

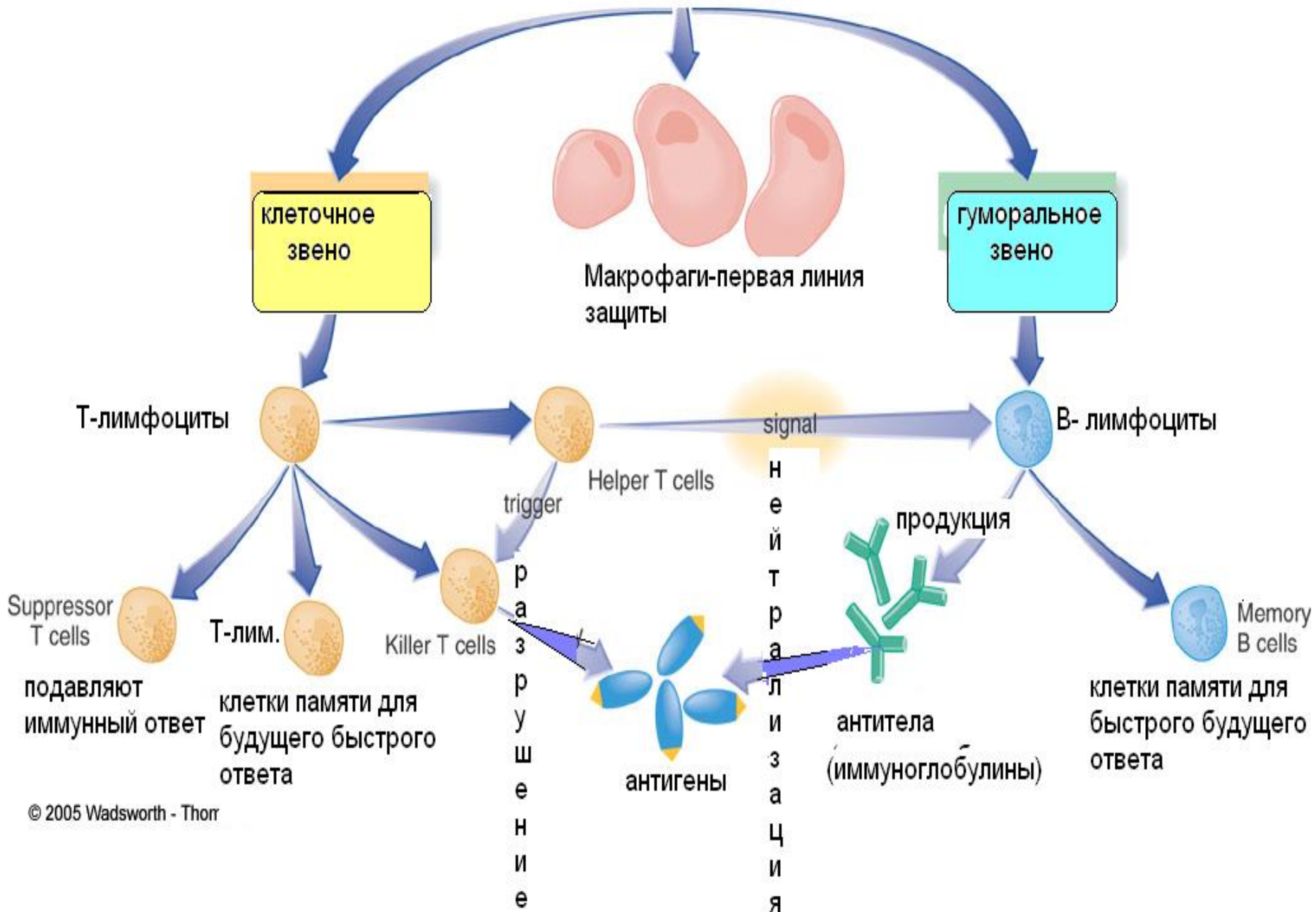
**Аллергия.
Иммунодефицитные
состояния.**

**Проявления иммунных
нарушений и аллергии в
челюстно-лицевой области.**

План лекции

- Определение понятия «аллергия».
- Основное отличие иммунных и аллергических реакций.
- Этиология аллергических реакций. Понятия об аллергенах.
- Классификация аллергических реакций.
- Общий патогенез аллергических реакций.
- Особенности патогенеза аллергических реакций и принципы их терапии
- Виды псевдоаллергических реакций, особенности их патогенеза
- Иммунодефицитные состояния.

ИММУННАЯ СИСТЕМА



- **Аллергия (от греч. allos - иной, ergon - действую) - это форма иммунного ответа организма на экзогенные вещества антигенной или гаптенной природы, которая сопровождается повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов.**

Общие особенности аллергических болезней:

- **этиологическая роль различных аллергенов;**
- **иммунный механизм развития;**
- **повреждающее действие комплекса АГ-АТ или АГ-сенсibilизированных лимфоцитов на клетки и ткани организма.**

Эндогенные факторы предрасполагающие к аллергии

- **1. Генетические особенности.**
- Антигены гистосовместимости HLA-B13, HLA-B21, HLA-B35 достоверно чаще встречаются у больных бронхиальной астмой, повышая риск её возникновения. Наличие очень высокой экспрессии специфических рецепторов на тучных клетках и базофилах крови определяется геном на 11-й хромосоме.

- **2. Особенности иммунного статуса.**
(Иммунный статус человека - это совокупность лабораторных показателей, которые характеризуют количественную и функциональную активность клеток иммунной системы.)
- Характерным изменением является снижение абсолютного и относительного количества CD8+ Т-лимфоцитов, которые соответствуют функциональной субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, обнаруживается тенденцию к снижению содержания в крови больных CD4+ Т-лимфоцитов (субпопуляции Т-хелперов).

- У большинства людей с аллергическими заболеваниями иммунный ответ сопровождается повышенной концентрацией IgE. В связи с этим определение концентрации в крови общего IgE позволяет своевременно выделить группу риска того или иного аллергического заболевания, может служить решающим критерием состояния аллергии. **Уровень IgE выше 20 МЕ/мл у ребёнка расценивается как признак возможного атопического заболевания.**
- Важным критерием оценки аллергопатологического состояния является соотношение специфического и общего уровня IgE. Этот показатель может указывать на наличие сенсибилизации у обследуемого.

- **3. Функциональные особенности.** *К предрасполагающим факторам, которые под влиянием внешней среды становятся основой развития аллергического заболевания, относят врождённые и приобретенные функциональные дефекты:*
 - снижение активности в-адренорецепторов
 - повышенная чувствительность бронхов к биологически активным веществам (гистамину, ацетилхолину).
 - выявление эозинофилии, которая свидетельствует в большинстве случаев о сенсibilизации организма.
 - показатель гистаминопектической активности сыворотки - способности связывать свободный гистамин (гистаминопексия). **В норме гистаминопектическая активность сыворотки составляет 10-24 мкг/ мл. При аллергии этот показатель значительно снижен или полностью отсутствует.**

***МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕХОДА
ЗАЩИТНОЙ ИММУННОЙ
РЕАКЦИИ В РЕАКЦИЮ
ПОВРЕЖДЕНИЯ
(АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ)***

- 1. Повышенная проницаемость кожных или слизистых барьеров**, ведущая к проникновению в организм антигенов, которые в обычных условиях либо не поступают, либо их поступление ограничено. В формировании этого механизма значительна роль воспалительных процессов верхних дыхательных путей, кишечника.
- 2. Особенности иммунного ответа**, которые характеризуются дисфункцией иммунокомпетентных клеток, нарушением количества образующихся антител, дисбалансом разных классов иммуноглобулинов.
- 3. Нарушение образования и соотношения различных медиаторов** иммунного ответа, способствующее развитию воспаления.
- 4. Нарушение фагоцитоза.**

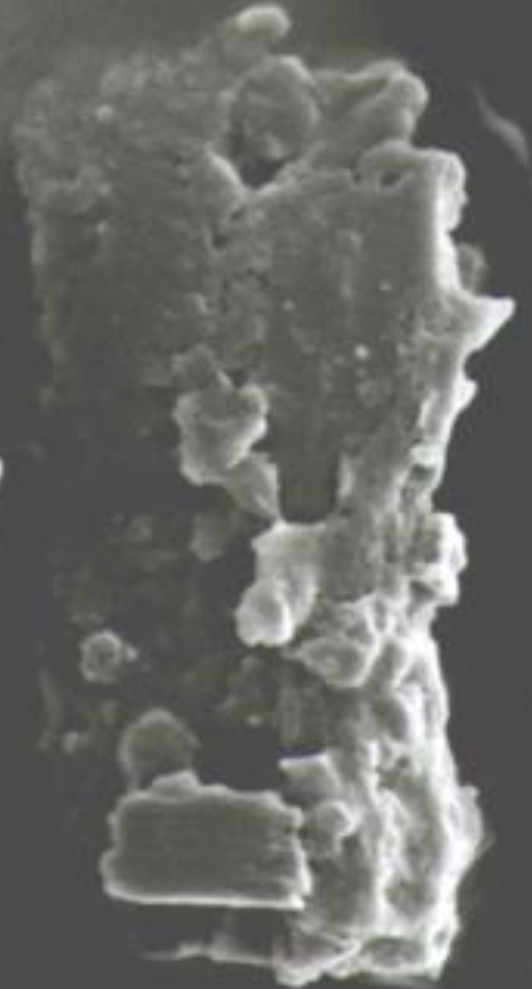
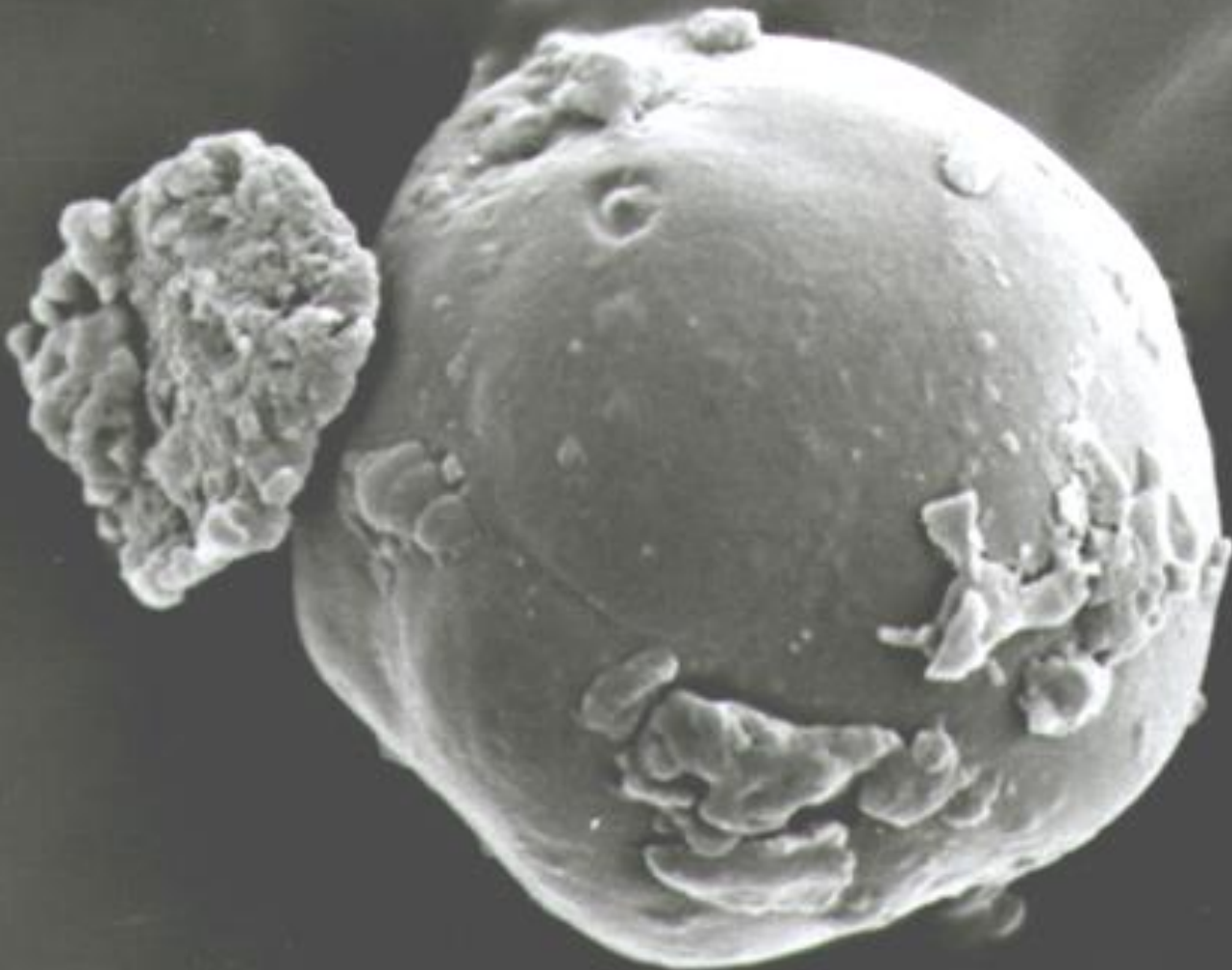
- **Вещества, вызывающие аллергическую реакцию, получили название **аллергены.****
- По химической структуре аллергены являются белками, белково-полисахаридными комплексами (сывороточные, тканевые, бактериальные аллергены), могут быть полисахаридами или соединениями полисахаридов с липоидами (аллерген домашней пыли, бактериальные аллергены).

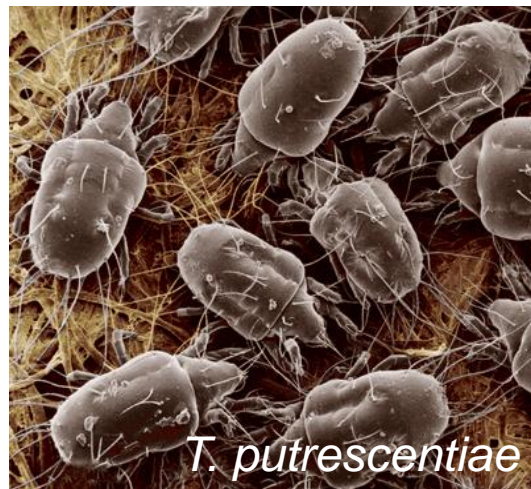
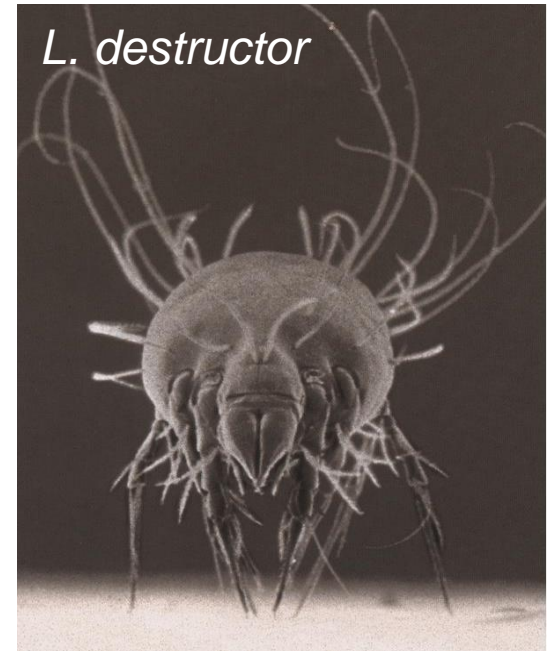
гаптены

- гаптены тоже могут обладать аллергенными свойствами, становясь антигенами только после соединения с белками тканей организма (метаболиты лекарств, простые химические вещества - йод, бром, хром, никель). При этом образуются так называемые комплексные антигены, **специфичность которых определяется специфичностью гаптена.**

Основные виды аллергенов:

1. **Инфекционные агенты .**
2. **Пыльца растений.**
3. **Домашняя пыль.** (клещи семейства Dermatophagoides),
4. **Яды кровососущих насекомых**
5. **Химические соединения.**
6. **Металлы.** (хром, никель, кобальт, марганец ,бериллий, платина, палладий)
7. **Лекарства.** Многие лекарственные препараты, большинство сывороток и вакцин обладают способностью сенсibilизировать организм, вызывая при повторном введении аллергические реакции различной степени тяжести. Связано это с увеличением производства и внедрением в медицинскую практику высокоактивных, длительнодействующих (адъювантных) лекарственных препаратов.





- **Возможность возникновения аллергического заболевания у конкретного индивидуума определяется характером, свойствами и количеством антигена, путем его поступления в организм, а также особенностями реактивности организма.**

Классификация реакций повреждения (гиперчувствительности), предложенная в 1969 г, Gell и Coombs и позднее дополненная Ройтом.

- Данная классификация основана на особенностях механизма иммунного повреждения. С учетом особенностей развития иммунного ответа выделяют **5 основных типов иммунного повреждения** (иммунопатологических реакций)

I тип (реагиновый, анафилактический)

- Этот тип реакций связан с образованием особого типа антител (IgE, IgG4), имеющих высокое сродство (аффинность) к определенным клеткам (тучным, базофилам).
- Антиген, вступая во взаимодействие с фиксированными на клетках антителами, приводит к секреции БАВ (медиаторов), которые вызывают повышение проницаемости сосудов, отек ткани, гиперсекрецию слизи, сокращение гладкой мускулатуры.

ПРИМЕРЫ

- атопическая бронхиальная астма,
- сезонные аллергические риниты,
- КОНЪЮНКТИВИТЫ,
- анафилактический шок,
- аллергическая крапивница,
- отек Квинке др.

II тип (цитотоксический или цитолитический)

- Этот тип реакций связан с образованием антител классов IgG (кроме IgG4) и Ig M.
- Антигенами служат компоненты естественных клеточных мембран или вещества, сорбированные на клеточной поверхности, и к которым образуются антитела.
- Образующийся на поверхности клеток комплекс антиген-антитело активирует систему комплемента, в результате чего возникают повреждение и лизис клеток.

Примеры

- лекарственная тромбоцитопеническая пурпура,
- аллергический лекарственный агранулоцитоз (антигеном является лекарственный препарат или продукт его метаболизма, включенный в состав клеточной поверхности);
- гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови (антигенами являются естественные клеточные структуры);
- аутоиммунные заболевания: аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, миастения гравис и др.

III тип иммунного повреждения

- связан с образованием токсических иммунных комплексов (антиген-антитело: IgM, IgG1 IgG3).
- Примером являются:
аллергические реакции - экзогенный аллергический альвеолит (при попадании ингаляционных антигенов), сывороточная болезнь, феномен Артюса; аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.).

IV тип иммунного повреждения - клеточно-опосредованный (ГЗТ).

- К этому типу принадлежат: аллергия, формирующаяся при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, проказа, лепра, бруцеллез, сифилис),
- аллергический контактный дерматит,
- реакция отторжения трансплантата и др.;
- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, рассеянный склероз).

V тип иммунного повреждения (антирецепторный)

- **V тип** связан с наличием антител (главным образом IgG) к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны – **рецепторам** (адренорецепторам, ацетилхолиновым и инсулиновым рецепторам, рецепторам для ТТГ).
- Реакция АГ (рецептор)+ АТ может вести либо к стимуляции, либо к блокаде рецептора.
- Пятый тип иммунного повреждения является ведущим в развитии иммунного типа сахарного диабета, иммунных заболеваний щитовидной железы, гипофиза и др. В развитии бронхиальной астмы, атопического дерматита и некоторых других **антирецепторный тип повреждения может быть одним из механизмов**, осложняющих течение заболевания.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- **I. 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. В результате организм становится сенсibilизированным, или слишком чувствительным к специфическому аллергену

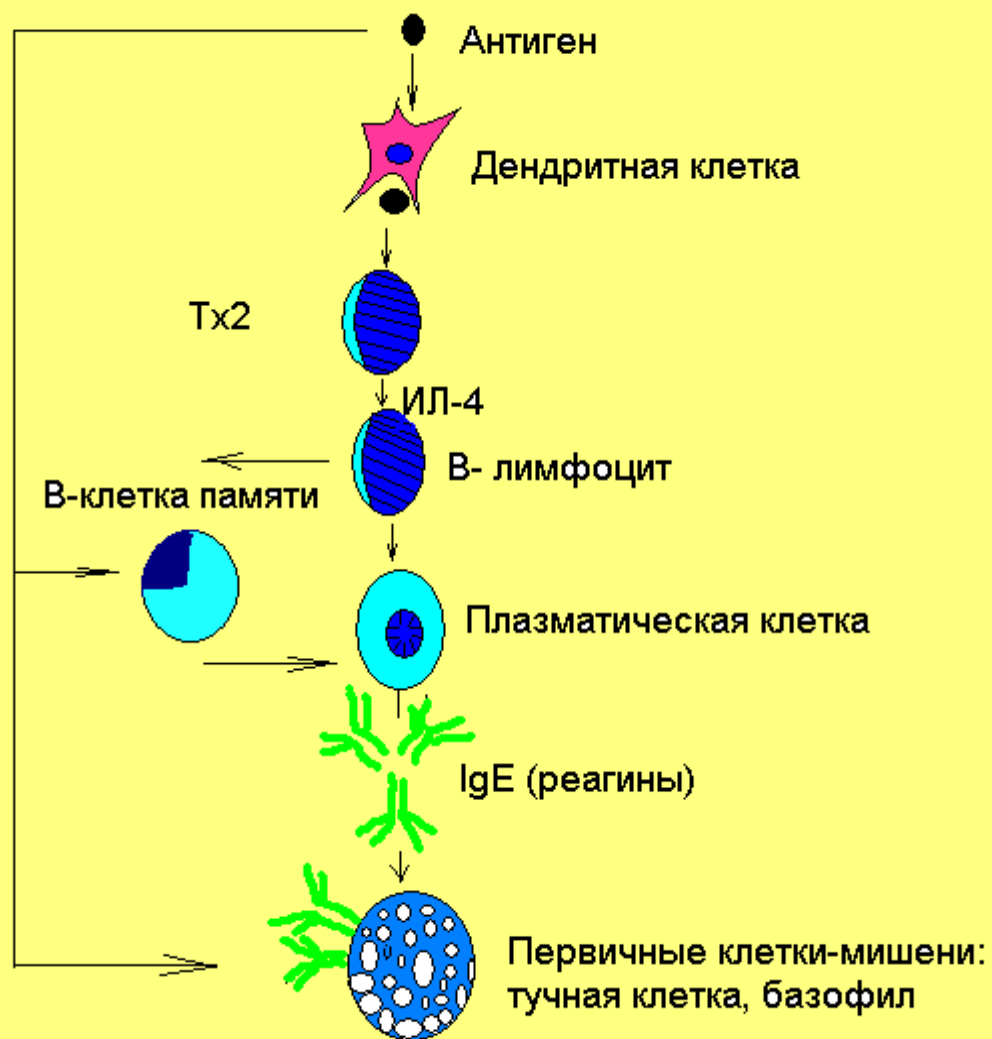
- **Сенсибилизация - процесс приобретения организмом повышенной чувствительности к тому или иному аллергену.**
- Важно подчеркнуть, что сама сенсибилизация (иммунизация) заболевания не вызывает - лишь повторный контакт с тем же антигеном может привести к повреждающему эффекту.
- При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит образование комплексов АГАТ или АГ-сенсибилизированный лимфоцит, которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

II. Стадия биохимических реакций (патохимическая).

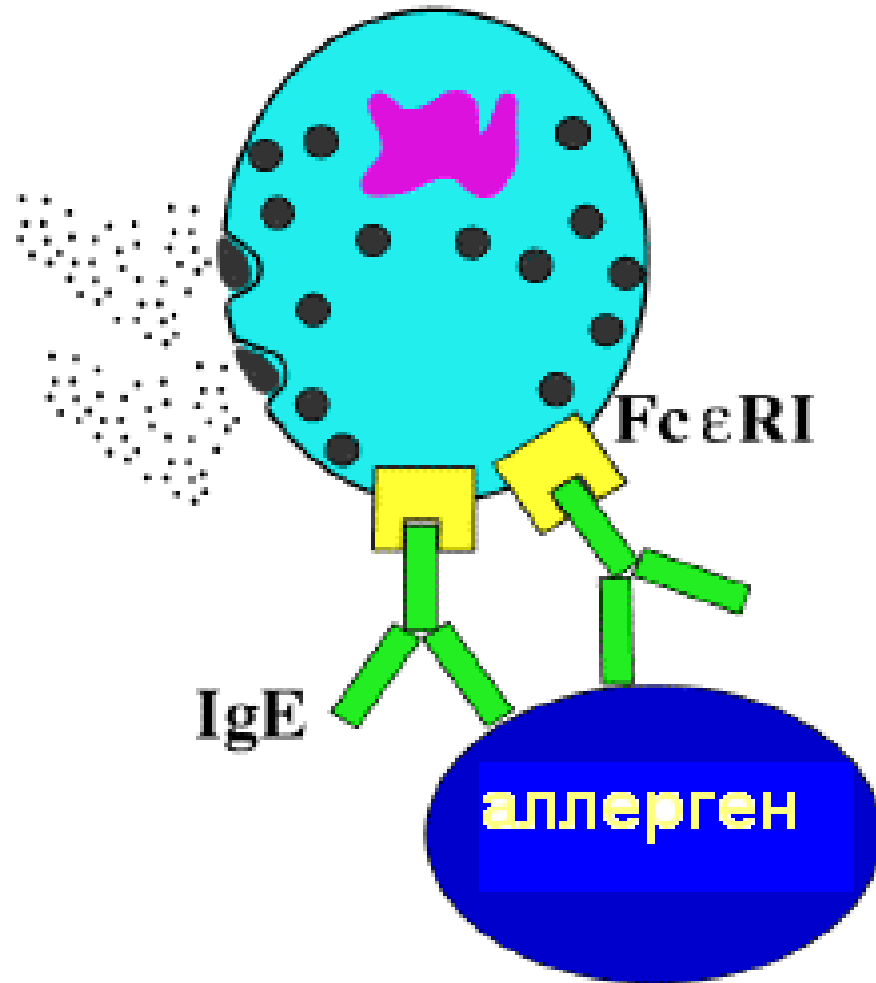
- Суть ее состоит в выделении готовых и образовании новых биологически активных веществ (медиаторов аллергии) в результате сложных биохимических процессов, которые запускаются комплексами АГ-АТ или АГ-сенсibilизированный лимфоцит.

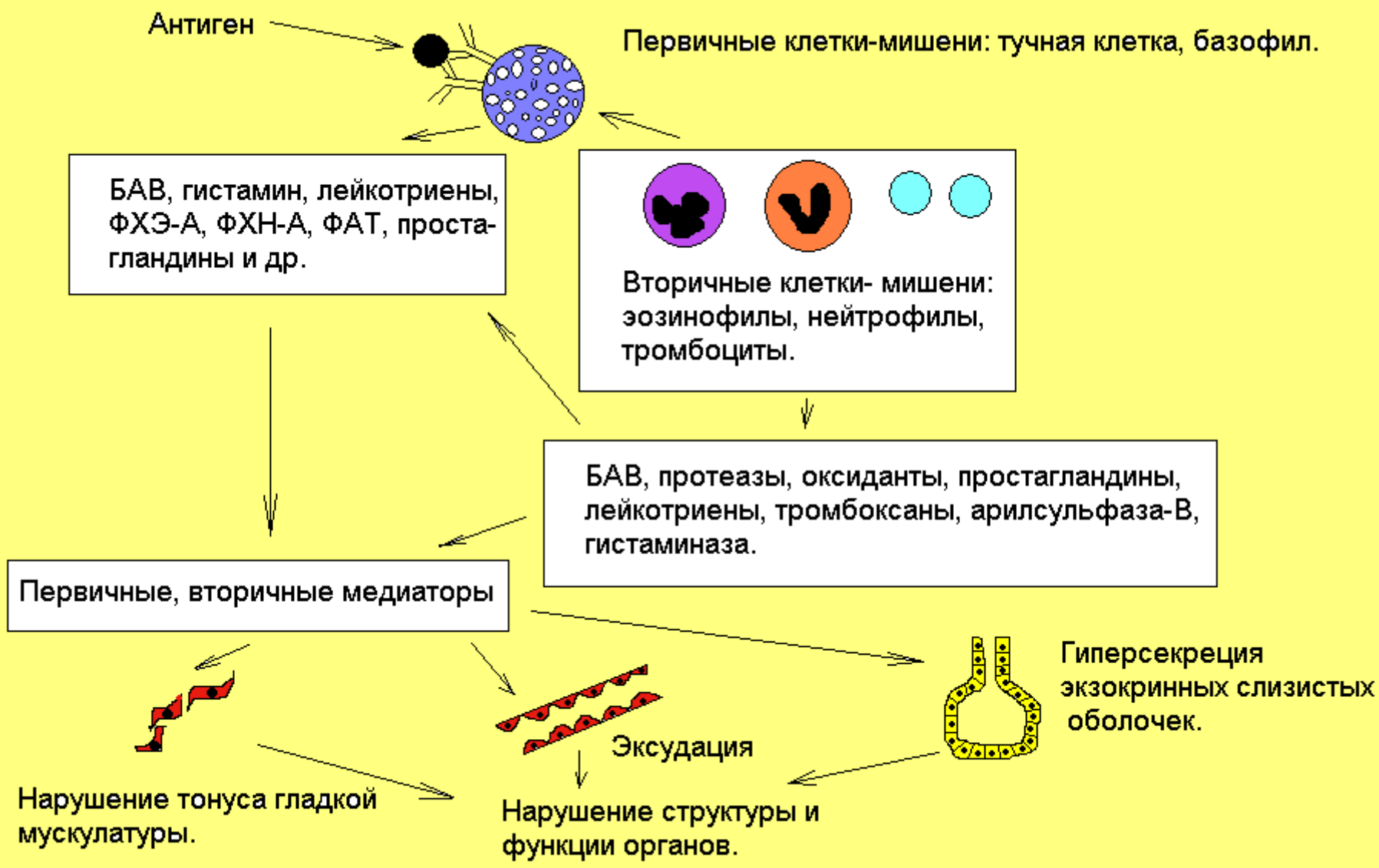
- **III. Стадия клинических проявлений (патофизиологическая).**
- Представляет собой ответную реакцию клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы.

Механизм аллергических реакций, развивающихся по I типу иммунного повреждения



Тучная клетка





Антиген

Первичные клетки-мишени: тучная клетка, базофил.

БАВ, гистамин, лейкотриены, ФХЭ-А, ФХН-А, ФАТ, простагландины и др.

Вторичные клетки-мишени: эозинофилы, нейтрофилы, тромбоциты.

БАВ, протеазы, оксиданты, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, арилсульфаза-В, гистаминаза.

Первичные, вторичные медиаторы

Нарушение тонуса гладкой мускулатуры.

Нарушение структуры и функции органов.

Гиперсекреция экзокринных слизистых оболочек.

Эксудация

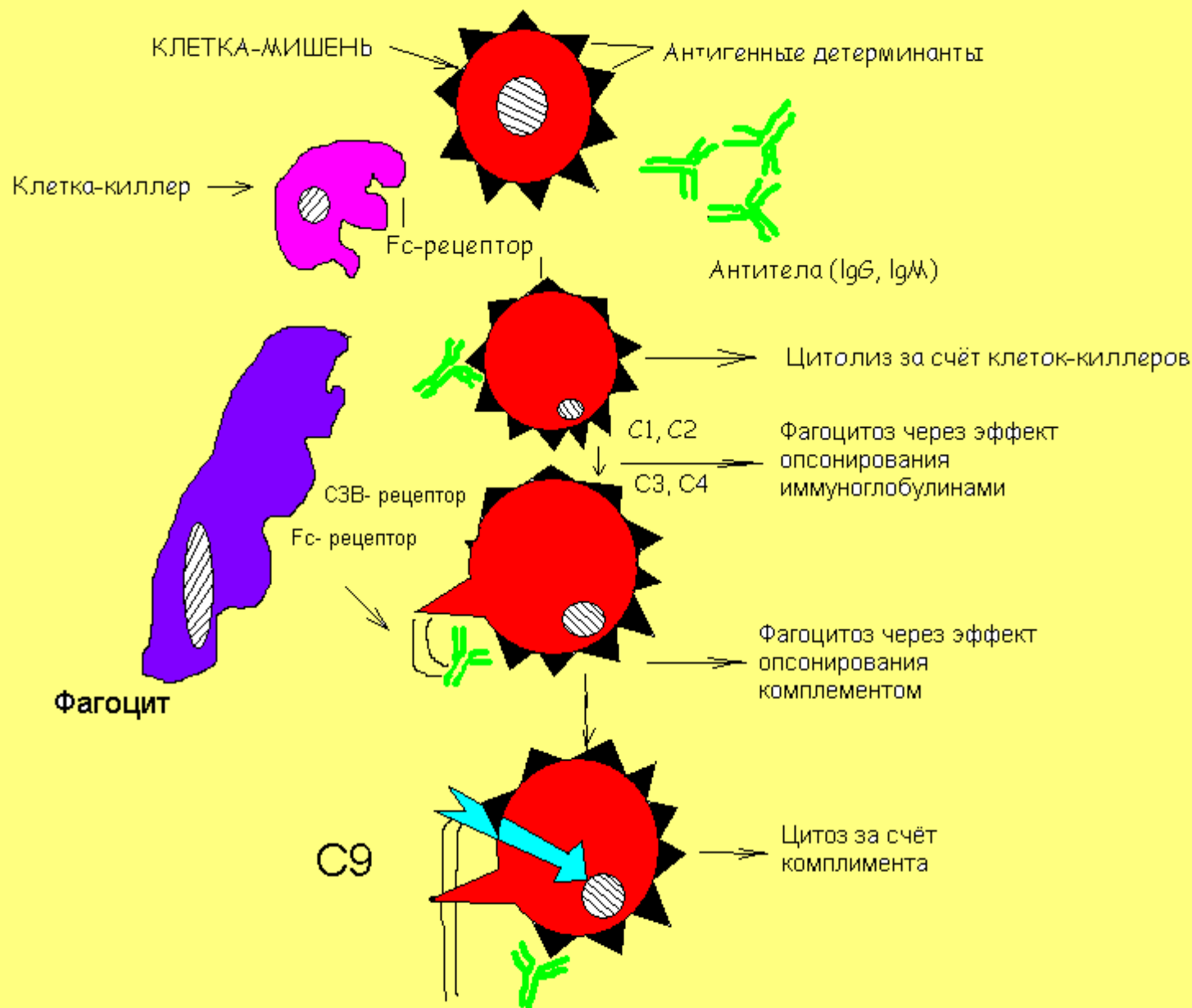
ПРИМЕРЫ

- атопическая бронхиальная астма,
- сезонные аллергические риниты,
- КОНЪЮНКТИВИТЫ,
- анафилактический шок,
- аллергическая крапивница,
- отек Квинке др.





Аллергические реакции II типа (цитотоксический тип аллергии)

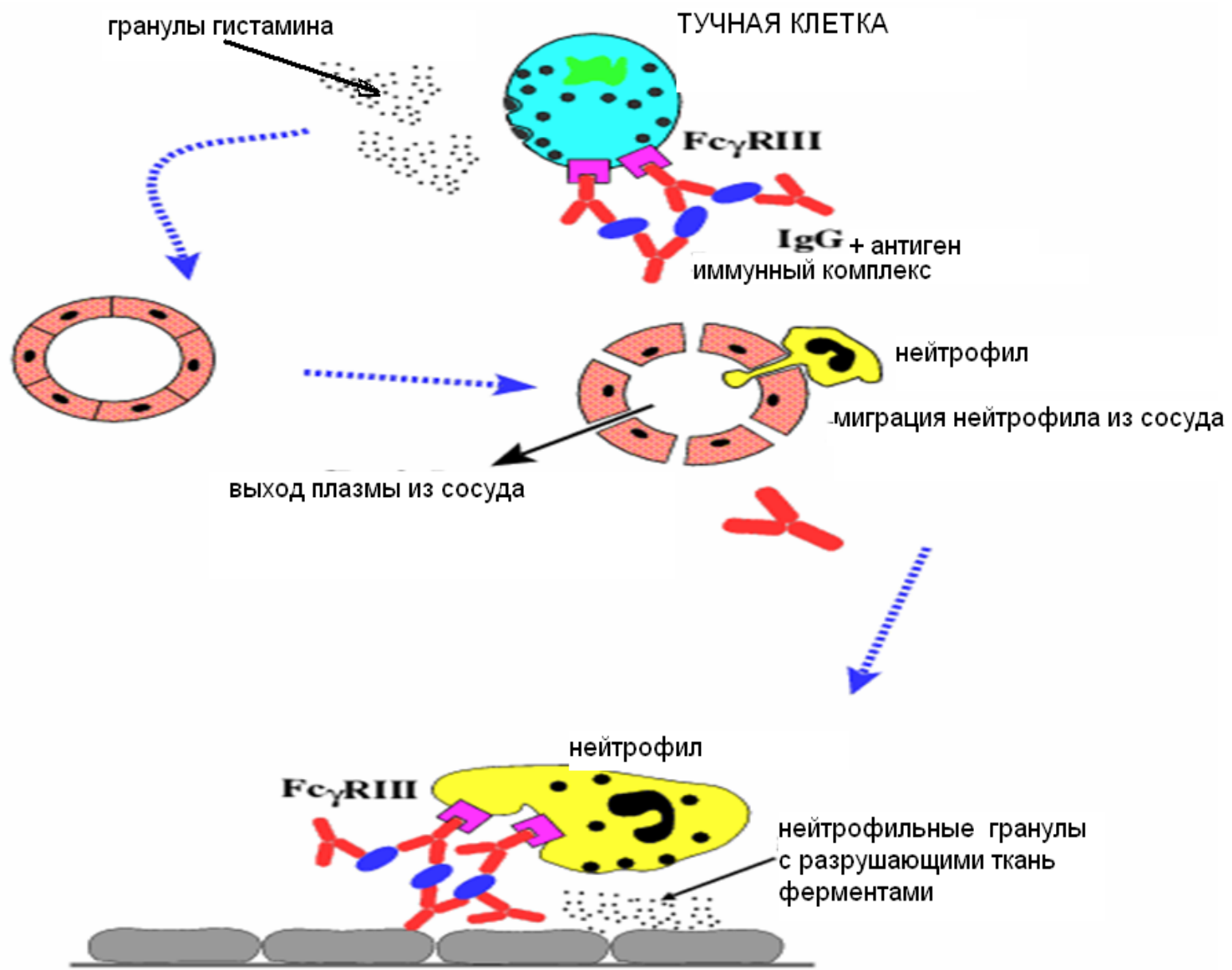


Аллергические реакции III типа (реакции иммунных комплексов)



- От количества и соотношения молекул АГ и АТ зависят величина комплекса и структура решетки:
- крупнорешетчатые комплексы, образованные в избытке АТ, быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой.
- нерастворимые ИК, образованные в эквивалентном соотношении АГ-АТ, обычно легко удаляются при помощи фагоцитоза и не вызывают повреждения,
- небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, циркулируют длительное время, но обладают слабой повреждающей активностью.

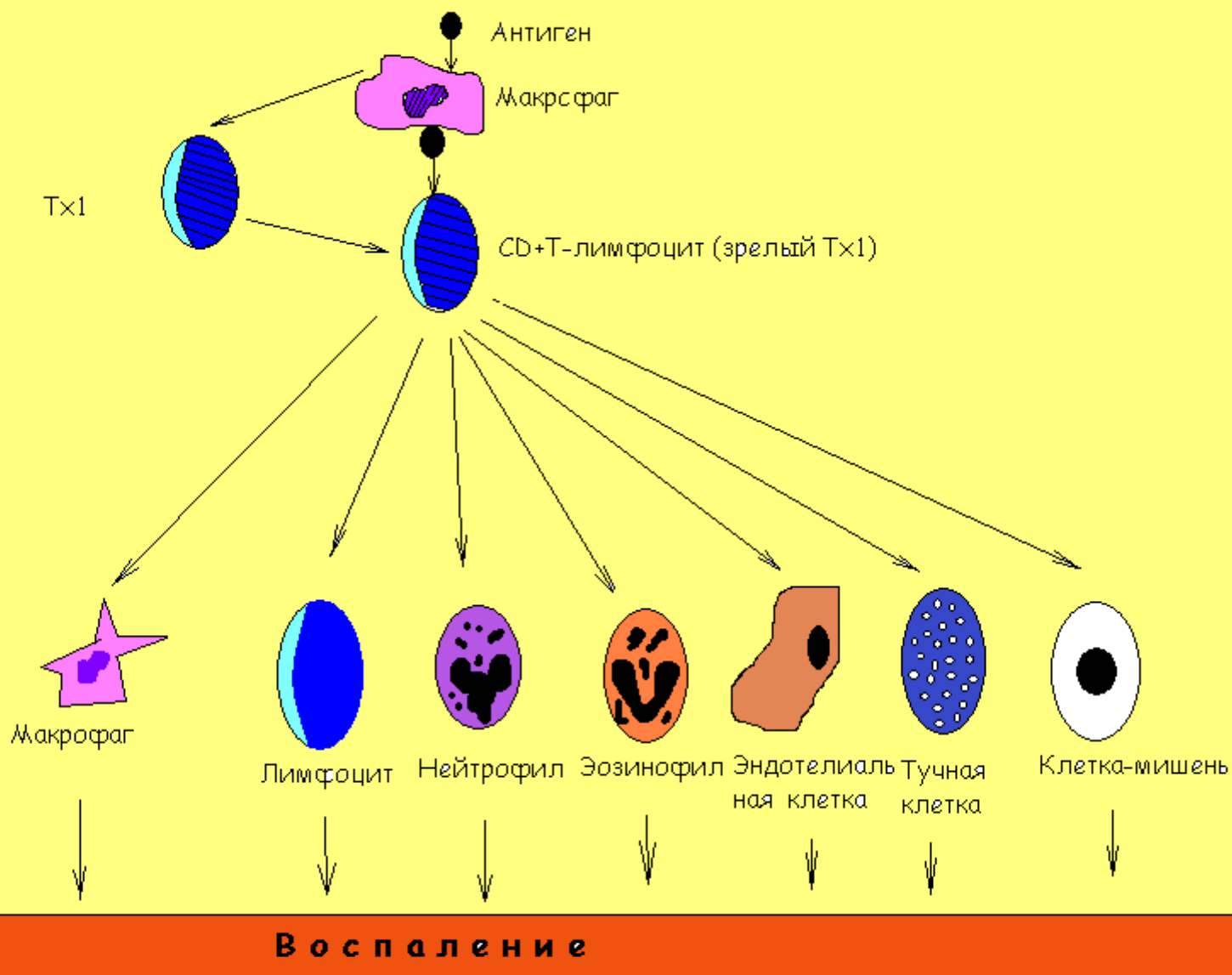
- **Повреждающее действие обычно оказывают комплексы растворимые, образованные в небольшом избытке антигена, Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.**
- При образовании патогенных ИК развивается воспаление различной локализации. Ингаляционные антигены способствуют прежде всего реакциям в альвеолярных капиллярах (аллергический альвеолит).



Аллергические реакции IV типа (опосредованные Т-клетками)

- Эта форма реактивности сформировалась на поздних этапах эволюции на основе иммунологических реакций и воспаления.
- Она направлена на распознавание и ограничение действия аллергена. ГЗТ легко развивается и достигают высокой степени выраженности по отношению к тем возбудителям, которые способны к длительному персистированию или антигенам и гаптенам, длительно остающимся в очаге реакции без резорбции.
- Способность к сильному ГЗТ ответу наследуется доминантно.

Аллергические реакции IV типа (опосредованные Т-клетками)



- **По химической природе антигены, которые способны вызвать ГЗТ, относятся чаще к белковым соединениям.**
- Белки, вызывающие ГЗТ, отличаются низкой молекулярной массой и «слабыми» иммуногенными свойствами.
- Поэтому они не способны в достаточной мере стимулировать антителообразование без гаптена.

- Иммунологическая реакция при ГЗТ обладает рядом отличительных особенностей.
- Иммунный ответ направлен не только к гаптену, как это имеет место при реакциях немедленного типа, но и к белку носителю, причем специфичность в отношении антигена при ГЗТ выражена гораздо сильнее, чем при реакциях немедленного типа.
- Как правило, для воспроизведения ГЗТ требуется небольшое количество антигена (микрограммы).
- При ГЗТ возможны изменения в любых органах и системах, в зависимости от локализации паразита, возбудителя или места образующихся антигенов.

При ГЗТ повреждение может развиваться в результате:

- прямого цитотоксического действия CD4+Т-лимфоцитов на клетки-мишени (ФНО и комплемент не принимают участия в этом процессе);
- цитотоксического действия ФНО (так как действие последнего неспецифично, то повреждаться могут не только те клетки, которые вызвали его образование, но и интактные клетки в зоне его образования);
- выделения в процессе фагоцитоза лизосомальных ферментов, повреждающих тканевые структуры (эти ферменты выделяют в первую очередь макрофаги).

Выделяют три разновидности реакций ГЗТ:

- Контактная гиперчувствительность.
- Гиперчувствительность туберкулинового типа.
- Гранулематозная гиперчувствительность.

ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- **1. Реакции, связанные с избыточным освобождением медиаторов или с нарушением их инактивации.**
- Причины: высокая температура, УФО, ионизирующая радиация, антибиотики, полисахариды.
- **2. Реакции, связанные с дефицитом ингибитора первого компонента комплемента, а также неиммунологической активацией комплемента по альтернативному пути.**
- Причины: яд кобры, бактериальные липополисахариды, ферменты: трипсин, плазмин, калликреин, активирующиеся при повреждении.

- **3. Реакции, связанные с нарушением метаболизма полиненасыщенных жирных кислот (в первую очередь арахидоновой).**
- Причины: ацетилсалициловая кислота, производные пиразолона, нестероидные противовоспалительные препараты.
- Основные проявления псевдоаллергических реакций: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок.

Иммунодефициты

- **Иммунодефициты** - это состояния, при которых отмечается выпадение одного или нескольких компонентов иммунной системы, что проявляется снижением резистентности к экзогенным (внеэпидемическим) и эндогенным (услов-нопатогенным) инфекциям.

Иммунодефициты подразделяются

- по происхождению - на **первичные и вторичные,**
- по клинической выраженности - на **манифестные и минорные,**
- по локализации дефекта - на **дефициты антител, Т-лимфоцитов, комбинированные дефициты Т- и В-клеток, дефекты НК-клеток, фагоцитоза, дефициты адгезивных молекул, комплемента.**

- **Первичные иммунодефициты** обусловлены дефектами в отдельном гене или целых кластерах генов, ответственных за синтез белковых молекул иммунной системы. Манифестные формы первичных иммунодефицитных состояний проявляются тяжёлыми разнообразными инфекциями, которые развиваются с раннего возраста и часто (без адекватной терапии) приводят к летальному исходу

- **Примеры первичных иммунодефицитов**
- синдром Луи-Бар, или атаксия-телеангиэктазия (дефицит Т-лимфоцитов, связанный с аномалией одного из генов в 11-й хромосоме),
- хроническая грануломатозная болезнь (отсутствие «респираторного взрыва» в фагоцитирующих нейтрофилах из-за аномалий генов в 1, 7, 16-й или X-хромосомах).

Вторичные иммунодефициты

- обусловлены количественным и качественным голоданием (недостатком белков, витаминов, микроэлементов Fe, Zn, Си и др.)
- эндокринопатиями (сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга),
- потерей иммунокомпетентных клеток и молекул при травмах, кровотечениях, операциях, ожоговой болезни, утрате органов иммунной системы,
- воздействием ионизирующей радиации, полихимиотерапии, гипертоксическими инфекциями и инфекциями, к которым иммунная система человека оказалась эволюционно не готовой (ВИЧ и др.).

- **Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)** является классическим примером такой инфекции.
- Возбудитель болезни, ВИЧ, имеет избирательное сродство одного из своих оболочечных белков (gp120) к молекуле CD4, которая экспрессируется Т-лимфоцитами-хелперами.
- При СПИДе наблюдается последовательное выключение Т-клеточного иммунитета, что приводит к активации оппортунистических инфекций и другим расстройствам со стороны иммунной системы, включая развитие опухолевого процесса (саркома Капоши).