

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	T -кл. NK-кл.	Молекула адгезии, лиганд функционального АГ лимфоцитов и CD 58
CD 3	T - кл.	Рецептор к эритроцитам барана в комплексе с TCR участвуют в распознавании АГ
CD 4	T - хелперы	Корецептор МНС –II кл.,рецептор для ВИЧ
CD 5	T - зрелые	Лиганд CD 72 на В -лимфоцитах
CD 8	T -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 α 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

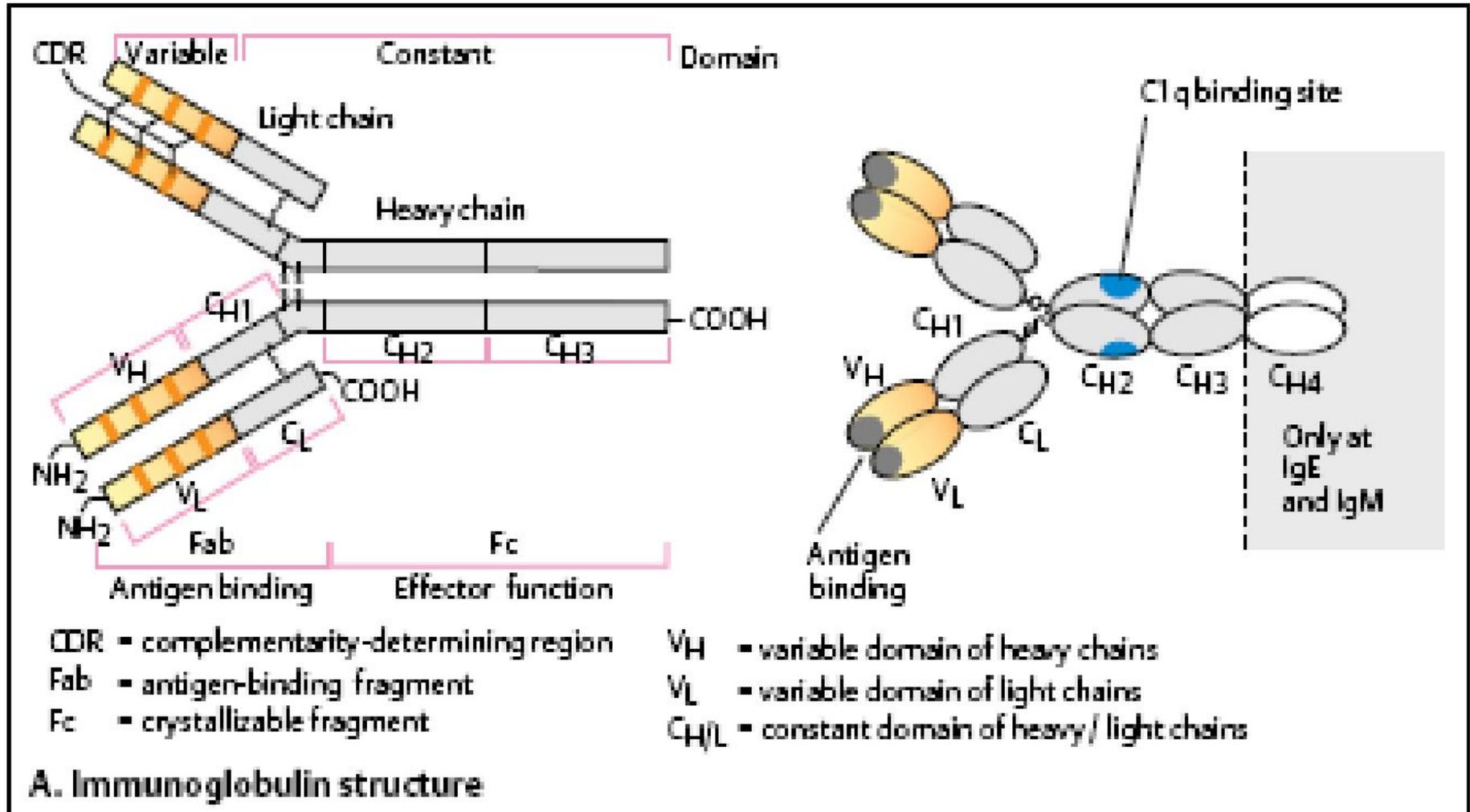
ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА

• ФУНКЦИИ

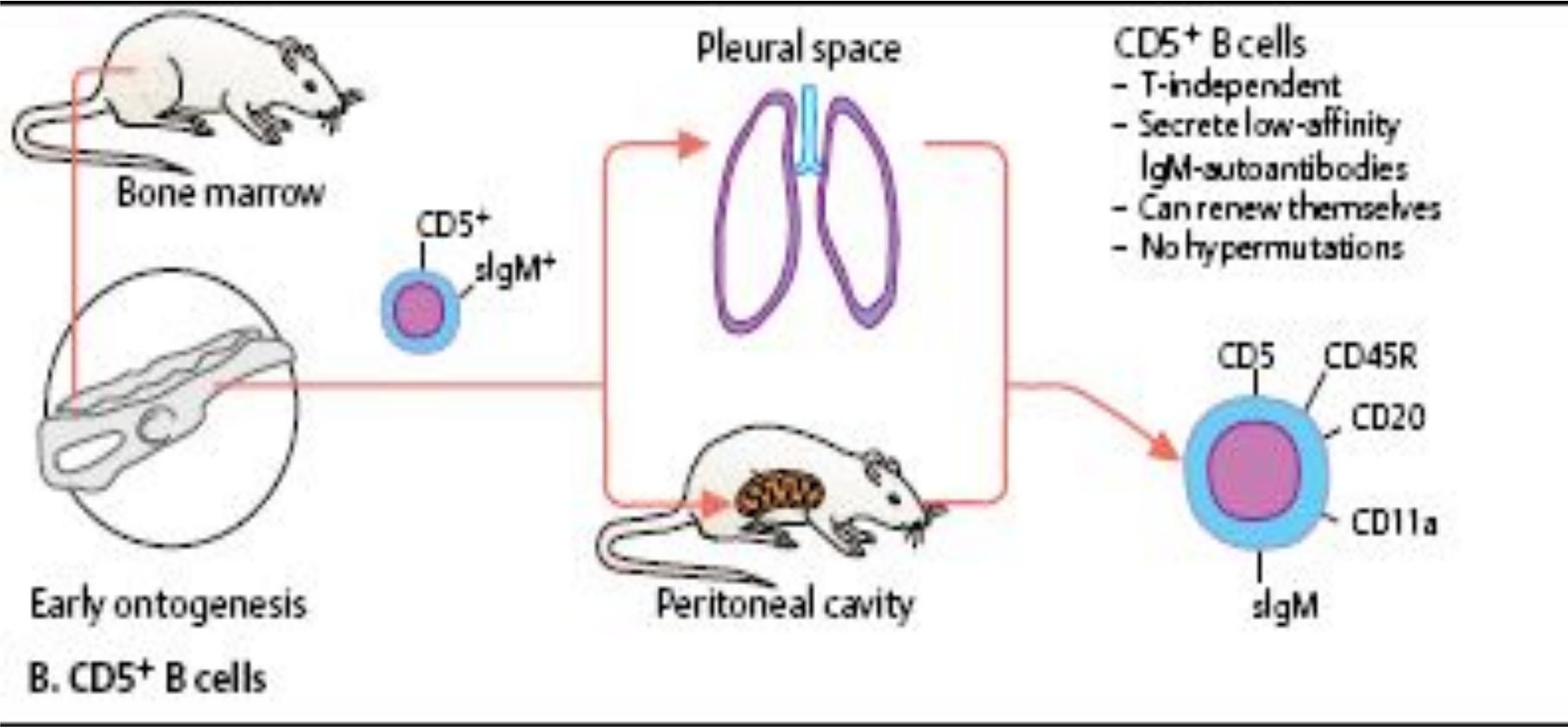
ЦИТОКИНЫ - эффекторы

1. Гемопоэтическая : стимулируют: Г-КСФ, GM-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО α
 - ,
 - ингибирует : МВБ-1 α (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 α ИЛ-16, 18
 - хемоаттрактирующие факторы макрофагов [МХАФ],
 - лимфоцитов [ЛХФ], МВБ-1 α , β
5. Противовоспалительная : ИЛ-6, ИЛ-10, РАИЛ, ТФР β (через ингибицию провоспалительных цитокинов и усиление продукции растворимых рецепторов этих цитокинов)

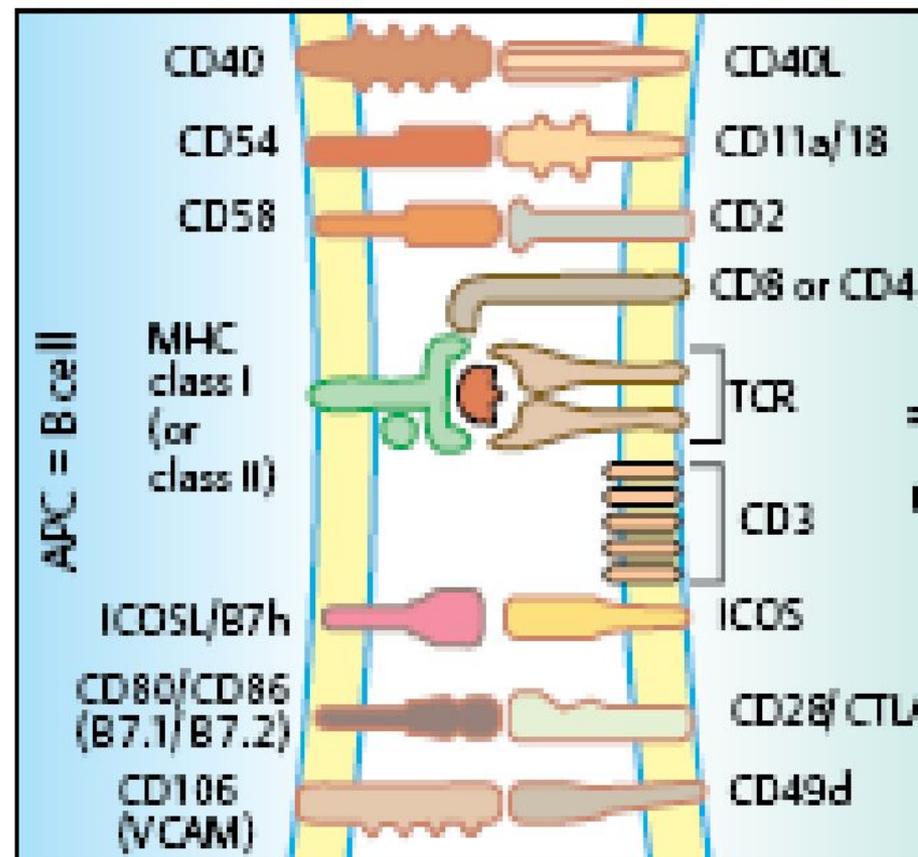
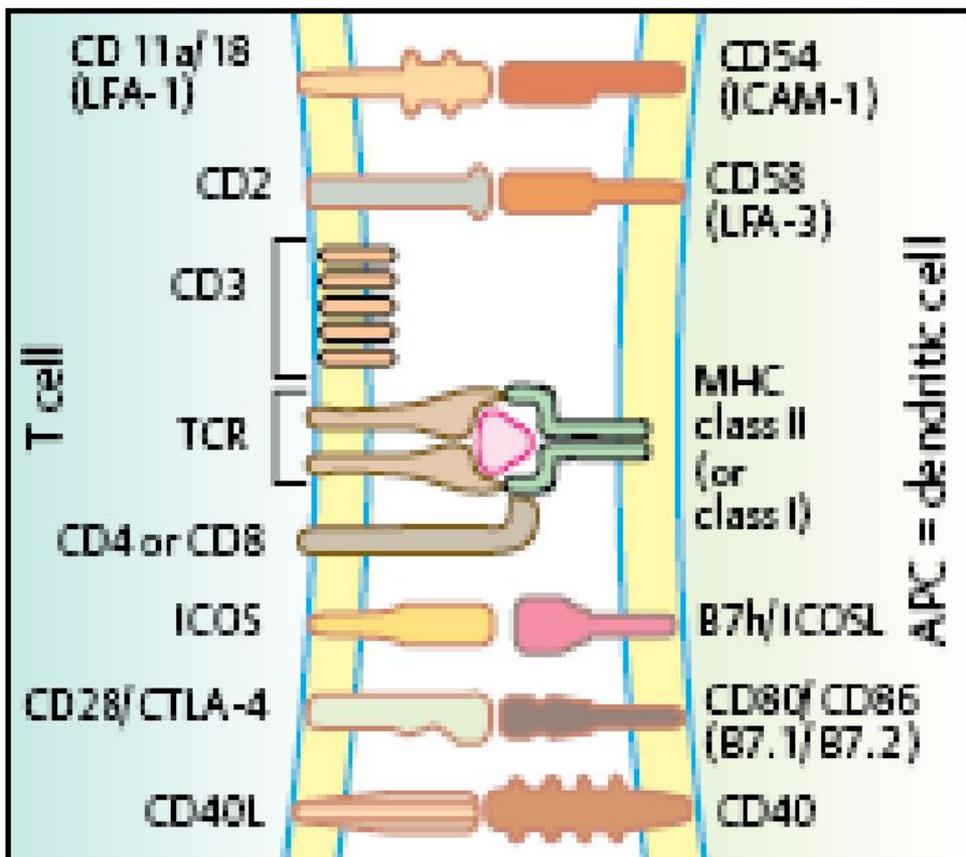
Структура иммуноглобулина



CD5+ B клетки



Молекулы, участвующие во взаимодействии Т клеток с АПК

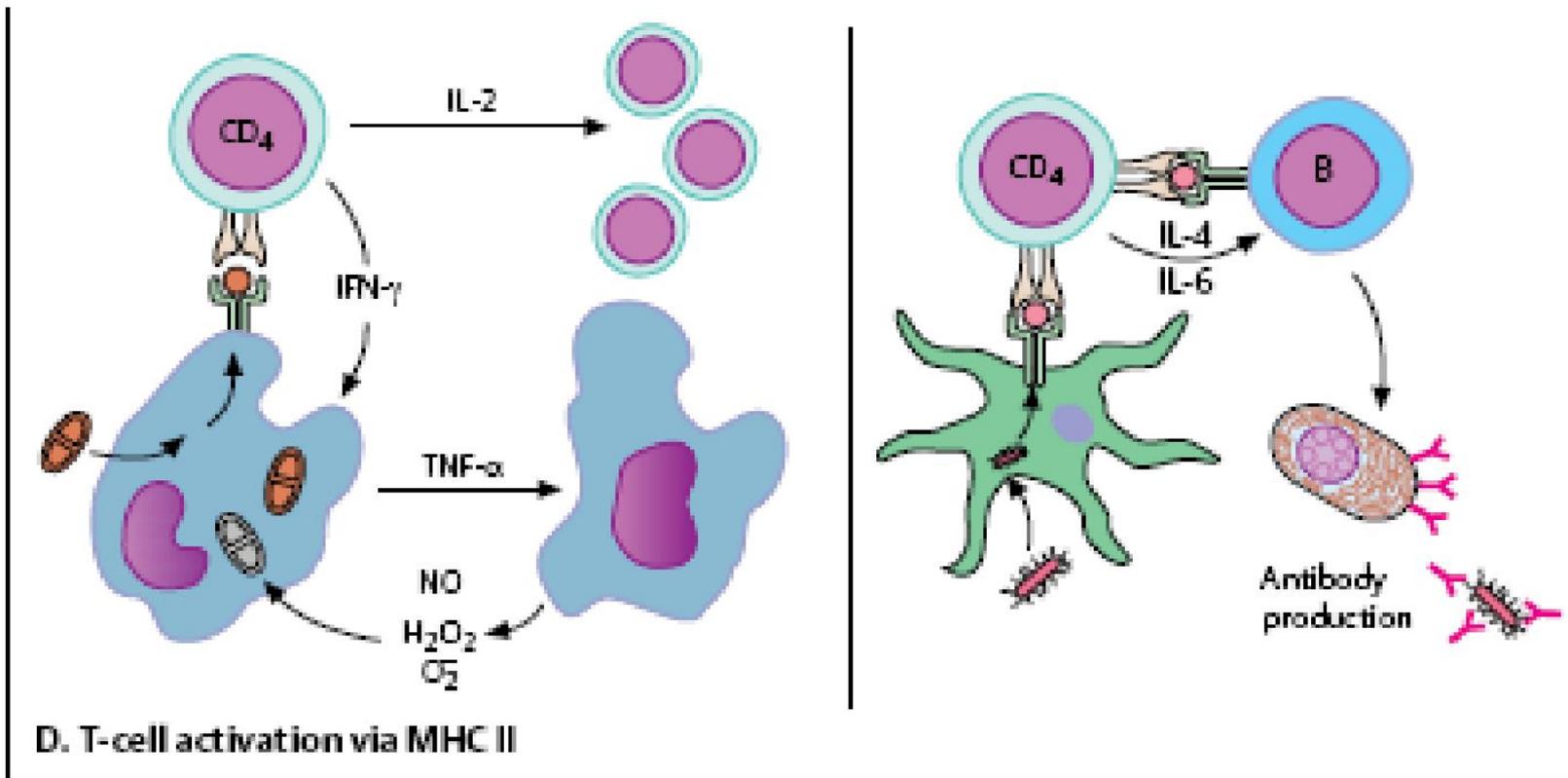


A. Molecules involved in T cell – APC interaction

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

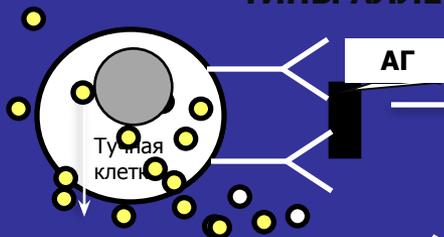
- Сенсибилизация предполагает
 - Поступление АГ (как правило через барьер)
 - Процессирование АГ
 - Селекцию клона «наивных» хелперов
 - Активацию специфических клонов В лимфоцитов
 - Активацию макрофагов и натуральных киллеров
 - Продукцию специфических АТ или Т лимфоцитов-эффекторов ГЗТ
- Тип аллергии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

Классификация Желла и Кумбса

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

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

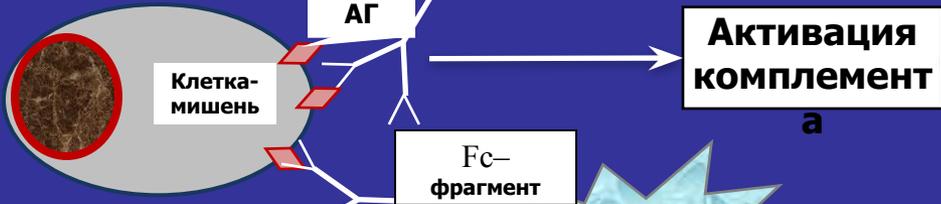
I ГНТ
(реагиновый,
атопический,
анафилактический)



Острое серозное
воспаление
(бронхиальная астма
сенная лихорадка)

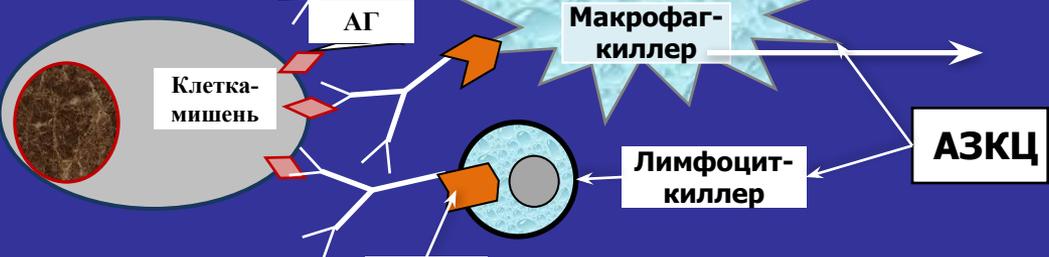
**II антитело-
опосредованный**
(цитотоксический)

А

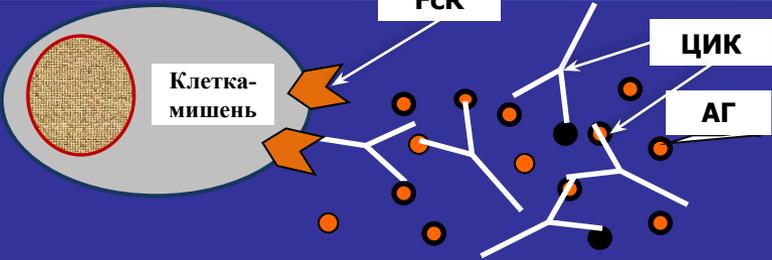


**Специфический
цитоллиз**
(органо-специфические
АИЗ, АИГА
эндокринопатии,
уничтожение
пораженных вирусом и
опухолевых
клеток)

Б

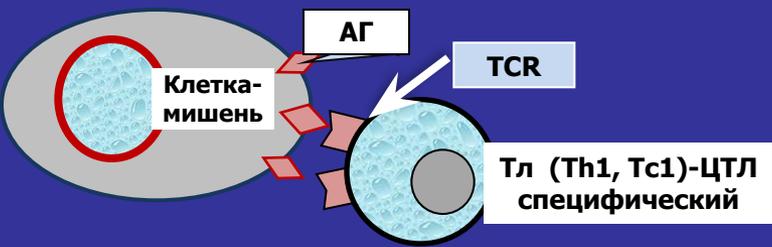


**III
иммунокомплексно-
опосредованный**
(ЦИК)
(тип Артюса)



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

IV ГЗТ
(клеточно-
опосредованный)



**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 α

II и III ТИПЫ

СИСТЕМА
КОМПЛЕМЕНТА

• IV тип

- **цитокины:**
- хемотаксические, тормозящие миграцию, бласттрансформирующие, ИФ γ , ФНО β

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:

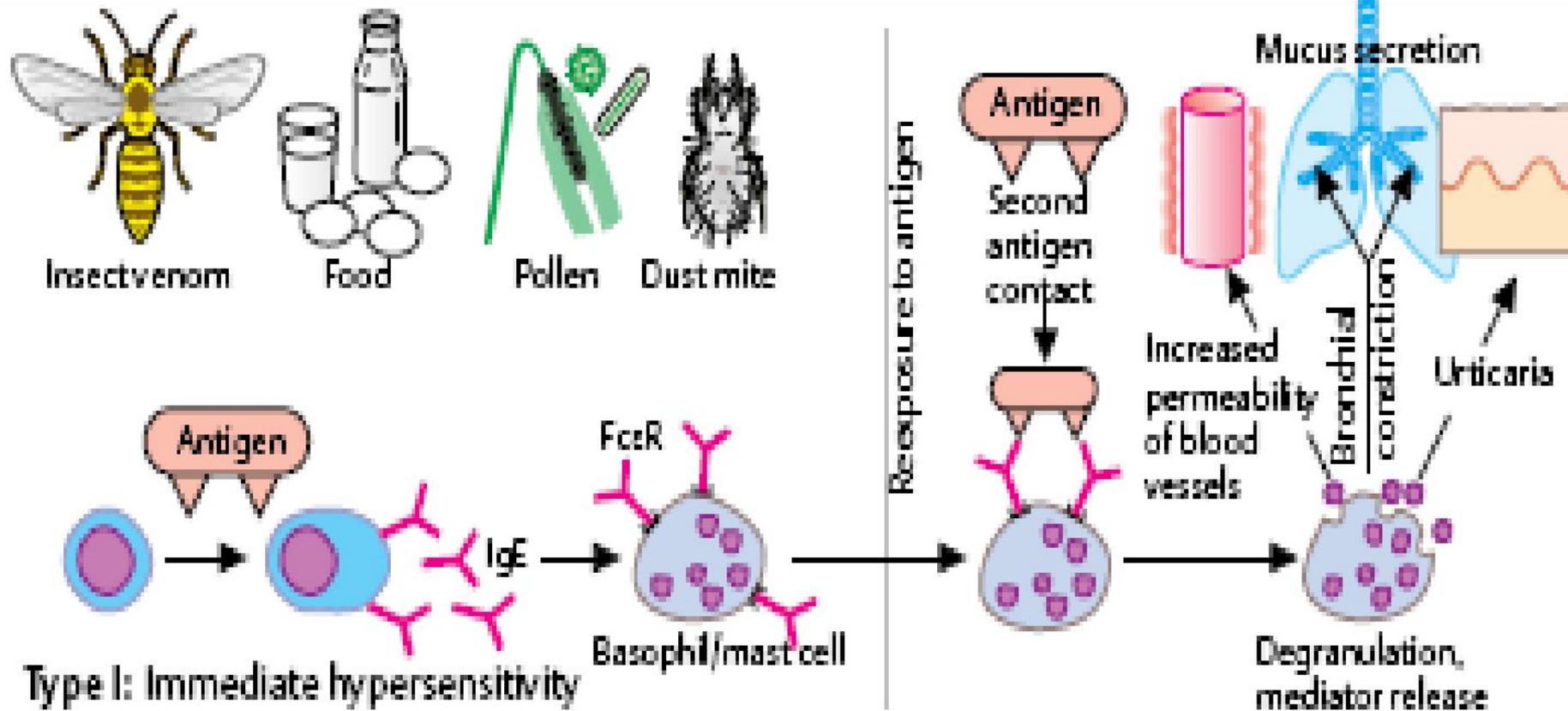
- Атопия только у матери: 48% сибсов - атопия, 38% - бронхиальная астма;
- Атопия только у отца: 33% детей – атопия, 25% - бронхиальная астма

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.



Холодный воздух



Промышленная резина, химикаты, металлы

Плохо вентилируемые комнатные обогреватели



Загрязнения воздуха

ОБЩИЙ IgE

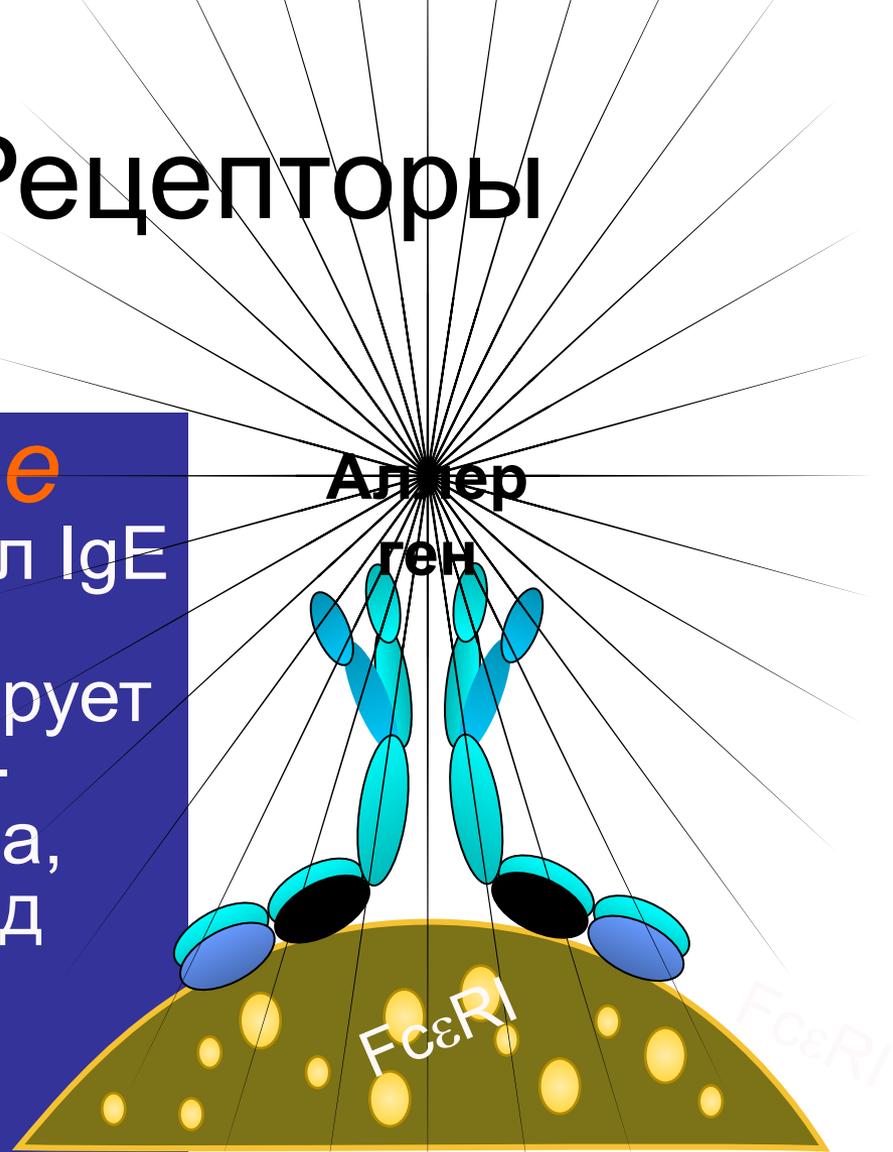
- Ген, кодирующий β -цепь высокоаффинного рецептора для IgE (Fc ϵ R1 β) картирован на длинном плече 11 хромосомы -11q13
- Данная мутация повышает активность Fc рецептора, потенцируя высвобождение *тучными клетками IL4*, что в свою очередь, стимулирует Th2- тип реагирования и гиперпродукцию IgE
- Именно 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 α 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:

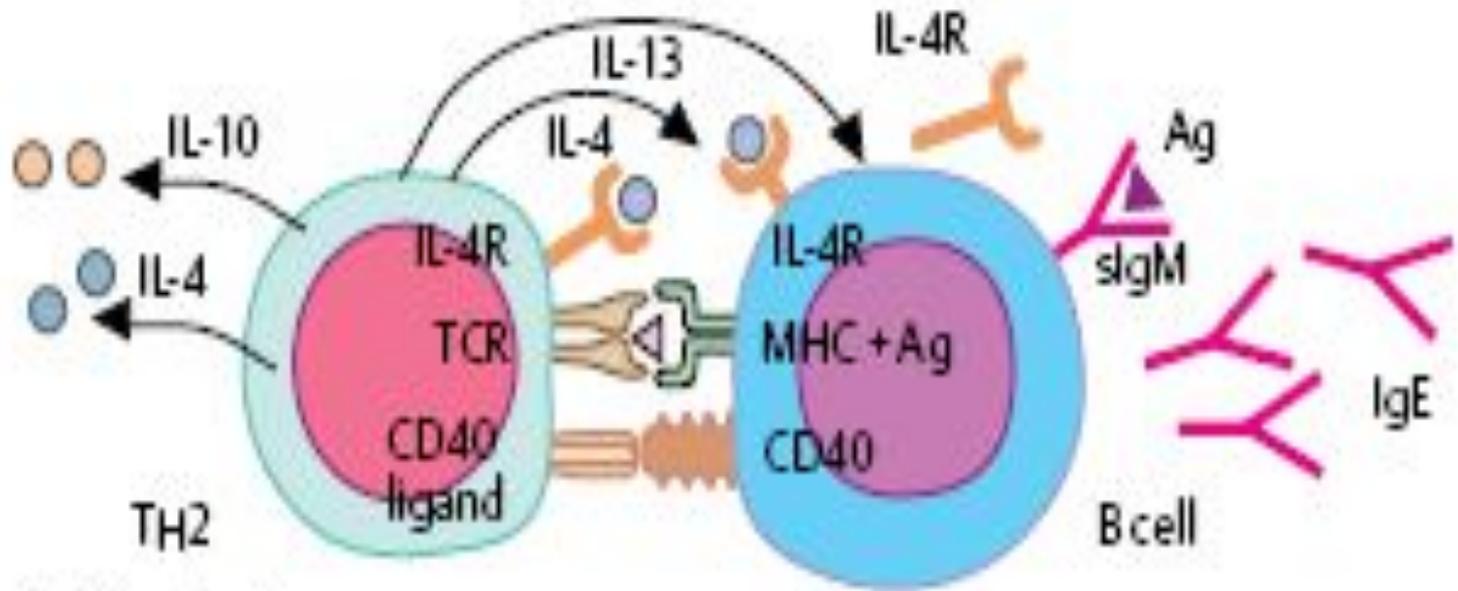
- ген IL9, активирующего тучные клетки;
- ген, кодирующий β 2-адренорецепторы;
- гены, осуществляющие контроль тонуса гладкой мускулатуры бронхов

Генетика атопий

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

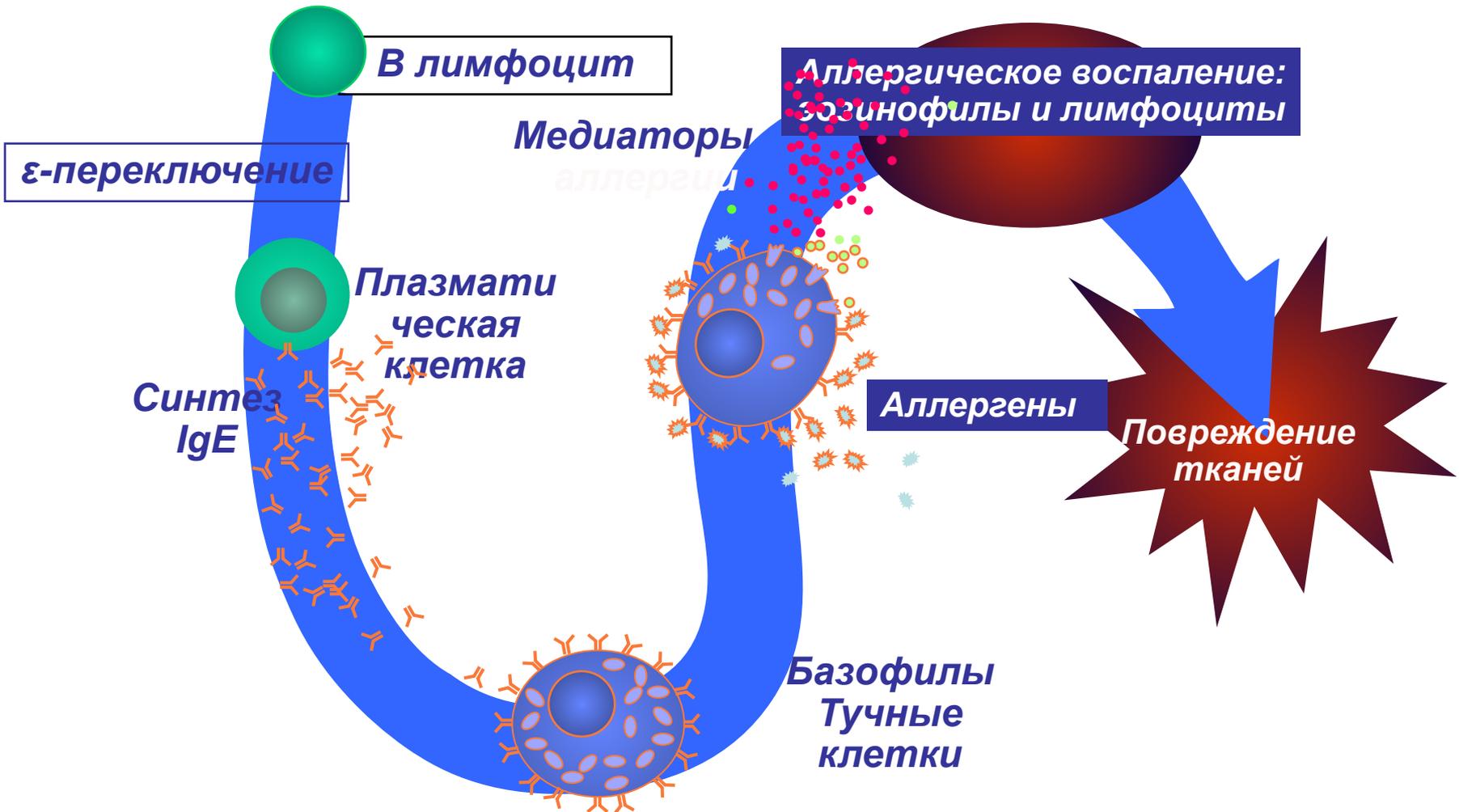
**ПЕРЕДАЮТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ
НЕЗАВИСИМО ДРУГ ОТ ДРУГА**

Регуляция IgE продукции



B. Regulation of IgE production

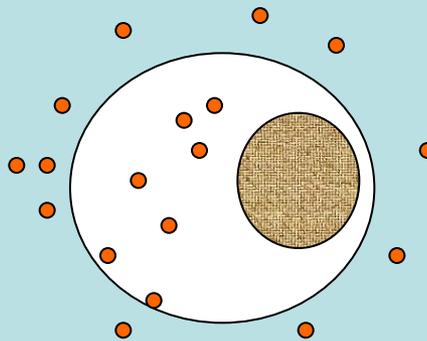
Аллергический каскад



ГНТ - Медиаторы тучной клетки

• Преформированные:

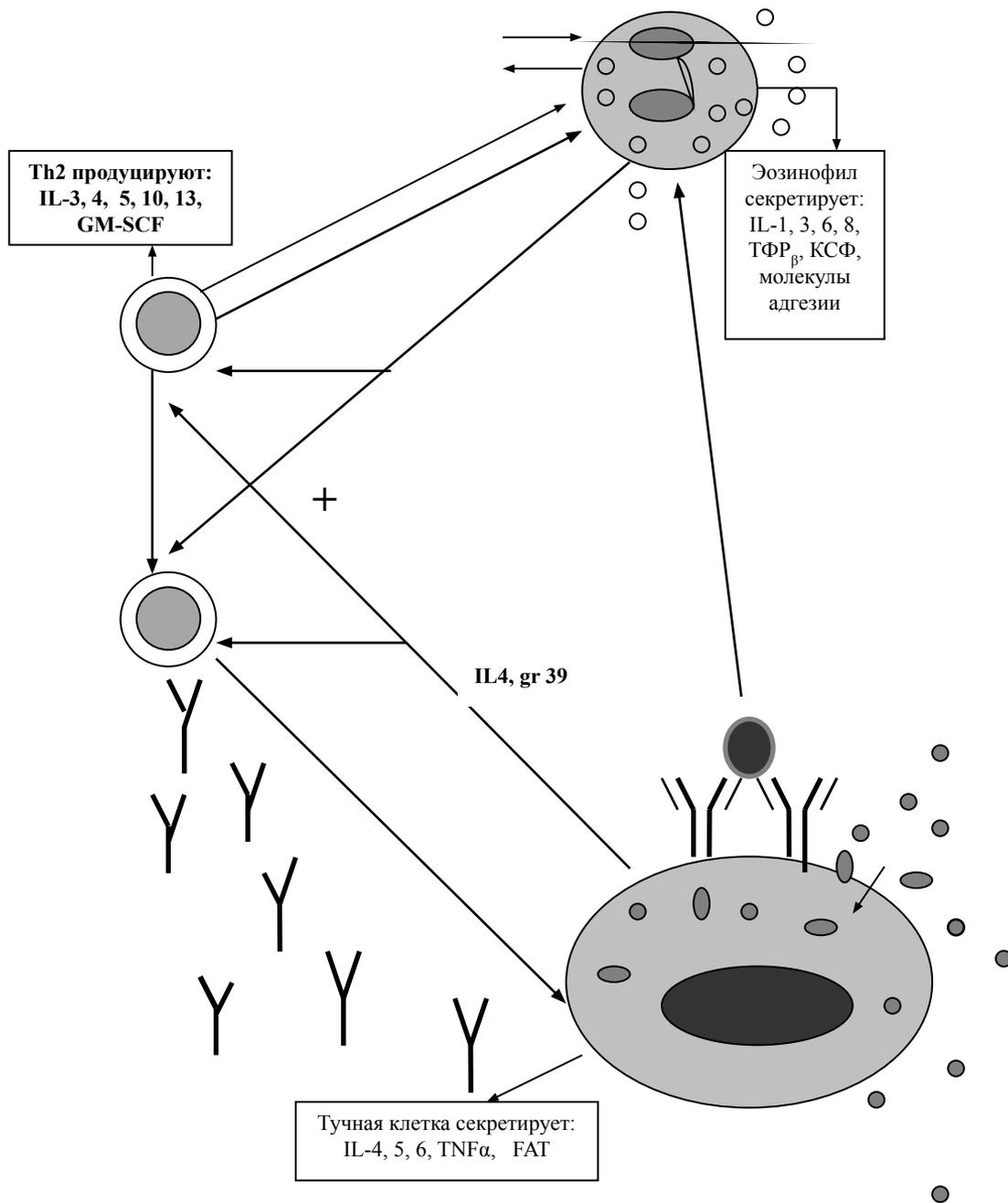
- на 3- минуте освобождаются :
- **гистамин**,
- гепарин,
- триптаза
- фактор активизирующий тромбоцит- (**ФАТ**),
- фактор хемотаксиса эозинофилов (**ФХЭ**),



Синтезируемые:

в течение получаса
выделяются метаболиты
**лейкотриены (LTD₄,
PGD₄),**
тромбоксан A₂,
эндоперекиси,
активные формы **кининов,**
активирующих **FXII,**

**Цитокины: IL-4, 5, 6,
TNF α , FAT
(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

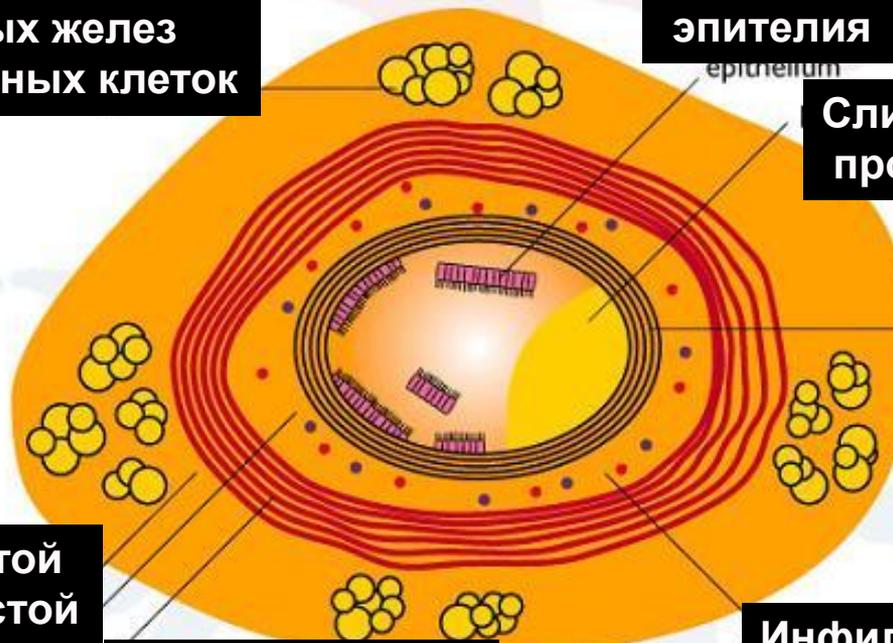
Слизистая
пробка

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 !

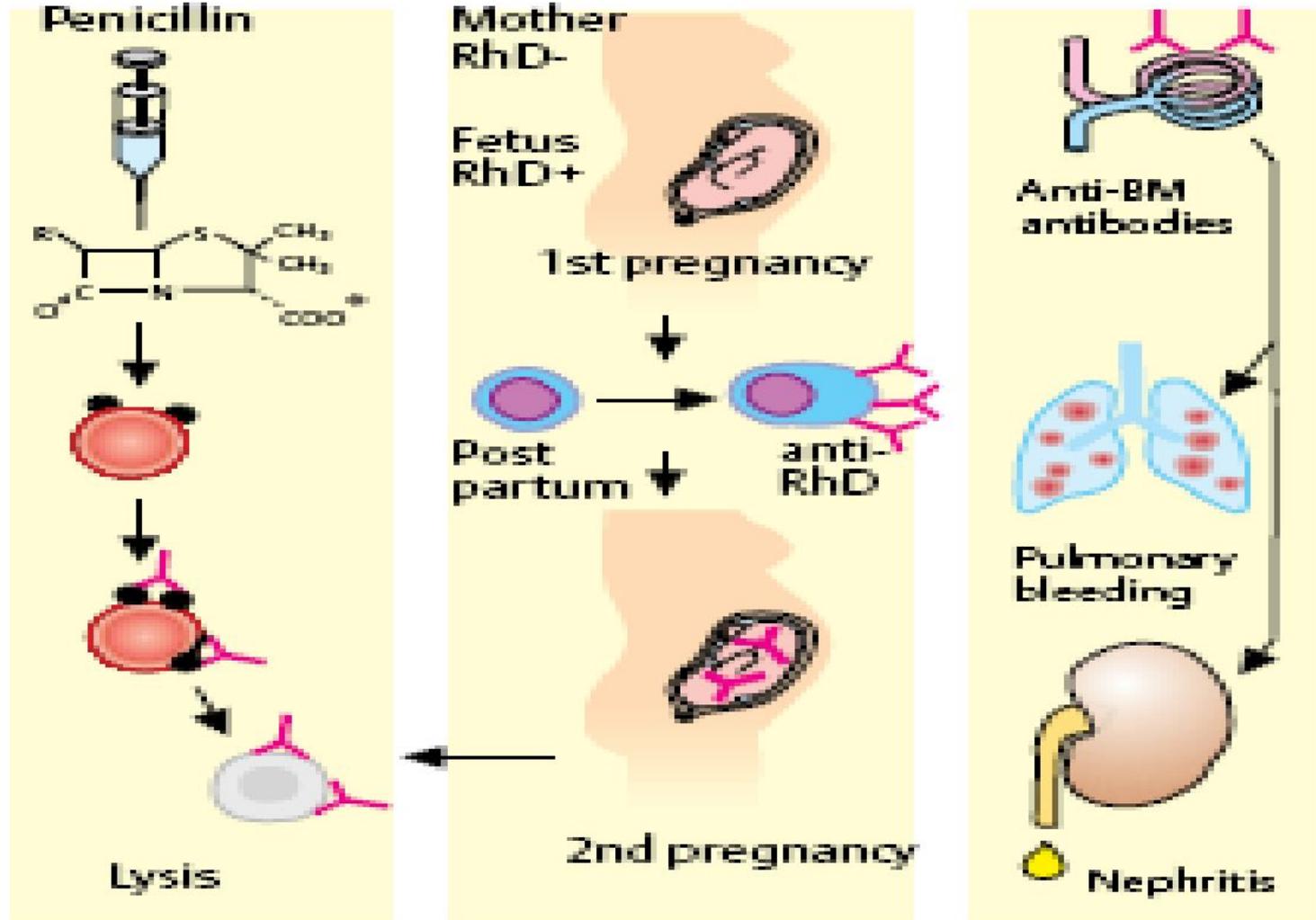
Спектр антиаллергического действия КЛАРИТИНА

- 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 Ca²⁺ 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



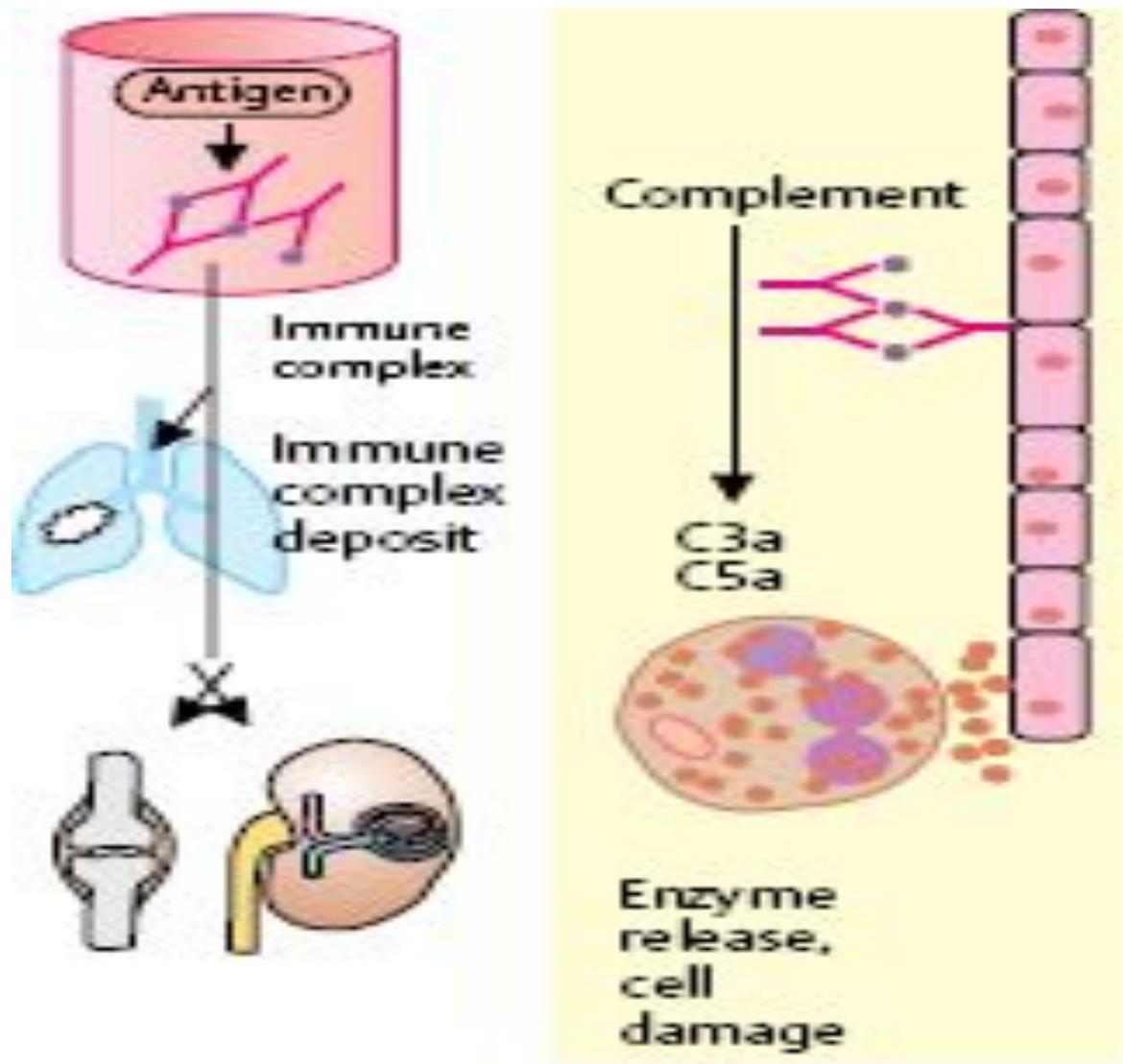
Type II: Cytotoxic antibody reactions

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

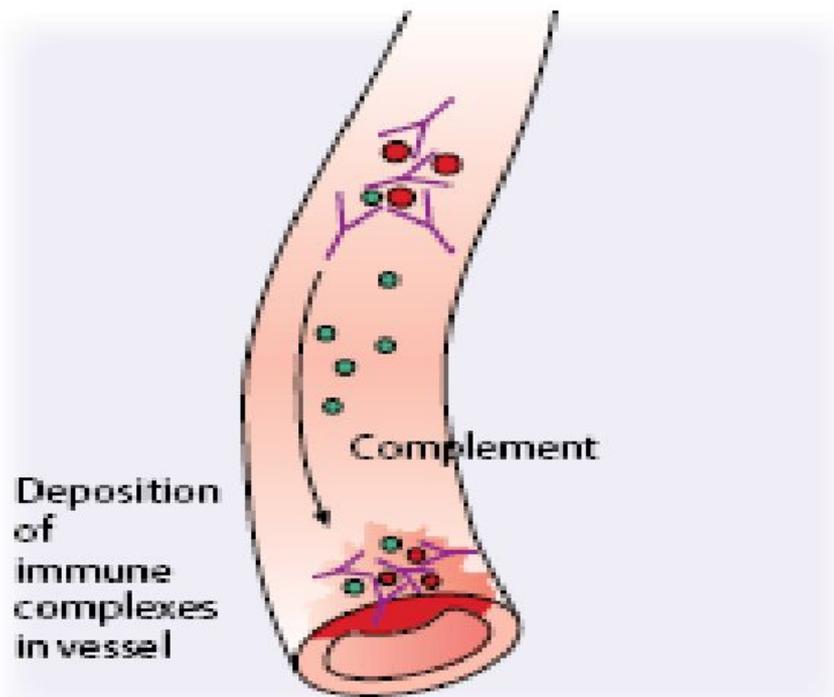
III тип аллергии

- 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

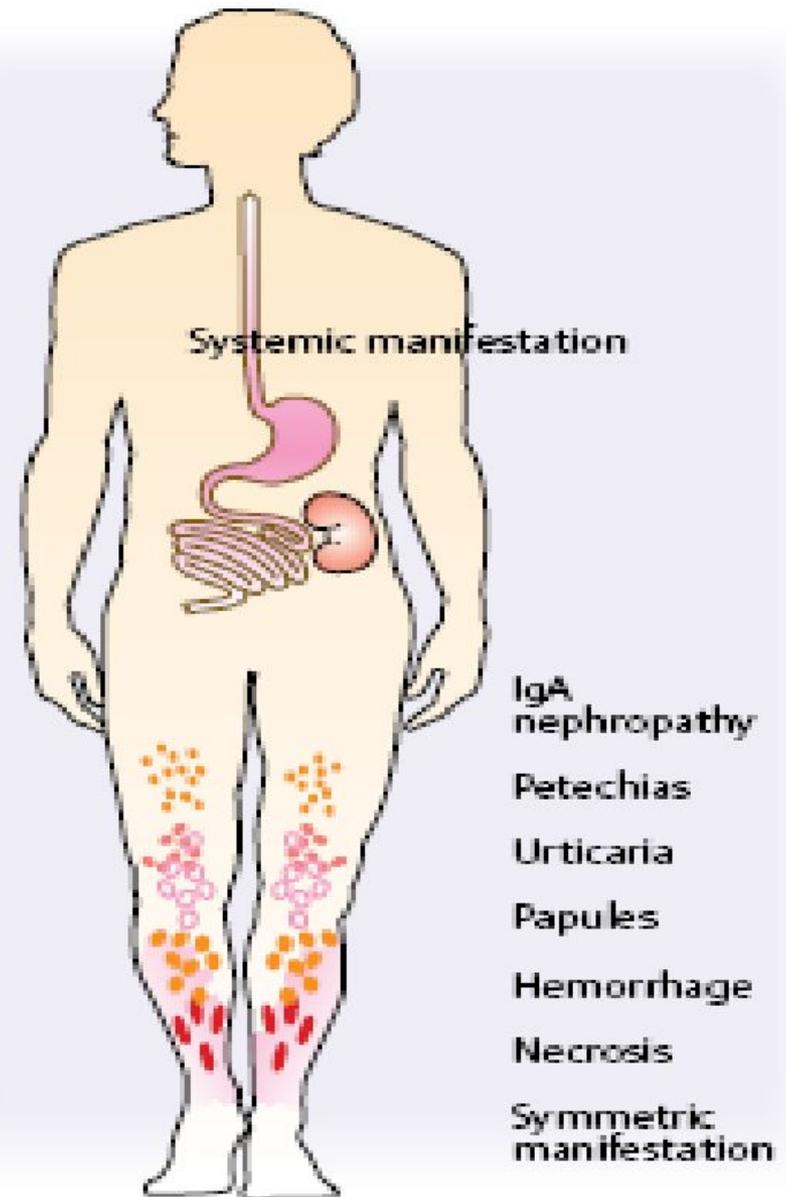
Б. Шенлейна – Геноха

(инфекционно-аллергический капилляротоксикоз
лейкоцитокластический васкулит)



Blood vessel changes

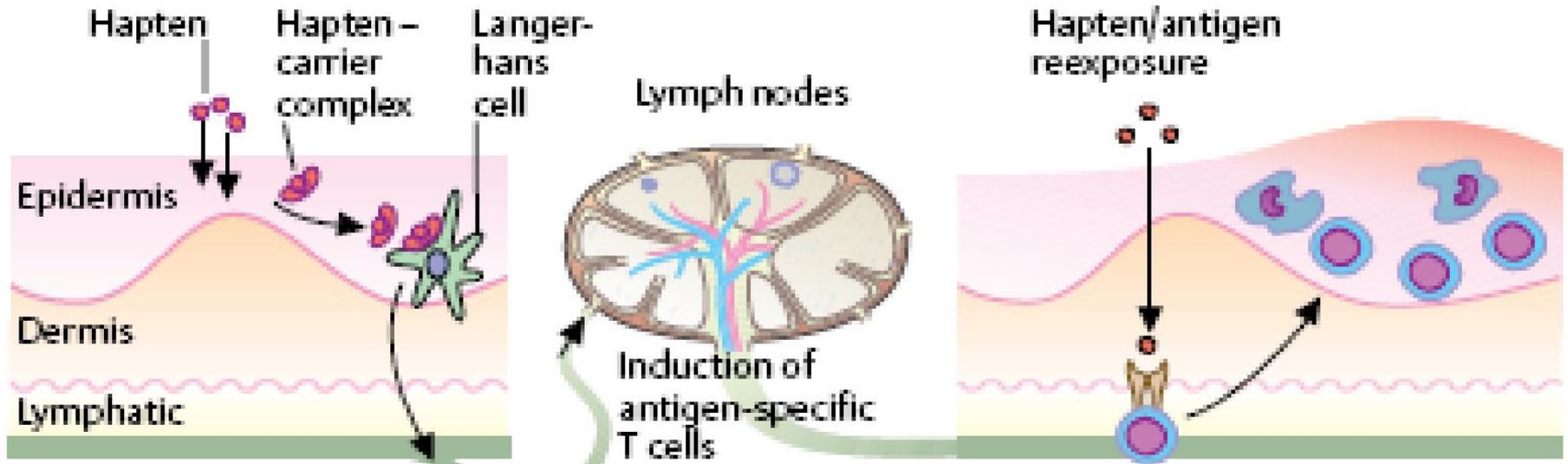
B. Leukocytoclastic vasculitis



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

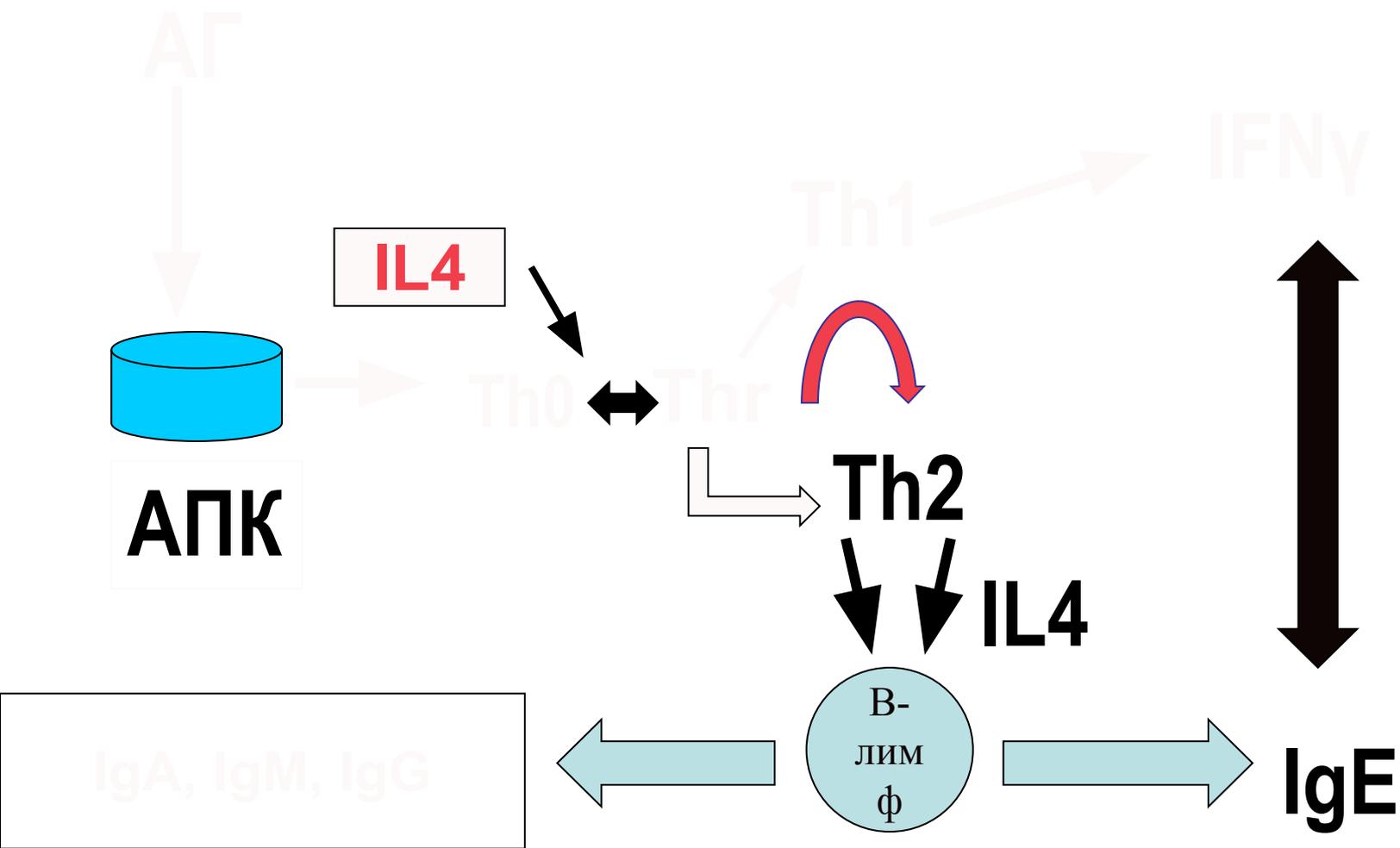
IV тип аллергии (ГЗТ)

- 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).



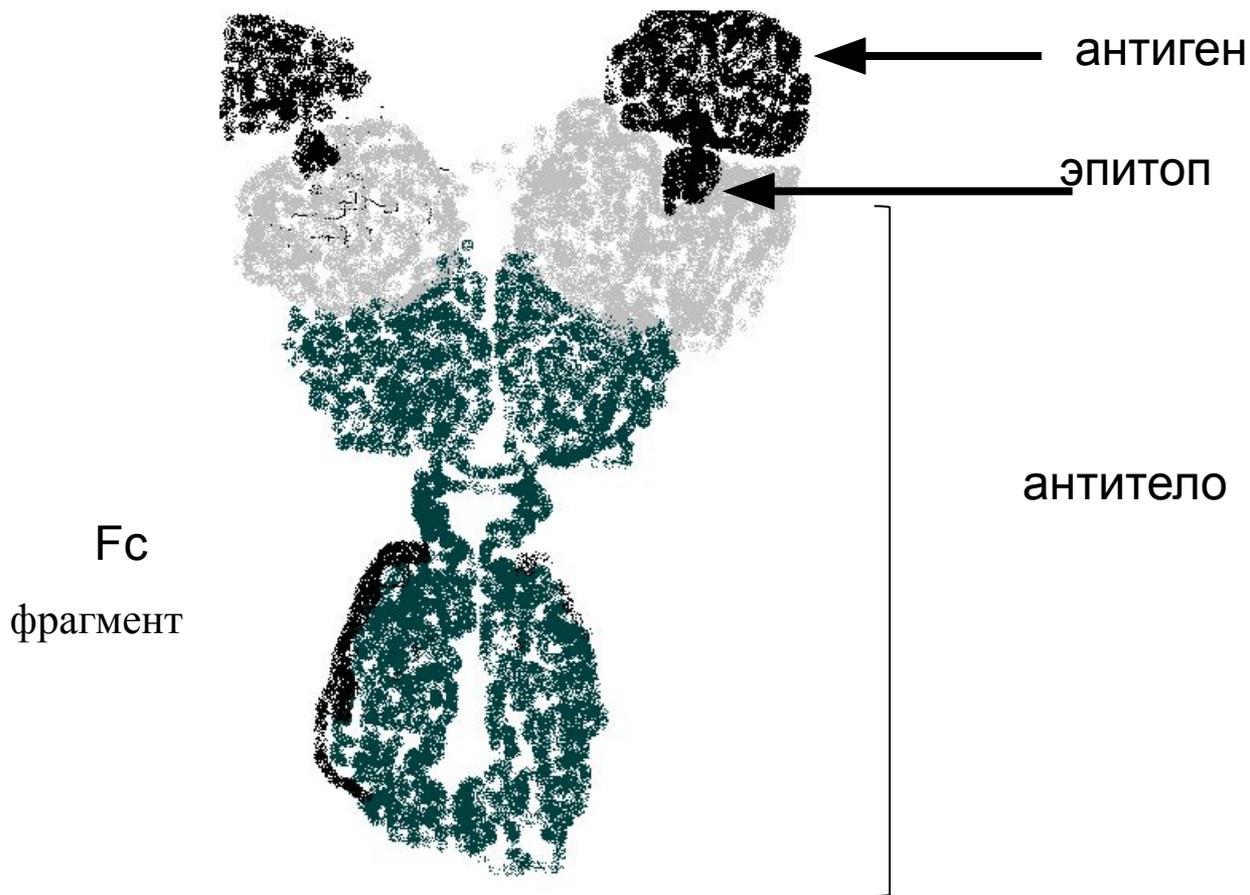
БАЗИСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

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)**

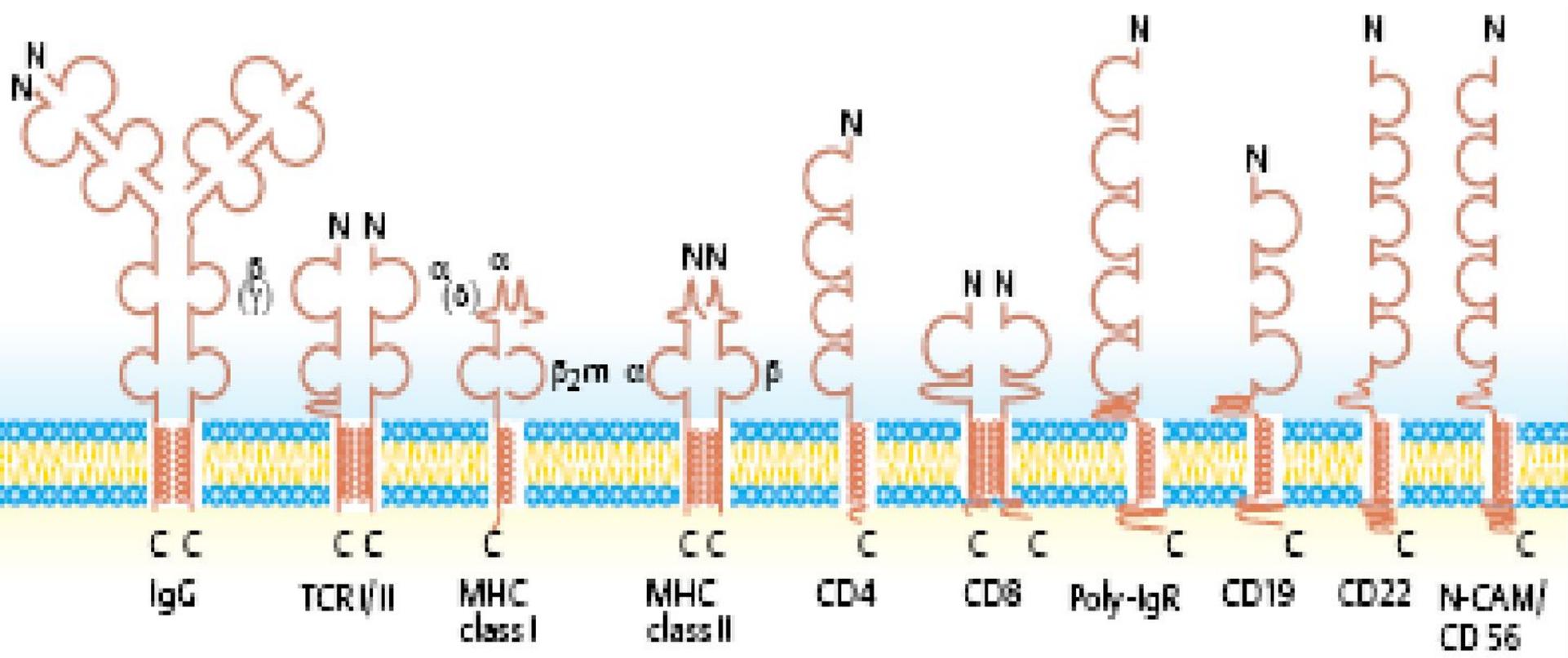
• **Эффекты**

- **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-^hsuperfamily^m

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: Са⁺⁺ - 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 β₂ 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 H₁- 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).

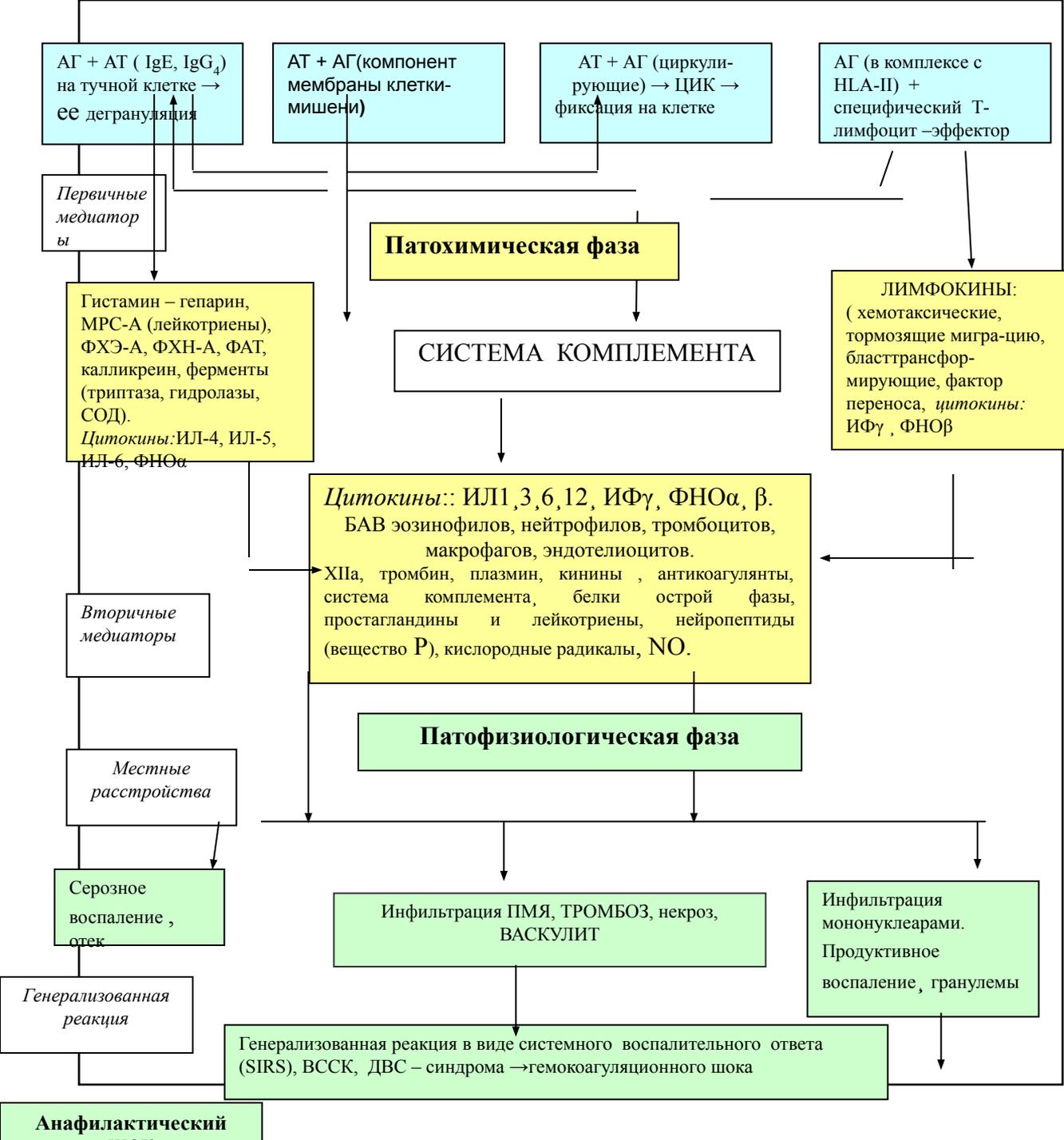
Генетические и негенетические факторы определяющие результат первичного иммунологического ответа (сенсibilизация, иммунизация, толерантность):

• **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 (полиморфноядерными 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



Иммунологическая фаза

Патохимическая фаза

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

ЛИМФОКИНЫ:
(хемотаксические,
тормозящие миграцию,
бласттрансформирующие,
фактор переноса, цитокины:
ИФγ, ФНОβ

Цитокины: ИЛ1,3,6,12, ИФγ, ФНОα, β.
БАВ эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов,
макрофагов, эндотелиоцитов.
ХПа, тромбин, плазмин, кинины, антикоагулянты,
система комплемента, белки острой фазы,
простагландины и лейкотриены, нейропептиды
(вещество Р), кислородные радикалы, NO.

Патофизиологическая фаза

Инфильтрация ПИМЯ, ТРОМБОЗ, некроз,
ВАСКУЛИТ

Инфильтрация мононуклеарами.
Продуктивное воспаление, гранулемы

Генерализованная реакция в виде системного воспалительного ответа (SIRS), ВССК, ДВС – синдрома → гемокоагуляционного шока

Анафилактический

Первичные медиаторы

Гистамин – гепарин,
МРС-А (лейкотриены),
ФХЭ-А, ФХН-А, ФАТ,
каликреин, ферменты
(триптаза, гидролазы,
СОД).
Цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5,
ИЛ-6, ФНОα

Вторичные медиаторы

Местные расстройства

Серозное воспаление,
отек

Генерализованная реакция

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**

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

Частота аллергических заболеваний у детей

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