

АЛЛЕРГИЯ

Лекция № 12



АЛЛЕРГИЯ

общее понятие

- ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИГЕНУ
- СВЕРХСИЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ
- АНТИГЕН, ВЫЗЫВАЮЩИЙ аллергическую реакцию называется ***АЛЛЕРГЕНОМ***

Ag ⇔ Al

Отличительные особенности аллергенов

Проявляют свое действие в крайне малых дозах

- белковые

- относительно невысокая молекулярная масса
- хорошая растворимость и легкое элюирование в жидкие среды организма
- химическая стабильность в организме (если и метаболизируются, то медленно)

- небелковые

- способность вступать в химические соединения с собственными белками организма



AI

ПЕРВЫЙ КОНТАКТ

активация специфических
иммунокомпетентных
клеток

синтез специфических
антител

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

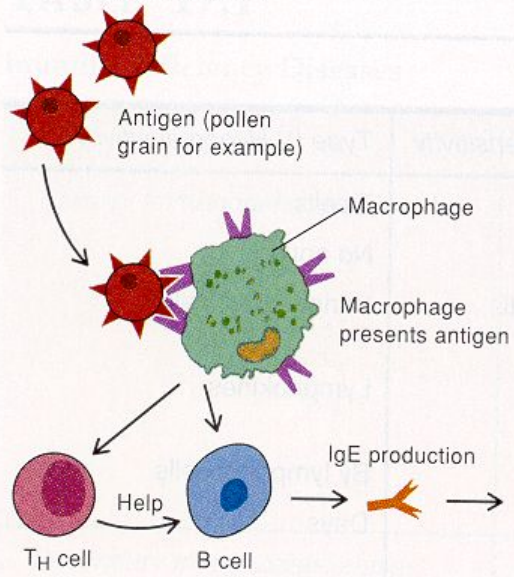
ПОВТОРНЫЙ КОНТАКТ

Клиническая симптоматика

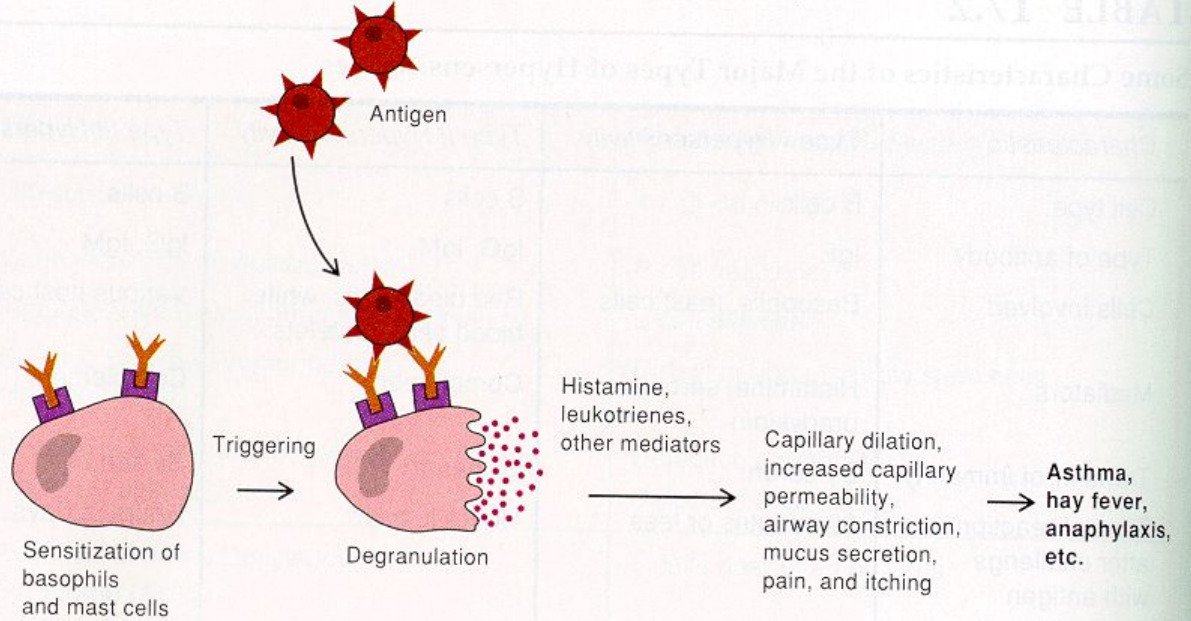
Видимая аллергическая
реакция



First exposure to antigen



Second and subsequent exposures to the same antigen





Общая классификация аллергических реакций

ГРУППЫ

1. Гиперчувствительность
немедленного типа (**ГНТ**)
2. Гиперчувствительность
замедленного типа (**ГЗТ**)



ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА (*ГНТ*)

Развивается после повторного контакта с АІ
через 20-30 мин

1 тип МЕДИАТОРНЫЙ ТИП,
анафилаксия

2 тип ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ ТИП,
гуморальные цитотоксические
реакции

3 тип ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЙ ТИП,
иммунокомплексные реакции



Ig



ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА (ГЗТ)

Развивается после повторного контакта с АІ
через 20-30 часов

4 тип **КЛЕТОЧНЫЙ ТИП**
(Т-эффекторы)

Современное понимание термина «Т-эффекторы ГЗТ»

Клетки, участвующие в ГЗТ и присутствующие в очаге реакции

- нейтрофилы (на первом этапе)
- Th-1
- макрофаги
- ЦТЛ (CD8-лимфоциты)



ФАЗЫ ПРОТЕКАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

ФАЗА

Иммунологическая

Патохимическая

Патофизиологическая



ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА

□ Контакт с аллергеном

□ Активация

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

□ Синтез антител



ПАТОХИМИЧЕСКАЯ ФАЗА

- Синтез активированными на предыдущем этапе клетками биологически активных веществ — ***МЕДИАТОРОВ***



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА

- Клиническое проявление аллергической реакции, обусловленное действием синтезированных на предыдущем этапе биологически активных веществ на клетки организма с развитием соответствующей симптоматики:

сыпь, зуд, отек и т.д.

АНАФИЛАКСИЯ

*(аллергическая реакция
первого типа)*



АНАФИЛАКСИЯ

□ ПРИЧИННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

наиболее часто вызывающие
аллергическую реакцию
анафилактического типа:

- чужеродный белок (в том числе вакцины и сыворотки)*
- антибиотики*



А1



Th



В-кл



Плазматические клетки



IgE



Рецепторы базофилов (***БФ***) и тучных клеток (***Тк***)



ГРАНУЛЯЦИЯ—синтез медиаторов
сенсibilизация



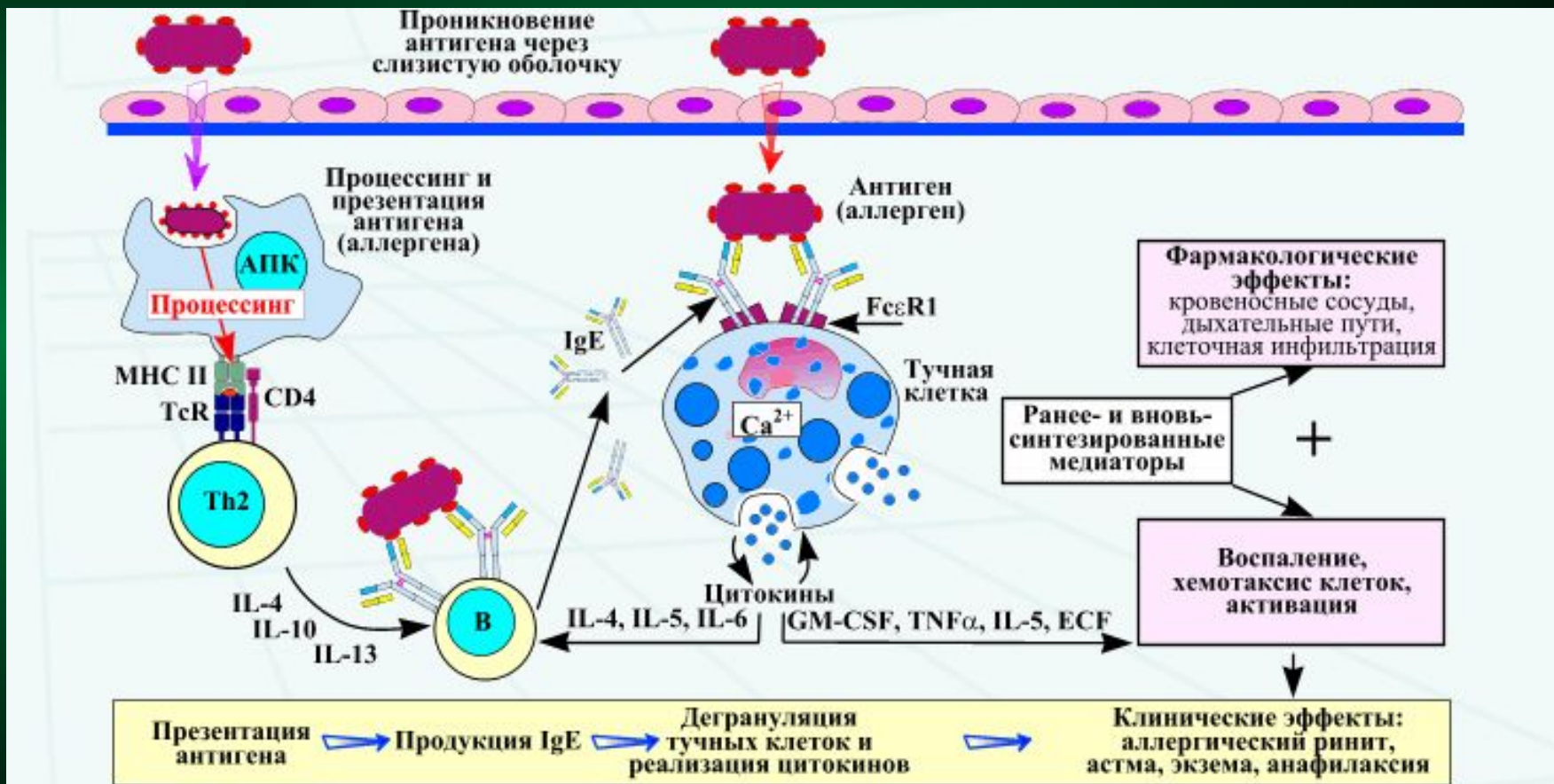
перекрестное связывание одновалентных ***IgE*** на поверхности ***Тк*** и ***БФ*** не менее чем двухвалентным ***А1***

повторный контакт с причинным аллергеном



ДЕГРАНУЛЯЦИЯ

патофизиологическая стадия

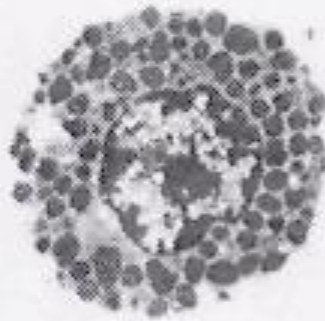




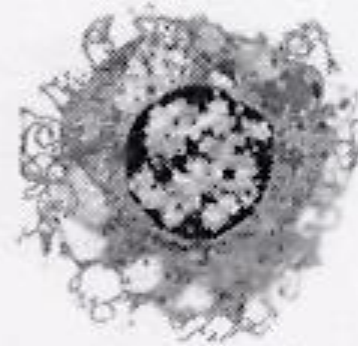
ГРАНУЛЯЦИЯ

□ *синтез биологических веществ – медиаторов, которые скапливаются в цитоплазматических гранулах*

- **МЕДИАТОРЫ ПЕРВОГО ПОРЯДКА** *всегда* имеющиеся в гранулах тучных клеток: гистамин, серотонин, гепарин
- **МЕДИАТОРЫ ВТОРОГО ПОРЯДКА** синтезируются в *активированной* тучной клетке: производные арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, *обладающие примерно в 1000 раз большей активностью, чем гистамин*)



Покоящийся
базофил



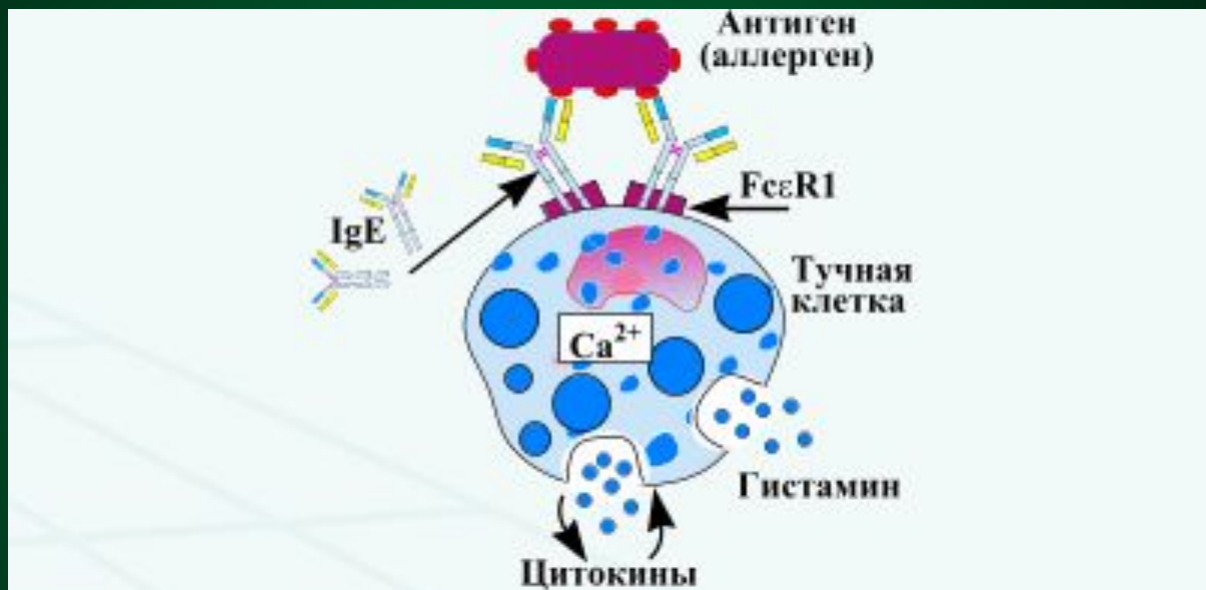
Дегранулированный
базофил

Рис. 20. Дегрануляция базофилов (тучных клеток)



ДЕГРАНУЛЯЦИЯ

- в норме этот механизм способствует формированию защитной воспалительной реакции
- но при высоком уровне синтеза медиаторов развивается патологическая реакция, которая может представлять опасность для жизни





АТОПИЯ

- наследственная
предрасположенность к
гиперпродукции IgE в ответ на
контакт с антигеном, в норме
вообще практически не
индуцирующим синтез антител



Клинические проявления:

Анафилаксия

МЕСТНАЯ

СИСТЕМНАЯ

Кожа

Слизистые
оболочки

сенная лихорадка

хроническое аллергическое
воспаление

крапивница

реакции на укус пчел и ос

Анафилактический

ШОК



ШОК-ОРГАНЫ

- органы, поражаемые в ходе анафилактической реакции чаще других
- у человека — сосуды и бронхи

Принципы терапии анафилаксии

- по возможности **избегать** контакта с аллергенами
- **десенсибилизация** неоднократными введениями дробных доз причинного аллергена
- препараты, стабилизирующие тучные клетки
- антагонисты медиаторов тучных клеток
антигистаминные препараты
- ингибиторы поздней фазы развития аллергической реакции (например, **стероидные гормоны**)
- препарат первой неотложной помощи при развивающейся анафилактической реакции — **адреналин** (в тяжелых случаях — + **преднизолон**).



Аллергическая реакция II типа

Цитотоксический тип аллергической реакции

IgG1-3, IgM

к поверхностным Ag клетки

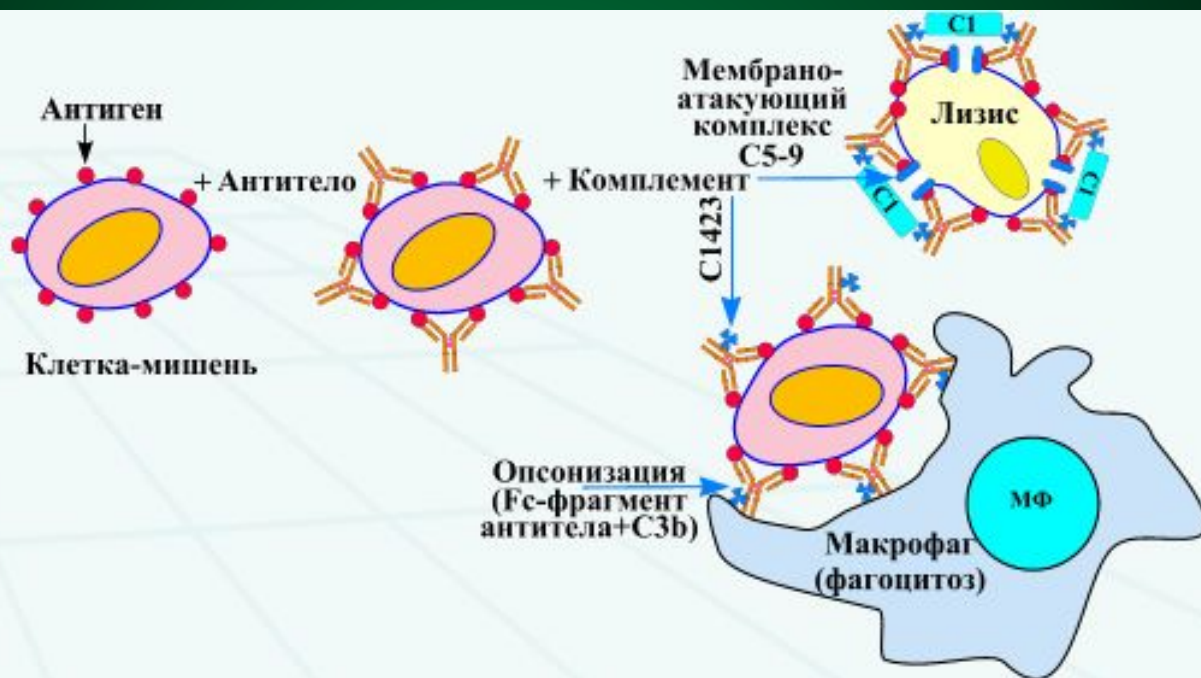
к Ag, вторично связанным с клеточной поверхностью

Активация комплемента

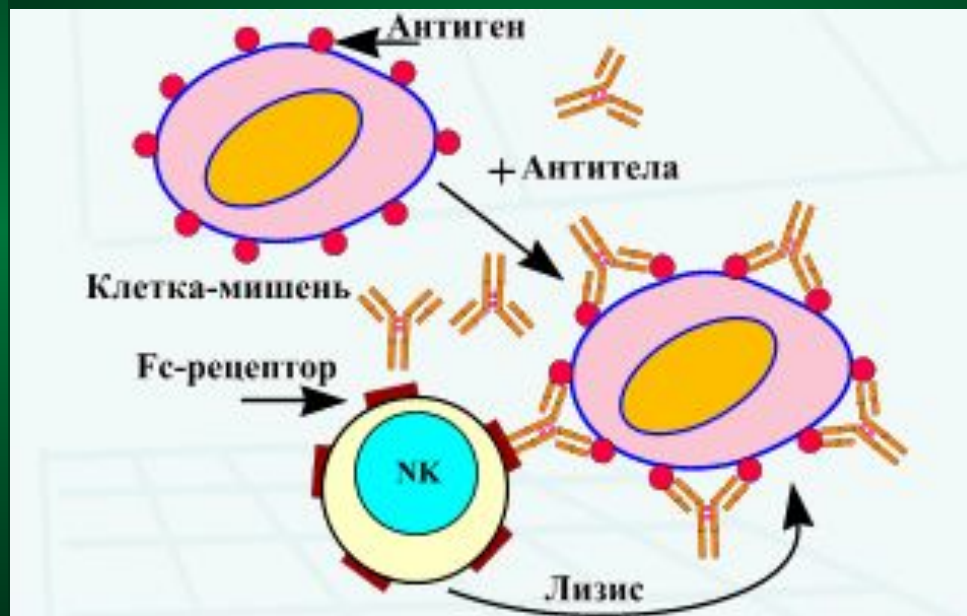
АЗКЦТ

*Комплементзависимая
цитотоксичность*

Комплемент зависимый цитолиз и фагоцитоз



АНТИТЕЛОЗАВИСИМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ





Клинические проявления

- поражения клеток крови при лекарственной аллергии:
 - **ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ** (в т.ч. гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная Rh-конфликтом)
 - **ЛЕЙКОПЕНИЯ**
 - **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**
 - **АГРАНУЛОЦИТОЗ**



Аллергическая реакция III типа



Иммунокомплексный тип аллергической реакции

- при значительном избытке $Ag \rightarrow$
ИК ($Ag+Ig$) малых и средних размеров \rightarrow
токсическое действие
- Иммунные комплексы (ИК)
могут вызывать:
 1. *Воспалительную реакцию*
 2. *Разрушение тканей организма*



Воспалительная реакция

ИК

Отложение в:

эндотелии сосудов

базальные мембраны клубочек почек

дерме

др. тканях

Активация комплемента

C3a, C3b, C5a

Повышение
проницаемости
сосудов
лейкоцитов

Привлечение

ядерных

полиморфно-

Отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов





Разрушение тканей организма

ИК

ФАГОЦИТИРУЮТСЯ

Повреждение и разрушение
фагоцитов

Выделение из них протеолитических
ферментов



Место образования ИК

Кровоток

Ткани

A1 и Ig – в плазме крови

A1 введен в ткань

Ig – из крови

геморрагический
васкулит

Феномен Артюса

сывороточная болезнь



Аллергическая реакция IV типа

ГЗТ

Воспалительная реакция через *24 – 48 часов*

Особенно часто – на полисахаридные и
низкомолекулярные пептиды

AI

малые дозы

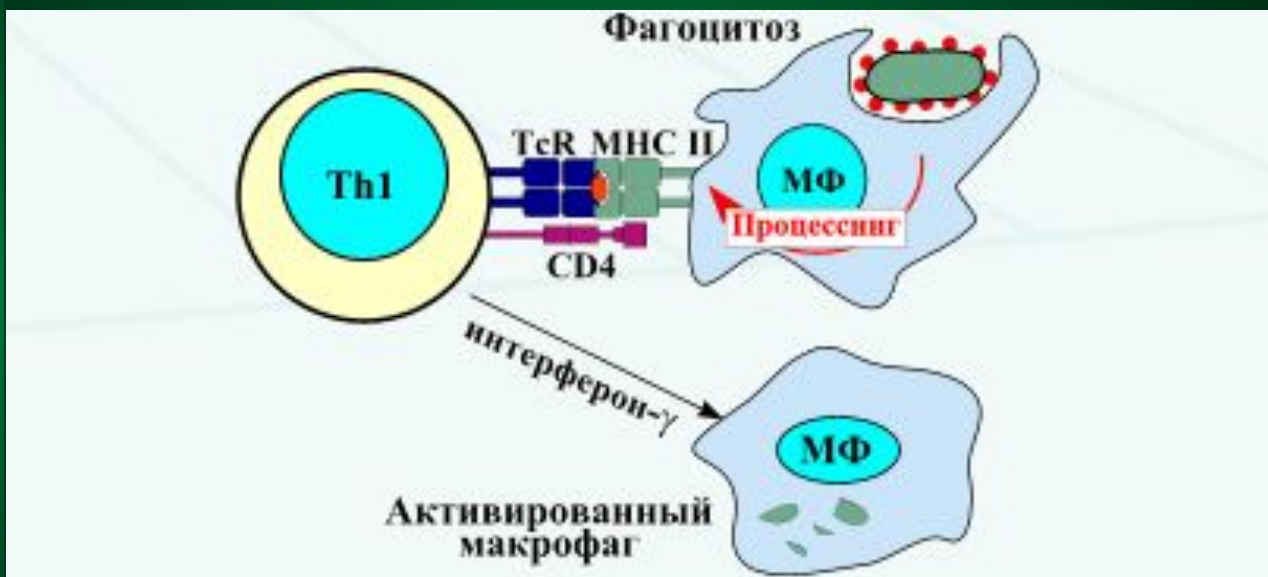
особенно – при внутрикожном введении

Активация Th_1

Выделение медиаторов (ИЛ-2)

Т-эффекторы ГЗТ

Активация макрофагов



Иммунная активация макрофага

2 информационных сигнала:

1. контакт с Th-1 (CD40 на Мф + CD40L на Th-1)
 - инфицированный Мф имеет больше шансов на контакт с иммунным Th (TCR на Th + Ag на Мф)
2. цитокиновый (гамма-интерферон)
 - Th-1
 - CD8-лимфоцит (ЦТЛ)
 - NK-клетка

Активированный макрофаг

- завершенный (у неактивированного – незавершенный) фагоцитоз многих микробов – микобактерий, грибов и др.
- повышенный синтез цитокинов
 - воспалительный очаг по типу ГЗТ
 - если процесс затягивается – фиброзное перерождение тканей
 - в ряде случаев – образование гранулем (фиброзная ткань, окруженная макрофагальным инфильтратом)



ТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЗТ:

- туберкулиновая проба
- контактный дерматит



КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ

A1

Экзо-

Эндо-

Инфекционные

Неинфекционные

Измененные

аутоантигены

Забарьерные

ткани

Инфекционная аллергия

Общее понятие

аллергическое состояние, развивающееся при контакте с инфекционным аллергеном

МИКРООРГАНИЗМОМ

сопутствует инфекционному процессу и вносит свой вклад в патогенез инфекционной болезни



Преимущественный тип аллергии:

ГЗТ.

***Микробные заболевания,
сопровождающиеся развитием ГЗТ:***

- хронические бактериальные
- вирусные
- МИКОЗЫ
- ИНВАЗИИ.

Использование в диагностике:

постановка кожно-аллергических проб
(типа туберкулиновой).

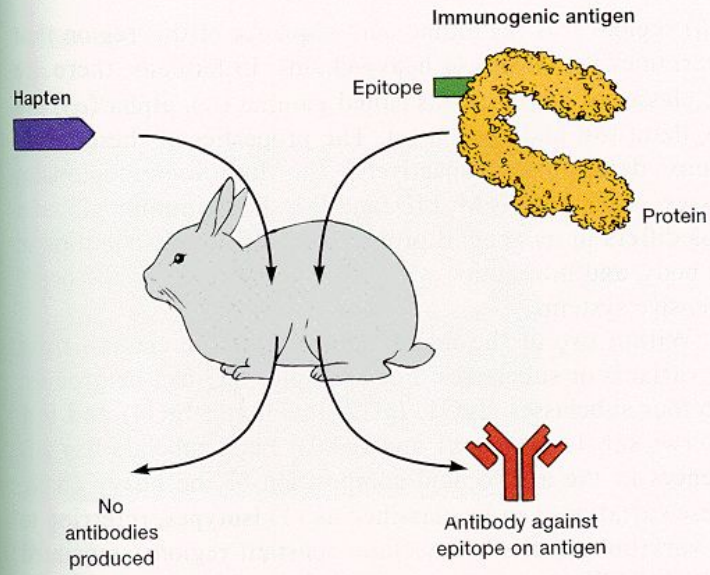


Лекарственная аллергия



Закономерности иммунного ответа на гаптены:

- ✓ гаптен + аутобелок
(белок-носитель) = иммуноген
- ✓ специфичность иммунного ответа на такой комплексный иммуноген = против гаптена + против белка-носителя (аутоантигена).



Immunogenic antigen as a carrier for haptens

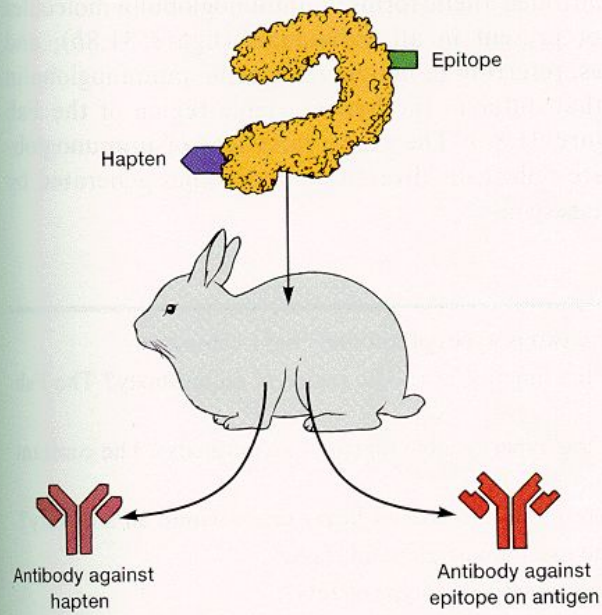



Figure 21.4 Effect of Carrier on Immunogenicity of Haptens. Haptens



Особенности иммунного ответа на лекарства-гаптены:

1. всегда присутствует аутоиммунный КОМПОНЕНТ
2. чем меньше молекула гаптена, тем более она модифицирует белок-носитель → тем выраженнее аутоиммунная составляющая лекарственной аллергии
3. денатурирующие свойства гаптена усиливают его аутоиммунные свойства.



Клинические проявления лекарственной аллергии

как у аллергических реакций
любого (I – IV) типов, чаще всего –
по отношению к клеткам крови (анемия,
тромбоцитопения, кожная сыпь и др.).

Принципы лечения лекарственной аллергии:

- ✱ отмена всех препаратов (в крайнем случае)
- ✱ выявление причинного аллергена
(лучше – в пробе *in vitro*)
- ✱ плазмаферез
- ✱ энтеросорбенты.



Принципы профилактики лекарственной аллергии:

- назначение лекарств только по показаниям
- учет аллергологического анамнеза
- подбор (желательно – *in vitro*) препаратов, не вызывающих непереносимости
- по возможности назначение лекарств *per os* (самое опасное – внутривенное введение).



**ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЙ**



Методы диагностики аллергических реакций

- *I тип аллергической реакции*

кожно-аллергические пробы (учет через *20 мин*) +
выявление *IgE*

- *II тип аллергической реакции*

Выявление *Ig* к клеткам крови

- *III тип аллергической реакции*

Выявление циркулирующих иммунных комплексов
(*ЦИК*ов)

- *IV тип аллергической реакции*

Кожно-аллергические пробы (учет через *24-48 часов*) +
выявление сенсibilизированных лимфоцитов и Мф *in vitro*



РЕАКЦИЯ ПРЕЦИПИТАЦИИ



Сущность реакции

- осаждение (преципитация) антигена, находящегося в коллоидном состоянии, под воздействием специфических антител в растворе электролита.



Основные термины

- Преципитоген – антиген, участвующий в РП
- Преципитин – антитело, участвующее в РП
- Преципитат – иммунный комплекс (осадок), образующийся в результате РП.



Применение РП:

- 1. диагностика инфекционных заболеваний**
- 2. судебная-медицинская экспертиза**
определение видовой принадлежности белков – при анализе кровяных пятен, спермы и т.д.
- 3. санитарная практика**
выявление фальсификации рыбных и мясных изделий.



Способы постановки РП:

- В пробирке (напр. – по Асколи)
- В геле (иммунодиффузия)

Простая линейная диффузия

Усовершенствованные методы

ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ИММУНОБЛОТИНГ

РЕАКЦИЯ

**НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ТОКСИНА
АНТИТОКСИНОМ**



РП по Асколи

- *В пробирке*: высокочувствительная (как всякая РП)
- последовательные разведения антигена наслаивают на стандартные разведения диагностической сыворотки;
- *титр РП* – максимальное разведение антигена, при котором наблюдается кольцо преципитации.



РП в геле

Основное преимущество по сравнению с пробирочной РП

- ✓ гель, высокоочищенный агар, выполняет функцию локализации преципитата, т.к. он, в отличие от антител и антигенов, не может диффундировать в геле



ПРОСТАЯ ЛИНЕЙНАЯ ДИФФУЗИЯ

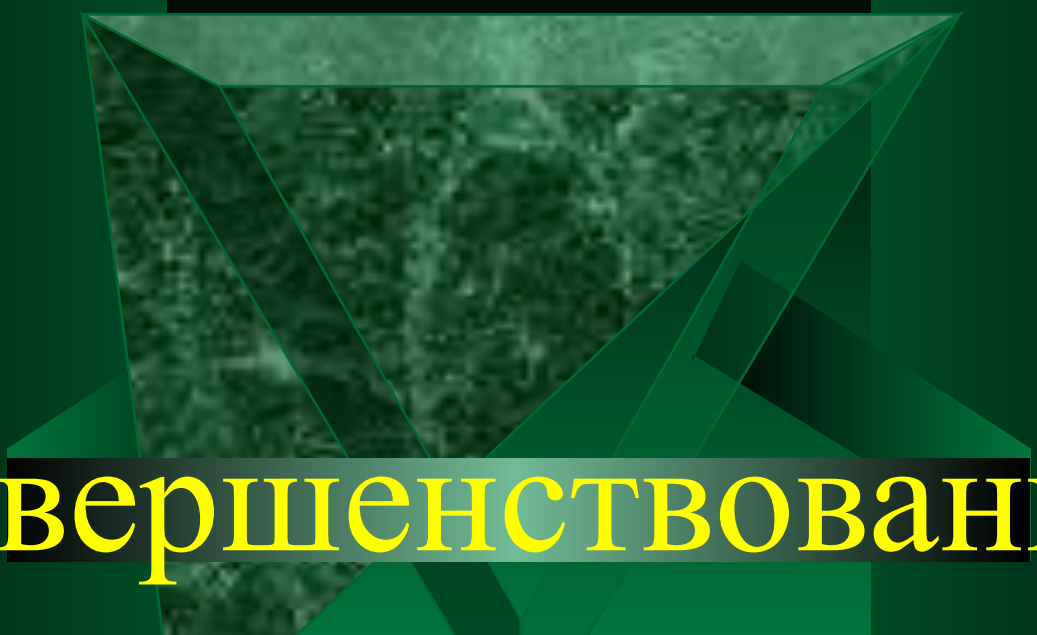
сыворотки содержатся в геле



наносят смесь антигенов



- количество полос = число антигенов,
- длина «пробега» от «линии старта» =
концентрация антигена



Усовершенствованные методы РП

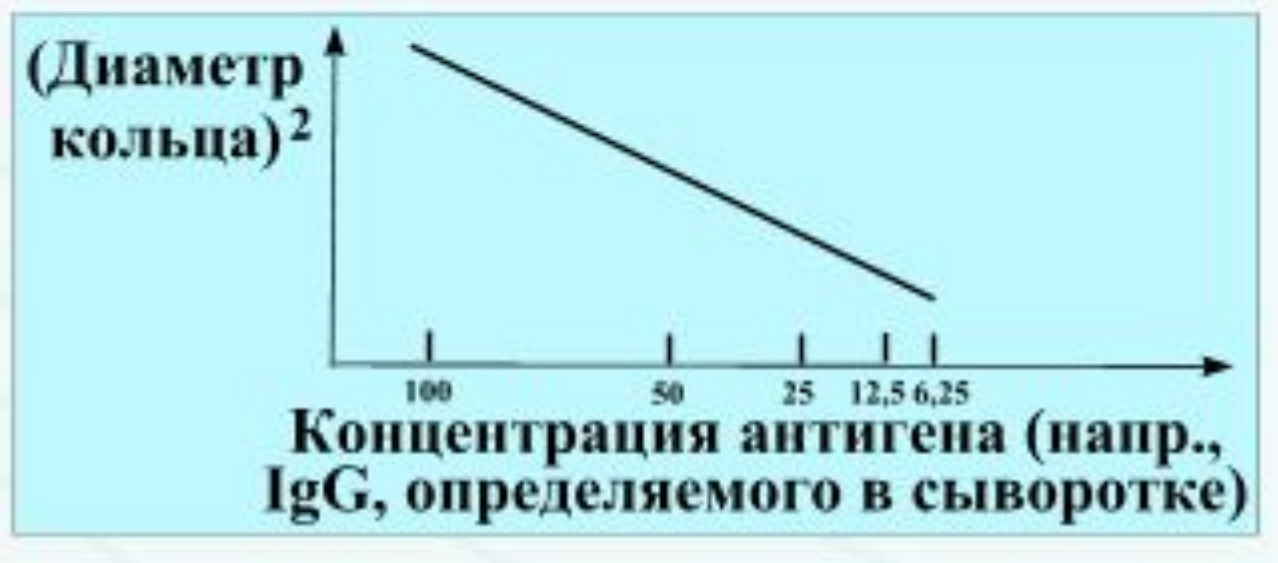


Простая радиальная иммунодиффузия по Манчини

диффундирует один компонент реакции



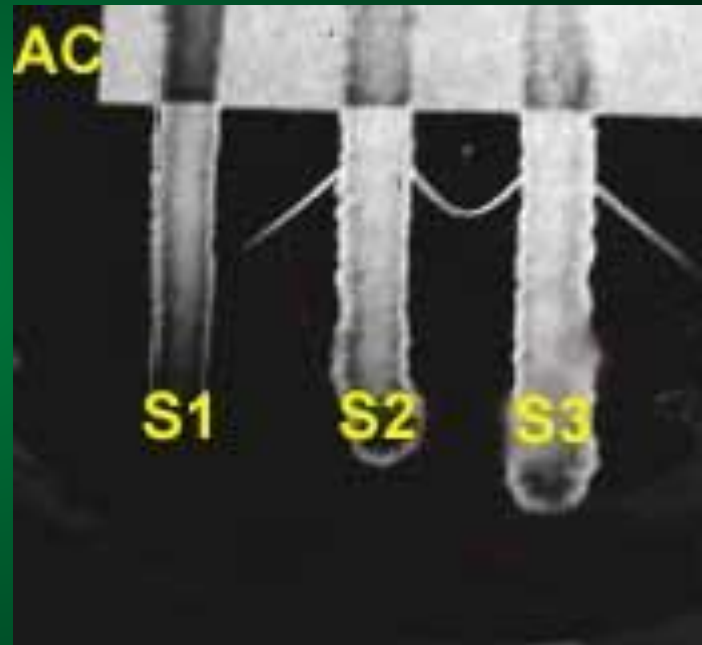
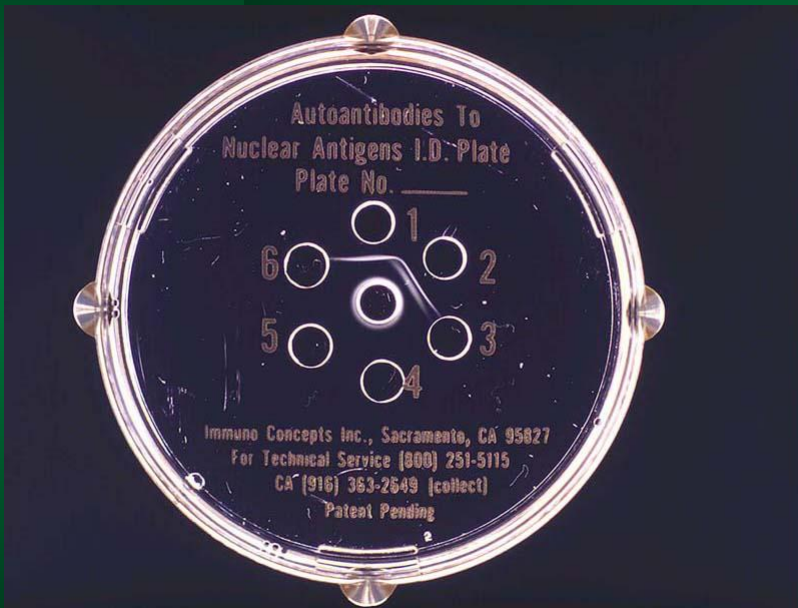
диаметр зоны преципитации
= количество диффундируемого
компонента





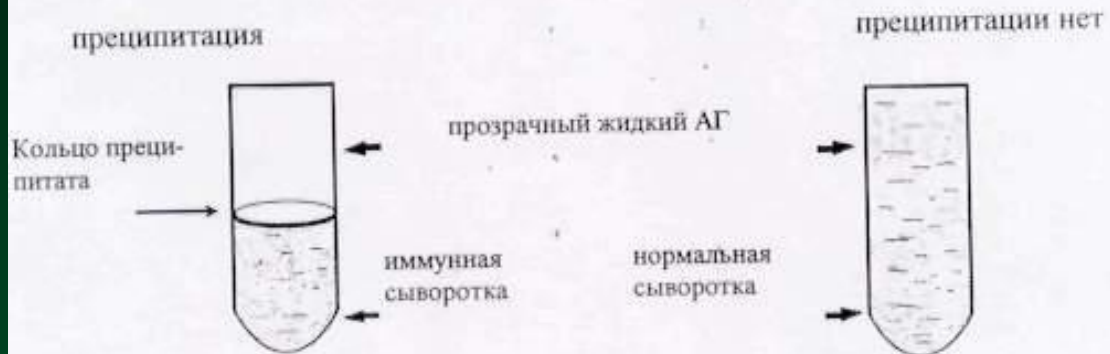
Двойная, или встречная, иммунодиффузия по Оухтерлони

- диффундируют оба компонента реакции, между которыми образуются полосы «усы» преципитации.

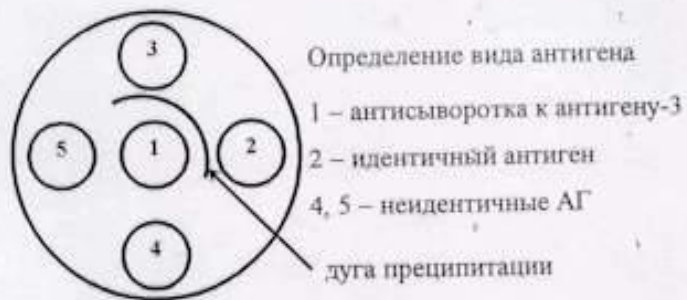




Кольцепреципитация



Метод двойной диффузии по Оухтерлони



Обнаружение и титрование антител

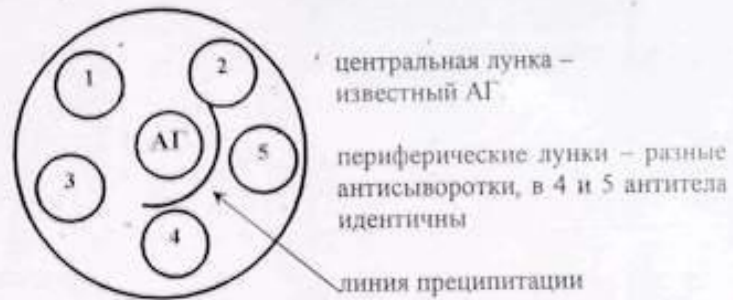


Рис. 45. Реакции преципитации

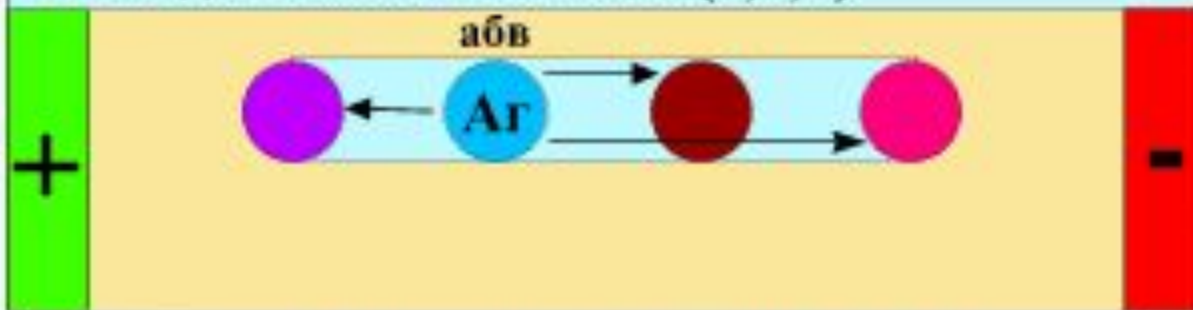


ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ

- электрофоретическое разделение белков в забуференном агаровом геле
- в канавку (параллельно миграции белков) вносят преципитирующую сыворотку
- дуги преципитации дают представление о составе исходной смеси антигенов по своему:
 - количеству,
 - расположению,
 - форме.



1. Разделение антигенов (а,б,в)



2. Внесение иммунной сыворотки в канавку



3. Диффузия и преципитация





ИММУНОБЛОТИНГ

- электрофоретическое разделение антигенов в полиакриамидном геле
- перенос их на микропористую нитроцеллюлозную мембрану
- обработка моноклональными антителами
- выявление преципитатов с помощью меченой антиглобулиновой сыворотки (напр. в РИФ)





Реакция нейтрализации токсина антитоксином (РН)

□ *In vitro*:

1. в пробирке

□ реакция *флоккуляции* – образуется рыхлый осадок – флоккулят

2. в геле

□ по **Оухтерлони** – например, для выявления токсигенности дифтерийной палочки

In vivo:

ТОКСИН + АНТИТОКСИЧЕСКАЯ СЫВОРОТКА

лабораторное животное

отсутствие эффекта

действия токсина

(гибель, некроз кожи

в месте введения)

RN положительная

эффект действия

токсина проявляется

RN отрицательная



СПАСИБО за

Лекция № 12

ВНИМАНИЕ