13. Murphy K.M., Reiner S.L. The lineage decisions of helper T cells // Nat. Rev. Immunol. -2002.-2.933-944.

14. Janeway C.A., Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition // Annu. Rev. Immunol. –2002. – 20:197-216.

УДК 612.017.3(042.4)

#### ЛЕКЦИЯ 2 (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ). ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ (ГИПЕРЧУВЧТВИТЕЛЬНОСТЬ I ТИПА)

Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru

Аллергия – повышенная и качественно измененная иммунологическая реактивность, проявляющаяся или развитием местных воспалительных гиперэргических реакций, или системным нарушением гемодинамики, морфологии и функции различных органов и тканей в ответ на действие антигенов-аллергенов различной структуры.

Одной из первых классификаций аллергических реакций является классификация R.A. Cooke (1930), согласно которой выделяют аллергические реакции немедленного и замедленного типов. В последующем классификация в значительной мере была дополнена и расширена. Согласно классификации P. Gell R. Coombs (1975) выделяют 4 типа реакций:

I тип – анафилактические (атопические);

II тип – цитотоксические (цитолитические);

III тип – иммунокомплексные;

IV тип – клеточноопосредованные.

Одними из наиболее распространенных форм патологии являются анафилактические реакции, включающие системные анафилактические реакции (анафилактический шок) и местные анафилактические реакции, в частности, атопическую бронхиальную астму, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивницу, ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит, сенную лихорадку и др..

Содержание данной лекции отражает современные концепции о молекулярно-клеточных механизмах индукции анафилактических реакций, стадий развития анафилаксии и патогенезе основных клинических проявлений анафилактического шока.

### Этиологические факторы и факторы риска развития анафилаксии

Факторами риска развития анафилактических реакций являются:

1. Наследственная предрасположенность: уровень реагинового ответа контролируется генами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I и II классов, действующими аддитив-

но, и ассоциированными с ними Іг-генами. В запуске синтеза реагиновых антител играют также большую роль генетически детерминированная экспрессия СD40 на В–лимфоцитах, интенсивность продукции активирующих цитокинов (ИЛ–4, ИЛ–5, ИЛ–6 и ИЛ–13), кодируемых генами 5–й хромосомы (локус 5q31.1), а также недостаточность продукции супрессирующих факторов: интерферона– $\alpha$  (ИФН– $\alpha$ ), ИФН– $\gamma$ , ИЛ–12.

- 2. Нарушение вегетативных нервных влияний: развитие дистонии, повышение тонуса парасимпатической нервной системы, использование холиномиметиков, симпатолитиков, β-адреноблокаторов.
- 3. Нарушение гормонального статуса: усиление антигенного воздействия различных аллергенов возникает в условиях первичного или вторичного гиперальдостеронизма, гипертиреоза, при гипопаратиреозе; уменьшение силы антигенного воздействия имеет место на фоне гиперпродукции глюкокортикоидов или стероидной терапии. Имеет значение также изменение продукции половых гормонов, в частности увеличение синтеза эстрогенов.

Одним из факторов риска развития анафилаксии является снижение гистаминопектической активности сыворотки крови.

Большое значение в индукции анафилаксии имеет снижение детоксицирующей функции печени, её способности инактивировать медиаторы воспаления, аллергии, гормоны, ксенобиотики

Касаясь этиологических факторов, или антигенов-аллергенов, индуцирующих развитие аллергии I типа, в частности, анафилактического шока, следует отметить возможность сенсибилизирующего воздействия чужеродных лечебных сывороток, гамма-глобулинов, белковых препаратов плазмы крови, гормонов белковой природы (АКТГ, инсулин). Однако в роли аллергенов, индуцирующих развитие анафилактического шока, могут выступать различные гаптены (антибиотики, анестетики, анальгетики, антипиретики, витамины, миорелаксанты, рентгеноконтрастные вещества), которые сорбируются на белках-носителях самого организма и приобретают свойства полных антигенов.

В роли аллергенов, индуцирующих развитие местных атопических аллергических реакций, выступают аллергены растительного происхождения (пыльца растений, плоды, листья, корни растений), животные аллергены (волосы, шерсть, пух, перхоть), бытовые аллергены (домашняя пыль, в составе которой присутствует аллергены домашних клещей), моющие средства, пищевые продукты (рыба, яйца, молоко, цитрусовые, шоколад и др.), лекарственные препараты, различные косметические средства.

Патогенез анафилактических реакций (механизмы развития аллергических реакций ана-

филактического типа на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях)

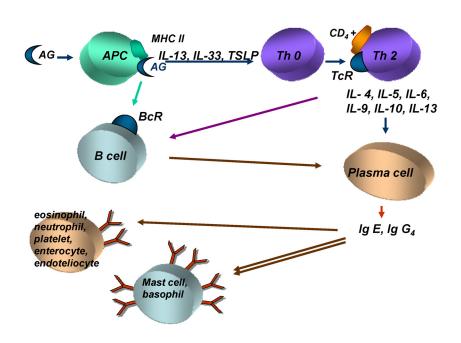
Объединение вышеназванных аллергических реакций в одну группу реакций I типа (анафилактические, атопические) обусловлено общностью механизмов развития.

#### Иммунологическая стадия анафилаксии

После воздействия первой сенсибилизирующей дозы антигена-аллергена развивается иммунологическая фаза аллергических реакций анафилактического типа, включающая в себя латентный период сенсибилизации, состояние сенсибилизации, взаимодействие аллергических антител с повторной разрешающей дозой аллергена на клетках мишенях с высокоаффинными и низкоаффинными рецепторами для антител. В ряде случаев антигены-аллергены длительно персистируют в организме, в связи с чем стирается грань между воздействием первой сенсибилизирующей дозы антигена-аллергена и повторной разрешающей.

Каковы же особенности взаимодействия клеток в иммунном ответе при индукции анафилактических (атопических) реакций?

В латентной фазе аллергической реакции происходят вовлечение аллергена в различные метаболические реакции, развитие фагоцитоза, презентация аллергена макрофагами, специфическое взаимодействие антигенпредставляющих макрофагов, несущих на своей мембране высокоиммуногенные детерминанты антигена в комплексе с МНС-ІІ класса, с CD4 Т-лимфоцитами и антигенреактивными клонами В-лимфоцитов (рисунок).



Индукция иммунного ответа при анафилактических реакциях

Следует отметить важную роль в индукции анафилактических реакций тучных клеток, базофилов, эозинофилов, обладающих способностью индуцированного синтеза IL-4, IL-13 уже при первом контакте организма с аллергеном. В то же время взаимодействие аллергена с Toll-рецепторами (TLR-2) макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток приводит не только к селективному отбору антиген-чувствительных клонов В-лимфоцитов, но также к продукции IL-4 и IL-13.

Таким образом, указанные цитокины, продуцируемые различными клетками уже в ответ на действие первой сенсибилизирующей дозы аллергена, совместно с цитокином TSLP (тимическим стромальных лимфопоэтином) обеспечивают дифференцировку Th0 в Th2. Последние являются основными продуцентами таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-9, IL-6 и др.

В латентный период сенсибилизации под влиянием указанных цитокинов, а также модифицированных фракций антигена в комплексе с белками МНС II класса возникают пролиферация и дифференцировка антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов с последующим прогрессирующим возрастанием титра аллергических антител. В зависимости от био-

логической значимости аллергические антитела делятся на 3 группы: антитела-агрессоры, блокирующие антитела и гемагглютинирующие антитела-свидетели. Антитела-агрессоры при системной и местной анафилаксии относятся к классу Ig E и Ig  $G_4$  (рис. 1).

Аллергические антитела класса IgE играют важнейшую роль в последующем развитии аллергии, они получили название реагинов, атопенов, гомоцитотропных антител. Вспомогательную роль в развитии анафилактических (атопических) реакций играют аллергические антитела, относящиеся к классу Ig  $G_4$ .

Клетки, продуцирующие Ig E, относятся к долгоживущим, в основном они располагаются в лимфоидной ткани слизистых оболочек, пейеровых бляшках, мезентериальных и бронхиальных лимфатических узлах, поэтому «шоковыми» органами при атопических реакциях, в первую очередь, являются органы дыхания, кишечник, конъюнктива глаза.

Одним из факторов риска развития аллергии является иммунодефицит по Ig A, когда нарушена инактивация антител, проникающих через слизистые оболочки.

Образовавшиеся на фоне антигенной стимуляции IgE-антитела и молекулы неспецифического IgE фиксируются на клетках через Fc-рецепторы. Различают классические высокоаффинные рецепторы для IgE-антител (Fce-I рецепторы), расположенные в основном на базофилах и тучных клетках. В последнее время отмечено наличие высокоаффинных рецепторов для IgE и на дендритных клетках. Обнаружено, что на одном базофиле может фиксироваться от 30'000 до 400'000 молекул IgE.

Низкоаффинные рецепторы для IgE (Fce–II рецепторы) обнаружены на макрофагах, эозинофилах, тромбоцитах, нейтрофилах, энтероцитах.

Фиксация антител-агрессоров на клетках мишенях обусловливает состояние сенсибилизации, которое может длиться неопределенно долгое время без каких-либо клинических проявлений.

Развитие клинической картины анафилаксии наблюдается лишь при повторном контакте организма с аллергеном в процессе патохимической и патофизиологической фаз аллергии.

В процессе взаимодействия разрешающей дозы антигена-аллергена с аллергическими атопическими антителами на клеточном уровне возникают как минимум две волны выброса медиаторов аллергии — ранняя (через 15-20 минут) и поздняя (через 5-6 часов).

Источником выброса медиаторов в ранней фазе анафилактического шока являются клетки, несущие высокоаффинные рецепторы к IgE, т.е. базофилы и тучные клетки. Источником освобождения медиаторов в поздней фазе анафилаксии являются клетки с низкоаффинными к IgE рецепторами (эозинофилы, моноциты, тромбоциты и др.).

Связывание атопических антител с аллергенами на мембранах клеток является стимулом освобождения предсуществующих и вновь синтезируемых медиаторов.

Как известно, в гранулах тучных клеток обнаружены такие медиаторы аллергии, как гистамин, серотонин, допамин, гепарин, ФАТ,факторы хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, а также ферменты — липаза, эстераза, триптаза, активирующая кининоген, и другие. Кроме того, связывание аллергена приводит к усилению синтеза ряда медиаторов de novo, в частности, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты: простагландинов, лейкотриенов С4, D4, E4. Совокупность последних называют медленнореагирующей субстанцией анафилаксии.

В активированных тучных клетках синтезируются ФНО, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Освобождение медиаторов тучными клетками в ответ на действие разрешающей дозы аллергена знаменует переход иммунологической фазы в патохимическую, которая тотчас же сменяется развитием патофизиологической фазы, т.е. клиническими проявлениями эффектов биологического действия медиаторов аллергии на различные органы и ткани.

Патохимическая фаза анафилаксии заключается в образовании и освобождении в окружающую среду в высокоактивной форме медиаторов аллергии, что происходит в процессе взаимодействия разрешающей дозы антигена с аллергическими антителами, фиксированными на клетках-мишенях.

Ранняя фаза анафилаксии. Специфическая дегрануляция клеток, сенсибилизированных реагинами, происходит после фиксации на этих клетках разрешающей дозы аллергена. Процесс дегрануляции базофилов и тучных клеток начинается за счет сшивания соседних реагиновых молекул на поверхности сенсибилизированной клетки при взаимодействии аллергена с двумя активными центрами, что приводит к поступлению сигнала внутрь клетки, активации серинэстеразы и образованию фосфатидилхолина. Мембрана мастоцита становится проницаемой для ионов кальция, которые активируют фосфолипазу А2, обеспечивающую дальнейший метаболизм фосфатидилхолина до лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты с последующим образованием простагландинов и лейкотриенов. При этом изменяется соотношение цАМФ/цГМФ в сторону снижения и возникает циклонуклеотид-зависимую активация протеинкиназы А с параллельной фосфатидилинозитол-зависимой активацией протеинкиназы С. Вследствие этих событий увеличивается концентрация кальция в цитозоле, что запускает кальмодулинчувствительную протеинкиназу. Совокупное действие этих протеинкиназ при-

водит к фосфорилированию и активации цитозольного белка Р и родственных ему белков семейства кальэлектринов. Эти белки служат фъюзогенами, расплавляющими перигранулярные мембраны и обеспечивающими слияние гранул с медиаторами в крупные вакуоли. Параллельно этому, ионы кальция, попадая в цитоплазму, индуцируют сокращение микрофиламентов, реорганизацию микротрубочек; гранулы и вакуоли клетки начинают движение к ПМ. Под влиянием фъюзогенов плазматическая и перивакуолярная мембраны сливаются и содержимое выделяется во внеклеточное пространство. При анафилактическом шоке это может происходить сначала в системном кровотоке (из базофилов), а затем в тканях (в первую очередь из тучных клеток).

К медиаторам ранней фазы, содержащимся в гранулах тучных клеток, относятся: биогенные амины, хемотаксические медиаторы, протеогликаны (гепарин), ферменты (химаза, триптаза, кислые гидролазы). Активация ферментов вызывает генерацию кининов и активирование компонентов комплемента (СЗа и др.) за счет действия на их предшествующие протеины.

Касаясь особенностей действия медиаторов анафилаксии, следует отметить, что гистамин образуется при посредстве гистидиндекарбоксилазы из гистидина во всех клетках, но поступает в очаг воспаления и кровоток при дегрануляции только некоторых клеток: мастоцитов (с их рекордным содержанием этого медиатора — до 3,5 пг на клетку), а также из базофилов (содержащих до 1пг/клетку), тромбоцитов, эозинофилов и, в гораздо меньшей степени, гладкомышечных клеток и эндотелия.

Гистамин способствует расширению артериол и повышению проницаемости венул, вызывает сокращение гладкой мускулатуры воздухоносных путей и ЖКТ, усиливает секрецию слизи назальных и бронхиальных желез, делает ее более густой и вязкой. В коже происходит стимуляция свободных полимодальных ноцирецепторов, возникают боль, зуд. Гистамин способствует также освобождению кининов и липидных медиаторов. Следует отметить, что гистамин сужает крупные сосуды, в частности коронарные сосуды, и, подавляя функцию номотопного водителя сердечного ритма (через Н1рецепторы), способен вызвать аритмии, вплоть до фибрилляции (с участием Н2-рецепторов). Последние эффекты могут быть смертельно опасными.

Однако действие гистамина непродолжительно из-за его инактивации гистамин-N-метилтрансферазой.

Другой медиатор анафилактических реакций – серотонин – у человека в тучных клетках почти отсутствует. В связи с этим считается, что его роль в аллергии у человека менее важна. Его источником могут быть тромбоциты, эози-

нофилы, а в кишечнике — энтерохромаффинные клетки. Медиатор образуется из триптофана и представляет собой 5-гидрокситриптамин. Освобождению серотонина способствуют агреганты и активаторы тромбоцитов (фактор активации тромбоцитов и тромбин), иммунные комплексы.

Серотонин имеет 4 типа рецепторов, действуя через которые, он повышает проницаемость венул, способствует агрегации тромбоцитов, активирует моноциты, вызывает спазм гладких мышц бронхов и неоднозначно влияет на сосуды. При интактном эндотелии серотонин стимулирует продукцию в его клетках окиси азота, расширяющей сосуды, что способствует гистамин—опосредованной вазодилатации, особенно, в сосудах кожи. Однако, если эндотелий поврежден, то окись азота не формируется и серотонин способен оказать прямой вазоконстрикторный эффект, особенно, на венулы, внося вклад в формирование стаза. Серотонин разрушается моноаминооксидазой.

В реализации ранней фазы анафилаксии определенная роль принадлежит простагландину D2 – уникальному продукту мастоцитов, мишенью действия которого являются сосуды.

В последние годы установлено важное значение протеаз (триптаза и химаза) и эстераз мастоцитов и базофилов в развитии ранней фазы анафилаксии. Триптаза — маркерный фермент мастоцитов, в которых сосредоточено 99% этой нейтральной протеазы, около 1% триптазы содержится в базофилах. Триптаза активирует кининовую систему, лизирует С3—фрагмент комплемента. Образующийся С3а пептид является анафилатоксином и вызывает вместе с С5а новую волну дегрануляции мастоцитов, активацию нейтрофилов и макрофагов, вазодилатацию, усиление экссудации и отек. Базофилы крови выделяют при анафилаксии кинин—активирующую протеазу — аналог триптазы.

Химаза – химотрипсиноподобный фермент мастоцитов, является мощным усилителем экссудации, так как разрушает протеогликаны и увеличивает проницаемость сосудов и базальных мембран. Показано выраженное стимулирующее действие химазы на продукцию бронхиальной слизи. Триптаза и химаза расщепляют вазоактивный интестинальный полипептид, лишая бронхи основного дилатирующего пептидного медиатора. Это нарушает при анафилаксии нормальную регуляцию просвета бронхов местными диффузными эндокринными клетками. Мастоцитарно-базофильная эстераза считается важным медиатором, способствующим спазму гладких мышц и повышению проницаемости сосудов при анафилаксии.

Поздняя фаза анафилаксии связана с образованием медиаторов второго порядка. Вторичные медиаторы включают два класса соединений: липидные медиаторы и цитокины. Образование

липидных медиаторов генерируется последовательными реакциями в мембранах тучных клеток, которые ведут к активации фосфолипазы А2, образованию арахидоновой кислоты, в процессе превращения которой образуются простаноиды и эйкозаноиды. Эффекты метаболитов арахидонового каскада неоднозначны. Простагландин  $F_{2a}$  и тромбоксан  $A_2$  – потенциальные (но короткоживущие) констрикторы гладкой мускулатуры бронхов. Простагландин Е, расширяет бронхи, а тромбоксан А, вызывает быструю агрегацию тромбоцитов и активирует коагуляцию. Кроме того, члены семейства простагландинов усиливают активность слизистых желез и вязкость их секрета, склеивание тромбоцитов и угнетают экспрессию клейких молекул на эндотелиоцитах.

Смесь лейкотриенов  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  составляет медленно реагирующую субстанцию анафилаксии (MPCA): в сокращении мельчайших воздухопроводящих путей бронхиального дерева лейкотриены действуют в 100-1000 раз сильнее, чем гистамин. Лейкотриен  $B_4$  — мощный хемоаттрактант нейтрофилов. Лейкотриены  $C_4$  и  $D_4$  резко усиливают отделение слизи.

В силу бронхолитического действия простагландина  $\rm E_2$  и бронхоспастического эффекта лейкотриенов, метаболиты двух основных линий превращения арахидоновой кислоты до известной степени альтернативны по своему действию на бронхи.

Активация фосфолипазы А2 также запускает продукцию еще одной группы липидных медиаторов - тригидроксипроизводных арахидоновой кислоты –липоксинов (К.Н. Серхан, 1994), в частности фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Это самый мощный из известных активаторов тромбоцитов и нейтрофилов и активный констриктор гладких мышц. Считается, что он подключает к развитию анафилаксии медиаторы тромбоцитов и нейтрофилов и играет центральную роль в таких проявлениях анафилаксии, как бронхиальные астматические приступы, коронароспазмы, волдырно-гиперемическая кожная реакция. Самым сильным стимулятором выработки ФАТ является тромбин. Однако, цитокины, в частности ИЛ-1; кинины; лейкотриены; внеклеточная АТФ и гистамин тоже способны повышать его продукцию.

Как известно, антигенстимулированные клетки, лимфоциты и моноциты, являются источником образования не только биогенных аминов и ферментов, но и различных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе гиперчувствительности І типа, поскольку они способны рекрутировать и активировать клетки, участвующие в воспалении. Тучные клетки продуцируют такие цитокины, включая ТNFα, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 и CM-CSF. В экспериментальных моделях TNFα – важный медиатор IgE-зависимой сложной реакции, потенци-

альный провоспалительный цитокин, который может притягивать нейтрофилы и эозинофилы, благоприятствуя их трансмиграции через сосуды и активируя их в тканях.

Патофизиологическая стадия – стадия проявления биологических эффектов медиаторов анафилаксии, развития клинической картины анафилактического шока. При этом быстро развиваются общие проявления патологии.

В соответствии с преобладанием тех или иных нарушений функций органов и систем выделяют следующие клинические варианты анафилактического шока:

- 1. Гемодинамический вариант с преобладанием симптомов острой сердечнососудистой недостаточности.
- 2. Церебральный вариант с появлением сильной головной боли, беспокойства, чувства страха, возникновением гиперестезий, парестезий и судорог с непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией, симптомами отека мозга.
- 3. Асфиксический (астматический) вариант с доминирующим удушьем и развитием асфиксии ввиду изменения проходимости верхних дыхательных путей вследствие отёка гортани и нарушения проходимости средних и мелких бронхов (бронхоспазм, увеличение секреции вязкой слизи); возможно развитие отека легких.
- 4. Кардиогенный вариант с развитием картины острого миокардита или инфаркта миокарда и других органов.
- 5. Абдоминальный вариант преобладают расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, понос, боли в области желудка, кишечника).
- 6. Клинический вариант с преимущественным поражением кожных покровов. Этот вариант характеризуется нарастающим кожным зудом, гиперемией, появлением распространённых отёков типа Квинке, крапивницы.

По скорости течения различают молниеносный, рецидивирующий, абортивный шок. Обычно анафилактический шок характеризуется стремительным развитием, бурным течением и тяжелыми последствиями.

#### Патогенез местных анафилактических реакций

Механизмы развития так называемых местных атопических аллергических реакций, к которым относятся атопическая бронхиальная астма, ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит, поллиноз, пищевая и лекарственная аллергия, а также ряд гельминтозов, совершенно идентичны таковым при анафилактическом шоке. Однако, в случаях развития подобных реакций патохимическая и патофизиологическая стадии развертываются в местах «входных ворот» аллергена.

В индукции иммунного ответа принимают участие профессиональные и непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки, на

мембранах которых модифицированный аллерген ассоциирован с молекулами МНС II класса. Экспрессия трансформированных аллергенов в комплексе с белками МНС II класса обусловливает отбор комплементарного клона Th0 с последующей пролиферацией и дифференцировкой Th0 в Th2 под влиянием цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-33), продуцируемыми антигенпрезентирующими клетками, а также эозинофилами, базофилами, и ИЛ-4, ИЛ-5, синтезируемыми тучными клетками.

За развитие патофизиологической фазы ответственны те же медиаторы, продуцируемые антигенстимулированными тучными клетками, базофилами, эозинофилами, тромбоцитами, макрофагами, о которых говорилось выше.

Выброс медиаторов аллергии в процессе взаимодействия разрешающей дозы аллергена с антителами-агрессорами на клетках-мишенях приводит в случае атопической бронхиальной астмы к развитию гипер- и диссекреции слизи в бронхо-легочной системе, спазму бронхов, дыхательной недостаточности. В случаях развития атопического дерматита, ангионевротического отека Квинке медиаторы аллергии вызывают резкое повышение проницаемости сосудов, развитие отека, пневмонии, петехиальной или уртикарной сыпи при дерматитах.

Следует помнить, что анафилактические реакции нередко начинаются с локальных форм патологии, являющихся, по-существу, начальными «малыми» признаками анафилактического шока.

При неблагоприятных для организма условиях, наличии определенных факторов риска локальные реакции могут трансформироваться в системную анафилактическую реакцию или шок.

#### Рекомендуемая литература

- 1. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Ха-итова. М.: М-Студио, 2008. 248 с.
- 2. Быков А., Быков С.Ф., Караулов А.Ц. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Бином,  $2012.-328\ c.$
- 3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»,  $2003.-604\ c.$
- 4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. СПб: Питер, 2001 576 с
- 5. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006.
- 6. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М., 2009.
- 7. Рёкен М., Гроверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология. М., 2013. 238 с.
- 8. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010.-752 с.
- 9. Abbas A.K. Diseases of immunity / Robbins and Cotran pathologic basis of disease/ 7<sup>th</sup> ed. / Edited by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2005. P. 193-267.
- 10. Kemp S.F., Lockey R.F. Anaphylaxis: a review of cases and mechanisms // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. 110 (3): 341-348.

УДК 612.017.3(042.3)

# ЛЕКЦИЯ З (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ). МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ И РАЗВИТИЯ РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА: ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ И ИММУНОКОМПЛЕКСНЫХ (II И III ТИПЫ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ)

Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н., Бизенкова М.Н. ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,

e-mail: zhevakt@rambler.ru

## Цитотоксические аллергические реакции (гиперчувствительность II типа)

Аллергические реакции II типа могут носить системный или локализованный характер. Цитолитические реакции имеют место при переливании несовместимых групп крови, резуснесовместимости матери и плода, лежат в основе развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, аутоиммунной лейкопении, анемии, тромбоцитопении, а также трансплантационного иммунитета и других форм патологии.

При аллергических реакциях II типа индуктором аллергии является антиген клеточной мембраны.

Возможны два основных варианта подобных антигенов:

- 1. Антиген является структурным компонентом клеточной мембраны (антигены гистосовместимости МНС I и МНС II, Rh-антигены эритроцитов, антигены эритроцитов системы ABO и др.);
- 2. Органоспецифические антигены, модифицированные под влиянием ксенобиотиков, инфекционных патогенных факторов, воздействий физической или химической природы на структуру клеток.

Антигены, индуцирующие развитие цитолитических реакций, могут иметь и внеклеточное происхождение (антигены миелина, коллагена, базальной мембраны клубочков почек).

В отличие от анафилактических реакций при ряде цитотоксических реакций антиген-аллерген персистирует в организме, выполняя роль сенсибилизирующей и разрешающей доз воздействия, т.е. вызывает выработку антител-агрессоров и вступает с ними в реакции взаимодействия на клеточном уровне. Подобный феномен имеет место при аутоиммунных заболеваниях, трансплантационном иммунитете. В тех случаях, когда аллерген является естественным компонентом мембраны клеток (групповые или Rh-антигены эритроцитов) реакции развиваются при введении в организм комплементарных антител.

Антигенпрезентирующие клетки на фоне антигенной стимуляции обеспечивают не только экспрессию на цитоплазматических мембранах модифицированной части антигена в комплексе с белками гистосовместимости МНС II, но