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.

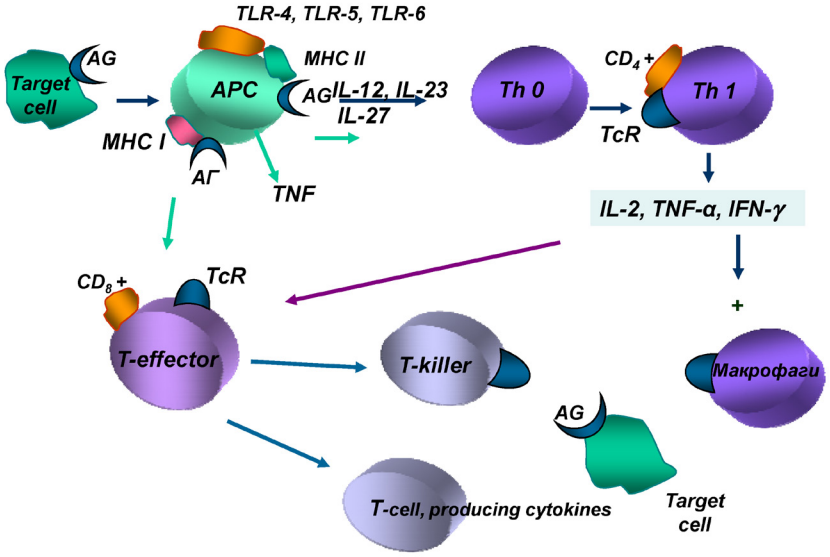
Антигенами-аллергенами, индуцирующими реакции клеточного типа, являются бактерии, грибы, простейшие, паразиты, вирусы, клетки собственных тканей организма с измененной антигенной структурой, антигены гистосовместимости, специфические антигены опухолей, комплексные антигены, образующиеся при участии гаптенов.

Взаимодействие антигенов-аллергенов с антигенпрезентирующими клетками обеспечивается при участии Tool-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

В настоящее время выделено несколько десятков лимфокинов, которые в соответствии с особенностями их биологического действия могут быть разделены на следующие группы:

1. Факторы, влияющие на лимфоциты (фактор переноса Лоуренса, митогенный фактор, фактор, стимулирующий Т- и В-лимфоциты).

2. Факторы, влияющие на макрофаги (миграцию ингибирующий фактор; фактор, активирующий макрофаги; фактор, усиливающий пролиферацию макрофагов).

3. Цитотоксические факторы (лимфотоксин; фактор, тормозящий синтез ДНК; фактор, ингибирующий гемопоэтические стволовые клетки).

4. Факторы хемотаксиса макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

5. Антивирусные и антимикробные факторы.

Многие лимфокины обладают дистантным биологическим эффектом.

Цитотоксические CD8-Т-лимфоциты оказывают прямое действие. CD8-Т-лимфоциты обеспечивают развитие цитолиза клетки-мишени, на мембране которой фиксирован антиген, в три стадии:

I стадия – двойного распознавания антигена в комплексе с белками МНС I класса, экспрессированными на клетке-мишени.

II стадия – летального удара возникает в процессе контакта Т-лимфоцита-эффектора с клеткой-мишенью при участии белка перфорина, лимфотоксина или индуктора апоптоза, получаемых клеткой мишенью при межклеточном контакте.

III стадия – стадия коллоидно-осмотического лизиса, возникающего вслед за перфорацией мембраны и пассивной диффузией ионов, а затем и высокомолекулярных соединений по осмотическому градиенту через поврежденную мембрану.

Описание отдельных форм аллергических реакций

Контактные дерматиты. Аллергия этого типа чаще возникает к низкомолекулярным веществам органического и неорганического происхождения: различным химическим веществам, краскам, лакам, косметическим препаратам, антибиотикам, пестицидам, соединениям мышьяка, кобальта, платины, воздействующим на кожу. Контактные дерматиты могут вызывать также вещества растительного происхождения – семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH_2-группами протеинов кожи. Эти конъюгаты обладают сенсибилизирующими свойствами.

Сенсибилизация обычно возникает в результате длительного контакта с аллергеном. При контактных дерматитах патологические изменения наблюдаются в поверхностных слоях кожи. Отмечаются инфильтрация воспалительными клеточными элементами, дегенерация и отслойка эпидермиса, нарушение целостности базальной мембраны.

Морфологические изменения при контактных дерматитах обусловлены фазным характером инфильтрации. Через 2-3 часа после инъекции антигена-аллергена возникает инфильтрация тканей сегментоядерными нейтрофилами. Через 5-6 часов в периваскулярной области появляются моноциты. Через 8 часов инфильтрация моноцитами становится интенсивной. К 24–72 часам она уменьшается. Клеточные элементы, содержащиеся в очаге воспаления, представлены в основном лимфоцитами и макрофагами.

Инфекционная аллергия. ГЗТ развивается при хронических бактериальных, вызванных грибами и вирусами инфекциях (туберкулезе, бруцеллезе, туляремии, сифилисе, бронхиальной астме, стрептококковой, стафилококковой и пневмококковой инфекциях, аспергиллезе, бластомикозе), а также при заболеваниях, вызываемых простейшими (токсоплазмоз), при глистных инвазиях.

Сенсибилизация к микробным антигенам обычно развивается при воспалении. Не исключена возможность сенсибилизации организма некоторыми представителями нормальной микрофлоры (нейссерии, кишечная палочка) или патогенными микробами при их носительстве.

Сенсибилизация к микробным антигенам в определенных условиях благоприятствует ликвидации патологического процесса. Одним из механизмов повышения устойчивости при ГЗТ может служить повышение неспецифической резистентности (усиление метаболической активности и фагоцитарной способности макрофагов, повышение активности лизоцима).

Отторжение трансплантата. При трансплантации организм реципиента распознает чужеродные трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) и осуществляет иммунные реакции, ведущие к отторжению трансплантата. Антигены главного комплекса гистосовместимости I класса локусов A, B и C есть на всех ядросодержащих клетках, а локуса G – лишь на трофобласте. Эти антигены распознаются CD_8-лимфоцитами.

Антигены ГКГС II класса локусов DR, DP, DQ экспрессированы на лимфоидных, макрофагальных и эндотелиальных клетках. Они распознаются CD_4-лимфоцитами.

Кроме того, на эритроцитах имеются антигены системы ABO и Rh, в почках – системы ABO. Названные антигены тоже играют определенную роль в индукции отторжения трансплантата.

Виды трансплантатов. Различают сингенные, аллогенные и ксеногенные трансплантаты.

Аллогенные и ксеногенные трансплантаты без применения иммуносупрессивной терапии отторгаются. Несмотря на появление новых, более селективных в отношении трансплантационного иммунитета иммуносупрессоров – грибко-

вых макролидных антибиотиков (циклоспорины, FK506, рапамицин) проблема иммунологического конфликта трансплантата и реципиента еще не решена.

Механизмы отторжения трансплантата. При отторжении трансплантата наблюдается как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, в частности, механизмы ГЗТ, цитотоксические и иммунокомплексные реакции.

В зависимости от сроков отторжение трансплантата может быть сверхострым, острым и хроническим. Сверхострое отторжение возможно при наличии предсуществующих антител, то есть при повторной пересадке тканей от одного и того же донора, и происходит в течение первых 5 дней, а иногда в первые минуты и часы.

При остром отторжении предсуществующих антител нет. Острое отторжение – это классический вариант отторжения, в основе которого лежат как гуморальные, так и клеточные механизмы. Такой вариант отторжения наблюдается при отсутствии или прекращении иммуносупрессирующей терапии. Начало острого отторжения может быть отложено на несколько недель или даже месяцы, но начавшись, процесс заканчивается за несколько дней.

Отторжение считается хроническим, если в случае погрешностей в проведении иммуносупрессирующей терапии наблюдаются повторные эпизоды начинающегося отторжения трансплантата. В основе такого отторжения также лежат реакции гуморального и клеточного иммунитета. Острое и хроническое отторжение отличаются исходом – степенью облитерации сосудов.

Наиболее активны, как стимуляторы отторжения, ФНО и γ-ИФН, которые не только угнетают жизнедеятельность клеток трансплантата и активируют эффекторы цитотоксичности, но и усиливают экспрессию трансплантационных антигенов на клетках, вовлекая цитотоксические эффекторы. При отторжении активны цитотоксические CD_4-положительные лимфоциты, их роль даже более значительна, чем CD_8-киллеров.

При аллотрансплантации кожи, костного мозга, почки образуются гемагглютинины, гемолизины, лейкотоксины и антитела к лейкоцитам и тромбоцитам. При реакции антиген-антитело образуются биологически активные вещества, повышающие проницаемость сосудов, что облегчает миграцию Т-киллеров в пересаженную ткань. Лизис эндотелиальных клеток в сосудах трансплантата приводит к активации процессов свертывания крови. Кроме того, происходит активация различных фракций комплемента:

• хемотаксические фракции – привлекают полиморфноядерные лейкоциты, которые разрушают трансплантат с помощью лизосомальных ферментов;

• C_6 компонент комплемента – активирует свертывающую систему крови;

• C_{3b} фракция – вызывает агрегацию тромбоцитов.

Активация гуморального ответа в виде иммунокомплексных реакций приводит к возникновению васкулита, тромбоза и ишемического некроза.

γ-ИФН привлекает макрофаги, которые также выделяют цитотоксические факторы.

При отторжении по первичному типу участвуют в основном мононуклеары и лишь немного полиморфноядерных гранулоцитов, при отторжении по вторичному типу в качестве эффекторов выступают и мононуклеары, и полиморфноядерные гранулоциты.

Аутоиммунные заболевания. Развитие аутоиммунных заболеваний обусловлено сложным взаимодействием аллергических реакций клеточного и гуморального типа с преобладанием той или иной реакции в зависимости от характера аутоиммунного заболевания.

Аутоиммунные болезни представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых связано или с доминирующей ролью цитолитических антител в механизмах деструкции клеток, или сочетанное патогенное воздействие на клетки-мишени CD8+-Т-лимфоцитов-киллеров, продуцентов лимфокинов с цитолитическими органоспецифическими или неспецифическими антителами.

Преимущественный цитотоксический эффект комплементсвязующих органоспецифических антител имеет место при аутоиммунных гемолитических анемиях, лейкопениях, тромбоцитопениях, тиреоидите Хашимото, пернициозной анемии, болезни Аддисона и других.

Между тем, в патогенезе системной и дискоидной красной волчанки, ревматоидного артрита, дерматомиозита, склеродермии, синдрома Шегрена и других форм патологии, ранее именуемых коллагенозами, ведущая роль в развитии воспалительно-деструктивных процессов в тканях отводится клеточному иммунитету. При этом антителозависимый и комплемент-зависимый цитолиз, патогенное действие токсических иммунных комплексов на различные органы и ткани потенцируют клеточно-опосредованные реакции.

В индукции аутоиммунных заболеваний выделяют несколько возможных механизмов:

1. Аутоиммунные поражения могут возникать в результате срыва иммунологической толерантности к собственным неизмененным тканям. Срыв иммунологической толерантности может быть обусловлен соматическими мутациями лимфоидных клеток, что приводит либо к появлению мутантных запретных клонов Т-хелперов, обеспечивающих развитие иммунного ответа на собственные неизменные антигены. В ряде случаев возможно образование костимулирующих молекул, модифицирующих структуру МНС антигенов, воспринимаемых

лимфоидной системой как генетически чужеродное образование.

2. В последние годы важная роль в развитии аутоиммунных реакций отводится Th17, синтезирующим ряд про- и противовоспалительных цитокинов, в частности, IL-17, GCSF, TNFα, IL-6, IL-10, IL-12 и др..

3. Образование аутоантител против естественных, первичных, антигенов-аллергенов иммунологически забарьерных тканей (нервной, хрусталика, щитовидной железы, яичек, спермы). В эмбриональный период забарьерные антигены отделены от крови гистогематическими барьерами, препятствующими их контакту с иммунокомпетентными клетками. В результате к забарьерным антигенам не формируется иммунологическая толерантность. При появлении в крови забарьерных антигенов против них начинают вырабатываться аутоантитела и возникает аутоиммунное поражение.

4. Образование аутоантител против приобретенных, вторичных, антигенов, образующихся под влиянием повреждающего воздействия на органы и ткани патогенных факторов неинфекционной (тепло, холод, ионизирующее излучение) и инфекционной (микробных токсинов, вирусов, бактерий) природы.

5. Образование аутоантител против перекрестно-реагирующих или гетерогенных антигенов. Мембраны некоторых разновидностей стрептококка имеют антигенное сходство с сердечными тканевыми антигенами и антигенами базальной мембраны почечных клубочков. В связи с этим антитела к названным микроорганизмам при стрептококковых инфекциях реагируют с тканевыми антигенами сердца и почек, приводя к развитию аутоиммунного поражения.

Разделение аллергических реакций на несколько основных типов в определенной степени условно, поскольку многие антигены-аллергены, воздействующие на организм, являются комплексными и одномоментно вовлекают в иммунный ответ и В-систему лимфоцитов, и Т-лимфоциты-эффекторы.

Преобладание того или иного типа аллергических реакций в патогенезе аллергического заболевания позволяет отнести его к реакциям гуморального или клеточного типов.

Некоторые виды аутоиммунных заболеваний являются классическим примером одномоментного взаимодействия или последовательного развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов, лежащих в основе системного или локального воспалительно-деструктивного повреждения тканей.

Рекомендуемая литература

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.

2. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническавя иммунология: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.

3. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М., 2009.

4. Рёкен М., Гроверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология. – М., 2013. – 238 с.

5. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.

6. 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.

7. Marrack P., Kappler J., Kotzin B.L. Autoimmune disease: why and where it occurs // Nat. Med. –2001. – 7:899-905.