

мембранах которых модифицированный аллерген ассоциирован с молекулами МНС II класса. Экспрессия трансформированных аллергенов в комплексе с белками МНС II класса обуславливает 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 диссекции 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. Хайтова. – М.: М-Студио, 2008. – 248 с.
2. Быков А., Быков С.Ф., Караулов А.Ц. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. – М.: Бином, 2012. – 328 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
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. Щербини 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/ – 7th 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 3 (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, резус-несовместимости 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 АВО 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

и интенсивную продукцию IL-12 и IL-18. Последние вызывают пролиферацию антигенчувствительного клона Th1. В свою очередь Th1 секретируют γ -интерферон, IL-2 и TNF- α , обеспечивающие переключение биосинтеза

иммуноглобулинов в дифференцирующихся В-лимфоцитах с IgM на IgG. Ответственными за развитие цитолитических реакций являются комплементсвязывающие цитолитические антитела классов IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgM (рис. 1).

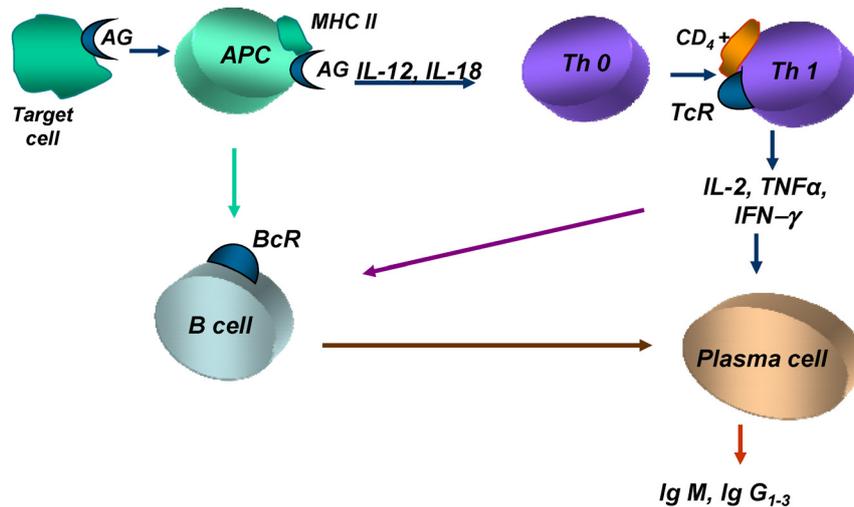


Рис. 1. Индукция иммунного ответа при цитотоксических реакциях

Различают три основных механизма цитолиза клеток в реакциях II типа:

- комплементзависимый цитолиз;
- антителозависимая клеточная цитотоксичность;
- антителозависимый фагоцитоз опсонизированных клеток.

Комплементзависимый цитолиз обусловлен активацией комплемента комплексом антиген-антитело на мембране клеток по классическому пути, что приводит к формированию гидрофильного канала в мембране клетки с последующим развитием осмотического лизиса клетки.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность возникает в том случае, если Fab-фрагменты аллергических антител связаны с антигеном клеточной мембраны, а к свободным Fc-фрагментам антител фиксируются макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы с помощью соответствующих рецепторов. Нейтрофилы, макрофаги и NK-клетки обеспечивают цитолиз, взаимодействуя с Fc-фрагментом IgG, эозинофилы обеспечивают цитолиз при участии IgE и IgA.

В механизмах развития цитотоксичности при участии различных видов лейкоцитов важная роль отводится активации лизосомальных ферментов, освобождению катионных белков, лейкотриенов, лейкокининов, миелопероксидазы, свободных радикалов, вызывающих де-

струкцию клеток мишеней. Фагоцитоз опсонизированных клеток происходит в соответствии с общеизвестными закономерностями: разрушение клеток мишеней обеспечивается действием гидролитических ферментов в фаголизосомах, а также участием кислородзависимых и кислороднезависимых систем киллинга.

В последнее время выделяют четвертый механизм повреждающего действия на клетки-мишени, сопровождающийся развитием антителозависимой клеточной дисфункции (в ряде источников именуемые как рецепторно-опосредованные аллергические реакции, или V тип гиперчувствительности).

В роли антигенов при указанных реакциях выступают нейромедиаторы или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон), индуцирующие синтез антител главным образом класса IgG.

Последние взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

Примером рецепторно-опосредованного стимулирующего типа аллергических реакций является развитие гипертиреозного состояния при имитации антителами эффектов тиреотропного гормона. Описана возможность ингибирующего влияния антител на клетки и подавление ими эффектов инсулина.

Иммунокомплексные аллергические реакции (гиперчувствительность III типа)

Иммунокомплексная патология может носить локализованный и системный характер.

К местным проявлениям иммунокомплексной патологии относятся феномен Артюса, некоторые случаи лекарственной и пищевой аллергии. В ряде случаев иммунокомплексная патология приводит к развитию системных заболеваний (сывороточная болезнь, аутоиммунные заболевания, в частности гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, артриты, эндокардит).

К числу аллергенов, вызывающих развитие иммунокомплексной патологии, относятся различные лекарственные препараты, антиоксические сыворотки, гамма-глобулины, пищевые, ингаляционные, вирусные и бактериальные аллергены.

К факторам риска развития иммунокомплексных реакций относится наследственная

или приобретенная недостаточность системы элиминации иммунных комплексов, т.е. фагоцитоза, системы комплемента, недостаточность экспрессии CR1-рецепторов на мембранах эритроцитов, способных адсорбировать иммунные комплексы.

Механизмы развития иммунокомплексной патологии могут быть представлены следующим образом (рис. 2):

- презентация антигена макрофагами в комплексе с белками II класса МНС Th1 и антигенчувствительным клоном В-лимфоцитов;
- секреция Th1 гуморальных индукторов иммунопоэза ИЛ-2 и гамма-интерферона;
- стимуляция пролиферации и дифференцировки соответствующих антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов, усиление продукции преципитирующих и комплементсвязывающих антител классов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM.

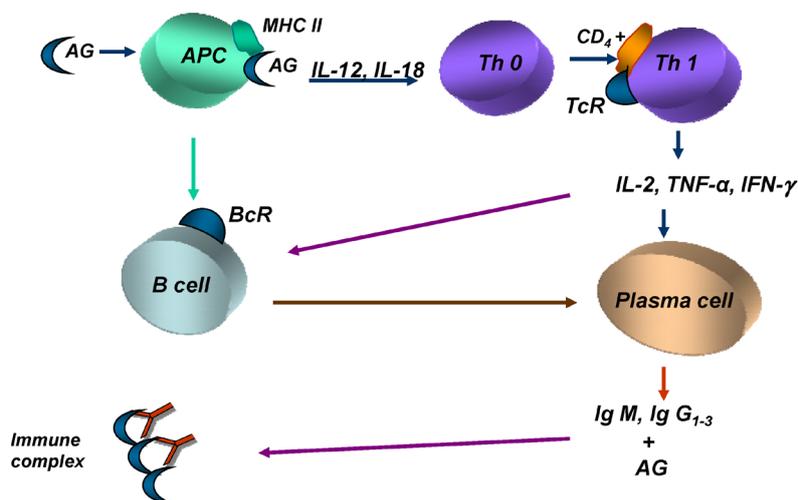


Рис. 2. Индукция иммунного ответа при иммунокомплексных реакциях

При развитии иммунокомплексной патологии изначально ни антиген, ни антитело не связаны с клеточной мембраной. Образование высокотоксических растворимых комплексов происходит в системной циркуляции при условии взаимодействия антигена с антителом при небольшом избытке антигена; ММ токсических комплексов составляет 900'000 – 1'000'000. Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.

Иммунные комплексы обладают способностью отслаивать эндотелий и фиксироваться на базальной мембране сосудов. При этом возникают обнажение коллагена, активация XII фактора Хагемана и связанного с ним каскада реакций освобождения медиаторов воспаления: активация калликреин-кининовой системы, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, системы фибринолиза.

Для иммунокомплексных реакций характерно развитие выраженных расстройств микроциркуляции в различных органах и тканях, формирование циркуляторной гипоксии, снижение трофики органов и тканей, повышение проницаемости сосудистой стенки и другие нарушения.

Важная роль в патогенезе иммунокомплексной патологии отводится и медиаторам тучных клеток, тромбоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов, активирующихся при участии антигена и системы комплемента.

Рекомендуемая литература

1. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. – М., 2010. – 228 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
3. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. – СПб: Питер, 2001. – 576 с.

4. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. – М.: Эксмо, 2008. – 496 с.
 5. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. – М.: МИА, 2006. – 536 с.
 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/ – 7th ed. / Edited by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2005. – P. 193-267.
 10. Baumann U., Schmidt R.E. The role of Fc receptors and complement in autoimmunity // Adv. Exp. Med. Biol. –2001. – 495: 219-225.

УДК 612.017.3:616-097(042.3)

**ЛЕКЦИЯ 4 (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ).
 ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
 ЗАМЕДЛЕННОГО, ИЛИ КЛЕТОЧНОГО
 ТИПА (IV ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
 РЕАКЦИЙ) И АУТОИММУННЫЕ
 ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЭТИОЛОГИЯ,
 МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ**

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*

Гиперчувствительность клеточного типа лежит в основе развития ряда инфекционных заболеваний (туберкулеза, бруцеллеза, сальмонеллеза, дифтерии, герпеса, кори, грибковой инфекции), трансплантационного иммунитета, противоопухолевого иммунитета, аутоиммунных заболеваний, контактного дерматита.

Антигенами-аллергенами, индуцирующими реакции клеточного типа, являются бактерии, гри-

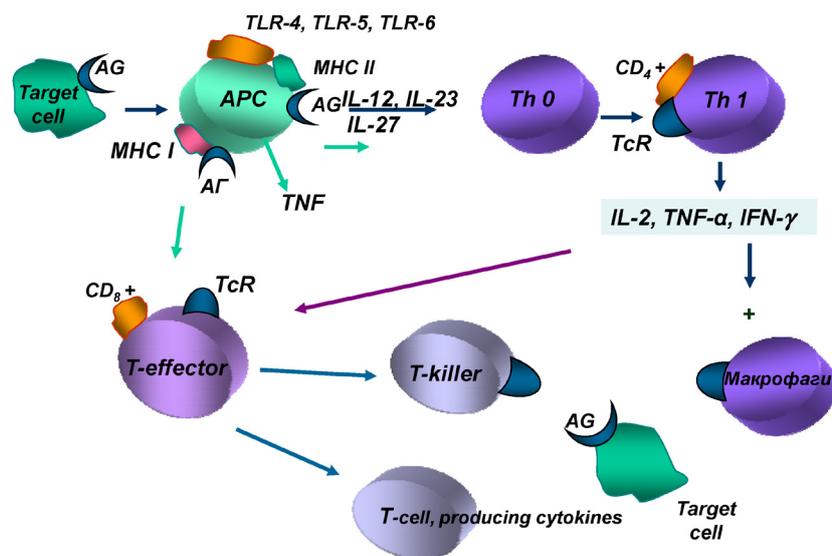
бы, простейшие, паразиты, вирусы, клетки собственных тканей организма с измененной антигенной структурой, антигены гистосовместимости, специфические антигены опухолей, комплексные антигены, образующиеся при участии гаптен.

Взаимодействие антигенов-аллергенов с антигенпрезентирующими клетками обеспечивается при участии Т001-рецепторов (TLR4, TLR5, TLR6, TLR62), экспрессируемых на их мембранах.

В механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится антигенпрезентирующим макрофагам, дендритным и другим клеткам, обеспечивающим фагоцитирование и комплексирование негидролизованной части антигена-аллергена с белками II класса молекул МНС, а также презентацию антигена комплементарному клону Th0. Одновременно антигенпрезентирующие клетки продуцируют цитокины (IL-12, IL-23, IL-27), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку антигенчувствительных клонов Th1.

Полагают, что главным цитокином в реакциях IV типа является гамма-интерферон, продуцируемый Th1, который вызывает активацию макрофагов, вовлечение их в иммунный ответ за счет их фагоцитарной активности и уничтожения клеток-мишеней в процессе фагоцитоза, а также за счет усиления продукции монокинов с полимодальной направленностью действия.

Интерлейкин-2, продуцируемый Th1, обеспечивает аутокринную активацию этих клеток лимфоцитов и паракринную неспецифическую пролиферацию Т-эффекторов. Антигенстимулированные Т-лимфоциты-хелперы и Т-лимфоциты-эффекторы обеспечивают продукцию медиаторов аллергии клеточного или замедленного типа, получивших название лимфокинов (рисунок).



Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях