


**Патология иммунитета.
Аллергия.**



- Цель: изложить патологические состояния иммунной системы и аллергии при заболеваниях в полости рта
- Содержание лекции
- Специфическая и неспецифическая реактивность.
- Иммунитет, его формы.
- Типы иммунного ответа.
- Роль межклеточных взаимодействий в иммунном ответе.
- Механизмы иммунологической толерантности и её нарушения при иммунодефиците.
- Аллергия.
- Виды и стадии аллергической реакций.
- Медиаторы аллергических реакций.
- Современные методы иммунодиагностики и иммунокоррекции.

- **Аллергия** (от греч. *allos* — иной, *ergon* — действую)  качественно измененная реакция организма на действие веществ антигенной природы, которая приводит к разнообразным нарушениям в организме (воспалению, некрозу, шоку и др.).
- Аллергия — это комплекс нарушений, возникающих в организме при гуморальных и клеточных иммунологических реакциях.

Причины роста аллергизации населения


- Самолечение.
- Обязательная вакцинация населения против инфекционных заболеваний (оспа, дифтерия).
- Широкое применение сывороток в лечебных целях (сами могут являться аллергенами).
- Ранний перевод на искусственное вскармливание детей.
- Рост количества химических веществ, потенциальных аллергенов, окружающих человека (бытовая химия, пестициды, гербициды, промышленные выбросы и т.д.).
- Частые эпидемии вирусного гриппа.
- Миграция населения из одной экологической среды в другую (т. е. изменение реактивности).

Общие особенности аллергических реакций

- Этиологическая роль различных аллергенов;
- Иммунологический механизм развития;
- Повреждающее действие комплекса антиген–антитело (Аг–Ат) или Аг–сенсibilизированных лимфоцитов на клетки и ткани организма.

Сенсибилизация заболевания не вызывает лишь повторный контакт с тем же антигеном может привести к нежелательному эффекту. В конечном счете развивается не защита от антигена, а, напротив, повреждение.

Этиология аллергических реакций

- Причиной аллергических заболеваний является **аллерген**.
- Основное его свойство  **чужеродность**.
- Аллергенами могут быть: **полные антигены (белки) и неполные — гаптены**.
- Гаптены приобретают аллергенные свойства, становясь антигенами, только после соединения с белками тканей организма (**метаболиты лекарств, йод, бром, полисахариды, косметика, металлы**).

Классификация аллергенов

Аллергены подразделяют на **ЭКЗОАЛЛЕРГЕНЫ** и **ЭНДОАЛЛЕРГЕНЫ**.

Неинфекционные экзоаллергены:

- Бытовые (домашняя пыль);
- Животного происхождения (клещи, материалы из шерсти животных, волосы, корм для рыб);
- Лекарственные (антибиотики, сульфаниламиды, витамины, анальгетики, вакцины, сыворотки, инсулин, препараты мышьяка, йода);
- Простые химические вещества (бензин, бензол, хлорамин и др.);
- Растительные (пыльца, сок растений);
- Пищевые (молоко, белки яиц, мясо, рыба, ракообразные, цитрусовые, сода, орехи, мед).

Классификация аллергенов

Экзоаллергены инфекционного происхождения:

- **Микробные** (возбудители туберкулеза, токсоплазмоза, бруцеллеза);
- **Вирусные** (вирусная корь, грипп, герпес, инфекционный гепатит);
- **Грибковые** (патогенные и непатогенные грибки). Особая роль у грибков, находящихся в помещениях, так как споры, попадая в дыхательные пути, вызывают сенсibilизацию.

Классификация аллергенов

Эндоаллергены разделяются на:

- **Естественные** (первичные, аутоаллергены);
- **Приобретенные** (вторичные). Они могут быть **неинфекционными** (при ожоге) и **инфекционными** (комплексы веществ инфекционного происхождения с компонентами организма).

Различие реакций немедленного и замедленного типа

- Сроки развития реакций: **немедленная** → через несколько минут после введения антигена; **замедленная** → не ранее чем через 5–6 часов.
- Наличие или отсутствие антител: **немедленные** → антитела есть; **замедленные** → нет (эффектор — Т-киллер).
- Пассивный перенос: **немедленные** → могут быть переданы через сыворотку крови (переливание); **замедленные** → через лимфоциты.
- Антигены: **немедленные** → чаще пыльца трав, деревьев, белок, полисахариды; **замедленные** → бактерии, грибки, вирусы, животные клетки, простые химические вещества.
- Местная гистологическая картина: **немедленные** → полиморфно ядерная инфильтрация (любые клетки); **замедленные** → инфильтрация лимфоцитами.

Классификация аллергических реакций по патогенетическому принципу (по Gell et Coombs)

- **I тип** а) реагиновый, связанный с выработкой антител JgE-класса и лежащий в основе atopических заболеваний (атопическая БА, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, крапивница, отек Квинке);
б) анафилактический, обусловленный в основном JgG4 и E-антителами и наблюдающийся при анафилактическом шоке.
- **II тип — цитотоксический**. Связан с образованием антител (JgG1,2,3, JgM) к первичным или вторичным компонентам клеток (аутоиммунная гемолитическая анемия, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопения, постинфарктный миокардит).
- **!!**Здесь антиген является компонентом клетки. **Начинается с активирующего влияния антител на компоненты комплемента с последующим повреждением клетки.**

Классификация аллергических реакций по патогенетическому принципу

- **III тип — иммуннокомплексный**. Связан с образованием комплексов аллергенов и аутоаллергенов с антителами (JgM, JgG1,3) и повреждающим действием этих комплексов на ткани организма (сывороточная болезнь, анафилактический шок, гломерулонефриты).
- **IV тип — клеточно-опосредованный** (гиперчувствительность замедленного типа). Связан с образованием сенсibilизированных Т-лимфоцитов (киллеров). Контактный дерматит, отторжение трансплантата, сифилис, туберкулез, бруцеллез, грибковые заболевания.
- **V тип — антирецепторный**. Обусловлен антителами к рецепторам клеточных мембран (ацетилхолиновым, инсулиновым и др.). Ведущий иммунный механизм в развитии сахарного диабета, дисфункций щитовидной железы.

Общий патогенез аллергических реакций


Стадия иммунных реакций

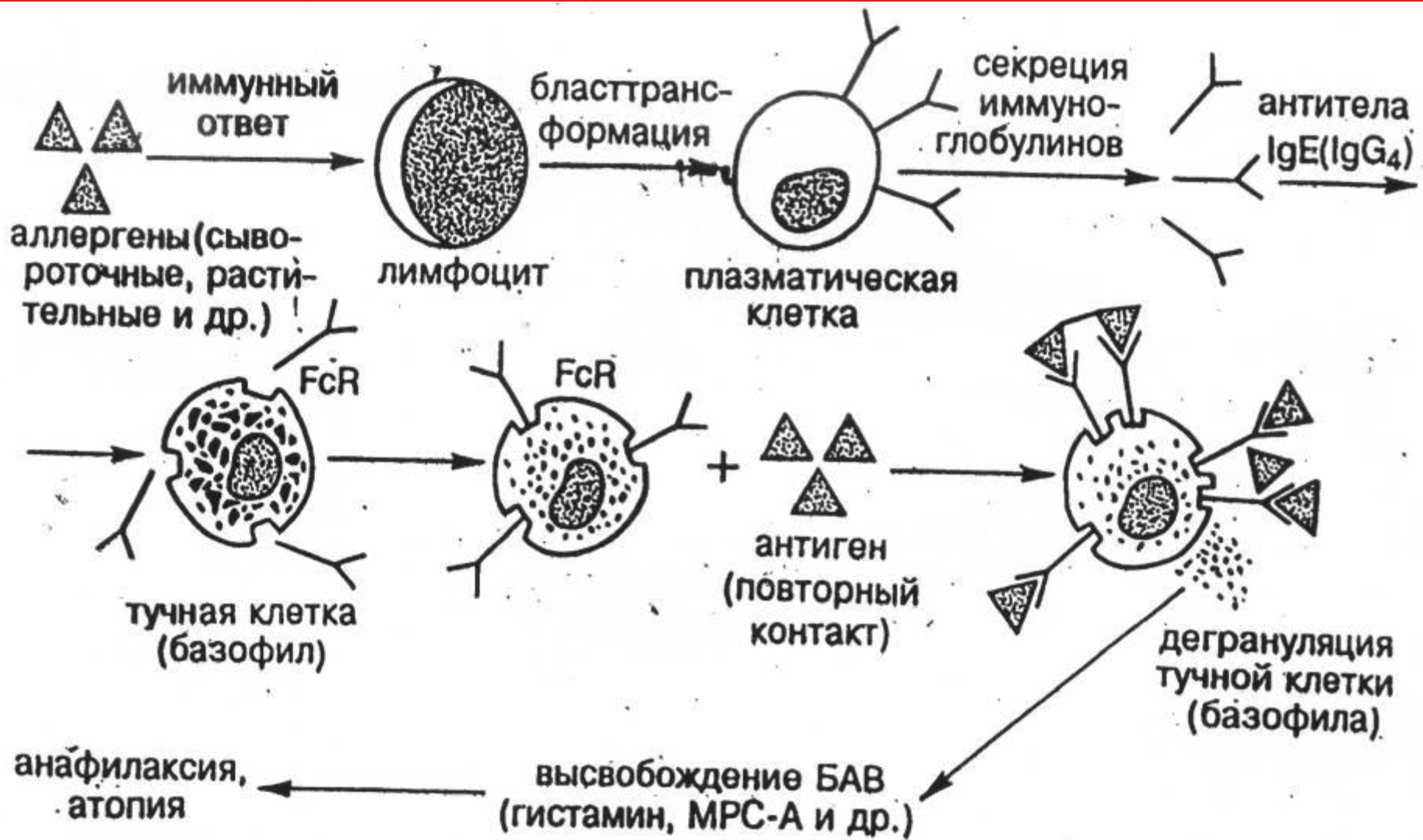
(иммунологическая).

- Начинается с первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании в организме аллергических антител (или сенсibilизированных лимфоцитов) и их накоплении. **Организм становится сенсibilизированным** или повышенно чувствительным к специфическому аллергену.
- При повторном попадании аллергена в организм происходит образование комплексов АГ-АТ или АГ — сенсibilизированный лимфоцит, которые и обуславливают дальнейшее развитие аллергического процесса.

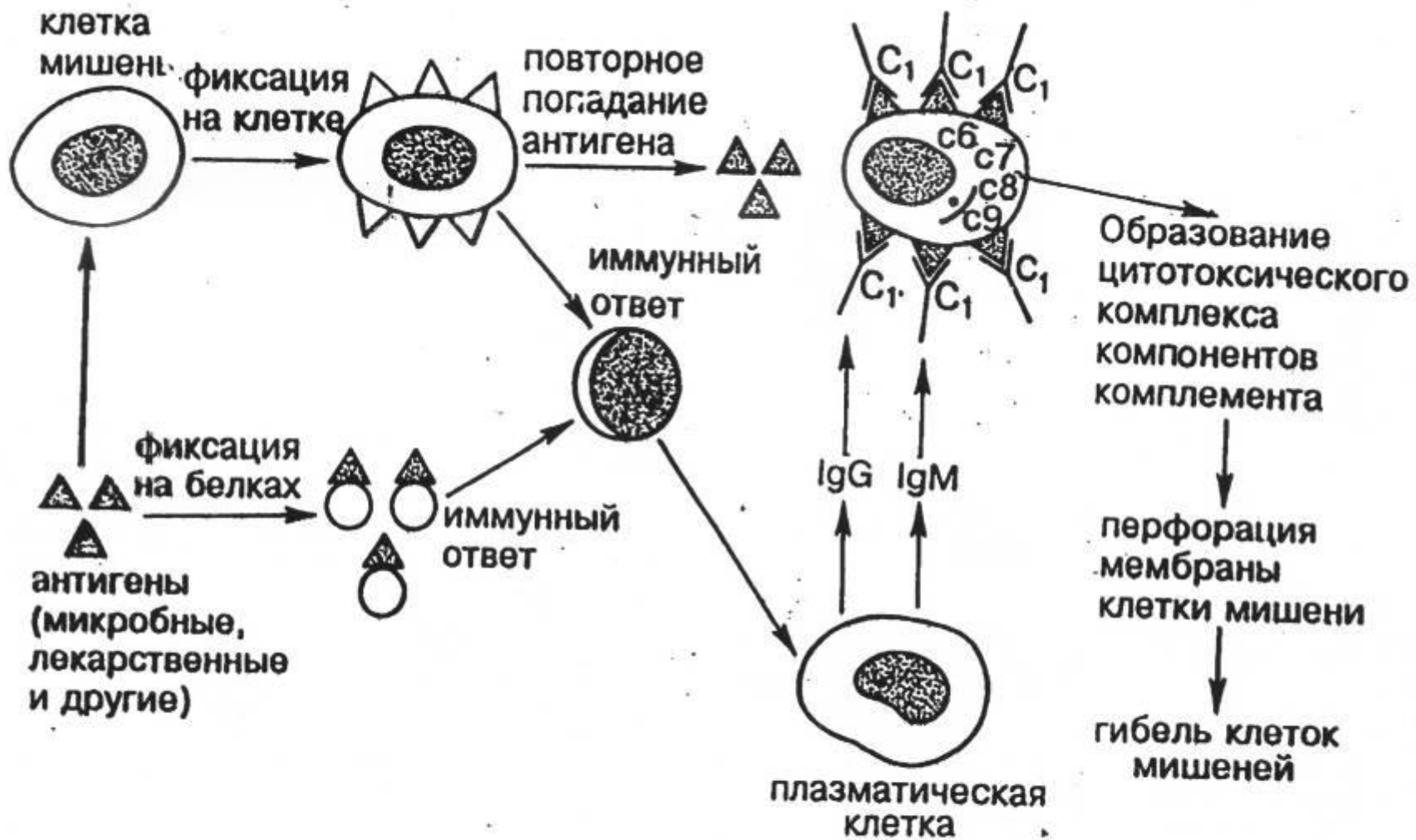
Общий патогенез аллергических реакций

Стадия биохимических реакций (патохимическая).

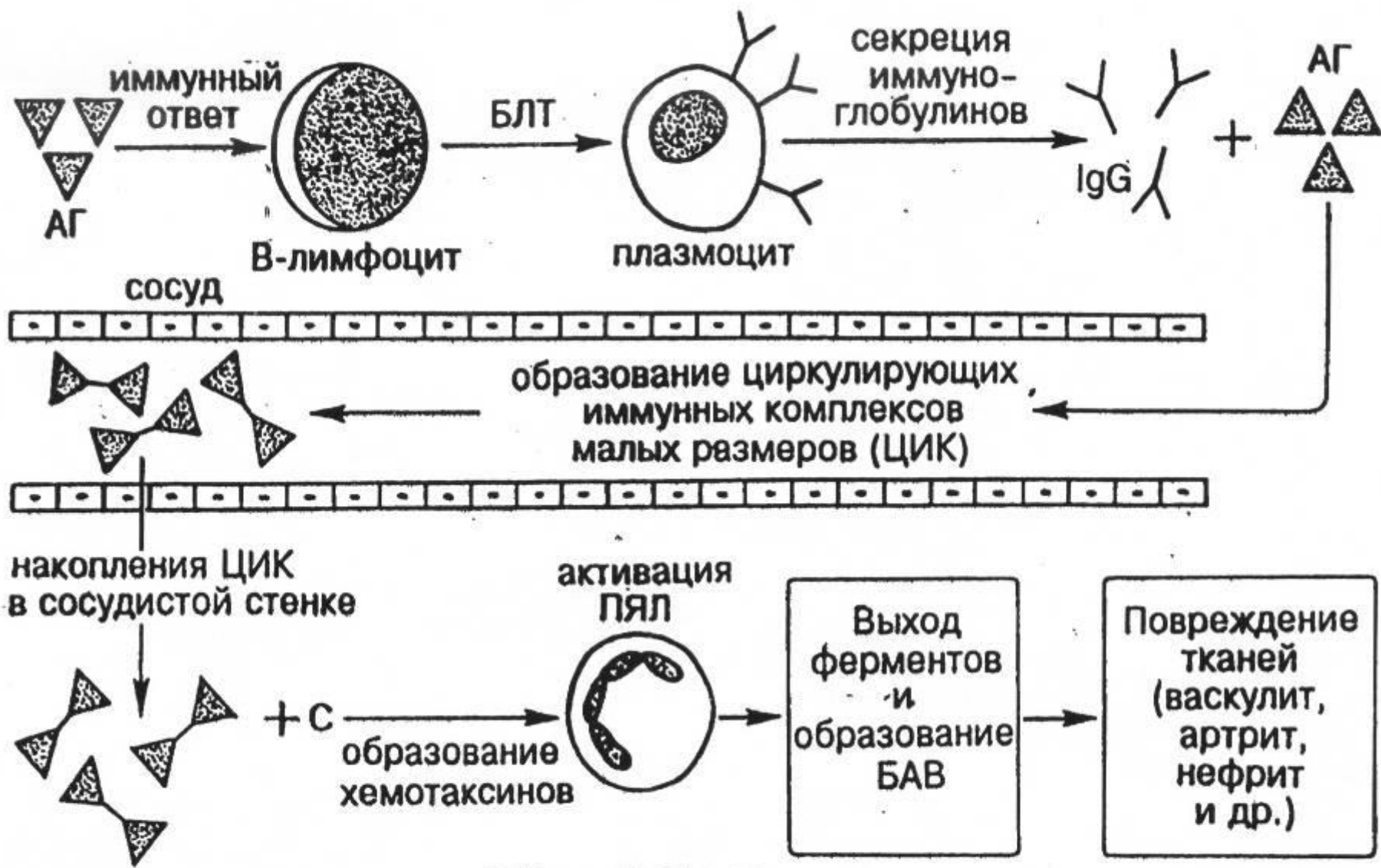
- Суть  в выделении готовых и образовании **новых БАВ** (медиаторов аллергии) в результате биохимических процессов, запускаемых комплексами Аг — Ат или Аг—сенсibilизированный лимфоцит.
- В зависимости от типа аллергической реакции (I — V) могут вовлекаться различные клетки-мишени, при их разрушении могут выделяться различные «наборы» БАВ. Механизм повреждения клеток в определенной степени также специфичен.



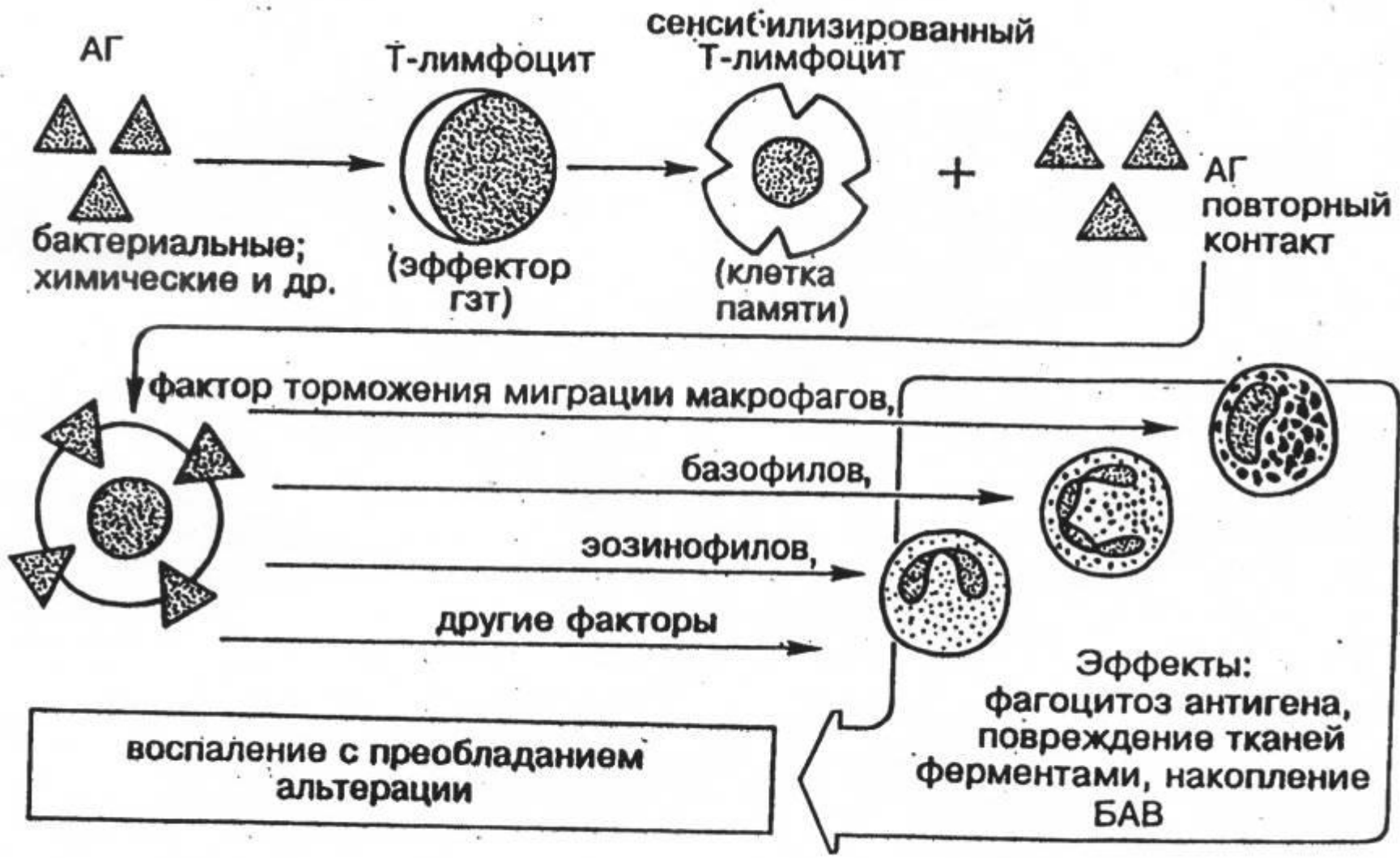
Аллергические реакции I типа (анафилактические, атопические).



Аллергические реакции II типа (антитело и комплементзависимая цитотоксичность)



Аллергические реакции III типа (иммунокомплексные).



Аллергические реакции IV типа /ГЗТ/.

Общий патогенез аллергических реакций

Стадия клинических проявлений

(патофизиологическая). Это ответная реакция клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы. Складывается *из местных реакций поврежденных клеток и общих реакций систем.*

Местные реакции → выброс БАВ приводит к **нарушению микроциркуляции**: в начале к (чаще) спазму, затем — паралитическому расширению капилляров; замедлению кровотока в капиллярах, застою крови → **циркуляторная гипоксия**.

Общие нарушения

- **Система кровообращения.** Брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины ↓ АД. Биогенные амины и брадикинины резко ↑ проницаемость сосудистой стенки → развивается отек. На фоне общей вазодилатации в некоторых органах (легкие) развивается спазм сосудов.
- **Дыхание.** Кинины, серотонин, гистамин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов, как следствие — нарушение вентиляции легких и развитие дыхательной гипоксии. Компенсаторно возникает одышка.
- **Система крови.** При аллергии активируется свертывающая система крови (за счет активации ф. Хагемана), противосвертывающая (освобождение гепарина), фибринолитическая (образуется фибринолизин). Суммарный эффект от этого не одинаков на разных уровнях кровеносного русла.
- **Нервная система.** Биологически активные амины и кинины являются медиаторами болевой чувствительности. Они даже в малых количествах вызывают боль, жжение, зуд. Как следствие, афферентный поток импульсов при аллергическом процессе может приводить к нарушениям кровообращения и газообмена в головном мозге, вплоть до тяжелых нарушений функций ЦНС.

Анафилактический шок

Это острая системная аллергическая реакция немедленного типа, развивающаяся в результате парентерального введения аллергена в организм на фоне сенсibilизации.

По скорости течения различают шок:

- Молниеносный;*
- Рецидивирующий;*
- Абортивный.*

Варианты течения анафилактического шока

- Гемодинамический (острая сердечная недостаточность, ишемия, инфаркт);
- Церебральный (судороги, страх смерти, симптомы отека мозга);
- Асфиксический (бронхоспазм, симптомы отека гортани и легкого);
- Абдоминальный (боли в области кишечника и желудка, рвота, понос).

Лечебные мероприятия при анафилактическом шоке включают

- Прекращение поступления аллергена в организм;
- Нейтрализация медиаторов аллергии;
- Выведение больного из коллапса;
- Снятие бронхоспазма и асфиксии;
- Снижение проницаемости сосудов;
- Восстановление функции гипофизарно-надпочечниковой системы.

Бронхиальная астма

Это хроническое заболевание легких, характеризующееся приступообразными нарушениями бронхиальной проходимости, клиническим выражением которых являются приступы экспираторного удушья. Страдает 8–10 % населения планеты.

Различают:

- **аллергическую (атопическую) бронхиальную астму**, обусловленную аллергенами неинфекционной (домашняя пыль, пыльца, перхоть животных и т. д.) и инфекционной природы (вирусы, бактерии, грибы);
- **неаллергическую бронхиальную астму** (в основе гиперреактивность бронхов).

*Ведущую роль в патогенезе аллергической БА играют иммунологические повреждения I типа. Могут подключаться механизмы реакций всех типов. **Значительная роль в патогенезе отводится аллергической предрасположенности.***

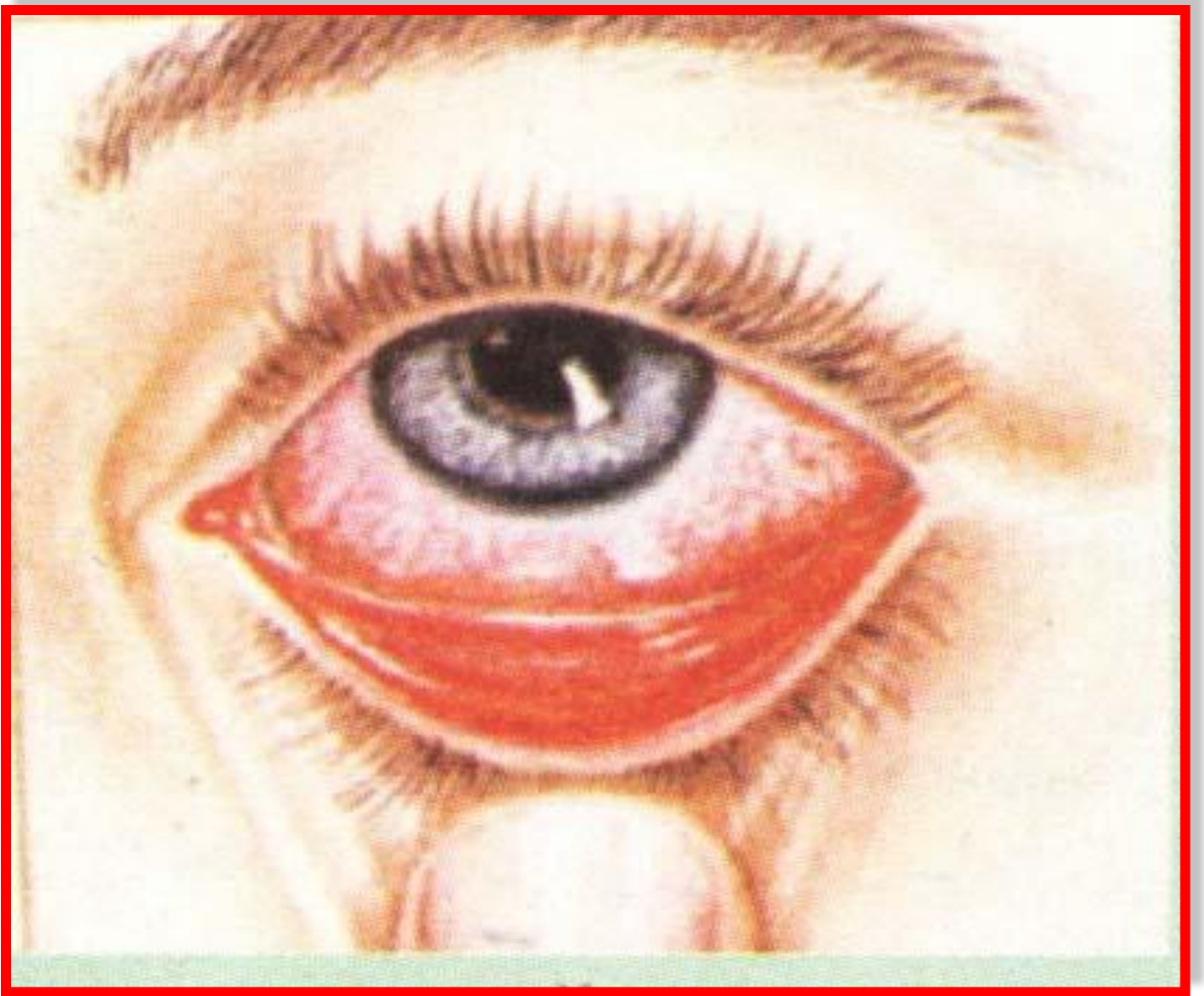
Поллиноз (сенная лихорадка)

Группа аллергических заболеваний, объединенных по этиологическому принципу (антиген-пыльца). Отмечается четкая повторяемость по сезонам, совпадающая с периодом цветения определенных растений (полынь, лебеда, амброзия, береза, встречается у 2-20% населения).

Нозологические формы поллинозов:

- Поражение глаз (конъюнктивит, кератит);
- ЛОР-органов (ринит, синусит, ларингит);
- Дыхательных путей (бронхит, трахеит, бронхиальная астма).

Проникновению пыльцы способствует наследственная или приобретенная недостаточность «местной защиты» (деф. IgA, фагоцитарной активности, нарушение функций мерцательного эпителия дыхательных путей и т.п.)



Сывороточная болезнь

Это аллергическое заболевание, развивающееся в ответ на введение в организм чужеродной сыворотки или препаратов, приготовленных на ее основе. Развитие зависит от дозы белкового препарата и степени его очистки.

- Участвуют несколько механизмов, но ведущим является повреждающее действие иммунных комплексов (реакция III типа).
- Может развиваться и после первого введения антигена. ☞ одновременно с введением сыворотки идет образование антител JgG, E (7 дней). Если белки сыворотки сохраняются в тканях до появления антител против них (при большой дозе), развивается сывороточная болезнь.

Проявления через 7–12 дней.

Ранние признаки: краснота, зуд, гиперестезия. Острый период: ↑ температуры (39–40⁰), артралгия, эритематозная или папулезная сыпь. На второй неделе увеличиваются лимфатические узлы при жалобах на слабость, одышку, сердцебиение, боли в области сердца. В тяжелых случаях вовлекаются почки (сосуды почек), печень.

Крапивница

Это аллергическое заболевание, характеризующееся быстрым и распространенным высыпанием на коже зудящихся волдырей.

- В основе → аллергические реакции I типа. Может развиваться по II типу (при переливании крови) и по III типу (при введении пенициллина, сывороток).
- Следствием иммунологических реакций является ↑ проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека тканей под влиянием медиаторов тучных клеток.
- Может быть и псевдоаллергического характера. ↗ освобождение медиаторов не связано с иммунологическими реакциями (под действием опиатов, анальгетиков, рентгеноконтрастных веществ).


Дифференциальная диагностика: 1) кожные пробы, 2) высокая эффективность антигистаминовых препаратов при аллергической форме.

Отек Квинке

- Это четко ограниченный отек кожи и подкожной клетчатки с преимущественной локализацией в области лица, слизистых оболочек полости рта, конечностей, гениталий. Это одна из форм крапивницы (отличается локализацией).
- Так же, как крапивница, может носить аллергический и псевдоаллергический характер.



Клинические формы проявления ГЧЗТ

- **Реакции отторжения трансплантата.** Патогенез отторжения трансплантата  аллергические реакции **IV** типа (посредством Т-лимфоцитов). Антитела выступают как дополнительные факторы повреждения и действуют по цитотоксическому типу (**II** тип).
- **Туберкулиновая реакция** (бактериальная аллергия). Туберкулин → фильтрат бульонной культуры туберкулезной палочки. Человек, имевший первичный контакт с туберкулезной палочкой или получивший прививку БЦЖ при туберкулиновом тестировании (п/к введение туберкулина), обнаруживает проявления ГЧЗТ (краснота, припухлость, уплотнение).

В клинике кожные аллергические реакции замедленного типа используются для определения степени сенсibilизации организма при инфекционных заболеваниях — реакция Пирке и Манту при туберкулезе, реакция Бюрне — при бруцеллезе и др.



Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунизация может возникнуть либо на фоне неизменной иммунной системы, либо на фоне ее первичного полома. Причины:

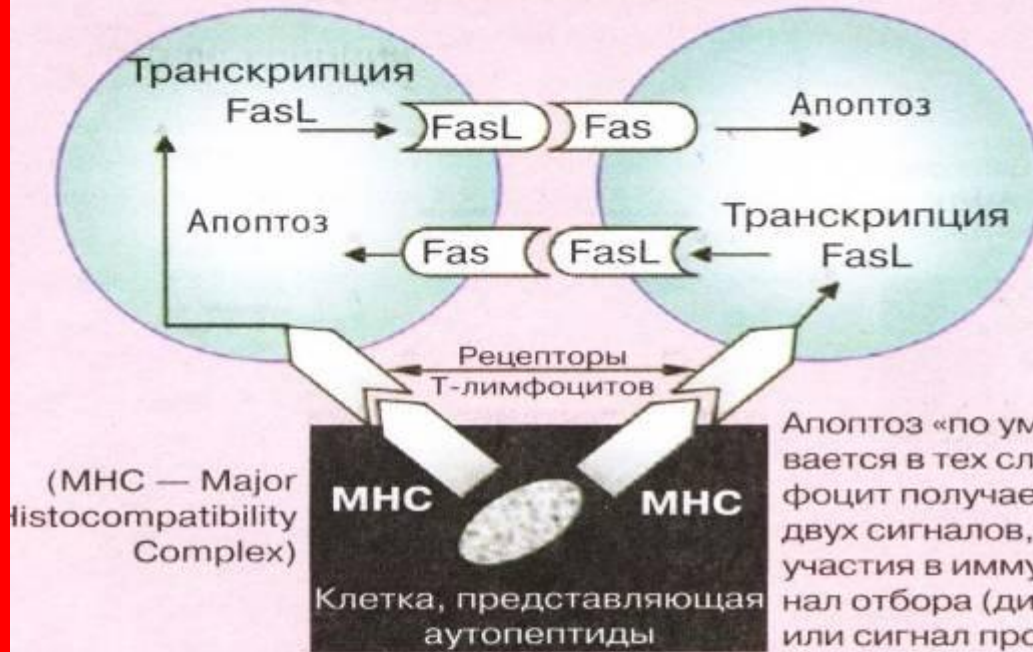
- **Нарушение физиологической изоляции «забарьерных органов»** (нервная система, хрусталик, яичко, коллоид щитовидной железы). В нормальных условиях ряд антигенов находится вне контакта с Т-лимфоцитами хелперами, поэтому организм не знает о них. Это ткани, отделенные гистогематическими барьерами.
- **Изменения антигенных свойств белков организма** (при ожоговой денатурации, при действии лекарственных препаратов, микробных токсинов).
- **Образование промежуточных антигенов.** Возникают в результате интеграции двух геномов, например клеточного и вирусного.
- **Иммунизация бактериальными антигенами, имеющими сходство с тканевыми белками.** Обнаружено наличие сходных или перекрестных антигенов у стрептококков, миофибрилл сердца и ткани почек и т. д.

Основные механизмы нарушений иммунной системы, обуславливающие развитие аутоиммунных форм патологии

- Мутации иммунокомпетентных клеток.
 - Наследственный или приобретенный патологический дисбаланс между иммунокомпетентными клетками (пролиферация «запретных» клонов, патологическая избыточность или недостаточность нормальных лимфоцитов),
 - Первичные или вторичные изменения в системе ауторегуляции иммунного ответа (появление «запретных» или патологический дисбаланс нормальных классов иммуноглобулинов).
 - Апоптоз.
- !! Согласно современным представлениям все аутоиммунные формы патологии являются результатом принципиальных недостатков апоптоза – генетически запрограммированной элиминации аутореактивных лимфоцитов.**

Активный взаимоцитотоксический аутореактивный Т-лимфоцит

Fas = рецептор (CD 95),
FasL = лиганд (CD 95L)



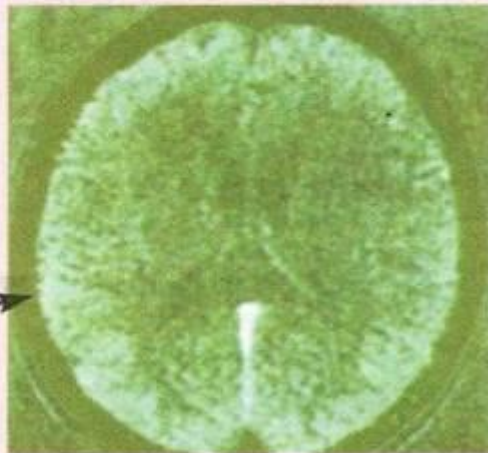
Пассивный цитотоксический аутореактивный Т-лимфоцит (апоптоз «по умолчанию»)



Апоптоз «по умолчанию» развивается в тех случаях, когда лимфоцит получает лишь один из двух сигналов, необходимых для участия в иммунном ответе: сигнал отбора (дифференцировки) или сигнал пролиферации.

Компьютерная магнитно-резонансная томография головного мозга

Интактный головной мозг



Головной мозг больного рассеянным склерозом

(Видны множественные очаги дегенерации: обозначены стрелками)

В зависимости от локализации патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях их подразделяют на:

- **Органоспецифические** (тиреоидит Хашимото). Здесь аутоантитела специфичны к одному компоненту — тиреоглобулину и микросомам клеток щитовидной железы;
- **Неорганоспецифические** (системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

Псевдо аллергия

По патофизиологическим проявлениям и клинике псевдоаллергии подобны аллергическим реакциям, но имеют существенные различия в механизмах формирования:

- У них **отсутствует иммунологическая фаза** (начинаются с патохимической стадии).
- Они **возникают на первичное воздействие фактора**, для них не требуется сенсibilизации организма.
- Причинами псевдо аллергических реакций могут быть воздействия не антигенной природы и даже не гаптены (тепло, холод, УФО, ионизирующая радиация, химические вещества).

Механизмы псевдо аллергических реакций

- **Прямое воздействие на тучные клетки и базофилы крови некоторых химических веществ и физических факторов.** Так возникают анафилактоидные шоки, некоторые виды крапивницы, отека Квинке, бронхиальной астмы.
- **Чрезмерная активация системы комплемента при наследственно обусловленном дефиците его ингибитора.** Это иногда наблюдается при введении рентгеноконтрастных веществ, обезболивающих препаратов. Активированные компоненты комплемента (С3а, С5а) являются мощными вазодилататорами и одновременно стимулируют выделение из тучных клеток БАВ. По такому механизму развиваются молниеносная форма геморрагической пурпуры, тромботическая микроангиопатия и др.
- **Изменение соотношения в синтезе из арахидоновой кислоты простагландинов и лейкотриенов в сторону последних,** вызываемое, например, ацетилсалициловой кислотой. При этом накопление лейкотриенов вызывает сокращение гладких мышечных волокон, что и объясняет развитие приступов так называемой «аспириновой» бронхиальной астмы.

Методы диагностики

- Иммунноферментный метод (ИФМ) - один из самых широко используемых диагностических методов в современной иммунологии. В основе ИФМ → иммунологические механизмы взаимодействия АГ и АТ. Учет результатов взаимодействия осуществляется с помощью ферментативной метки, вызывающей разложение субстрата с образованием окрашенного продукта, который может быть выявлен визуально или фотометрически. Фотометрия и последующая цифровая обработка на компьютерном анализаторе помогают оценить интенсивность окраски и, тем самым, определить наличие и количество искомого антигена.
- Тест на эозинофильный катионный белок (Eosinophil Cation Protein, ECP). **ECP абсолютно специфичен для эозинофилов!!** Содержание ECP в крови возрастает при аллергических процессах и коррелирует со степенью их выраженности.
- Различные пробы с аллергенами.

Принципы лечения аллергозов

Специфические и неспецифические (патогенетические и симптоматические).

- **Специфические методы** заключаются в воздействии на иммунологическую стадию и включают:
 - а) специфическую гипосенсибилизацию (обычно при аллергических реакциях I типа);
 - б) теofilлин (восстанавливает активность супрессоров, нормализуя внутриклеточное соотношение цАМФ и цГМФ);
 - в) глюкокортикоиды (в небольших дозах супрессивный эффект, в больших — депрессивный).
- **Неспецифические методы** воздействуют на патохимическую и патофизиологическую стадии:
 - инактивация БАВ (препараты антимадиаторного действия и стабилизаторы мембран — интал, ломузол, задитен);
 - ↓ выработки антител (глюкокортикоиды, цитостатики);
 - ↓ действия БАВ на клетки и органы (наркоз, спазмолитики);
 - нелекарственные методы (лимфоцитозферез, иммуносорбция).