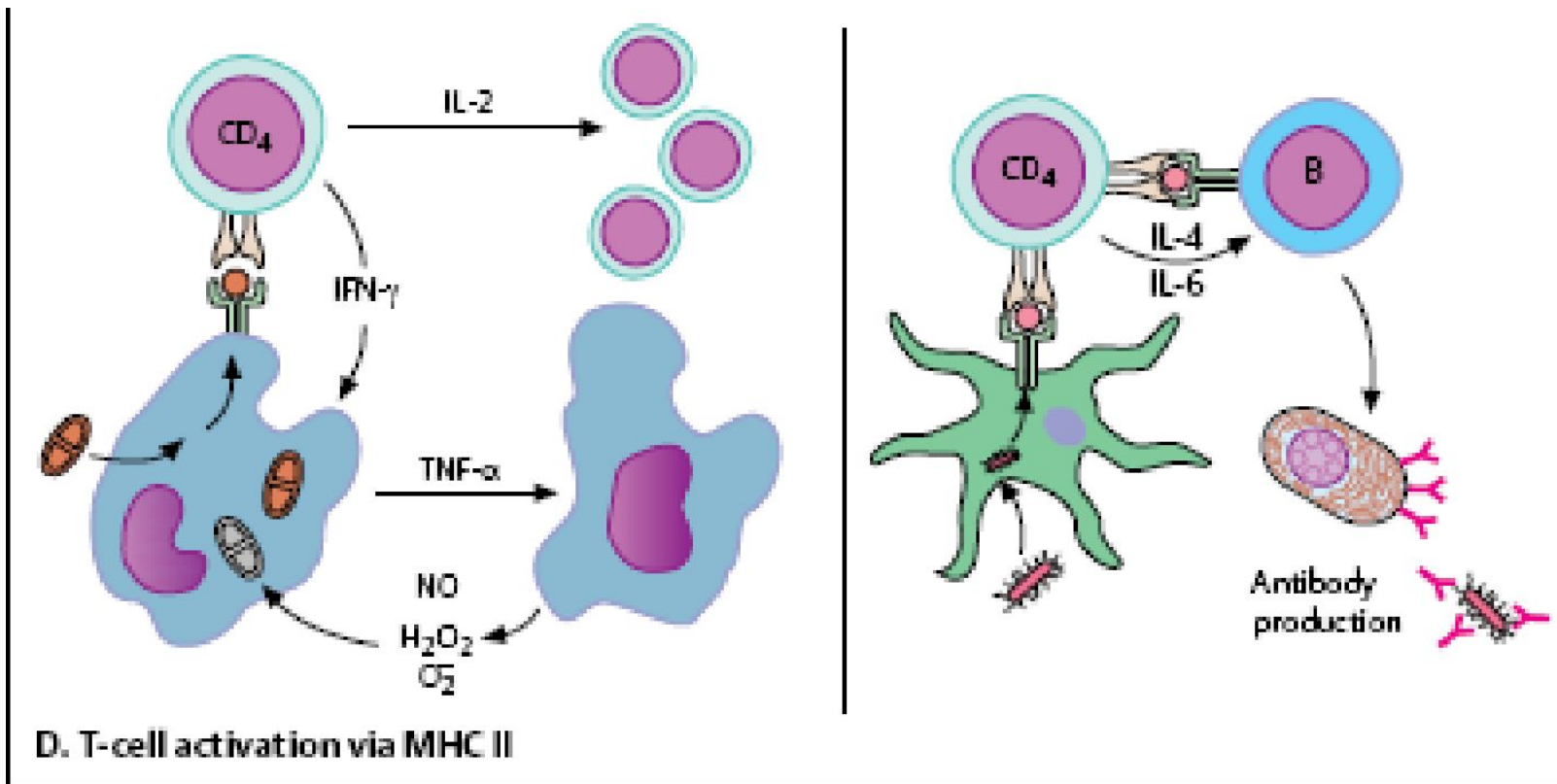


A. Molecules involved in T cell – APC interaction

Тл ----- АПК- дендритная клетка

Тл----- АПК---Вл

# Активация Т-хелперов с участием МНС II класса





# Аллергия

Гиперергическое воспаление в  
сенсibilизированном организме (местно)

# Аллергия

- Комиссия Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСІ, 2002) предложила следующее определение:
- **«Гиперчувствительность** вызывает объективно воспроизводимые симптомы или признаки, развивающиеся после контакта с определенным стимулом в дозах, к которым толерантны нормальные субъекты». Согласно ЕААСІ (2002)

-

# ***Атопия***

- «***Атопия*** является персональной или семейной тенденцией продуцировать IgE-антитела в ответ на **низкие** дозы аллергенов, обычно белков, и развивать типичные симптомы, такие как бронхиальная астма, риноконъюнктивит или экзема/дерматит».
- Согласно Комиссии Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов ЕААСІ (2002)

## *Атопическая болезнь*

- Термин *атопическая болезнь* или «*атопический марш*» -
- аллергические **заболевания**, развивающееся у детей с генетической предрасположенностью к гиперпродукции специфических IgE к экзогенным неинфекционным аллергенам и **последовательным вовлечением в патологический процесс нескольких систем организма.**

# The Allergy Iceberg



Symptoms

Hyperreactivity

Inflammation

# Сенсибилизация-

результат первого контакта организма с аллергеном

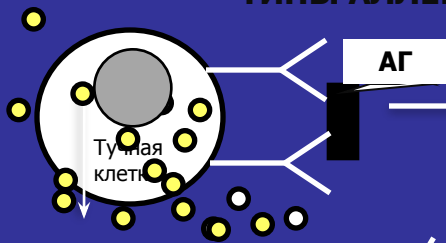
- Сенсибилизация предполагает
  - Поступление АГ (как правило через барьер)
  - Процессирование АГ
  - Селекцию клона «наивных» хелперов
  - Активацию специфических клонов В лимфоцитов
  - Активацию макрофагов и натуральных киллеров
  - Продукцию специфических АТ или Т лимфоцитов-эффекторов ГЗТ
- Тип аллергии зависит от:
  - наследственного предрасположения,
  - вида АГ, пути поступления, дозы, класса АТ

# Классификация Джелла и Кумбса

- Выделено 4 типа аллергических реакций:
- I ГНТ (анафилактическая, атопическая, реактивная)
- II антителоопосредованная цитотоксичность (при участии компонента или неспецифических клеток-киллеров-АЗКЦ)
- III иммунокомплексно-опосредованная цитотоксичность)
- IV ГЗТ

# ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

**I ГНТ**  
(реагиновый,  
атопический,  
анафилактический)



Острое серозное  
воспаление  
(бронхиальная астма  
сенная лихорадка)

**II антитело-  
опосредованный**  
(цитотоксический)

А



**Активация  
комплемента**  
а

**Специфический  
цитоллиз**  
(органо-специфические  
АИЗ, АИГА  
эндокринопатии,  
уничтожение  
пораженных вирусом и  
опухолевых  
клеток)

Б



**Макрофаг-  
киллер**

**Лимфоцит-  
киллер**

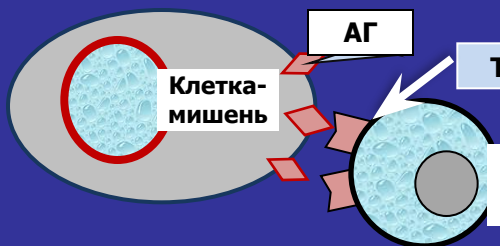
**АЗКЦ**

**III  
иммунокомплексно-  
опосредованный**  
(ЦИК)  
(тип Артюса)



**Неспецифический  
цитоллиз**  
комплемента  
васкулиты, тромбозы,  
некрозы,  
системные АИЗ

**IV ГЗТ**  
(клеточно-  
опосредованный)



**Тл (Th1, Тс1)-ЦТЛ  
специфический**

**Пролиферативное  
воспаление**  
(цитоллиз специфич. Тл)



# Иммунологическая стадия аллергии

## • I тип

- АГ + АТ ( IgE, IgG4) на тучной клетке  
→ дегрануляция

## • II тип

- АТ (циркулирующее + АГ (компонент мембраны клетки

## • III тип

- АТ + АГ (циркулирующие) → ЦИК → фиксация на клетке

## • IV тип

АГ (в комплексе с HLA-II на клетке) + специфический Т-лимфоцит – эффектор

**• вовлечение КЛЕТКИ – особенность аллергической формы иммунного ответа].**

# Первичные медиаторы различных типов аллергии

## • I тип

- **Гистамин** – гепарин, МРС-А (лейкотриены), ФХЭ-А, ФХН-А, ФАТ, **калликреин**, ферменты (триптаза, гидролазы, СОД).
- **Цитокины:** ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ФНО $\alpha$

## II и III ТИПЫ

СИСТЕМА  
КОМПЛЕМЕНТА

## • IV тип

- **цитокины:**
- хемотаксические, тормозящие миграцию, бласттрансформирующие, ИФ $\gamma$ , ФНО $\beta$

# Особенности воспаления при различных типах аллергии

## Аллергия I типа

Серозное  
воспаление,  
отек

## Аллергия II и III типов

**Инфильтрация  
ПМЯ,  
ТРОМБОЗ,  
некроз,  
ВАСКУЛИТ**

## Аллергия IV типа

**Инфильтрация  
мононуклеарами.  
Продуктивное  
воспаление,  
гранулемы**

## Вторичные медиаторы аллергии

- Вторичные медиаторы аллергии всех типов – общие. Это медиаторы **воспаления, гемостаза, кроветворения**: биологически активные вещества лейкоцитов крови, тромбоцитов, эндотелиоцитов; **каскадно активируемые протеолитические системы** плазмы, метаболиты **арахидоновой кислоты**, активные формы **кислорода, NO**, провоспалительные **цитокины**, хемоаттрактанты, факторы роста. *В процессе активации каскадных систем плазмы образуются новые биологически активные вещества.*

## Частота аллергии I типа у детей

Форма патологии	Частота Заболевания %	Частота IgE сенсibilизации %
<i>Дети раннего</i> возраста		
Пищевая аллергия	7-8	40- 60
<i>Дети школьного</i> возраста		
Пищевая аллергия	1-2	60-70
Атопический дерматит	15-20	33-40
Рецидивирующий обструктивный бронхит	21-34	30-60
Аллергический ринит и конъюнктивит	10-15	60-80%
Бронхиальная астма	7-10	70-90

# Пищевая аллергия

- В норме антигены, поступающие через кишечник, обрабатываются АПК кишечника и макрофагами печени, которые удаляют иммуногенные агрегаты, **оставляя лишь растворимые толерогены**, что предотвращает развитие пищевой аллергии.
- **Все типы аллергических реакций** могут принимать участие в ее механизме, а также возможны и парааллергические механизмы (например, при эксудативно-катаральной аномалии конституции у детей). **Наиболее частым является тип I (ГНТ).**

# Эффект Картера:

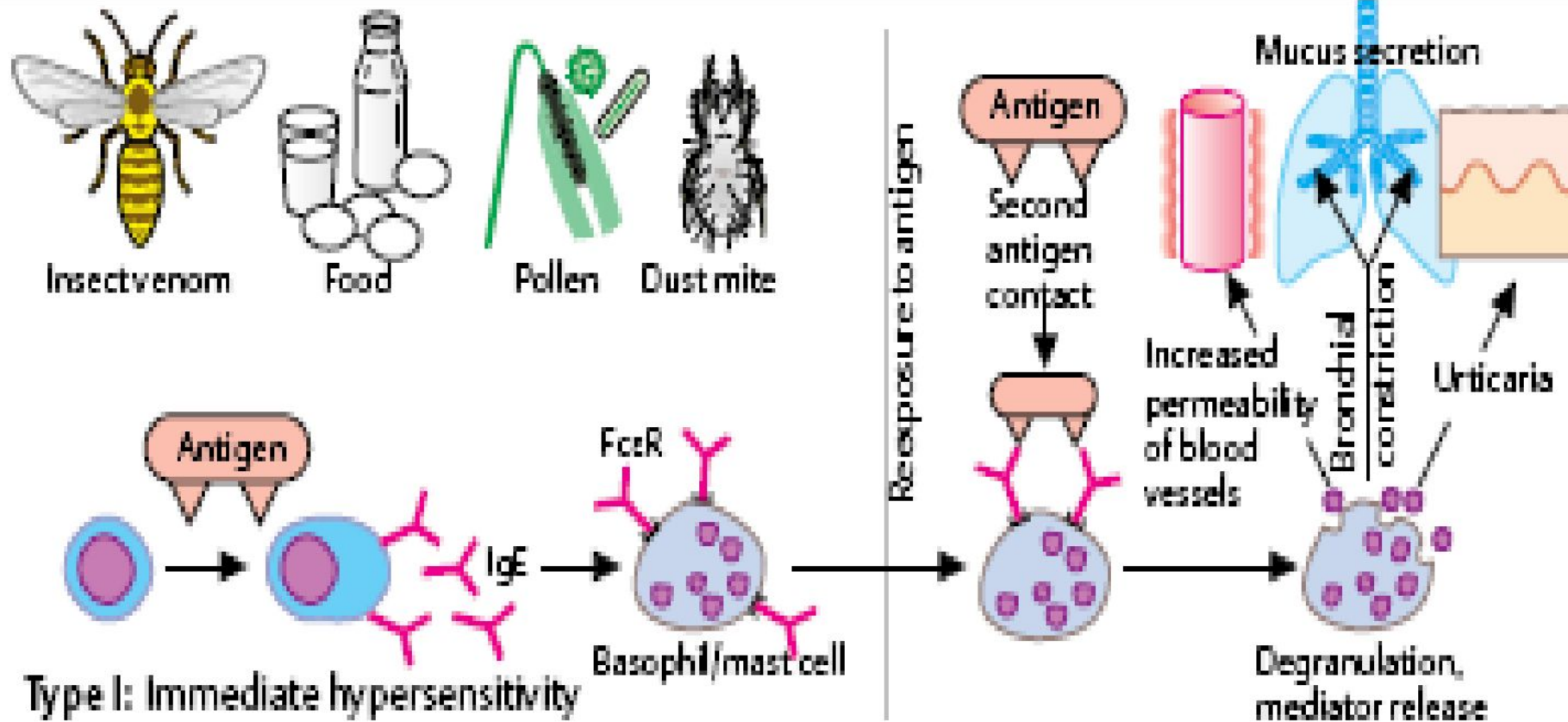
- Атопия только у матери: 48% сибсов - атопия, 38% - бронхиальная астма;
- Атопия только у отца: 33% детей – атопия, 25% - бронхиальная астма

*Carter C.O. // Br Med Bull 1969*

Дети матерей с астмой в 3 раза чаще  
заболевали именно бронхиальной астмой.

*Tariq S.M.et al., // J. Allergy Clin. Immunol. 1998*

# Гиперчувствительность I типа ГНТ





Бытовые аллергены:

аллергены домашней  
пыли;

аллергены клещей  
домашней пыли;

эпидермальные  
аллергены;

грибковые аллергены



# ТРИГГЕРЫ обострений аллергических заболеваний

Табачный дым, в том числе пассивное курение.



Промышленная резина, химикаты, металлы

Холодный воздух



Плохо вентилируемые комнатные обогреватели



Загрязнения воздуха

# ОБЩИЙ IgE

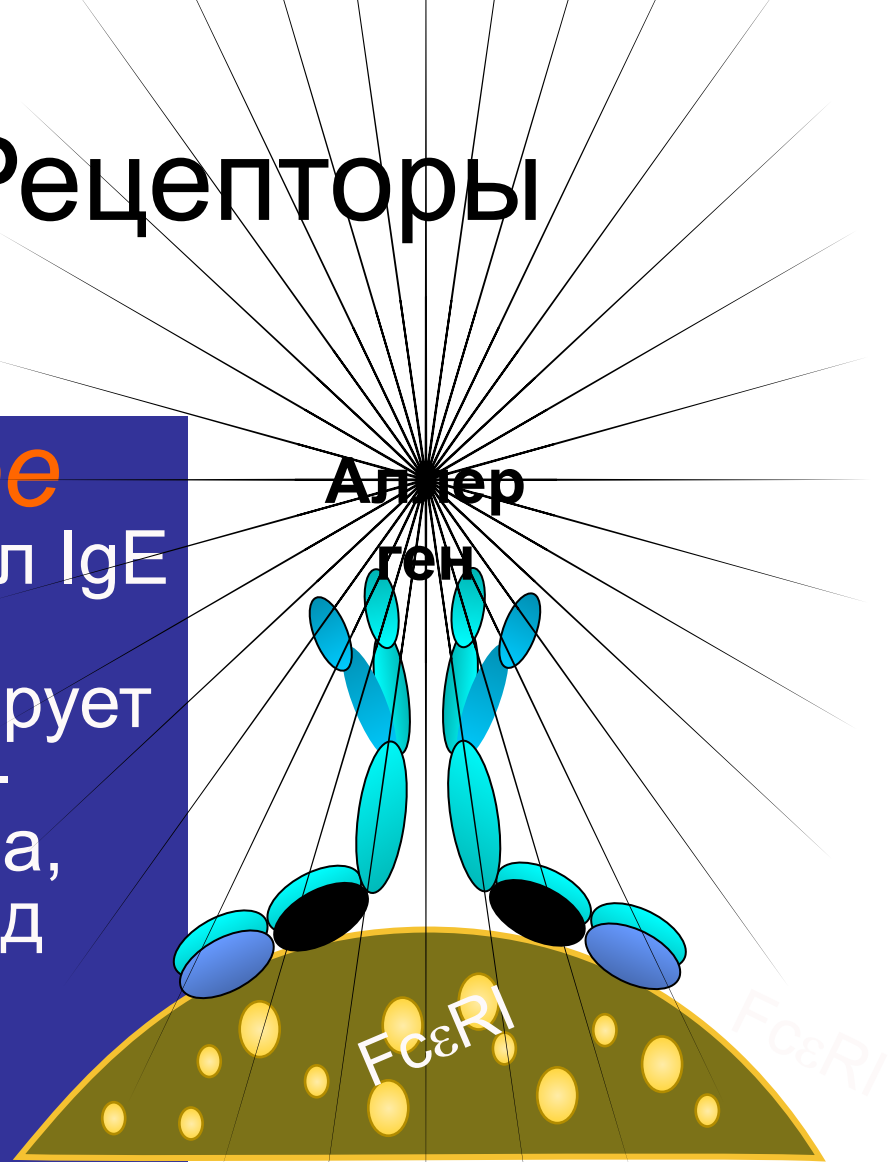
- Ген, кодирующий  $\beta$ -цепь высокоаффинного рецептора для IgE (Fc $\epsilon$ R1 $\beta$ ) картирован на длинном плече 11 хромосомы -11q13
- Данная мутация повышает активность Fc рецептора, потенцируя высвобождение *тучными клетками IL4*, что в свою очередь, стимулирует Th2- тип реагирования и гиперпродукцию IgE
- Именно с этой мутацией связывают атопию, передающуюся по материнской линии

# Специфические IgE

- Ключевую роль в определении специфичности иммунного ответа отводят **Ir-генам, находящимся в ассоциативной связи с некоторыми аллелями II класса главного комплекса гистосовместимости – DR, DQ, DP (6q21,3), а также гену (или генам) длинного плеча 14 хромосомы (14q), кодирующему  $\alpha$  цепь Т-клеточного рецептора (TCR)**

# IgE Рецепторы

- **Перекрёстное** связывание молекул IgE поливалентным аллергеном инициирует активацию тирозинкиназного рецептора, что запускает каскад трансмембранной передачи сигнала внутрь клетки



Базофил, тучная клетка

На длинном плече 5 хромосомы (5q31) идентифицирован кластер цитокиновых генов, играющих решающую роль в формировании аллергического воспаления:

- IL4 – ответственный за наследование высокого базального уровня IgE
- IL13 – эффекты совпадают с IL4
- IL5 – активирует эозинофилы
- IRF1 – фактор регуляции интерферона
- CSF2 – ген, кодирующий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
- IL3 - активатор пролиферации воспалительных клеток

# ГНТ- генетическое предрасположение к бронхиальной астме (неиммунный механизм)

На длинном плече 11 хромосомы аллель 168 в локусе D11S527 ассоциирован с гиперреактивностью бронхов.

В области генома 5q32-q33, кроме кластера генов IL4, расположены:

- ген IL9, активирующего тучные клетки;
- ген, кодирующий  $\beta$ 2-адренорецепторы;
- гены, осуществляющие контроль тонуса гладкой мускулатуры бронхов

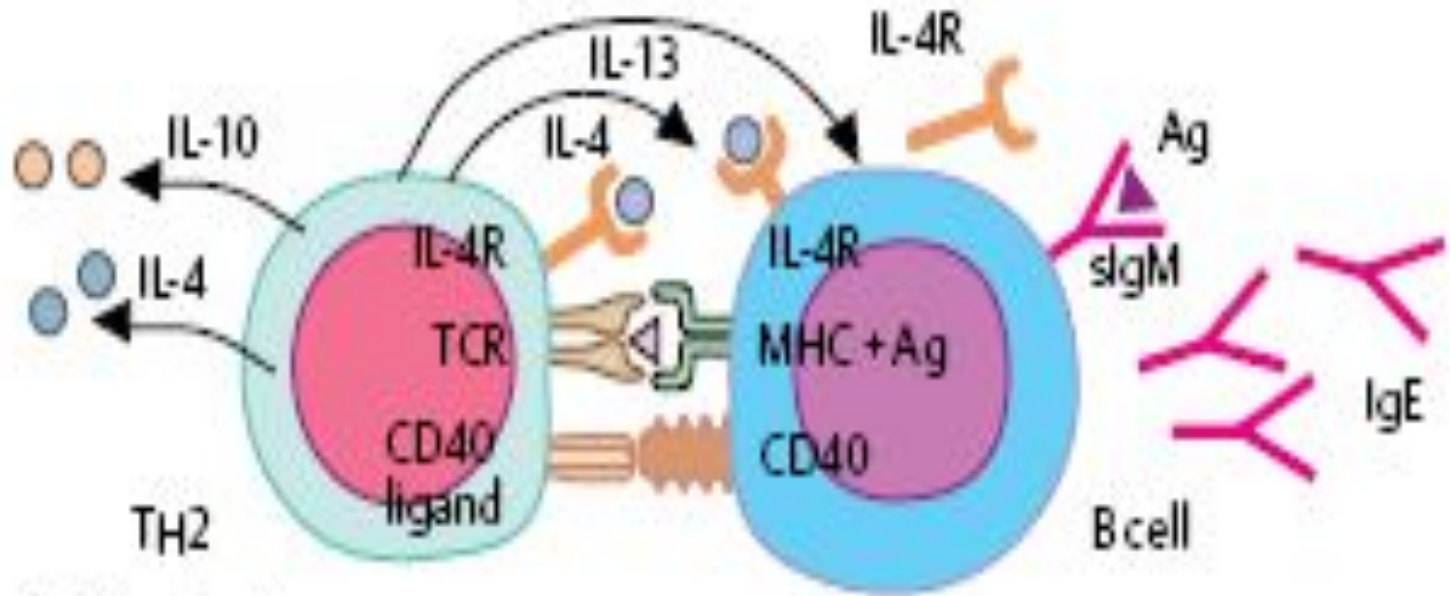


## Генетика атопий

Гены (как иммунных, так и неиммунных механизмов) расположены в разных хромосомах и

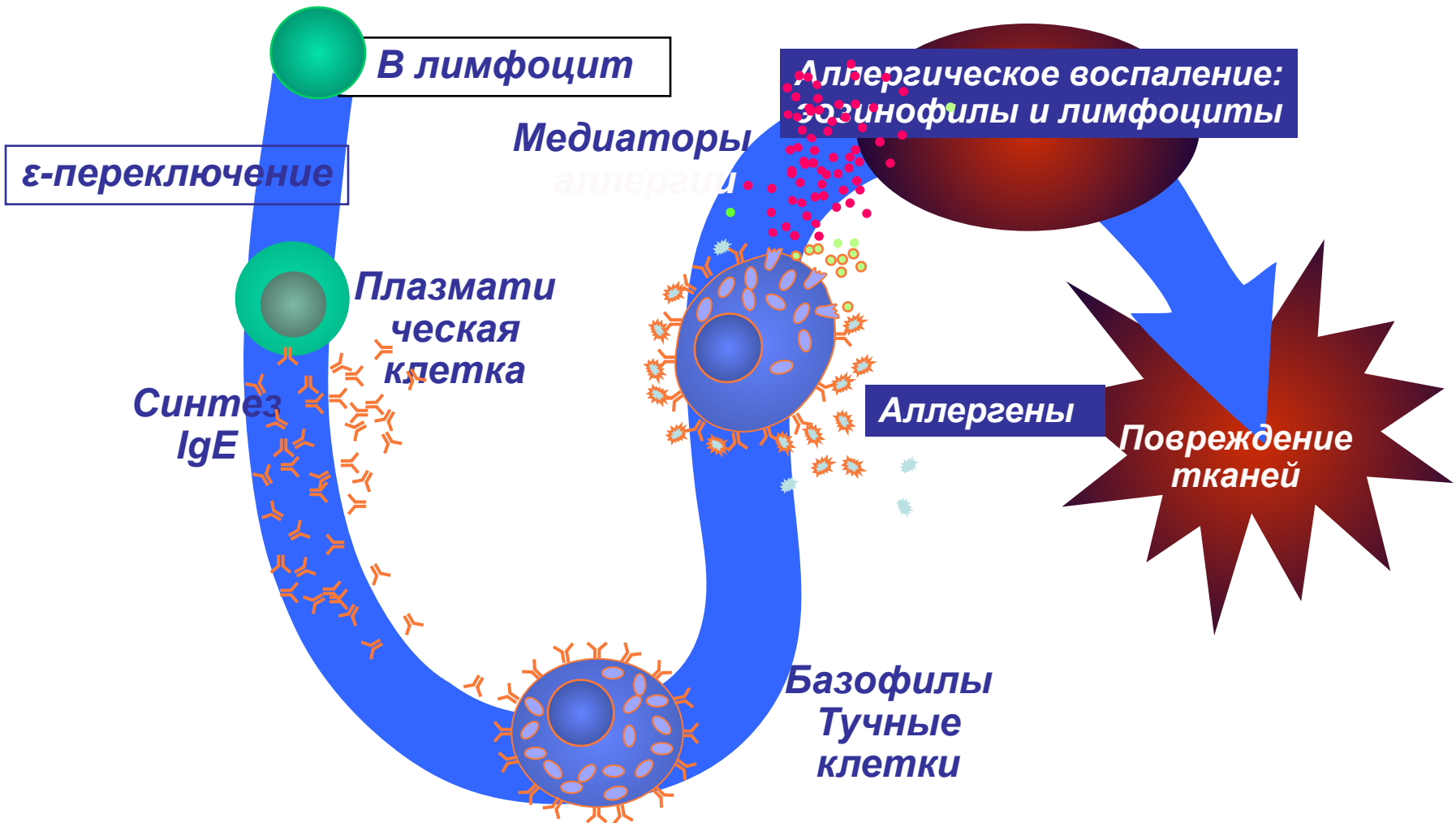
**ПЕРЕДАЮТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ  
НЕЗАВИСИМО ДРУГ ОТ ДРУГА**

# Регуляция IgE продукции



B. Regulation of IgE production

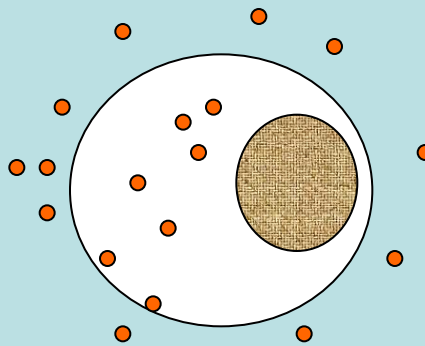
# Аллергический каскад



# ГНТ - Медиаторы тучной клетки

## • Преформированные:

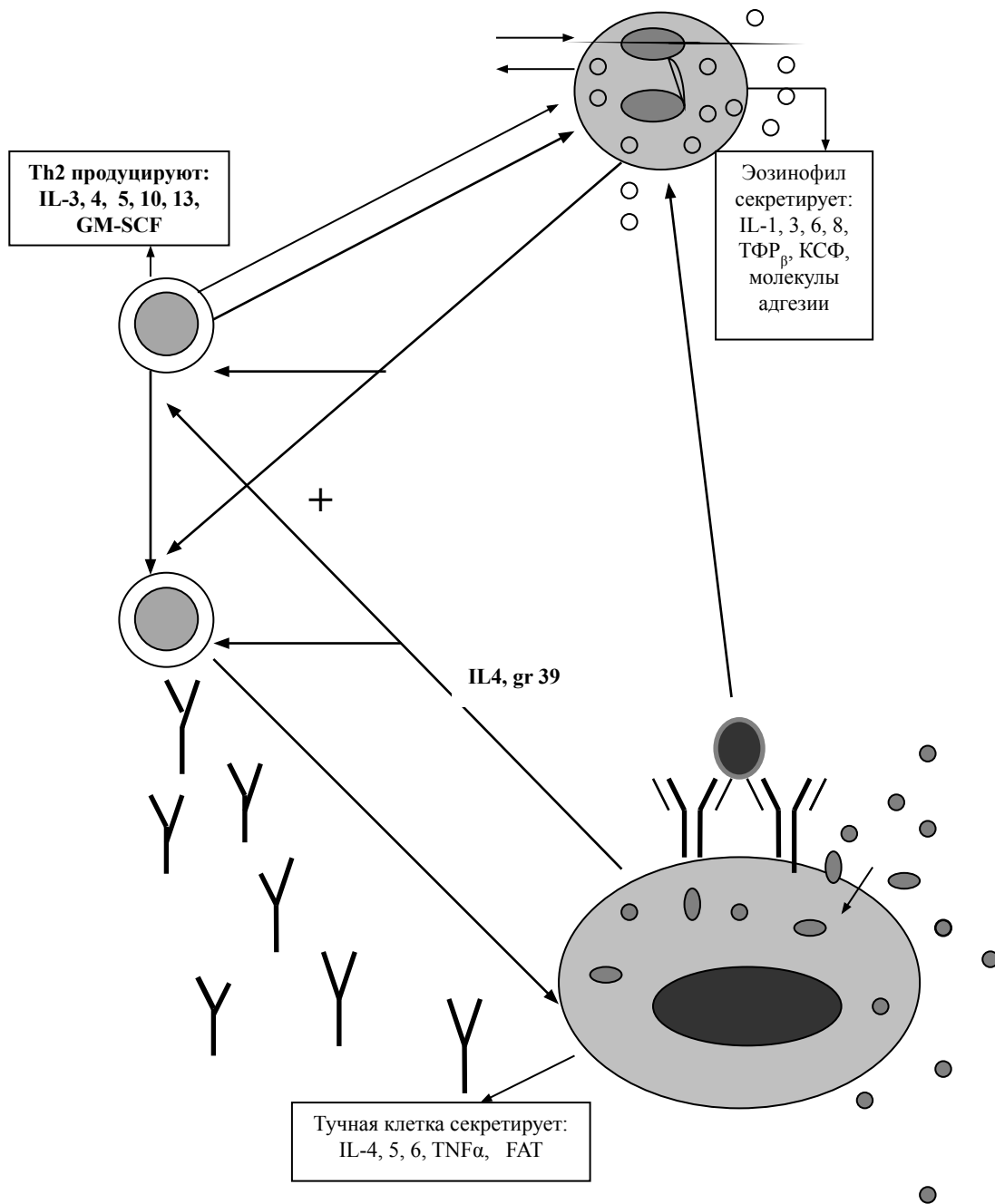
- на 3- минуте освобождаются :
- **гистамин**,
- гепарин,
- триптаза
- фактор активизирующий тромбоцит- (**ФАТ**),
- фактор хемотаксиса эозинофилов (**ФХЭ**),



## Синтезируемые:

в течение получаса  
выделяются метаболиты  
**лейкотриены (LTD<sub>4</sub>,  
PGD<sub>4</sub>),**  
**тромбоксан A<sub>2</sub>,**  
**эндоперекиси,**  
активные формы **кининов,**  
активирующих **FXII,**

**Цитокины: IL-4, 5, 6,  
TNF $\alpha$ , FАТ  
(часы)**



Т-хелперы 2 типа, тучные клетки и эозинофилы при участии IgE антител поддерживают аллергическое воспаление (**I тип аллергии**)

тучные клетки располагаются вдоль барьеров

# Патологические признаки астмы

## ПРИЗНАКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Гиперплазия  
Подслизистых желез  
И бокаловидных клеток

Десквамация  
эпителия

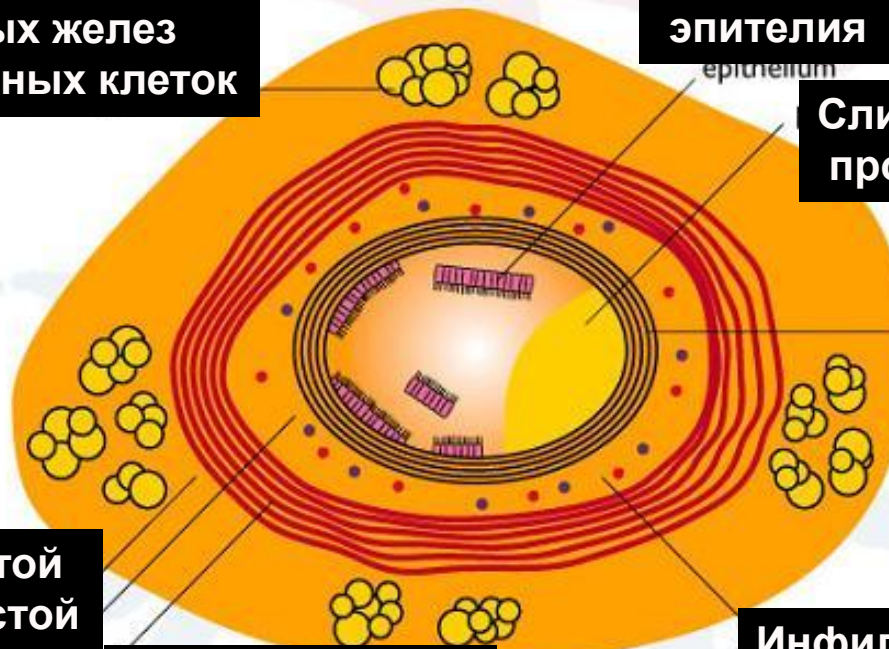
Слизистая  
пробка

Утолщение  
базальной  
мембраны

Отек слизистой  
и подслизистой

Гипертрофия  
гладких мышц

Инфильтрация  
Эозинофилами  
Нейтрофилами  
Тучными клетками  
И Т-клетками



# ГНТ

## поздние кожные реакции

- Обусловлены:
- 1. прямым действием метаболитов арахидоновой кислоты и цитокинами тучной клетки
- 2. местной инфильтрацией эозинофилами, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, опосредованной хемокинами
- 3. действием медиаторов, высвобождаемых клетками инфильтрата

## Основные методы специфической аллергодиагностики *in vitro*

- Радиоиммунный анализ РИА ( RAST, PRIST)
- Иммуноферментный анализ (EIA, ELISA-EIA, MAST, CAP)
- Клеточные тесты на высвобождение медиаторов (CAST).



# ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

1.АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

2. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

3.ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ

ПРЕПАРАТЫ

**СПАСИБО за ВНИМАНИЕ !**

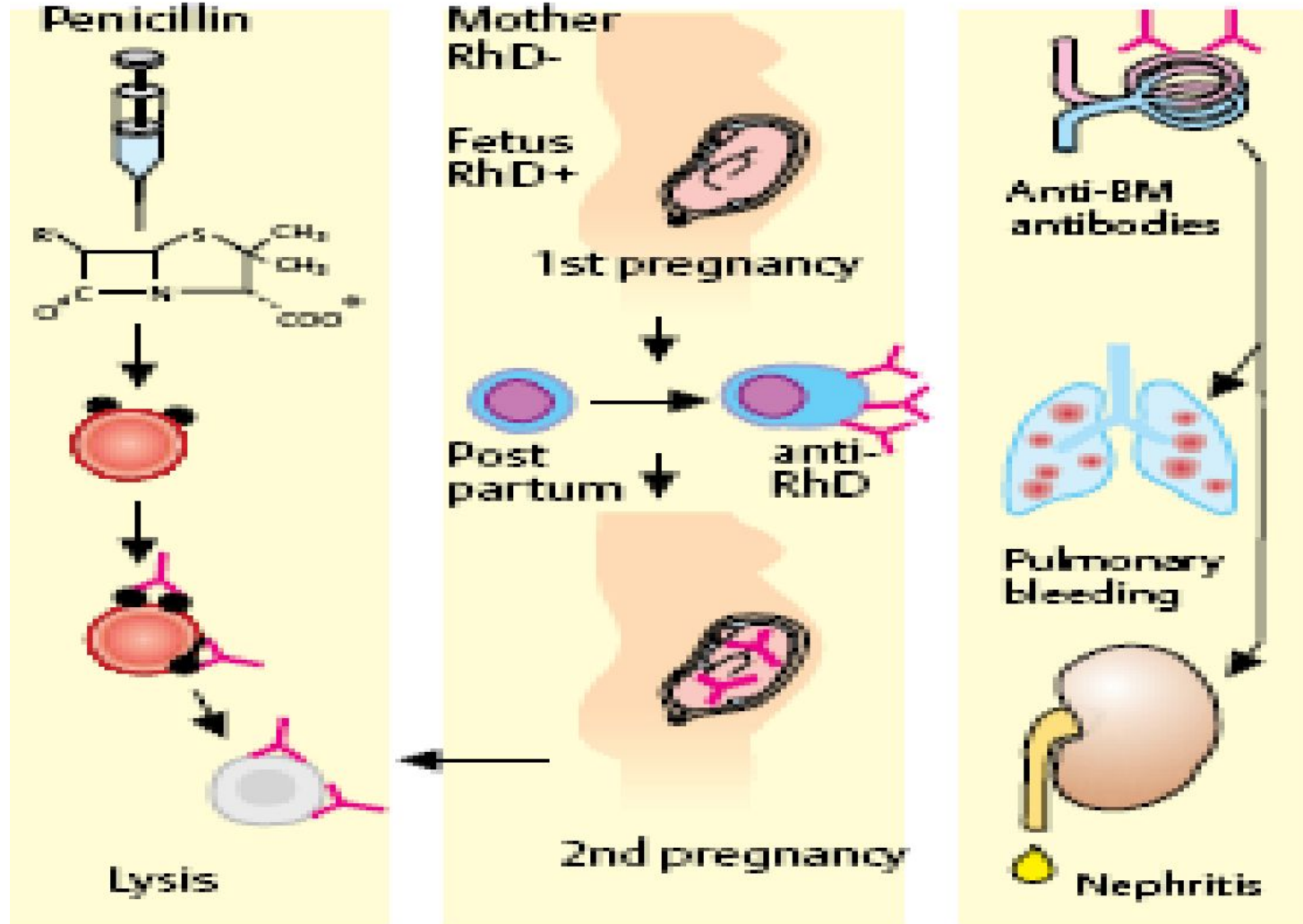
# Спектр антиаллергического действия КЛАРИТИНА

- 1. Селективная блокада H1 рецепторов
  - КЛАРИТИН ингибирует:
- 2. освобождение гистамина тучными клетками ( АГ- зависимое и АГ-независимое)
- 3. продукцию и освобождение лейкотриенов
- 4. поток внеклеточного Ca<sup>2+</sup> в клетку
- 5. образование молекул адгезии разных классов
- 6. хемотаксис эозинофилов
- 7. накопление активированных лимфоцитов в слизистых оболочках
- 8. агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином, коллагеном, арахидоновой кислотой
  - Клинические эффекты:
- 1. снижает отечность слизистых за счет снижения проницаемости сосудов
- 2. умеренный бронхолитический эффект
- 3. снижает чувствительность бронхов к гистамину
- 4. у больных с atopической бронхиальной астмой предупреждает раннюю и позднюю фазу обструкции, вызванную ингаляцией аллергена
- 5. оказывает противокашлевое действие .

# Лечение больных с atopическими болезнями

- **1. Элиминационная терапия** - снижение или устранение контакта с аллергенами.
- **2. Медикаментозное** воздействие на патохимическую, патофизиологическую и иммунологическую, фазы аллергического воспаления:
  - Антагонисты медиаторов аллергии (антигистаминовые, антилейкотриеновые препараты)
  - Противовоспалительные средства, уменьшающие хроническое аллергическое воспаление (глюкокортикостероиды системного и местного действия)
  - Стабилизаторы клеточных мембран (кромоны)
  - Анти-IgE-антитела.
- **3. Немедикаментозное** воздействие на иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую фазы аллергического воспаления:
  - Специфическая иммунотерапия (СИТ)
  - Нефармакологические вспомогательные методы лечения (баротерапия, иглорефлексотерапия, галотерапия, климатотерапия, фитотерапия, дыхательная гимнастика и др.)

# Гиперчувствительность тип II антителоопосредованная цитотоксичность



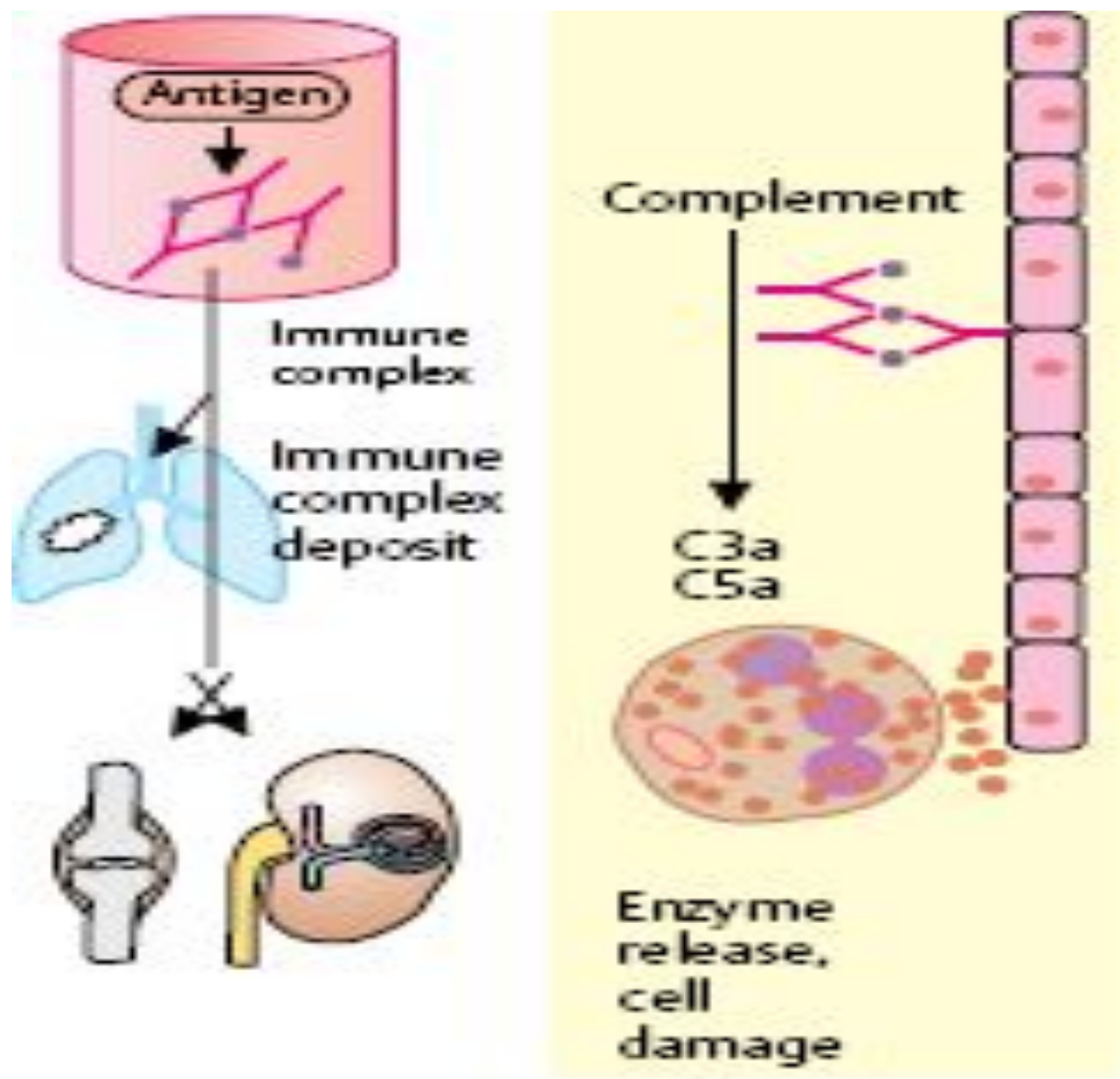
Type II: Cytotoxic antibody reactions

Синдром Гудпасчера

# II тип аллергии

- II тип аллергии лежит в основе:
  - органоспецифических аутоиммунных заболеваний (тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона, некоторых вариантов сахарного диабета и других эндокринопатий)
  - аутоиммунных гемолитических анемий, тромбоцитопений, лейкопений
  - Посттрансфузионных реакций на групповые АГ
  - ГБН
- Часто цитопении обусловлены аллергенами лекарственных препаратов.

# Гиперчувствительность тип III иммунокомплексноопосредованная



Type III: Immune complex reaction

# III тип аллергии

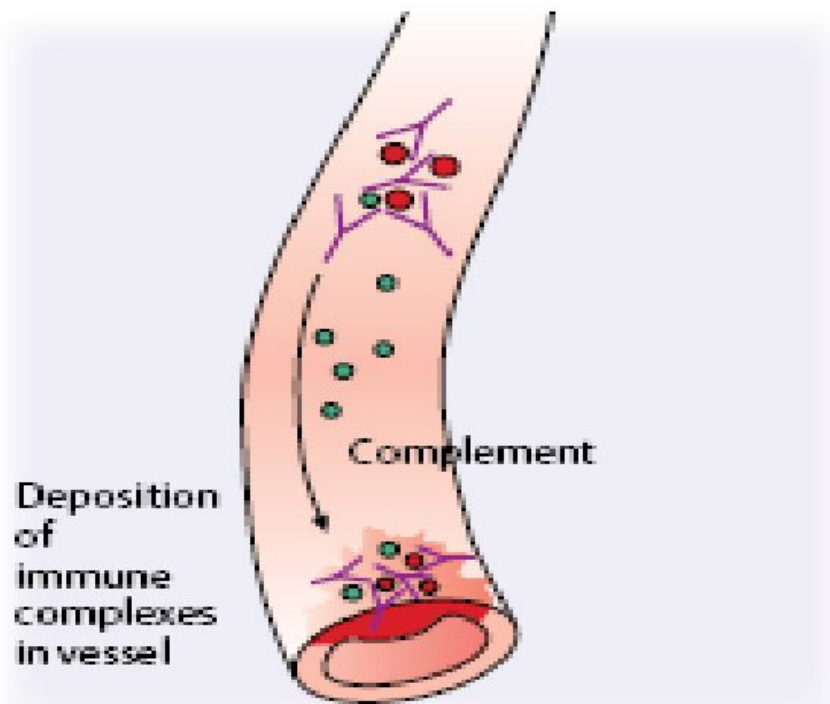
- III тип аллергии является иммунопатологическим механизмом нескольких групп заболеваний:
  1. Персистирующей инфекции с невысокой продукцией АТ
  2. Системных аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидного артрита, склеродермии)
  3. Сывороточной болезни.
  4. Ингаляции антигенного материала
  5. Хронического воспаления неинфекционного генеза (трансплантация при протезировании)
- Уровень ЦИК повышается при инфекции, травме, сепсисе, раке.

Патогенность ЦИК зависит от их концентрации, размеров, классов Ig, , содержания гистамина в тканях, состояния микроциркуляции (клубочки почек), активности макрофагов, элиминирующих ЦИК



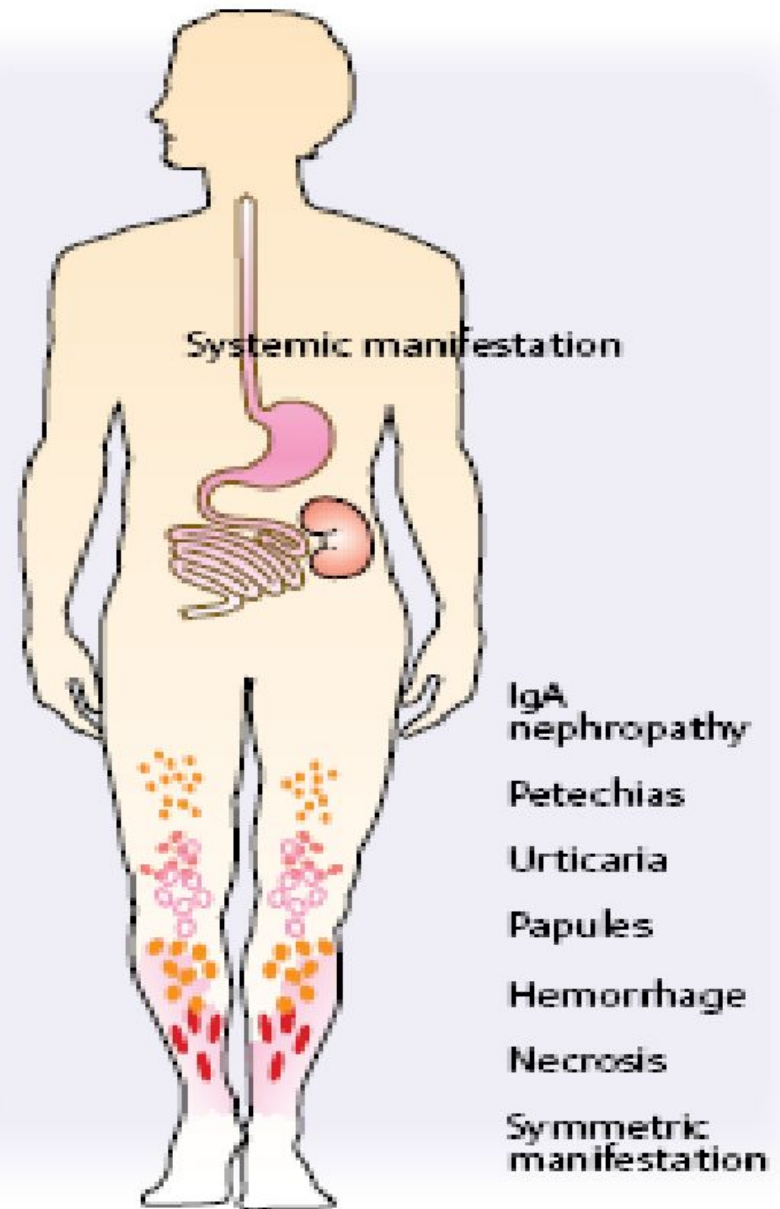
# Б. Шенлейна – Геноха

(инфекционно-аллергический капилляротоксикоз  
лейкоцитокластический васкулит)



Blood vessel changes

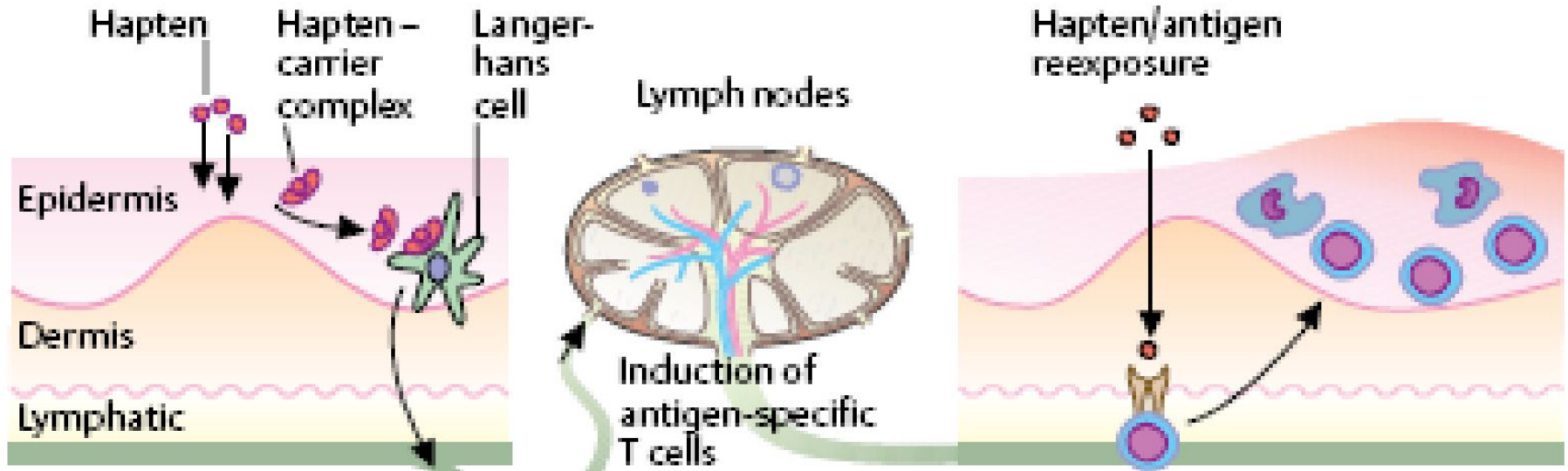
B. Leukocytoclastic vasculitis



# Аллергия II и III типов

- Пусковой момент воспаления при аллергии II (антителоопосредованный, цитотоксический) и III (иммунокомплексно-опосредованный, тип Артюса), – **активация системы комплемента** по классическому пути.
- (Компоненты системы комплемента обладают спектром эффектов: хемотаксическим и анафилатоксическим **C3a, C5a**, опсонизирующим - C3b, активирующим выброс гранул нейтрофилами - C5a, цитолитическим – («мембраноатакующий комплекс» -C6, C7, C9).
- Первостепенную роль в развитии воспаления играют клетки, несущие FcR-рецепторы (лейкоциты, тромбоциты, эндотелиоциты)
- Морфологическая характеристика депозитов комплемента при реакциях II и III типов различна.

# Тип IV ГЗТ



Type IV: Delayed type hypersensitivity (DTH)

A. Types of hypersensitivity reactions

# IV тип аллергии (ГЗТ)

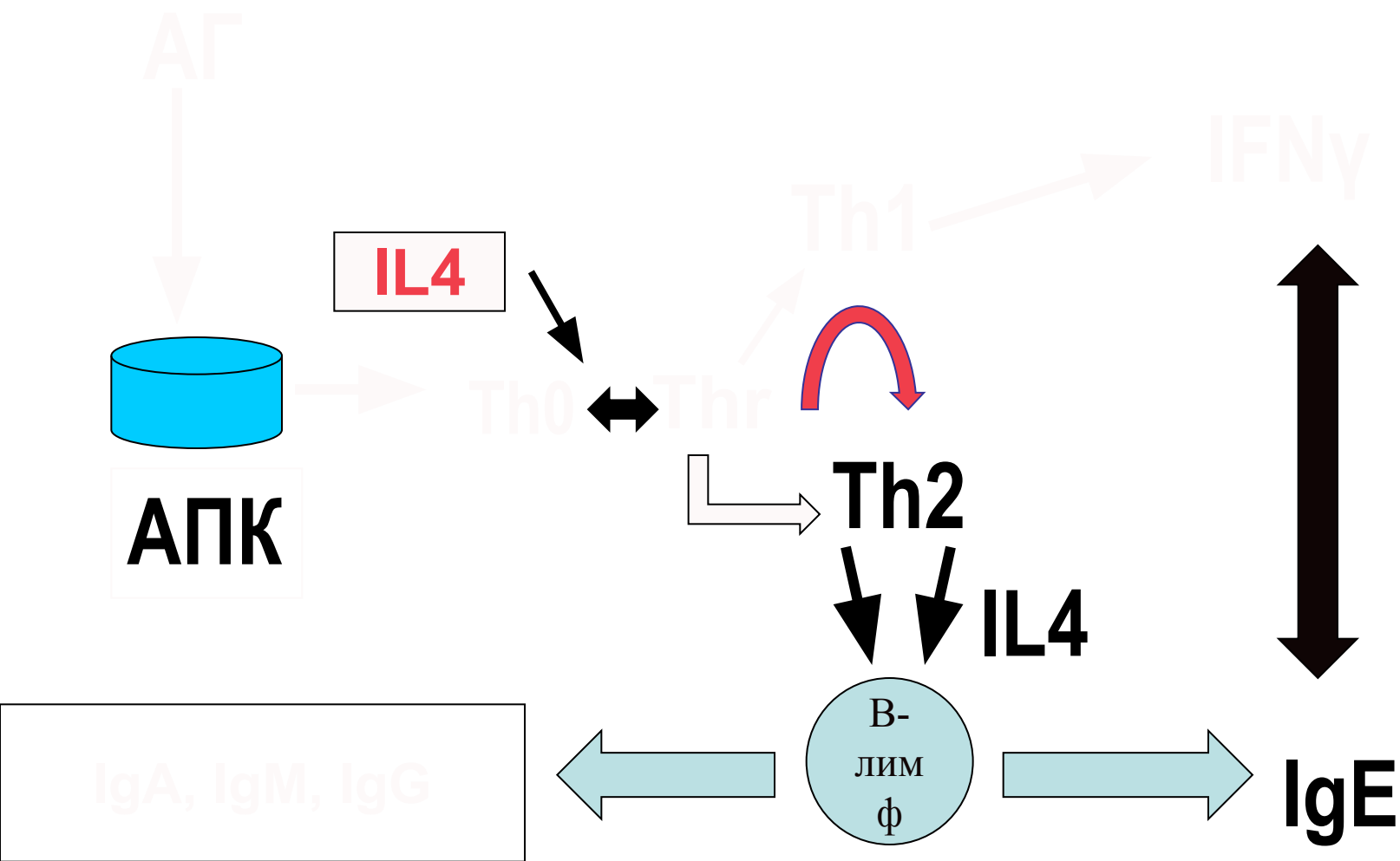
- IV тип аллергии (ГЗТ) обуславливает :
- освобождение организма от инфекционных агентов, не разрушающихся внутри фагоцитов, то есть вирусов, ряда бактерий, микоплазм, а также опухолевых клеток.
  - ГЗТ как форма иммунопатологии :
- отторжение трансплантата,
- туберкулиновые реакции,
- контактные дерматиты
- Гранулематозную гиперчувствительность, обусловленную активированными макрофагами, при посредстве Т-клеток и ФНО и трансформирующимися в эпителиоидные клетки. Встречается при туберкулезе, шистосомозе, саркоидозе, болезни Крона

Спасибо

за внимание!



# ИММУННЫЙ ОТВЕТ при аллергии I типа



## Аллергия IV типа

- Первичные медиаторы IV типа аллергии – лимфокины, выделяющиеся из специфических Т-лимфоцитов и обладающие спектром эффектов (хемотаксическими, бласттрансформирующими свойствами, а также цитолитическими и регуляторными ).





# БАЗИСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

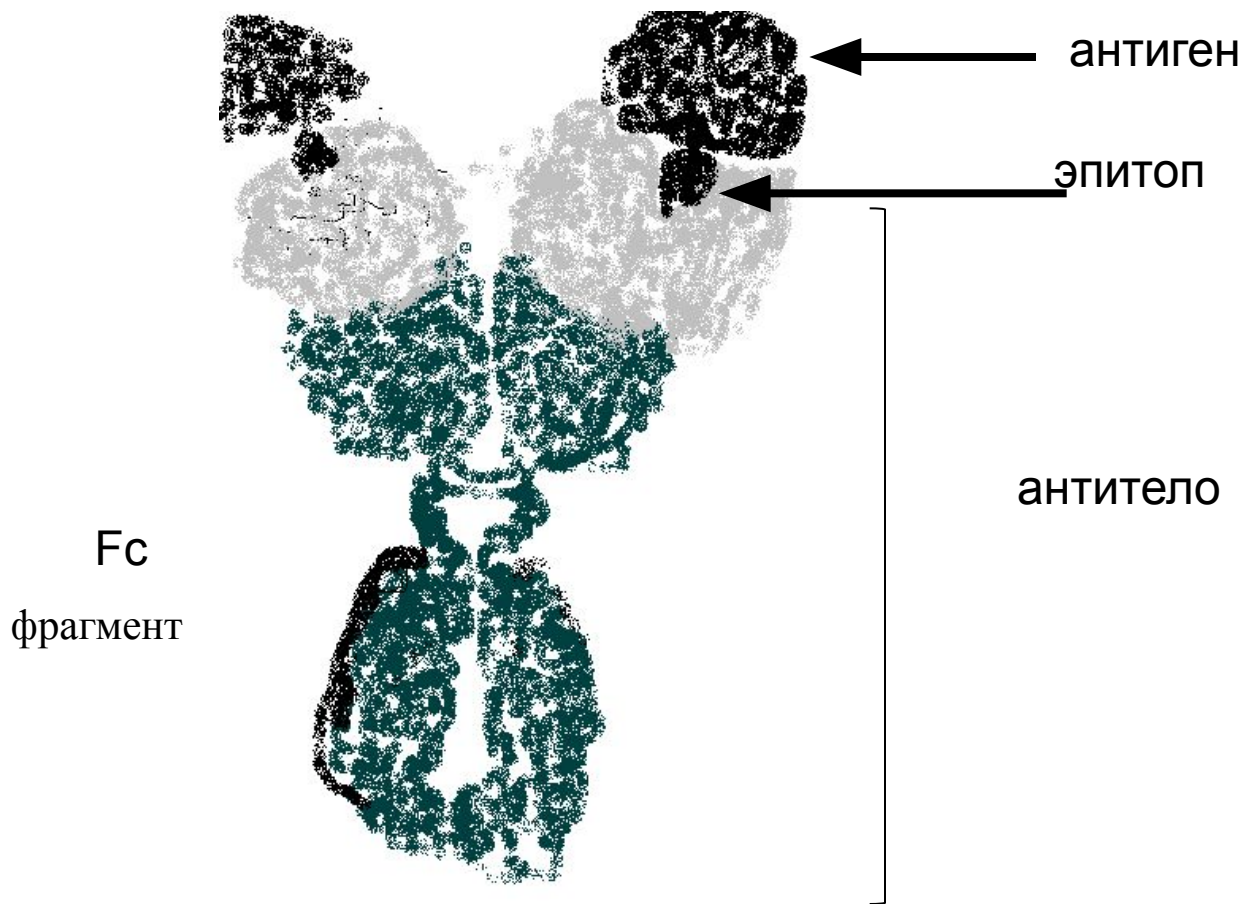
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ  
ПРЕПАРАТЫ

## *Иммуноterapia*

- Антигенспецифическая иммуноterapia (АСИТ) является эффективным методом лечения **поллиноза** и способна предотвращать трансформацию поллиноза в более тяжелые формы респираторной аллергии.



# Взаимодействие антитела с антигеном



# Баланс Th1/Th2 при различных состояниях и заболеваниях

- ВИЧ
- ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких)
- **Аллергии**
- Астма
- Диффузный нейродерматит
- Целиакия
- Кистозный фиброз
- Рак
- Пожилые люди
- Младенцы

Th1 ↓, Th2 ↑, Th1/Th2 ↓

Th1 ↑

**Th2 ↑ (аллергия I типа)**

Th2 ↑

Th2 ↑

Th1 ↑

Th1 ↑?

Th1 ↓

Th1 ↓

Th1 ↓, Th2 ↑







**ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**  
**АГ или рецептора -Тл**  
**с клеткой**

• **Виды АГ**

- **1. Чужеродный АГ**  
(инфекционный, опухолевый, лекарственный, ммуноглобулины)
- **2. Ауто - АГ :**
  - а) растворимый белок
  - б) мембранный белок
  - в) БАВ , гормоны
  - г) HLA - молекулы
  - д) молекулы адгезии
- **3. идиотипы и Fc- фрагмент**  
**АНТИТЕЛ**  
:
- **4. Супер АГ** (стафилоккк, онковирусы , миккоплазма,
- **5. Поликлональный активатор В-л. –(**  
**ЭТ, ВИЧ )**

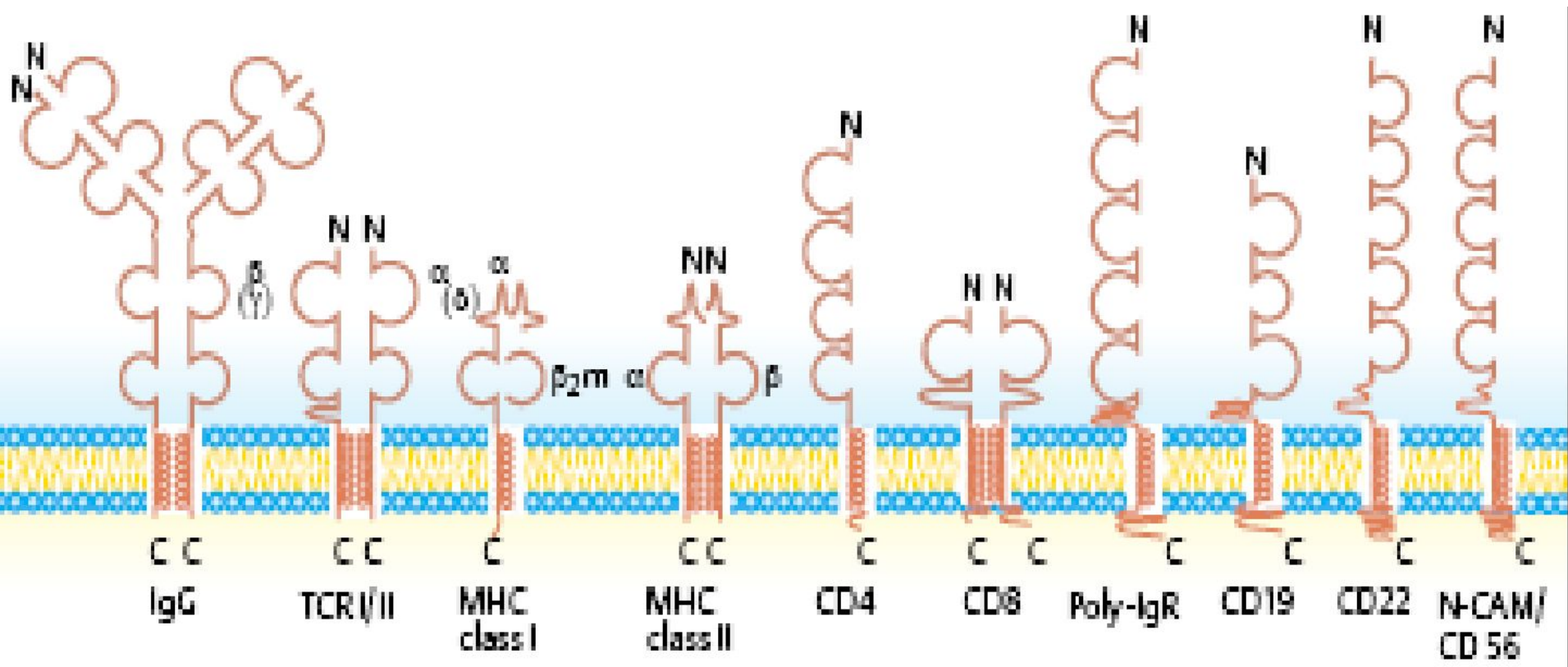
• **Эффекты**

- **ЦИТОЛИЗ**
- **БЛОКАДА**
- **СТИМУЛЯЦИЯ**
- **ауторегуляция** иммунного ответа
- **Гиперцитокинемия** ( зависит от типа Тх1, Тх2) острая интоксикация, ШОК, кома)
- **Срыв аутоотолерантности и провокация аутоагрессии и иммунодефица (АИЗ, ИДС)**

## Недостатки методов определения IgE антител в сыворотках

- Не обнаружение IgE-антител
- не свидетельствует об отсутствии аллергии к данному аллергену, т.к. почти все специфические IgE могут быть фиксированными на клетках
- Количество свободно циркулирующих в кровотоке IgE-антител м.б. ниже чувствительности используемого теста
- IgE-антитела нередко обнаруживаются у лиц без клинических проявлений гиперчувствительности к данному аллергену

# Суперсемейство иммуноглобулинов



B. Immunoglobulin-<sup>α</sup>superfamily<sup>α</sup>

# АТОПИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ

- Наследственное предрасположение к атопии
- 
- Постнатальное формирование атопического фенотипа
- 
- Последовательное формирование атопических болезней
- 
- Низкие дозы аллергенов вызывают высокую сенсibilизацию
-

- Аллергический процесс последовательно проходит стадии ):
- 1) *иммунологическую*: взаимодействие АГ с гомоцитотропным АТ классов IgE или IgG4, фиксированными на тучной клетке (I тип), специфического участка АТ с АГ мембраны клетки-мишени (II тип), неспецифической фиксации ЦИК на клетке, имеющей FcR и C3R (III тип) или специфического Т-клеточного рецептора с АГ мембраны клетки-мишени (IV тип). [ таким образом, *вовлечение КЛЕТКИ – особенность аллергической формы иммунного ответа вообще*].
- 2) *патохимическую* – освобождение и синтез химических медиаторов аллергии *и*
- 3) *патофизиологическую* (клинические проявления ).

- Аллергические реакции I типа иначе называются ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа), иногда пользуются термином «реагиновые», имея ввиду свойство цитотропных АТ фиксироваться на тучных клетках, локализованных вдоль естественных барьеров: кожи, слизистых.. Это гетерогенная группа, включающая atopические и анафилактические реакции (местные и общие, активные и пассивные).

- III тип аллергии является иммунопатологическим механизмом системных аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидного артрита, склеродермии и др.), сывороточной болезни. Уровень ЦИК повышается при травме, сепсисе, раке.

- Анафилаксия. Следует иметь в виду, что клинические проявления аллергии в виде «реакции немедленного типа» , то есть через несколько минут после взаимодействия АГ+АТ (анафилактического шок - сывороточная анафилаксия) могут быть вызваны и у генетически не предрасположенных индивидуумов при определенном способе и дозе введения аллергена. В этом случае дегрануляция тучных клеток связана с другим классом «гомоцитотропных» антител – IgG4, то есть термин -анафилаксия в настоящее время используется для обозначения приобретенной ГНТ.



- Принципы терапии аллергии 1 типа .
- А) Прекращение контакта с аллергеном, включая элиминационную диету при пищевой аллергии
- Б) Предотвращение дегрануляции тучной клетки, спазма гладкомышечной клетки, агрегации тромбоцита путем воздействия на универсальные внутриклеточные посредники: Ca<sup>++</sup> - инозитоловый путь и систему цАМФ/ цГМФ. В связи с этим, терапия аллергии I типа ориентирована на повышение в указанных типах клеток уровня цАМФ за счет стимуляции β<sub>2</sub> адренорецепторов, блокады α- адренорецепторов и γ –(М-холинорецепторов). Положительный эффект достигается препаратами, блокирующими ФДЭ, то есть препятствующими разрушению цАМФ ( см. рис. № )
- В) Антигистаминные препараты широко используются в лечении ГНТ , однако в свете участия лейкотриенов , эйкозаноидов и кининов в качестве ведущих медиаторов воспаления при данном виде аллергии, эффективность препаратов типа тавегила, супрастина ограничена. В последние годы среди препаратов неседативного антигистаминного действия нашел применение klaritin (лоратадин). Среди его эффектов, кроме избирательной блокады H<sub>1</sub>- рецепторов отмечено ингибирование : продукции и освобождения лейкотриенов, образования молекул адгезии, хемотаксиса эозинофилов, агрегации тромбоцитов, бронхоконстрикции.
- Г) Антилейкотриеновые препараты (акалат)
- Д) Глюкокортикоиды, обладают множественностью точек своего приложения. Положительный их эффект отмечен при поздней фазе аллергии I типа, по-видимому за счет стабилизации мембран клеток эффекторов и снижения освобождения из них токсичных для клеток продуктов.

# Респираторные аллергозы

- **Респираторные аллергозы** представляют собой сборную группу заболеваний аллергического генеза, проявляющихся в воспалении органов дыхания:
- аллергические риниты,
- аллергические синуситы, ларингиты, фарингиты, трахеиты,
- аллергический обструктивный бронхит, а также
- бронхиальная астма,
- аллергический альвеолит,
- пневмония
- эозинофильный легочный инфильтрат.
- Аллергозы, вызванные пылью растений (50 видов растений), получили название поллинозов.

# Бронхиальная астма

- Атопическая бронхиальная астма – самое значимое
- для педиатра заболевание из группы респираторных аллергозов.
- 
- В основе хронизации процесса лежат как иммунологические ( I, III, IV типы аллергии), так и неиммунологические (гиперреактивность бронхов) механизмы, поддерживающие аллергическое воспаление.
- И те, и другие имеют генетическую природу
- Инфекции, неблагоприятные экологические факторы, физическая и психоэмоциональные перегрузки выполняют роль триггеров.

# Целиакия

- *Глютеновая энтеропатия, или глютеновая болезнь* проявляется синдромом мальабсорбции, вызванной употреблением в пищу белка некоторых зерновых культур. Аллерген – глиадиновая фракция глютена. При серологическом исследовании выявляются IgA- АТ к глиадину, ЦИК и повышенный общий уровень IgA. Последние исследования указывают на участие Т-клеточных механизмов (ГЗТ).

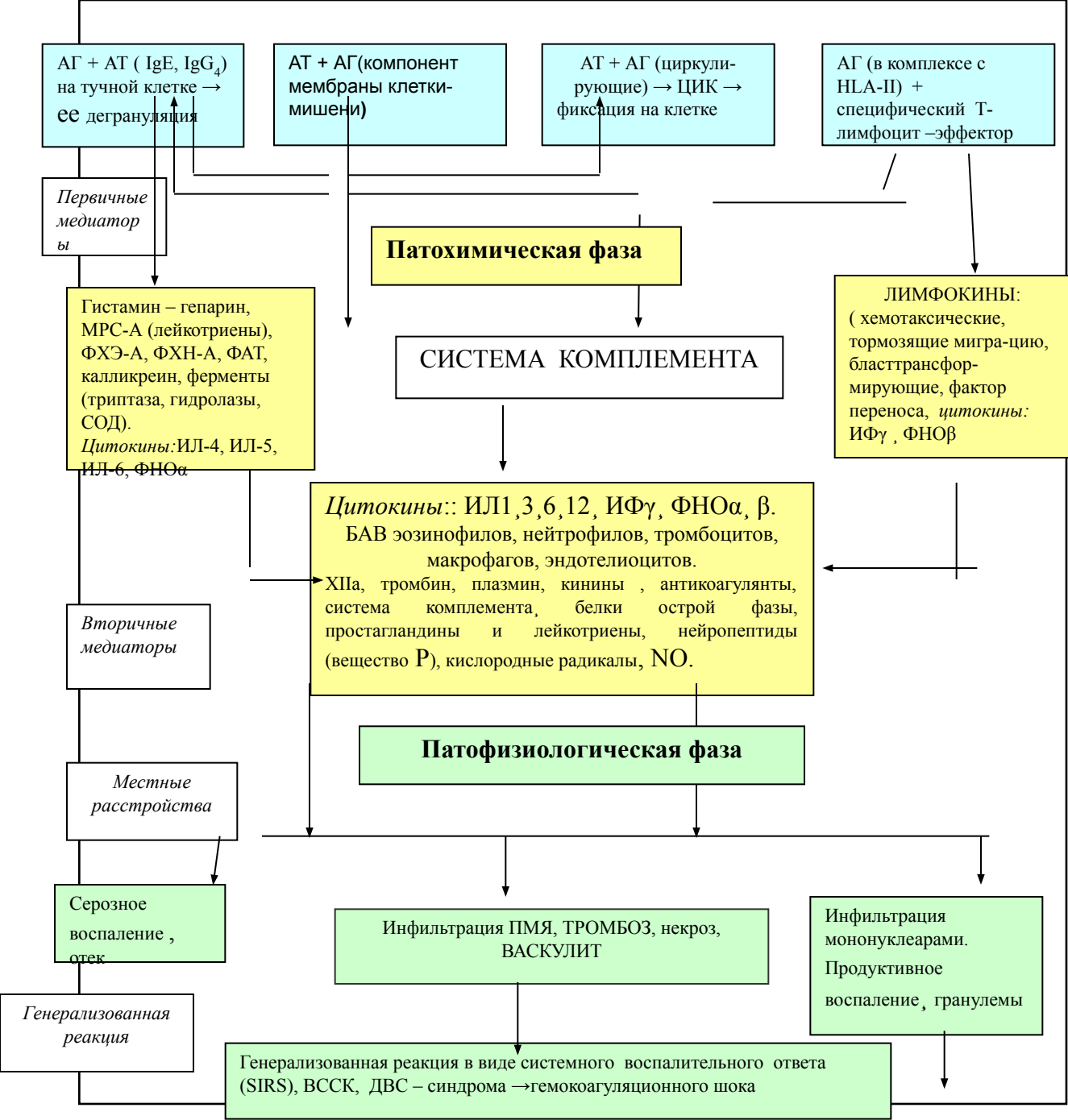
# Генетические и негенетические факторы определяющие результат первичного иммунологического ответа (сенсibilизация, иммунизация, толерантность):

## • **Генетические факторы:**

- Контроль продукции и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (через HLA)
- Контроль спектра хелперов (Th1, Th2)
- Контроль переключения синтеза классов Ig
- Контроль специфического иммунного ответа на данный АГ в момент презентации (HLA-2 кл.)
- Контроль продукции молекул адгезии
- Контроль реактивности ткани (бронхов, кожи)
- Контроль местной продукции нейропептидов (типа вещества P, VIP и других)
- Контроль экспрессии рецепторов клеток (адрено- холино-, опиатных цитокиновых, FcR)
- Контроль продукции биологически активных веществ клетками (полиморфоядерными нейтрофилами, эозинофилами, тромбоцитами, моноцитами/ макрофагами)

## • **Негенетические факторы:**

- 1. Химическая природа АГ (белки, гаптены, липополисахариды)
- 2. Молекулярная масса АГ (большинство аллергенов- 10-20000 дальтон)
- 3. Свойства поликлональных активаторов, супер-, – и перекрестно реагирующих антигенов
- 4. Доза АГ (малые - сенсibilизирующие, большие часто толерогенны)
- 5. Путь введения (внутрикожный - сенсibilизирует, внутривенный часто вызывает толерантность)
- 6. Растворимые АГ (циркулирующие) толерогены, АГ – на клеточных мембранах – иммуногенны
- 7. Кинетика АГ (персистенция способствует повышению ЦИК)
- 8. Участие адьювантов
- 9. Функциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов - РЭС



**Анафилактический**

# Аллергические реакции I типа (ГНТ)

- Гиперчувствительность немедленного типа.
- Иногда пользуются термином «реагиновые» реакции, имея в виду свойство цитотропных АТ фиксироваться на тучных клетках, локализованных вдоль естественных барьеров: кожи, слизистых.
- 
- Это гетерогенная группа, включающая **атопические** и **анафилактические** реакции (местные и общие, активные и пассивные).

# типы аллергии

- .
- Разделение на типы аллергии основано на преобладающей форме иммунного ответа. В реальной действительности имеется тесная связь между ними и часто сочетание:
  - гистамин тучных клеток способствует проявлению патогенных свойств ЦИК.
  - ГЗТ поддерживает хроническое воспаление в слизистой бронхов, чем провоцирует приступ атопической бронхиальной астмы.



# АТОПИИ

- **Атопии** — наследственно обусловленная аллергия I типа
  - К атопиям относят:
    - бронхиальную астму,
    - аллергический риноконъюнктивит,
    - крапивницу,
    - ангионевротический отек,
    - атопический дерматит (экзему, нейродермит)
    -
  - Атопические реакции в форме экземы являются одним из проявлений ряда **первичных иммунодефицитов**: синдрома Вискотта - Олдрича, синдрома Джоба и других

## Механизмы наследственного предрасположения к бронхиальной астме

- 1. Гены, ассоциированные с синтезом **специфических IgE** ( Ig гены HJА-II класса DR2 на 6-й хромосоме)
- 2. Гены предрасположенности к атопии и Th2 опосредованному воспалению, то есть к **высокому базальному уровню общего IgE**, (ген локализован в **5** хромосоме в кластере гена ИЛ 4, рядом с геном ИЛ-5 , ИЛ-3, ИЛ-9, ИЛ-13 ).
- 3. Предрасположенность к **бронхиальной гиперреактивности** ассоциируется также с генами 5-й хромосомы вблизи локуса регуляции общего IgE и гена, кодирующего **β2-адренорецептор!**
- 4. Генетический контроль продукции провоспалительного **нейропептида – вещества Р.**
- 5. Ген, кодирующий **β-цепь высокоаффинного FcεR1β** , картированный на **11-й хромосоме.**
  
- Комбинация предрасполагающих факторов повышает риск появления болезни. И ее тяжесть

**ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ  
ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

<b>Пищевой продукт</b>	<b>Аллерген (антиген)</b>	<b>Частота выявления (%)</b>
<b>Коровье молоко</b>	<b>Казеин, Бычий сывороточный альбумин, <math>\alpha</math>-лактоглобулин, <math>\beta</math>-лактоглобулин</b>	<b>79-89</b>
<b>Яйцо</b>	<b>Овальбумин, Овомукоид</b>	<b>65-70</b>
<b>Злаки</b>	<b>Глютен, Гордеин</b>	<b>30-40</b>
<b>Соя</b>	<b>S-белок</b>	<b>20-25</b>
<b>Рыба</b>	<b>M-паральбумин</b>	<b>30-100</b>
<b>Овощи и фрукты красной и оранжевой окраски</b>	<b>Гаптены</b>	<b>40-45</b>

## Частота аллергических заболеваний у детей

Аллергические заболевания	25-30%
Атопический дерматит	15-20%
Бронхиальная астма	7-10%
Аллергический ринит и конъюнктивит	15-20%