Гиперчувствительность

к.м.н. Петровская Ю.А.

каф. фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии

иммунитет

- Иммунитет – это биологический феномен, обеспечивающий равновесие между «своим» и «чужим»

функции иммунной системы

- Защита «своего» от «чужого»
- Элиминация модифицированного «своего»
- Регуляция роста и дифференцировки клеток и тканей

режимы функционирования иммунной системы

- Элиминация «чужого» из «своего»
- Защита «чужого» в «своем»
- Сосуществование «чужого» в «своем»
- Иммунологическое «самоубийство»
- Иммунологическое «разоружение»

уровни организации иммунной системы

- Органный (центральные, периферические органы)
- Клеточный (регуляторные, эффекторные клетки)
- Молекулярный (суперсемейство Ig-подобных молекул, неспецифические белки)

механизмы иммунной защиты

- Механизмы неспецифической резистентности
- Специфический иммунный ответ

  - гуморальный

  - клеточный

  - антителозависимая клеточная цитотоксичность

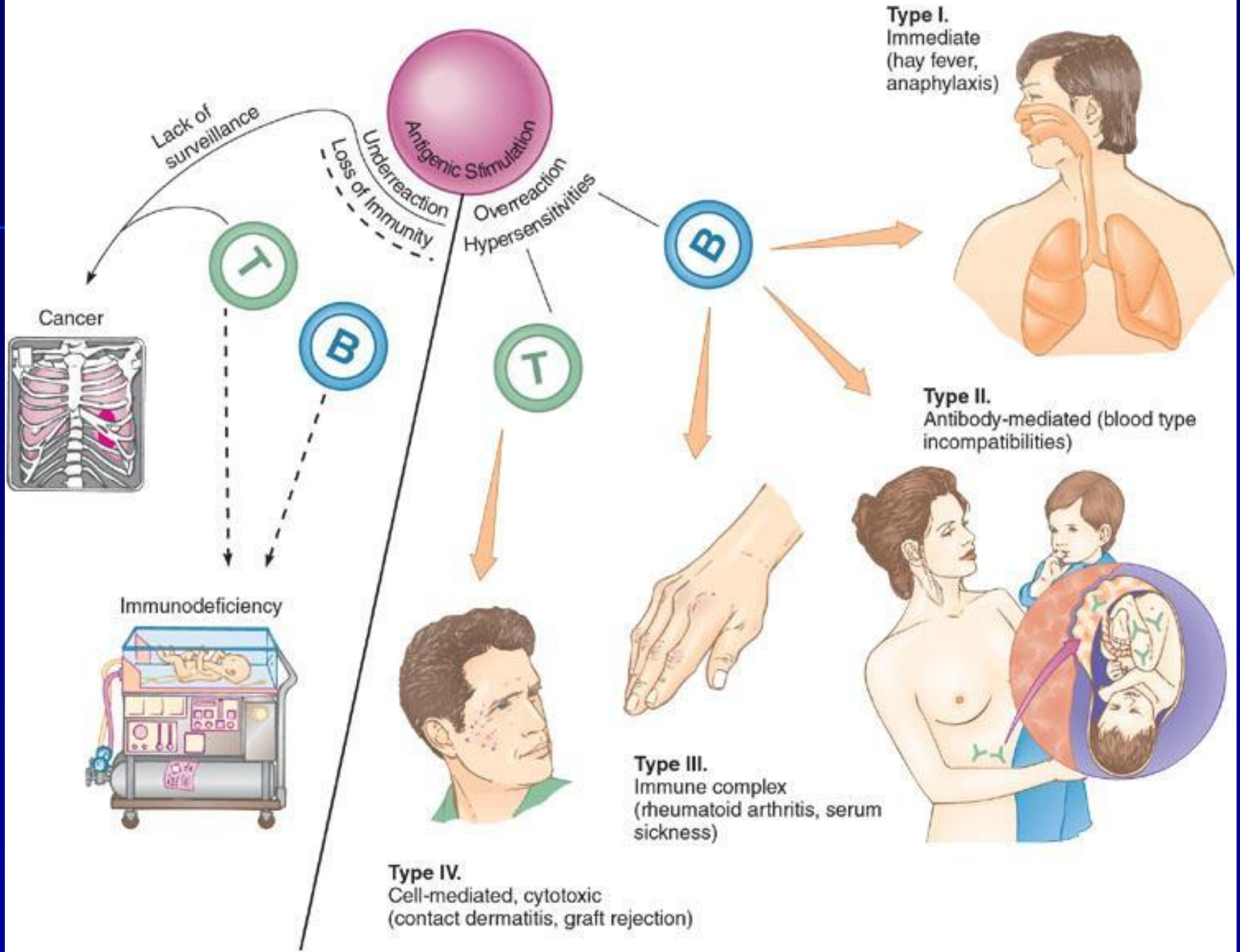
понятие антигена

- Антиген – это чужеродная биологическая субстанция («чужое»), способная индуцировать иммунный ответ
- Антиген – мера биологической индивидуальности клеток и тканей (антигены гистосовместимости, резус-антигены и др.)

Гиперчувствительность

- Повторный контакт с тем антигеном, которым организм был ранее примирован, приводит к развитию вторичного иммунного ответа. При некоторых условиях эта реакция м. б. чрезмерно сильной, вызывающей повреждение тканей, в таком случае ее характеризуют как **гиперчувствительность**

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Гиперчувствительность

Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

Тип II. Гиперчувствительность, обусловленная антителозависимой цитотоксичностью

Тип III. Гиперчувствительность, опосредованная иммунными комплексами

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность (замедленного типа)

Тип I. Анафилактическая гиперчувствительность

- Атопические – это расстройства, возникающие у лиц с наследственной предрасположенностью к гиперпродукции IgE
- Локальные атопические реакции (аллергический ринит, БА)
- Системные (анафилактический шок)

Тип I.Анафилактическая гиперчувствительность

- В основе анафилаксии лежит взаимодействие АГ с АТ класса Е, связанными посредством Fc-фрагмента с тучными клетками
- Перекрестное связывание и кластеризация рецепторов IgE вызывают высвобождение из тучных клеток различных медиаторов
- Проявлениями анафилаксии являются сокращение гладкой мускулатуры и расширение капилляров

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

(a) **Sensitization/IgE Production**

(b) **Subsequent Exposure to Allergen**

1 Allergen particles enter

Mucous membrane

Lymphatic vessel

2 carries them to

Lymph node

B cell

3 B cell recognizes allergen with help of T cell

4 proliferates into

Plasma cells

T_H cell

5 Synthesize IgE

Fc fragments

IgE binds to mast cell surface receptors

6

Granules with inflammatory mediators

Mast cell in tissue primed with IgE

Time

7 Allergen is encountered again

triggers

Allergen attaches to mast cells

8

stimulates

Degranulation releases allergic mediators

9

Systemic distribution of mediators in bloodstream

End result: Symptoms in various organs

10

Red, itchy eyes

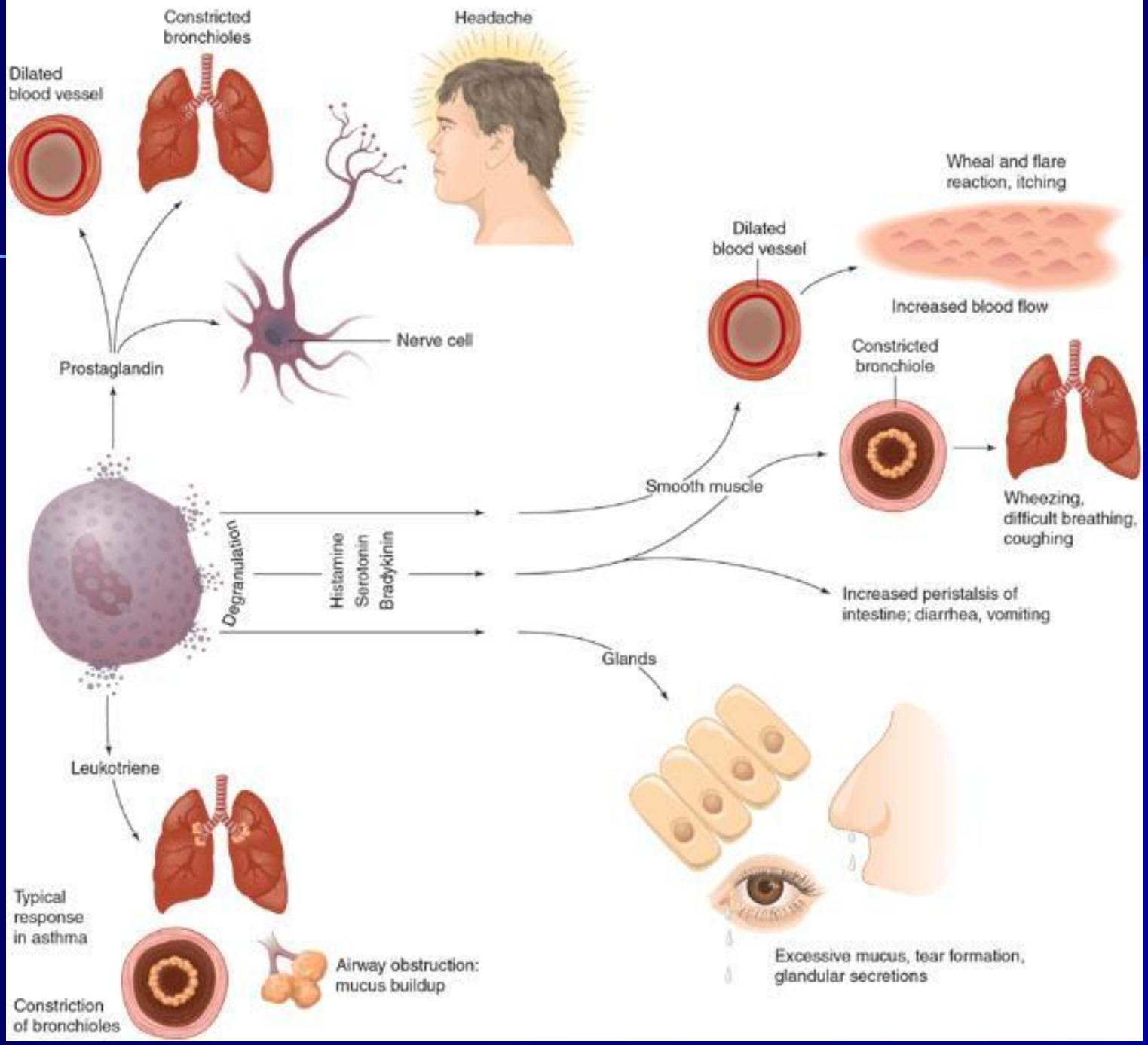
Hives

Runny nose

Тип I.Анафилактическая гиперчувствительность

- Тучные клетки присутствуют во всех органах (наибольшее количество в легких, коже, ЖКТ)
- Медиаторы (гистамин, ЛТ, ФАТ, хемотаксические факторы для эозинофилов и нейтрофилов, цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ГМ-КСФ)
- ИЛ-4 участвует в переключении изотипа Ig-переходе отвечающих В-клеток на синтез IgE

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Тип I.Анафилактическая гиперчувствительность

- Гистамин (сокращение гладких мышц бронхов, отек слизистой дыхательных путей и увеличение выработки слизи, сокращение гладких мышц ЖКТ, снижение тонуса сосудов и увеличение их проницаемости, эритема, крапивница, отек Квинке, снижение ОЦК из-за уменьшения венозного возврата)

Тип I.Анафилактическая гиперчувствительность

- Лейкотриены (спазм гладких мышц бронхов и усиление действия гистамина на органы- мишени)
- Кинины (повышают проницаемость сосудов и снижают АД)
- ФАТ (стимулирует выброс тромбоцитами гистамина и серотонина)
- Простагландины (повышают тонус гладких мышц и повышают проницаемость сосудов)

Тип I.Анафилактическая гиперчувствительность

- Аллергены идентифицируют
- 1) кожное аалерготестирование; действующий в качестве аллергена АГ вызывает немедленную реакцию в виде эритемы с образованием волдыря
- 2) с помощью провоцирующих тестов
- 3) с помощью метода ELISA

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

(a)

Environmental Allergens

No. 1 Standard Series

	ID 8/85	
	+++	1. Acacia gum
	+++	2. Cat dander
	++++	3. Chicken feathers
	++++	4. Cotton lint
	++	5. Dog dander
	+	6. Duck feathers
	+	7. Glue, animal
	++	8. Horse dander
	⨯	9. Horse serum
	+++	10. House dust #1
	+	11. Kapok
	+	12. Mohair (goat)
	+	13. Paper
	++++	14. Pyrethrum
	+++	15. Rug pad, ozite
	+	16. Silk dust
	+	17. Tobacco dust
	+	18. Tragacanth gum
	+++++	19. Upholstery dust
	+++	20. Wool

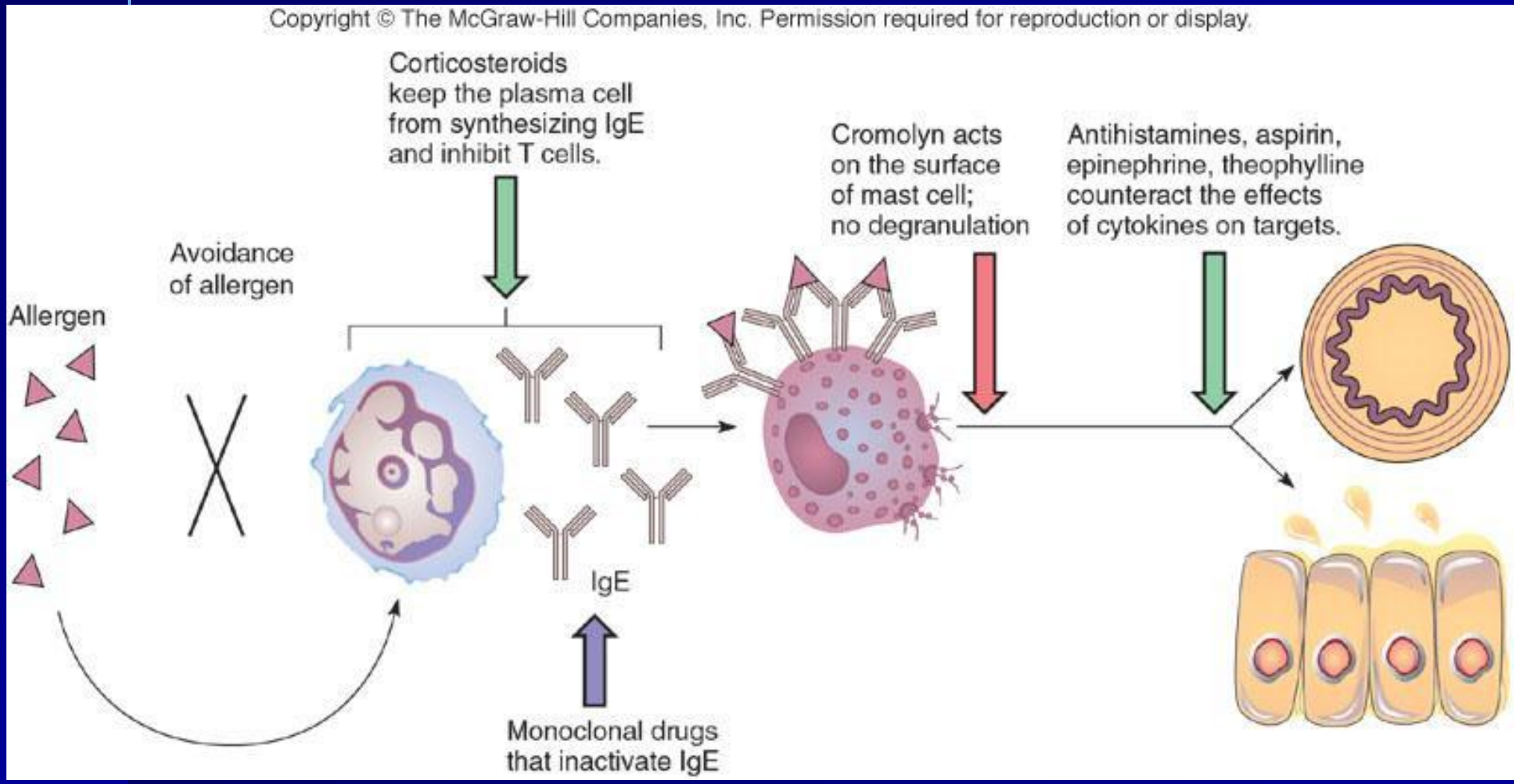
No. 2 Airborne Particles

	ID 8/85	
	+++	1. Ant
	+++++	2. Aphis
	++++	3. Bee
	++++	4. Housefly
	⨯	5. House mite
	+++	6. Mosquito
	++++	7. Moth
	+++	8. Roach
	++	9. Wasp
	0	10. Yellow jacket
		Airborne mold spores
	++	11. *Alternaria*
	+++	12. *Aspergillus*
	++	13. *Cladosporium*
	+++	14. *Hormodendrum*
	0	15. *Penicillium*
	+	16. *Phoma*
	+++	17. *Rhizopus*
		18. .....

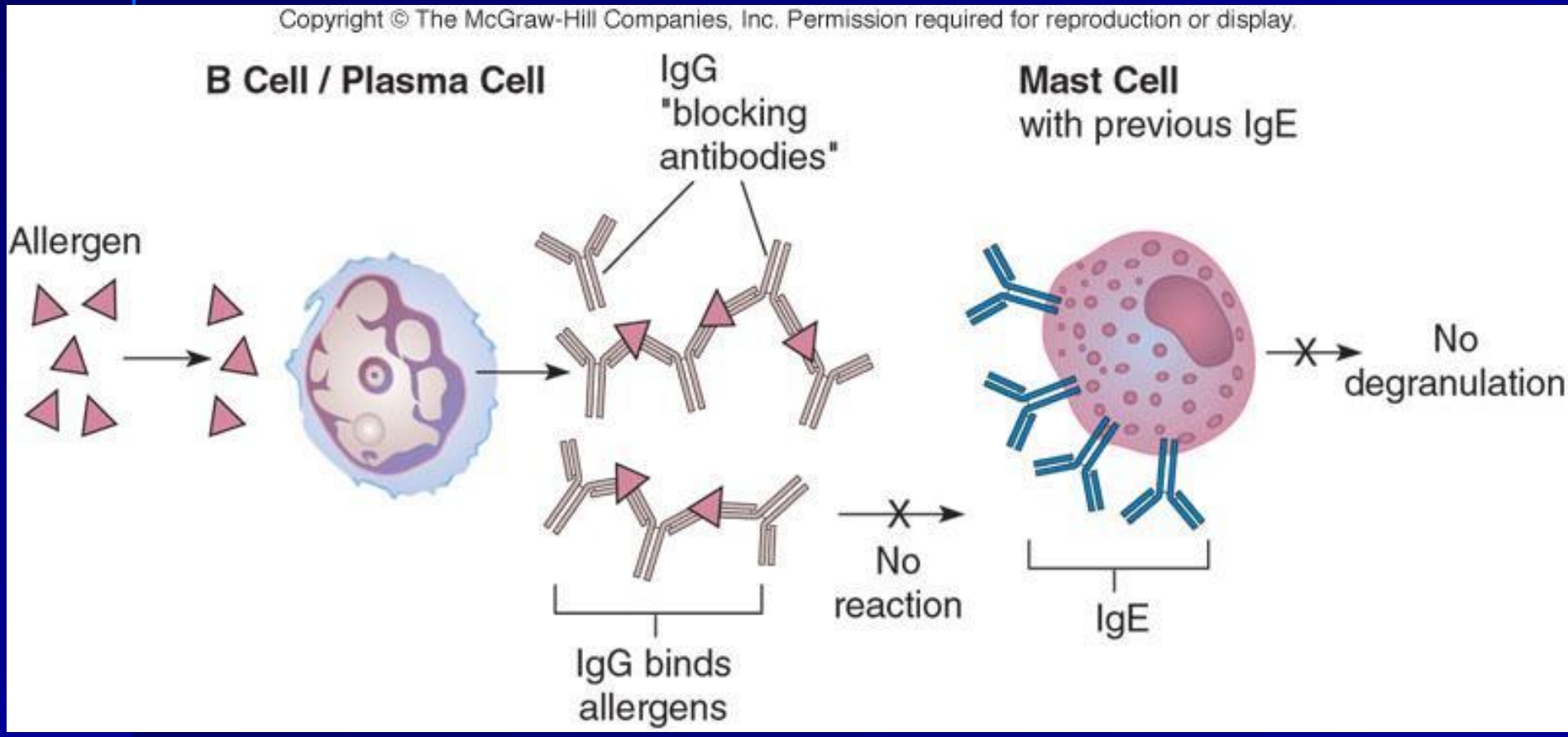
⨯ - not done
0 - no reaction
\+ - slight reaction
++ - mild reaction
+++ - moderate reaction
++++ - severe reaction

(b)

Стратегии лечения



Стратегии лечения: блокирующие АТ



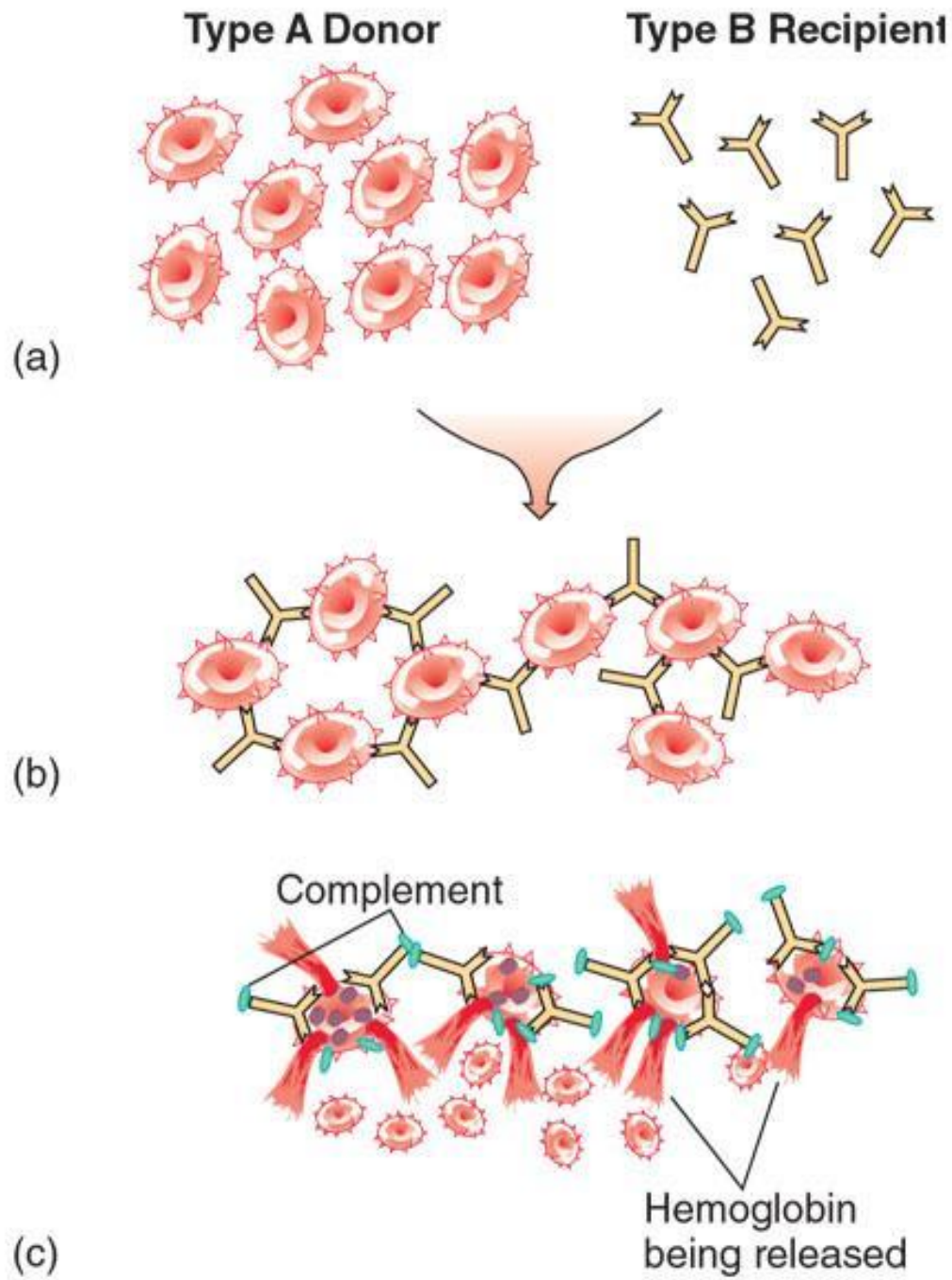
Тип II. Антителозависимая цитотоксичность

- Гибель клеток провоцируется связыванием АТ с поверхностными клеточными АГ
- Клетки, связавшие IgG или C3b, могут подвергаться лизису под действием комплемента или фагоцитозу
- Связавшие IgG клетки могут также уничтожаться полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами и НК-клетками по механизму АЗКЦ

Тип II. Антителозависимая цитотоксичность

- Реакции гиперчувствительности II типа:
  - трансфузионные реакции
  - гемолитическая болезнь новорожденных при резус-несовместимости
  - опосредуемое АТ разрушение трансплантатов
  - аутоиммунные реакции, направленные против форменных элементов крови и базальной мембраны почечных клубочков
  - гиперчувствительность, возникающая как результат связывания эритроцитов или тромбоцитов с лекарственными веществами

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Тип III. Иммунокомплексный

- активация комплемента и привлечение ПЯЛ, высвобождающих при контакте с комплексами медиаторы, повреждающие ткани
- агрегация тромбоцитов с образованием микротромбов и высвобождением вазоактивных аминов

Тип III. Иммунокомплексный

- При высоком уровне циркулирующих АТ антиген осаждается ими в участке его проникновения в организм. Реакция, возникающая в коже, характеризуется инфильтрацией ПЯЛ, отеком и эритемой, достигающего максимального развития через 3-8 ч (реакция Артюса)

Тип III. Иммунокомплексный

- Примеры:

- болезнь легкое фермера

- болезнь птицеводов
- аспергиллез легких
- реакция на резкое повышение количества АГ, вызванное гибелью микробов при химиотерапии проказы или сифилиса
- поражение синовиальной ткани при ревматоидном артрите

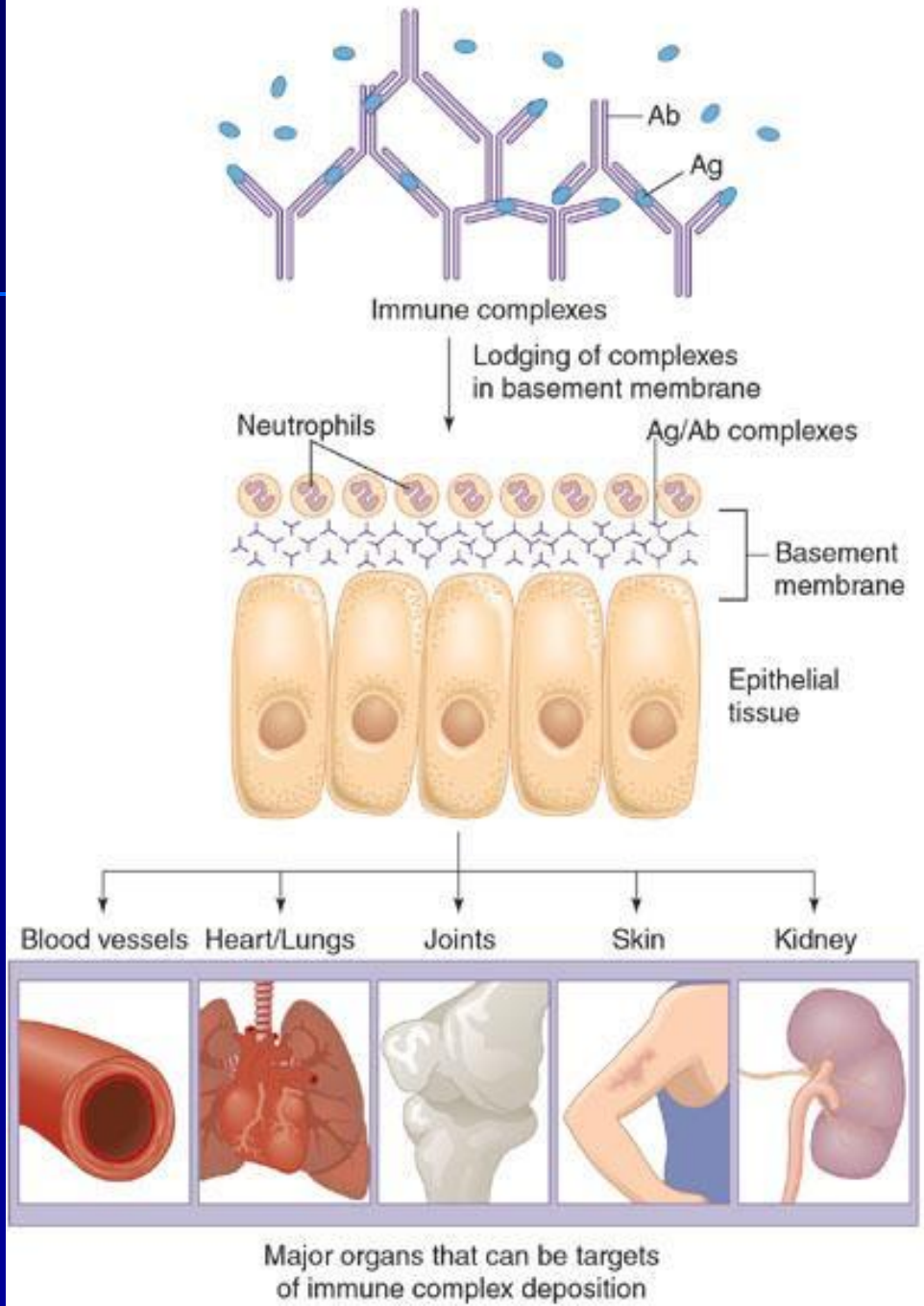
Тип III. Иммунокомплексный

- При относительном избытке АГ образуются растворимые ИК, удаляемые связыванием с рецепторами CR1 (C3b) на эритроцитах. При перегрузке этой системы и при дефиците компонентов системы комплемента комплексы в свободной форме циркулируют с кровью и в случае повышенной сосудистой проницаемости откладываются в почечных клубочках, суставах, коже и сосудистом сплетении

Тип III. Иммунокомплексный

- Примеры патогенного действия растворимых ИК:
- сывороточная болезнь после введения большого количества чужеродного белка
- гломерулонефрит при СКВ и инфекциях, вызываемых стрептококками либо возбудителями малярии и др. паразитами
- неврологические нарушения при СКВ и подостром склерозирующем панэнцефалите
- узелковый периартериит при вирусном гепатите В

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Major organs that can be targets of immune complex deposition

Steps:

1. Antibody combines with excess soluble antigen, forming large quantities of Ab/Ag complexes.
2. Circulating immune complexes become lodged in the basement membrane of epithelia in sites such as kidney, lungs, joints, skin.
3. Fragments of complement cause release of histamine and other mediator substances.
4. Neutrophils migrate to the site of immune complex deposition and release enzymes that cause severe damage in the tissues and organs involved.

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

- Развиваются в результате взаимодействия АГ с примированными Т-клетками; тканевые повреждения возникают вследствие неадекватных реакций клеточного иммунитета

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

- растворимые цитокины (γИНФ), высвобождаемые Т-лф, активируют макрофаги и вызывают реакцию ГЗТ
- р. Манту на туберкулин, развивается в течение 24-48 ч, характеризуется уплотнением тканей и эритемой; гистологически – наличие инфильтрата, состоящего из мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов
- постоянная стимуляция реакции ГЗТ в случае персистенции АГ ведет к образованию хронических гранулем

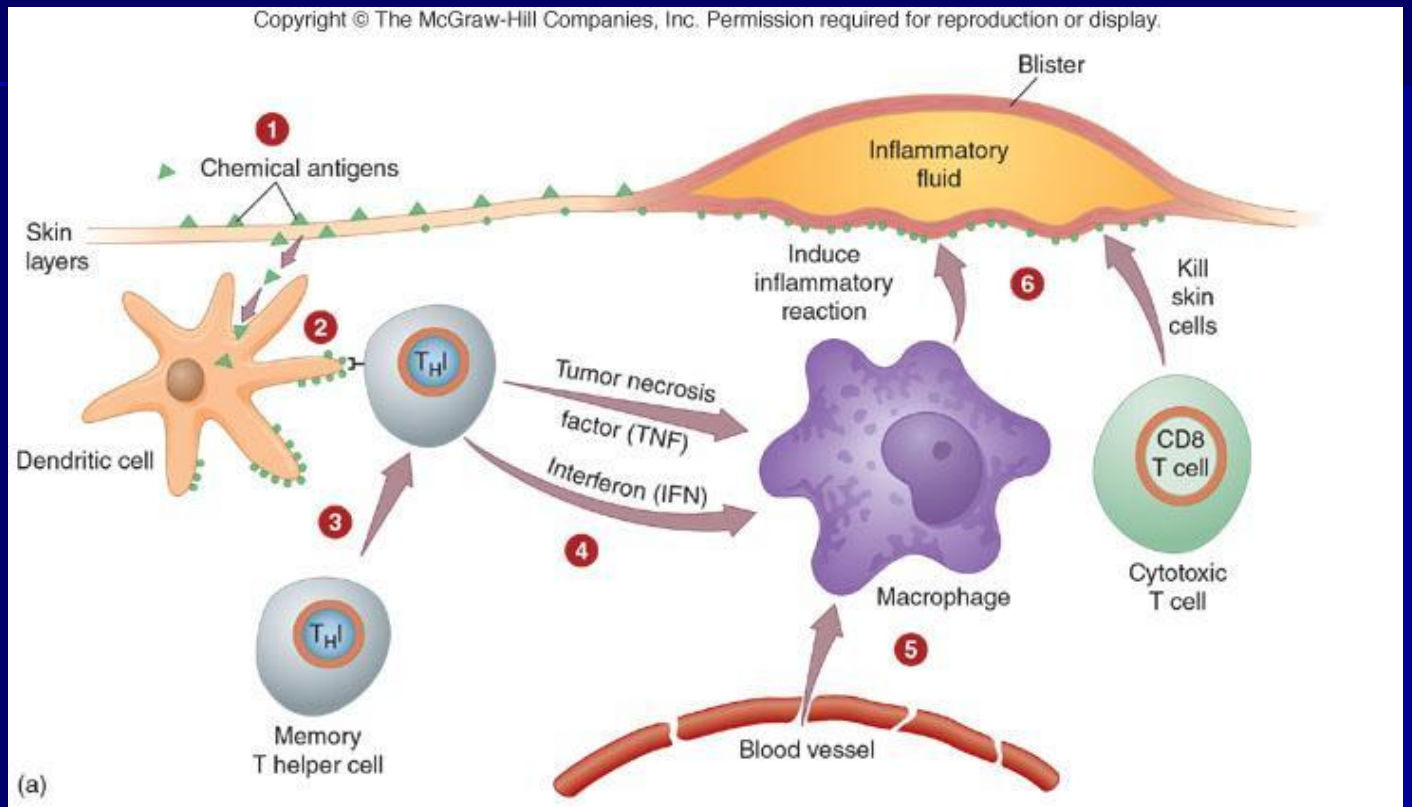
Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

- Стимулированные Т-клетки высвобождают ряд провоспалительных цитокинов, привлекая и активируя макрофаги и Тц (CD8+)
- Т-клетки CD8+ активируются антигенами МНС класса I и оказывают прямой цитотоксический эффект на клетки-мишени, несущие соответствующий антиген

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

- Примеры:
- тканевые повреждения при заболеваниях, вызываемых бактериями (туберкулез, проказа), вирусами (оспа, корь, герпес), грибами (кандидоз, гистоплазмоз) и паразитами (лейшманиоз, шистосомоз)
- контактный дерматит
- укусы насекомых
- псориаз

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность



1. Lipid-soluble chemicals are absorbed by the skin.
2. Dendritic cells close to the epithelium pick up the allergen, process it, and display it on MHC receptors.
3. Previously sensitized T_H1 cells recognize the presented allergen.
4. Sensitized T_H1 cells are activated to secrete cytokines (IFN, TNF) that attract macrophages and cytotoxic T cells to the site.
5.
6. Macrophage releases mediators that stimulate a strong, local inflammatory reaction. Cytotoxic T cells directly kill cells and damage the skin. Fluid-filled blisters result.

Тип IV. Клеточноопосредованная гиперчувствительность

Иммунный статус

- Иммунный статус – это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени

Иммунный статус

- Двухэтапная система оценки иммунного статуса
- Тесты 1 уровня (ориентирующие, позволяют выявить грубые дефекты в клеточном, гуморальном иммунитете и в системе фагоцитов)
- Тесты 2 уровня (аналитические, для углубленного анализа состояния иммунной системы, определения уровня и выраженности нарушений)

Иммунный статус 1 уровня

- Определение относительного и абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов
- Тесты иммунофенотипирования для определения отн. и абс. количества Т- и В-лимфоцитов
- Определение концентрации сывороточных Ig (A, M, G)
- Определение фагоцитарной активности лейкоцитов

Иммунный статус 2 уровня

- Определение субпопуляций регуляторных Т-л/ф с помощью мАТ
- Тест торможения миграции лейкоцитов с ФГА
- Оценка пролиферативной активности Т- и В-л/ф на митогены, АГ, аллогенные клетки
- Оценка киллерных клеток (К- и NK-)

Иммунный статус 2 уровня

- Определение различных компонентов комплемента
- Оценка различных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов
- Определение медиаторов иммунной системы, в т.ч. продукции и рецепции цитокинов

Общее число лимфоцитов

- при рождении – 20-28%
- на 5-6 день – 40-45%
- 2-3 месяц до 5-6 лет – 55-65%
- 6-15 лет – снижение до уровня взрослых 22-30%

Общее количество Т-л/ф

Т-лимфоциты (CD2+; CD3+ - клетки)

- новорожденные – 40-48%
- ранний детский возраст 50-60%
- взрослые – 55-70% (1000-1500 клеток на 1 мм3)

Общее количество В-л/ф

В – лимфоциты (CD19-CD22, CD72)

- 20-30% всех лимфоцитов

Уровень Ig

возраст	IgG г/л	IgM г/л	IgA г/л	IgE МЕ/л
1-2 нед	8-12	0,1-0,35	0,1-0,5	0-20
ранний возраст	5-12	0,5-1,2	0,5-1,0	5-20
6-14 лет	7-12,5	0,8-1,3	1,2-2,6	20-100
взрос-лые	8-13	0,9-1,3	1,3-3,1	20-100

Содержание субклассов IgG (г/л)

возраст	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
ранний возраст	3-7,2	0,9-3,8	0,25-1,0	0,05-0,3
6-14 лет	3,6-8,9	1,2-4,4	0,3-1,2	0,1-0,8
взрос-лые	5-9	1,8-4,5	0,5-1,5	0,2-0,8

Содержание субклассов IgG (г/л)

Дефицит IgG1 – рецидивирующие бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, синуситы

Дефицит IgG3 (совместно с IgG1) – рецидивирующие обструктивные заболевания

Дефицит IgG2 (совместно с IgA) – рецидивирующие респираторные бактериальные инфекции (пневмококк, гемофильная палочка)

Фагоцитарная активность

- Фагоцитарный индекс – количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе (60-80%)
- Фагоцитарное число – среднее количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците (норма 3-8)

Оценка показателей в динамике (через 45, 60, 90 мин) демонстрирует поглотительную и переваривающую активность фагоцитов

Определение субпопуляций Т-л/ф

- Т-х CD4+ 36-45%
- Т-цитотоксические CD8+ 19-28%
- Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тц) 1,5-1,8
- CD25+ л/ф (ранняя фаза активации лимфоцитов, рецептор ИЛ2) 6-12 %
- CD71+ (рецептор трансферрина, поздняя фаза активации лимфоцитов)

Функциональные показатели Т-л/ф

- РБТЛ – характеристика пролиферативной активности после стимуляции АГ или митогеном (ФГА)
- РПМЛ (реакция подавления миграции лимфоцитов)
- Определение ИЛ2 - продуцируется активированными Т-л/ф, поддерживает пролонгированную пролиферацию

Система комплемента

- Гемолитическая активность комплемента, CH50 – количество комплемента, вызывающее 50%-ный лизис 0,5 мл стандартной суспензии сенсибилизированных эритроцитов при t 37°C в течение 60 мин

Система комплемента

- Оценка количества компонентов комплемента, норма в сыворотке, мг/л:

C1q – 190	C3 - 130
C1s – 120	C5 - 75
C2 – 30	C6 - 60
C4 – 430	C7 – 55
C8 – 60	C9 - 160
C1 ингибитор - 180	