Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Читинская Государственная Медицинская Академия

федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Кафедра патологической физиологии

КУРСОВАЯ РАБОТА

Тема: Аллергия, ее формы

Чита - 2010 г.

I. Введение

Вопрос о месте и значении аллергии в медицине освещается различно; до настоящего времени по этому поводу нет общепринятой точки зрения. Среди большого разнообразия мнений следует выделить два крайних, которые, как нам кажется, не выражают правильного понимания вопроса. Согласно первой точке зрения, учение об аллергии и ее месте в медицине понимается исключительно широко. В свое время французский дерматолог Darier заявил, что «аллергия - это жизнь». Этим он полностью растворил учение об аллергии в биологии и патологии и лишил его значения как специального научного направления в медицине. Понятно, что столь широкое толкование явлений аллергии не способствует научному исследованию механизмов аллергических реакций, а также изучению путей терапии аллергических заболеваний. На самом деле аллергические заболевания имеют в своей основе иммунологический механизм, поэтому для их изучения необходимы специальные методы исследования, а для лечения совершенно специальные приемы терапии.

Представители другой крайней точки зрения на место и значение аллергии в медицине относят к аллергическим реакциям и заболеваниям очень ограниченное число болезней: анафилактический шок, сывороточную болезнь, бронхиальную астму, крапивницу и отек Квинке. Несомненно, что и эта точка зрения в оценке роли и места аллергических реакций в медицине также неверна. Современные аллергологи, как свидетельствуют об этом международные конгрессы, многочисленные конференции и симпозиумы, объединяют с точки зрения механизма развития в группу аллергических заболеваний и такие патологические процессы, как коллагенозы, аутоаллергические поражения типа демиелинизирующих болезней, болезни кожи типа контактного дерматита, процессы отторжения трансплантата и многие другие реакции и болезни.

Общими и объединяющими все аллергические болезни особенностями являются: этиологическая роль различных аллергенов, иммунологический механизм развития и агрессивное, повреждающее действие антител или клеток лимфоидного ряда на клетки и ткани организма.

Явления аутоиммуногенеза и аутоаллергии были впервые описаны И. И. Мечниковым, изучившим выработку антител у кроликов по отношению к собственным сперматозоидам и эритроцитам. Это направление исследований развилось в дальнейшем в раздел иммунологии, называемый учением о цитотоксинах. Почти в то же время возникло учение об аллергии. В течение 60 лет эти два направления исследований развивались самостоятельно. Сейчас специфический цитолиз признается одним из характернейпшх показателей аллергической альтерации клеток - лейкоцитов, тучных клеток, эпителиев и др.

Два направления в изучении патологических явлений - аллергия и цитотоксины, возникшие во времена И. И. Мечникова, объединились на новой современной основе понимания механизма аллергических реакций и составили стройное единое целое.

Другим не менее ярким примером является отношение к аллергии процессов трансплантационного иммунитета или реакций отторжения трансплантата.

Успехи современной аллергологии позволили увидеть аллергические механизмы там, где раньше их не замечали. Это обстоятельство значительно расширило круг болезней с аллергическим механизмом, а следовательно, роль и значение аллергии в медицине.

II. Аллергия

Аллергия является аномальной формой иммунной реактивности организма. В отличие от её физиологической формы - иммунитета, аллергическим реакциям свойственны, помимо прочих, четыре обязательных признака.

§ Повреждение, наряду с чужеродными, собственных структур организма.

§ Неадекватность реакции на Аг:

- По выраженности: как правило, гипераллергический ответ (реакции гиперчувствительности).

По масштабу: обычно генерализация реакции или тенденция к ней.

§ Развитие, помимо собственно аллергической реакции, других - неиммунных расстройств в организме.

§ Снижение адаптивных возможностей организма в целом.

При аллергических реакциях нередко (хотя и не всегда!) достигается и биологически полезный результат. Он заключается в обнаружении, локализации (фиксации), деструкции и удалении из организма причины аллергии - Аг. В отдельных случаях (например, после купирования анафилактического шока, спонтанного или в результате лечения) организм становится иммунным к вызвавшему шок Аг. Иначе говоря, при аллергической, как и при нормальной иммунной реакции, достигается та же цель- поддержание антигенной индивидуальности и однородности организма путём удаления из него чужеродных структур.

Распространённость

§ Аллергия выявляется у 10-20% населения. Наиболее часто среди аллергических болезней встречаются поллинозы (аллергические реакции на пыльцу растений, трав, деревьев и цветов), бронхиальная астма, контактная аллергия, анафилактические реакции.

§ Заболеваемость различными формами аллергии прогрессирующе возрастает аллергические болезни уступают лидерство только сердечно-сосудистым, онкологическим и инфекционным болезням. В значительной мере это вызвано широким, нередко необоснованным, применением ЛС, бытовых химических средств, вакцинацией, использованием некачественных косметически средств, синтетических тканей, пестицидов и гербицидов.

Этиология

Причина аллергических реакций: Аг - агенты белковой или небелковой (гаптены) природы, называемые в данном случае аллергенами.

Аллерген - вещество экзо- или эндогенного происхождения, вызывающее образование AT, сенсибилизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии, повреждающих как аллергены и их носителей, так и собственные структуры организма.

Виды аллергенов. Аллергены попадают в организм извне (экзогенные) или образуются в нём самом (эндогенные).

§ Экзогенные аллергены

Аллергены этой группы являются наиболее частой причиной реакции гиперчувствительности. К ним относятся: продукты питания (молоко, шоколад, яйца, фрукты, овощи, приправы и т.д.), ЛС (антибиотики, барбитураты, наркотики, сульфаниламиды, новокаин и многие др.), вакцины, пыльца растений, трав, деревьев, кустарников, цветов, компоненты пыли (неорганические - микроскопические соединения кремнезёма, металлов, различные соли, глинозём, органические - живые и неживые микробы, клещи, грибы, насекомые и их фрагменты; чешуйки кожи; частицы перьев, волос, шерсти, синтетических тканей, пластмасс и т.п.), синтетические соединения различного происхождения (косметические и моющие средства, пестициды и гербициды, красители, удобрения и т.п.). Экзогенные аллергены проникают в организм одним или несколькими путями: через ЖКТ, дыхательные пути, кожу и слизистые, кровь, лимфу, ликвор, плаценту.

§ Эндогенные аллергены

Эта разновидность Аг - белок или белоксодержашие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей. Наиболее часто это происходит в результате денатурации белковых молекул и при их соединении с молекулами других веществ эндо- или экзогенного происхождения.

Условия развития аллергической реакции

Важными условиями развития аллергической реакции являются свойства аллергена и особенности реактивности организма.

§ Свойства аллергена (как и вообще Аг) определяются его молекулярной массой, химической гетерогенностью, генетической чужеродностью дозой, путями попадания в организм и т.д.

§ Состояние реактивности организма во многом определяет возможность возникновения аллергии, особенности её течения (форму, распространённость, интенсивность) и исходы. Важное значение имеют наследственная предрасположенность индивида к аллергическим реакциям. Она значительно выше у людей, в родословной которых имелись лица, страдавшие какой-либо формой аллергии.

. Виды аллергии

Существует несколько классификаций аллергий, в основу которых положены различные критерии. Наиболее обоснованными, значимыми и информативными являются критерии, основанные на особенностях патогенеза реакций гиперчувствительности (классификация Джелла и Кумбса), характера аллергенов, происхождении аллергизирующих AT или сенсибилизированных лимфоцитов и времени развития клинических проявлений после воздействия разрешающего агента.

Виды гиперчувствительности

Широко принятая классификация Джема и Кумбса подразделяет гиперчувствительность на четыре основных типа (в зависимости от механизмов, участвующих в их реализации). Многие иммунопатологические процессы опосредованы комбинацией нескольких реакций гиперчувствительности.

Природа сенсибилизирующего и разрешающего аллергенов

Специфическая аллергия. В большинстве случаев клинически выраженную аллергическую реакцию вызывает повторное попадание в организм или образование в нём того же аллергена (его называют разрешающим), который при первом воздействии сенсибилизировал этот организм (т.е. обусловил выработку специфических AT и Т-лимфоцитов). Такую аллергию называют специфической.

Неспецифическая аллергия. Нередко развиваются так называемые неспецифические аллергические реакции.

Параллергия. Когда белковые аллергены (как сенсибилизирующий, так и разрешающий) имеют близкую, но не идентичную структуру, развиваются параллергические реакции (например, при проведении массовых вакцинаций от различных болезней с небольшими промежутками времени между ними).

Гетероаллергия. Другой вариант неспецифической аллергии - гетероаллергия. Она возникает в тех случаях, когда разрешающим агентом является какое-либо неантигенное воздействие - охлаждение, перегревание, интоксикация, облучение организма и т.п. Примером гетероаллергии может служить развитие острого диффузного гломерулонефрита или периодическое обострение хронического после воздействия на пациента какого-либо из указанных выше факторов. Непосредственным разрешающим агентом в подобных случаях является, очевидно, не само охлаждение, интоксикация или облучение, а те вещества (аллергены), которые образуются в организме под влиянием указанных факторов.

Генез аллергизирующих AT или сенсибилизированных лимфоцитов

Активная аллергия. В большинстве случаев аллергическая реакция формируется в организме активно, т.е. в ответ на внедрение в него или образование в организме аллергена. Такую разновидность аллергии называют активной.

Пассивная аллергия. Если развитие аллергической реакции является результатом попадания в организм крови или её компонентов, содержащих аллергические AT (например, при переливании крови или плазмы крови), либо лимфоцитов из ранее аллергизированного организма, то такую реакцию называют пассивной, перенесённой, трансплантированной.

Сроки развития клинических проявлений

В зависимости от времени начала клинических проявлений аллергии после действия на сенсибилизированный организм разрешающего Аг аллергические реакции подразделяют на немедленные, отсроченные и замедленные.

§ Аллергическая реакция немедленного типа клинически проявляется сразу или через несколько минут после контакта организма с аллергеном (например, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, анафилактический шок, атопическая форма бронхиальной астмы).

§ Аллергическая реакция отсроченного (позднего) типа выявляются через несколько часов (но, как правило, не позднее первых 5-6 ч.) после контакта с разрешающим Аг (например, гемолитические анемии, тромбоцитопении или лейкопении аллергического генеза; отдельные разновидности сывороточной болезни).

§ Аллергическая реакция замедленного типа регистрируется обычно через несколько часов или суток (чаше через 1-2 сут) после разрешающего воздействия аллергена на сенсибилизированный организм (например, туберкулиновая, бруцеллиновая, сифилитическая реакции; контактный дерматит).

Высмотренные выше критерии классификации аллергических реакций, с одной стороны, не являются абсолютными (одна и та же реакция может быть характеризована с позиций различных критериев), а с другой стороны, рамки названных критериев не являются жёсткими. Так, если характеризовать атопическую форму бронхиальной астмы, то по ведущему звену патогенеза она относится к типу реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу). Однако в её патогенезе имеются звенья, характерные для реакций гиперчувствительности типов III и IV; по идентичности сенсибилизирующего и разрешающего аллергена атопическая форма бронхиальной астмы является специфической реакцией, но отдельные приступы астмы могут возникать и после охлаждения (что характерно для гетероаллергии); по происхождению сенсибилизирующих АГ эта форма бронхиальной астмы - активная, хотя при повторном переливании крови у реципиента могут появиться приступы удушья и под влиянием того же Аг, который вызвал астму у донора (что свидетельствует о пассивном генезе астмы у реципиента); по времени начала приступа бронхиальной астмы она, как правило, относится к аллергическим реакциям немедленного типа, но у некоторых больных отмечается отсроченное начало приступа - через 60-80 мин. Следовательно, в реальной клинической ситуации та или иная разновидность аллергической реакции у конкретного пациента должна быть охарактеризована по максимуму критериев и признаков.

. Стадии аллергической реакции

В динамике любой аллергической реакции можно выделить три последовательно развивающиеся стадии: иммуногенную, патобиохимическую и клинических проявлений.

Иммуногенная стадия

Иммуногенная стадия (сенсибилизации, первичного контакта) заключается в развитии нескольких последовательных и взаимосвязанных явлений.

§ Обнаружение аллергена (Аг) иммунокомпетентными клетками.

§ Процессинг Аг антигенпредставляющими клетками и передача информации о нём или о части Аг лимфоцитам (презентация).

§ Синтез плазматическими клетками аллергических пулов Ig и/или пролиферация сенсибилизированных лимфоцитов.

§ Образование клеток иммунной памяти.

§ Фиксации Ig и сенсибилизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсибилизирующего аллергена и предстоящей аллергической реакции (при развитии её местной формы), либо в биологических жидкостях - крови, лимфе, ликворе (при её генерализованной форме).

Клинически состояние сенсибилизации практически не проявляется. Оно может длиться несколько дней, месяцев и даже лет. Вместе с тем можно обнаружить отклонения от нормы реактивных свойств сенсибилизированных органов, активности некоторых ферментов, концентрации Ig, числа отдельных пулов иммуноцитов и другие изменения в организме.

С этой целью проводят специальные аллергические пробы, например, путём нанесения на кожу предполагаемого аллергена. При сенсибилизации организма этим аллергеном в зоне его аппликации на коже развивается характерная реакция (покраснение, отёк, сопровождающиеся зудом, болезненностью и другими признаками). При невозможности или опасности для здоровья пациента аллергические пробы выполняют in vitro с использованием предполагаемых аллергенов и крови пациента или его лейкоцитов.

Патобиохимическая стадия

Патобиохимическая (биохимических реакций) стадия развивается при повторном попадании в организм или образовании в нём того же Аг, которым он был сенсибилизирован. При этом образуются комплексы аллергена со специфическими AT и/или сенсибилизированными лимфоцитами. В ряде реакций В этот комплекс включаются и факторы системы комплемента.

§ Иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации аллергена и AT (при местных аллергических реакциях, например - феномене Артюса) либо в биологических жидкостях (при генерализованной аллергии, например - анафилактическом шоке или сывороточной болезни).

§ Под действием указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются БАВ различного спектра действия - медиаторы аллергии. При каждом типе аллергической реакции набор медиаторов аллергии иной.

§ Медиаторы аллергии обусловливают как дальнейшее развитие аллергической реакции (её динамику, специфику, выраженность, длительность), так и формирование характерных для неё общих и местных признаков. Под действием иммунных комплексов, медиаторов аллергии и вторичных метаболитов, образующихся в клетках, тканях и органах - мишенях - развиваются характерные для отдельных форм аллергических реакций физико- и химические и функциональные изменения.

Стадия клинических проявлений

Стадия клинических проявлений (аллергических реакций, патофизиологическая) характеризуется развитием как местных патологических процессов (в клетках-мишенях и тканях-мишенях), так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма.

Патологические процессы местного характера. Они состоят в развитии различных видов дистрофий, воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, расстройствах регионарного кровообращения, капилляротрофической недостаточности, гипоксии, тромбоза микрососудов, отёка тканей.

Расстройства жизнедеятельности организма в целом. Так, при аллергической бронхиальной астме развивается дыхательная недостаточность, при аллергическом постинфарктном миокарде (синдроме Дресслера) - сердечная недостаточность, диффузном гломерулонефрите - почечная недостаточность, тиреоидите Хасимото - недостаточность гормонов щитовидной железы, при аллергическом энтероколите - нарушение всасывания продуктов питания (синдромы мальабсорбции) и т.д.

3. Патогенез аллергических реакций

В 1964 г. Джелл и Кумбс предложили классификацию, выделяющую четыре типа реакций гиперчувствительности, в основе которых лежат различия в иммунологических механизмах клинических проявлений реакций гиперчувствительности. Принадлежность к тому или иному типу определяется локализацией и классом AT, взаимодействующих с Аг с последующей активацией эффекторных клеток и повреждением тканей.

Первый (I) тип - реакции гиперчувствительности немедленного типа, или реагиновые реакции - опосредован AT класса IgE. Взаимодействие аллергена с фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов IgE-AT приводит к активации клеток, сопровождающейся высвобождением депонированных и новообразованных медиаторов.

При втором (II) типе, определённом как цитотоксическое повреждение, образующиеся IgG- или IgM-AT направлены против Аг, находящихся на клетках собственных тканей индивидуума. Связывание AT с Аг на клеточной поверхности приводит к активации комплемента. Повреждающее действие мембраноатакующего комплекса дополняют привлекаемые лейкоциты. Кроме того, в процесс могут вовлекаться цитотоксические Т-лимфоциты с Fc-рецепторами для IgG. Связываясь с IgG, они участвуют в формировании АТ-зависимой клеточной цитотоксичности.

К третьему (III) типу относят болезни иммунных комплексов, когда образуются комплексы Аг с IgG- и IgM-AT, имеющие критические размеры. Не удаляемые из кровотока комплексы задерживаются в капиллярах тканей организма, где активируют систему комплемента, вызывая приток лейкоцитов, активацию и внеклеточное высвобождение ферментов, повреждающих ткани, в которых фиксирован иммунный комплекс.

Четвёртый (IV) тип реакций - гиперчувствительность замедленного типа. Контакт Аг с Аг-специфическими рецепторами на Thl -клетках приводит к клональному увеличению этой популяции лимфоцитов и их активации с выделением воспалительных лимфокинов.

Ниже приводится характеристика основных типов аллергии (реакций гиперчувствительности) в соответствии с патогенетическим принципом их классификации по Джеллу и Кумбсу.

а) Аллергические реакции типа I

При развитии реакций гиперчувствительности типа I (реакции немедленного типа, атонические, реагиновые, анафилактические) происходит взаимодействие Аг с AT (IgE), приводящее к высвобождению БАВ (главным образом, гистамина) из тучных клеток и базофилов.

Причиной аллергических реакций типа I чаще всего являются экзогенные агенты (компоненты пыльцы растений, трас, цветов, деревьев, животные и растительные белки, некоторые ЛС, органические и неорганические химические вещества).

Примеры реакций типа I - поллинозы, экзогенная (приобретённая) бронхиальная астма, анафилактический шок. К этому же типу относятся псевдоаллергические реакции (в том числе идиосинкразия).

Стадия сенсибилизации

На начальных стадиях сенсибилизации осуществляется взаимодействие Аг (аллергена) с иммунокомпетентными клетками в виде процессинга и презентации Аг, формирования специфичных по отношению к Аг клонов плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG (у человека, по-видимому G4), Эти AT фиксируются на клетках-мишенях первого порядка (преимущественно тучных клетках), имеющих большое число высокоаффинных рецепторов к ним.

Именно на этом этапе организм становится сенсибилизированным к данному аллергену.

Патобиохимическая стадия

При повторном попадании аллергена в организм происходит его взаимодействие с фиксированными на поверхности клеток-мишеней первого порядка (тучных клеток и базофильных лейкоцитов) молекулами IgE, что сопровождается немедленным выбросом содержимого гранул этих клеток в межклеточное пространство (дегрануляция). Дегрануляция тучных клеток и базофилов, как минимум, имеет два важных последствия:

Во-первых, во внутреннюю среду организма попадает большое количество разнообразных БАВ, оказывающих самые различные эффекты на разные эффекторные клетки (в особенности на сократительные и секреторные);

Во-вторых, многие БАВ, высвободившиеся при дегрануляции клеток-мишеней первого порядка, активируют клетки-мишени второго порядка (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги), их которых в свою очередь секретируются различные БАВ.

БАВ, выделившиеся из клеток-мишеней первого и второго порядков, называют медиаторами аллергии. При участии медиаторов аллергии осуществляется Каскад многочисленных эффектов, совокупность которых и реализует реакцию гиперчувствительности типа I.

Секреция клетками медиаторов аллергии и реализация их эффектов обусловливает:

§ повышение проницаемости стенок микрососудов и развитие отёка тканей,

§ нарушения кровообращения

§ сужение просвета бронхиол, спазм кишечника,

§ гиперсекрецию слизи,

§ прямое повреждение клеток и неклеточных структур.

Таблица 1. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа I и их эффекты

|  |  |
| --- | --- |
| Хемотаксический эффект: ECF NCF ФНОа лейкотриен В4 кинины  | Повышение тонуса ГМК: гистамин, серотонин лейкотриены В4, С4, D4, ПгР2а, D4 тромбоксан А2 кинины  |
| Повышение проницаемости сосудов: Гистамин Серотонин ПгР2а лейкотриены С4, D4  | Регуляция межклеточных взаимодействий: ФНОа ИЛ (1, 2, 3,4, 5,6) GM-CSF γ-ИФН, хемокины  |
| Изменение тонуса стенок сосудов: аденозин гистамин серотонин Пг Е2, L D, кинины  | Цитотоксическое/цитолитическое действие: гидролазы, арилсульфатаза ФНОа активные формы кислорода свободные радикалы, липопероксидные соединения  |

Примечание. ECF - фактор хемотаксиса эозинофилов, NCF - фактор хемотаксиса нейтрофилов, GM-CSF - колониестимулируюший фактор гранулоцитов и макрофагов.

Стадия клинических проявлений

Определённая комбинация указанных выше и других эффектов и создаёт своеобразие клинической картины отдельных форм аллергии. Чаше всего по описанному механизму развиваются поллинозы, аллергические формы бронхиальной астмы, аллергические конъюнктивит, дерматит, гастроэнтероколит, а также анафилактический шок.

Псевдоаллергические реакции

Сходные с описанными выше патобиохимические изменения при аллергических реакциях типа I наблюдаются и при так называемых псевдоаллергических реакциях. Последние развиваются после энтерального или парентерального попадания в организм различных агентов: продуктов питания (шоколада, лита ного белка, рыбы, молока, цитрусовых, некоторых ягод и др.), ЛС, гербицидов, пестицидов и др. Одна из таких форм патологически повышенной чувствительности (часто наследуемая как предрасположенность) к отдельным продуктам питания и ЛС получила специальное название «идиосинкразия».

§ Важной особенностью псевдоаллергических реакций является их развитие без видимого периода сенсибилизации. Существенно также, что они чаше выявляются у пациентов либо с тотальной печёночной недостаточностью (перенесших вирусные гепатиты, малярию; подвергавшихся хроническим воздействиям гепатотропных ядов), либо с избирательно нарушенной функцией печени по инактивации биогенных аминов (в частности, гистамина) и других вазоактивных веществ.

§ Быстрое и значительное нарастание содержания этих веществ в крови после внедрения в организм и приводит к проявлениям псевдоаллергических реакций: крапивницы, высыпаний различного вида, локального зуда, покраснения кожи, отёка Квинке, диареи, приступов удушья и даже состояний, напоминающих анафилактический шок.



б) Аллергические реакции типа II

При реакциях гиперчувствительности типа II (АТ-зависимой цитотоксичности) (обычно IgG или IgM) связываются с Аг на поверхности клеток. Это приводит к фагоцитозу, активации клеток-киллеров или опосредованному системой комплемента лизису клеток. Клинические примеры включают поражения крови (иммунные цитопении), поражения лёгких и почек при синдроме Гудпасчера, острое отторжение трансплантата, гемолитическую болезнь новорождённых.

Прототипом аллергии типа II является цитотоксические (цитолитические) реакции иммунной системы, направленные на уничтожение отдельных чужеродных клеток - микробных, грибковых, опухолевых, вирусинфицированных, трансплантированных. Однако, в отличие от них, при аллергических реакциях типа II, во-первых, повреждаются собственные клетки организма; во-вторых, в связи с образованием избытка цитотропных медиаторов аллергии это повреждение клеток нередко приобретает генерализованный характер.

Причины

Причиной аллергических реакций типа II наиболее часто являются химические вещества со сравнительно небольшой молекулярной массой (в том числе ЛС, содержащие золото, цинк, никель, медь, а также сульфаниламиды, антибиотики и гипотензивные средства) и гидролитические ферменты, в избытке скапливающиеся в межклеточной жидкости (например, ферменты лизосом клеток или микроорганизмов при их массированном разрушении), а также активные формы кислорода, свободные радикалы, перекиси органических и неорганических веществ.

Указанные (и вполне вероятно другие) агенты обусловливают единый общий результат - они изменяют антигенный профиль отдельных клеток и неклеточных структур. В результате образуются две категории аллергенов.

§ Изменённые белковые компоненты клеточной мембраны (клеток крови, почек, печени, сердца, мозга, селезёнки, эндокринных желёз и др.).

§ Изменённые неклеточные антигенные структуры (например, печени, миелина, базальной мембраны клубочков почек, коллагена и др.). Вовлечение в аллергические реакции неклеточных структур сопровождается повреждением и нередко лизисом близлежащих клеток

В норме иммунная система обеспечивает уничтожение и элиминацию именно этих единичных и ставших антигенно чужеродными структур по типу волшебной пули. Развитие аллергической реакции делает этот процесс широкомасштабным, приводя к повреждению большого числа клеток. Кроме того, картина усугубляется вследствие закономерного развития воспаления в регионе аллергической реакции и появления повреждённых при воспалении клеток.

Стадия сенсибилизации

§ Коммитированные Аг В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие IgG подклассов 1, 2 и 3, а также IgM. Указанные классы AT могут связываться с компонентами комплемента.

§ Ig специфически взаимодействуют с изменёнными антигенными детерминантами на поверхности клеток и неклеточных структур организма. При этом реализуются комплемент - и антителозависимые иммунные механизмы цитотоксичности и цитолиза:

- Комплементзависимого разрушения мембраны антигенно чужеродной клетки

- Антителозависимого клеточного повреждения и лизиса носителя чужеродного Аг.



Как видно, при аллергических реакциях типа II не только нейтрализуются чужеродные Аг, но также повреждаются и лизируются (особенно при участии комплементзависимых реакций) собственные клетки и неклеточные структуры.

Патобиохимическая стадия

Комплементзависимые реакции. Цитотоксичность и цитолиз реализуются путём нарушения целостности цитолеммы клетки-мишени и её опсонизации.

Нарушение целостности мембраны клетки-мишени достигается благодаря активации под действием комплекса «АТ+Аг» системы комплемента.

Последовательная активация компонентов комплемента С5678 обусловливает относительно медленное повреждение мембраны клетки, С56789 - более быстрое. Ещё более эффективен комплекс СЗb56789. Указанные комплексы получили название мембраноатакующих. В результате в цитолемме образуются поры 5-20 мм в диаметре. Через них в клетку пассивно поступают Na+, Ca2+ и другие ионы. В связи с этим быстро и значительно повышается внутриклеточное осмотическое давление. Клетка гипергидратируется, цитолемма её перерастягивается и разрывается наступает «осмотический взрыв» клетки-мишени.

Цитолиз осуществляется благодаря опсонизации клеток-мишеней при помощи факторов комплемента, а также IgG и IgM. В данном случае под влиянием комплекса AT и Аг активируются главным образом (хотя и не только) факторы С4b2аЗb. Наличие их стимулирует адгезию к клетке-мишени фагоцитов, высвобождение из них и последующую активацию ферментов их лизосом, генерации ими активных форм кислорода, свободных радикалов, других агентов, которые лизируют антигенно чужеродную клетку.

Аналогичным образом могут повреждаться неклеточные структуры и базальные мембраны, на которых фиксирован чужеродный Аг. Активированные компоненты системы комплемента, находящиеся в жидких средах организма - крови, межклеточной жидкости и других, могут расширить масштаб повреждения, воздействуя не только на антигенно чужеродные структуры, но и на клетки и неклеточные образования, не имеющие такого Ar. Кроме того, генерализация повреждения достигается за счёт альтерации структур организма ферментами лизосом, активными формами кислорода, свободными радикалами, высвобождающимися из фагоцитов и других клеток в зоне аллергической реакции.

Антителозависимый клеточный цитолиз осуществляется без непосредственного участия факторов комплемента.

- Прямой цитотоксический и цитолитический эффект оказывают клетки, обладающие киллерным действием: макрофаги, моноциты, гранулоииты (главным образом нейтрофилы), естественные киллеры, Т-киллеры. Все эти клетки не сенсибилизированы Аг. Киллерное действие эти клетки осуществляют путём контакта с IgG в области Fc-фрагмента AT. При этом Fав-фрагмент IgG взаимодействует с антигенной детерминантой на клетке-мишени.

Цитолитический эффект клетки-киллеры реализуют путём секреции гидролитических ферментов, генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Эти агенты достигают поверхности клетки-мишени, повреждают и лизируют её.

- Наряду с антигенно изменёнными клетками в ходе реакций могут повреждаться и нормальные клетки. Это связано с тем, что цитолитические агенты (ферменты, свободные радикалы и др.) не «инъецируются» прицельно в клетку-мишень, а секретируются киллерами в межклеточную жидкость вблизи неё, где находятся и другие - антигенно неизменённые клетки Последнее является одним из признаков, отличающих данный тип аллергической реакции от иммунного - прицельного цитолиза.

Медиаторы аллергической реакции типа II

Таблица 2. Основные группы медиаторов аллергических реакций типа II и их эффекты

|  |
| --- |
| Повреждение и перфорация мембран клеток:  |
| комплекс факторов системы комплемента (мембраноатакуюшие комплексы):  |
| С5678 (медленное действие),  |
| С56789 (более быстрое действие),  |
| СЗb56789 (быстрое эффективное действие);  |
| активные формы кислорода;  |
| свободные радикалы органических и неорганических веществ;  |
| перекисные соединения веществ (главным образом липидов);  |
| ферменты Т-киллеров, повреждённых и разрушенных клеток.  |
| Активация фагоцитоза:  |
| факторы комплемента СЗb, СЗа, С5а, комплекс С4b2аЗb;  |
| гидроперекиси липидов (?)  |

Стадия клинических проявлений

Описанные выше цитотоксические и цитолитические реакции лежат в основе формирования ряда клинических синдромов аллергического характера: так называемых «лекарственных» цитопений (эритро-, лейко-, тромбоцитопений); агранулоцитоза; аллергических или инфекционно-аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.

в) Аллергические реакции типа III

Для реакций гиперчувствительности типа III (иммунокомплексные, преципитиновые) характерно образование иммунных комплексов. Комплексы, образованные Аг и соответствующим AT, активируют систему комплемента, приводя к развитию воспалительной реакции. Клинические примеры: сывороточная болезнь (после введения чужеродных белков или медикаментов), экзогенный аллергический альвеолит, СКВ, а также гломерулонефрит после инфекций

Причиной аллергических реакций этого типа являются хорошо растворимые белки, повторно попадающие в организм (например, при инъекциях сыворотки или плазмы крови, вакцинации, укусах некоторых насекомых, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) или образующиеся в самом организме (например, при развитии инфекций, трипаносомиазе, гельминтозах, опухолевом росте, парапротеинемиях и др.).

аллергия атопический коллагеновый болезнь



Стадия сенсибилизации

В-лимфоциты продуцируют и секретируют IgG и IgM, обладающие выраженной способностью образовывать преципитаты при их контакте с Аг. Эти преципитаты называют иммунными комплексами, а болезни, в патогенезе которых они играют существенную роль, иммунокомплексными.

- Если иммунные комплексы образуются в крови или лимфе, а затем фиксируются в различных тканях и органах, то развивается системная (генерализованная) форма аллергии. Примером её может служить сывороточная болезнь

- В тех случаях, когда иммунные комплексы формируются вне сосудов фиксируются в определённых тканях, развиваются местные формы аллергии (например, мембранозный гломерулонефрит, васкулиты, периартерииты, альвеолит, феномен Артюса).

Наиболее часто иммунные комплексы фиксируются в стенках микрососудов, на базальной мембране гломерул почек, в подкожной клетчатке, на клетках миокарда, синовиальных оболочках и в суставной жидкости.

Местные аллергические реакции типа III всегда сопровождаются развитием воспаления.

Высокий уровень преципитирующих IgG и IgM выявляется на 5-7-е сутки после появления Аг в организме. На 10-14-е сутки, в связи с повреждением тканей под влиянием иммунных комплексов и развитием острого воспаления, появляются клинические признаки заболевания.

Патобиохимическая стадия

В связи с фиксацией в тканях иммунных комплексов, а также активацией реакций по их удалению в тканях и крови появляются медиаторы аллергии, которые (в соответствии с их эффектами) можно объединить в несколько групп

Таблица 3. Основные группы медиаторов аллергических peaкций типа III и их эффекты

|  |
| --- |
| Повреждение клеток и неклеточных структур:  |
| мембраноатакующие комплексы С5678, С56789, СЗb56789  |
| ферменты фагоцитов и разрушенных клеток  |
| активные формы кислорода и свободные радикалы  |
| Индукция воспалительной реакции в зоне аллергии:  |
| факторы повреждения клеток и неклеточных структур  |
| стимуляторы фагоцитоза  |
| факторы хемотаксиса  |
| ФHО  |
| кинины; лейкотриен В4  |
| факторы комплемента СЗа, СЗb, С5а (анафилатоксины), C4b2a3b, C5. С5b67  |
| Повышение проницаемости стенок сосудов и базальных мембран:  |
| гистамин, серстонин  |
| лейкотриены С4, D4  |
| факторы комплемента С3а, С5а  |
| Активация тромбообразования:  |
| фактор XII (Хагемана)  |
| тромбоксан А,  |

Реализация эффектов указанных БАВ ведёт к повреждению клеток и неклеточных образований. Это вызывает развитие острого воспаления с характерными для него местными и общими признаками

Устранение иммунных комплексов при участии гранулоцитов и мононуклеарных клеток сопровождается выделением ими ряда других БАВ (лейкотриенов, Пг, хемоаттрактантов, вазоактивных агентов, прокоагулянтов и других). Это потенцирует и расширяет масштаб и степень аллергической альтерации тканей, а также развивающегося в связи с этим воспаления.

Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к отёку тканей и способствует проникновению иммунных комплексов среднего и малого размера из крови в ткани, в том числе - в стенки самих сосудов с развитием васкулитов.

Увеличение проницаемости и разрыхление базальных мембран (например, в почечных телец) обеспечивает проникновение и фиксацию в них иммунных комплексов.

Активация проагрегантов и прокоагулянтов создаёт условия для тромбообразования, нарушений микроциркуляции, ишемии тканей, развития в них дистрофии и некроза (например, при феномене Артюса).

Стадия клинических проявлений

Прямое действие иммунных комплексов на клетки и ткани и вторичные реакции, развивающиеся в связи с этим, реализация эффектов медиаторов аллергии, а также особенности реактивности организма у конкретных пациентов приводят к развитию различных клинических вариантов аллергии типа III. Этот тип аллергической реакции является ключевым звеном патогенеза сывороточной болезни, мембранозного гломерулонефрита, альвеолитов, васкулитов, узелковых периартериитов, феномена Артюса и других.

г) Аллергические реакции типа IV

В реакциях гиперчувствительности типа IV (клеточно-опосредованных, замедленного типа) принимают участие не AT, а Т-клетки, взаимодействующие с соответствующим Аг (сенсибилизированные Т-клетки), которые привлекают в очаг аллергического воспаления макрофаги. Сенсибилизированные Т-клетки после связывания Аг оказывают либо непосредственное цитотоксическое действие на клетки-мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Примеры реакций типа IV - аллергический контактный дерматит, туберкулиновая проба при туберкулёзе и лепре и реакция отторжения трансплантата.

Причины

§ Компоненты микроорганизмов (возбудителей туберкулёза, лепры, бруцеллёза, пневмококков, стрептококков), одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вируссодержашие клетки.

§ Собственные, но изменённые (например, коллаген) и чужеродные белки (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения).

§ Гаптены: например, ЛС (пенициллин, новокаин), органические мелкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол).



Стадия сенсибилизации

Происходит антигензависимая дифференцировка Т-лимфоиитов, а именно CD4+ Т2-хелперов (Т-эффекторов реакций гиперчувствительности замедленного типа) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Эти сенсибилизированные Т-клетки циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет, храня память об Аг.

Повторный контакт иммунокомпетентных клеток с Аг (аллергеном) обусловливает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание большого числа различных Т-лимфоцитов, но преимущественно Т-киллеров. Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и подвергают деструкции чужеродный Аг, а также - его носитель

Патобиохимическая стадия

§ Сенсибилизированные Т-киллеры разрушают чужеродную антигенную структуру, непосредственно действуя на неё

§ Т-киллеры и мононуклеары образуют и секретируют в зоне аллергической реакции медиаторы аллергии, регулирующие функции лимфоцитов и фагоцитов, а также подавляющие активность и разрушающие клетки-мишени.

В очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений.

Повреждение, разрушение и элиминация клеток-мишеней (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.).

Альтерация, деструкция и элиминация неизменённых клеток и неклеточных элементов тканей. Это объясняется тем, что альтерирующие эффекты многих БАВ антигеннезависимы (неспецифичны) и распространяются на нормальные клетки.

Развитие воспалительной реакции. В очаге аллергического воспаления накапливаются преимущественно мононуклеарные клетки: лимфо- и моноциты, а также макрофаги. Часто эти и другие клетки (гранулоциты, тучные) скапливаются вокруг мелких вен и венул, образуя периваскулярные манжетки.

Образование гранулём, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и гигантских клеток, фибробластов и волокнистых структур. Гранулёмы типичны для аллергических реакций типа IV. Этот тип воспаления обозначается как гранулёматозный (в частности при туберкулиновых, бруцеллиновых и подобных им реакциях).

Расстройства микрогемо- или лимфоциркуляции с развитием капилляротрофической недостаточности, дистрофии и некроза ткани.

Стадия клинических проявлений

Клинически вышеописанные изменения проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируются как инфекционно-аллергические (туберкулиновая, бруцеллиновая, салъмонеллёзная), в виде диффузного гломерулонефрита (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергий - дерматита, конъюнктивита

III. Анафилаксия

Термин «анафилаксия» означает «беззащитность» (греческое апа - обратное, противоположное действие и phylaxis - охранение, защита). Анафилаксия - это состояние приобретенной повышенной чувствительности к действию какого-либо чужеродного белка - анафилактогена.

Анафилаксию впервые наблюдали у собак французские ученые Рише и Портье (1902), а у морских свинок - Г. П. Сахаров (1905).

Реакцию, возникающую после повторной (так называемой «разрешающей») инъекции чужеродного белка, А. М. Безредка (1912) назвал анафилактическим шоком.

Развитие анафилаксии как у человека, так и у животных складывается из трех последовательных процессов: 1) сенсибилизации (подготовка); 2) анафилактического шока (разрешение); 3) десенсибилизации.

Сенсибилизация - от латинского sensibilis - чувствительный, процесс постепенного повышения чувствительности к аллергену после внедрения его в организм.

Сенсибилизация может быть активной и пассивной.

Активная сенсибилизация возникает при введении чужеродного белка в организм животного парентеральным путем (внутримышечно, подкожно, в подушечки лапок, в брюшную полость, в спинномозговую жидкость, ингаляционным путем и т.д.). Для сенсибилизации достаточно очень небольшого количества аллергена - порядка сотых и тысячных долей грамма. Состояние повышенной чувствительности возникает не сразу после инъекции аллергена, а через 10-14 дней, сохраняется у животных в течение 2 мес и больше, а затем постепенно исчезает. У человека сенсибилизация может сохраняться в течение многих месяцев и лет.

В процессе сенсибилизации усиливается фагоцитарная активность клеток ретикулоэндотелиальной системы, начинается плазматизация лимфоидных клеток и выработка в них антител.

С первых же дней сенсибилизации в стволах соматических и вегетативных нервов наблюдается увеличение возбудимости, функциональной подвижности, укорочение хронаксии. Рецепторы внутренних органов и кровеносных сосудов претерпевают фазные изменения, возбудимость их вначале повышается, а в дальнейшем угнетается.

Пассивная сенсибилизация возникает при введении здоровому животному (реципиенту) сыворотки другого активно сенсибилизированного животного (донора). Состояние повышенной чувствительности возникает через 18-24 ч после введения сыворотки. Это время необходимо для того, чтобы антитела, содержащиеся в сыворотке донора, успели фиксироваться в тканях реципиента.

Пассивно сенсибилизировать можно и изолированные из организма органы (кишечник, матка, легкие и др.), помещая их в среду с антителами; введение готовых антител в кожу вызывает ее локальную пассивную сенсибилизацию. Состояние пассивной сенсибилизации не стойко и проходит довольно быстро.

Анафилактический шок возникает в ответ на повторное (разрешающее) введение анафилактогена сенсибилизированному Животному - морской свинке, кролику, собаке и др.

Разрешающее введение анафилактогена (чужеродной сыворотки) производится в кровь в количестве, превышающем примерно в 10 раз сенсибилизирующую дозу сыворотки как у активно, так и у пассивно сенсибилизированных животных. У различных животных характер анафилактического шока имеет свои особенности.

Морская свинка после введения разрешающей дозы сыворотки начинает беспокоиться, почесывает мордочку, на ней взъерошивается шерсть. Затем появляется одышка, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, судороги. Свинка падает на бок. Одышка нарастает. Животное погибает при явлениях асфиксии от паралича дыхательного центра.

Кровяное давление во время шока сначала повышается, в конце шока падает вследствие паралича сосудодвигательного центра. В крови наблюдается лейкопения, эозинофилия, активируются фибринолитические свойства крови, падает активность комплемента - СЗ, С5 (Н. Н. Си-ротинин).

На вскрытии погибшей от анафилактического шока морской свинки находят очаги эмфиземы и ателектаза в легких, застой крови в правом сердце, селезенке. Вздутые вследствие спазма гладких мышц бронхиол легкие обычно закрывают сердце.

У собаки существенное значение в динамике анафилактического шока имеют расстройства портального кровообращения и застой крови в печени и сосудах кишечника. Поэтому анафилактический шок у них протекает по типу острой сосудистой недостаточности, но лишь в редких случаях бывает смертельным. Наблюдается резкое замедление свертывания крови вследствие выбрасывания из тучных клеток гепарина. Возникает лейкопения.

У кроликов ведущим расстройством в патогенезе анафилактического шока является застой крови в малом круге кровообращения. Застойные явления в малом круге сопровождаются развитием отека легких и острой недостаточности правого сердца. Резкая лейкопения возникает вследствие скопления лейкоцитов в капиллярах легких.

Десенсибилизация - состояние, которое возникает у животного, перенесшего несмертельный анафилактический шок. Если вскоре после шока животному вновь ввести ту же самую чужеродную сыворотку, то никакой реакции не будет.

Шок не возникает, если разрешающую дозу аллергена ввести в ранние сроки сенсибилизации (7-8 дней). У этого животного не будет шока и в оптимальные сроки сенсибилизации - через 2-3 нед от начала сенсибилизации, т. е. возникает десенсибилизация. Десенсибилизацию можно получить и в поздние сроки сенсибилизации путем введения антигена малыми дозами подкожно или внутримышечно. Состояние десенсибилизации у морской свинки длится 2 нед и больше, а у кролика - всего 3 - 4 дня.

Анафилактический шок не возникает, если сенсибилизированной морской свинке разрешающую дозу аллергена ввести в кровь под наркозом. После выхода из наркоза животное оказывается десенсибилизированным. А. М. Безредка объяснял десенсибилизирующее действие наркотиков тем, что клетки центральной нервной системы не реагируют на продукты взаимодействия аллергена с антителами.

Снижение чувствительности сенсибилизированного организма к специфическому аллергену при повторных инъекциях его используется в клинике для лечения аллергических болезней. Специфическая гипосенсибилизация проводится путем повторных парентеральных введений больному (чаще всего внутримышечно или подкожно) небольших доз специфического аллергена. Постепенно чувствительность больного к аллергенам снижается.

IV. Атопические болезни

Понятие «атопия» (странная болезнь) было предложено Кока в 1923г. для определения состояния аллергии только у человека. К атопиям он отнес поллиноз (сенную лихорадку) и бронхиальную астму (неинфекционную форму). В возникновении атопий существенное значение имеют наследственное предрасположение и аллергическая конституция.

Поллиноз (от лат. pollen - пыльца растений) - сенная лихорадка, сенная астма - периодически возникающая болезнь, связанная с попаданием в дыхательные пути и конъюнктиву пыльцы растений из воздуха в период их цветения. У человека, сенсибилизированного к пыльце растений, повторный контакт с этой же пыльцой вызывает раздражение и воспаление слизистой оболочки носа (ринит), конъюнктивит - слезотечение, раздражение и зуд век, иногда общее недомогание, повышение температуры. В тяжелых случаях возникают приступы бронхиальной астмы (сенная астма).

Бронхиальная астма (от греч. asthma - одышка, удушье) характеризуется более или менее внезапно наступающим приступом удушья с резким затруднением фазы выдоха (экспираторная одышка) в результате диффузного нарушения проходимости в системе мелких бронхов (бронхиол).

Нарушение бронхиальной проходимости определяется следующими факторами: а) бронхоспазмом - спастическим сокращением гладкомышечных волокон мелких бронхов с уменьшением их просвета; б) отеком слизистой оболочки бронхов вследствие повышения проницаемости стенок кровеносных капилляров; в) гиперсекрецией слизистых желез и закупоркой бронхов вязким секретом.

Возникшее острое нарушение бронхиальной проходимости усиливается в фазе выдоха, когда нарастает альвеолярное давление, что в свою очередь приводит к механическому сдавлению мелких бронхов.

. Крапивница и отек Квинке. Это явления одного порядка - преходящая припухлость (отек) кожи, слизистых оболочек, иногда и внутренних органов. В развитии этих состояний большое значение имеет наследственность. Известны семьи, члены которых из поколения в поколение страдают отеком Квинке.

Причиной крапивницы и отека Квинке могут быть очень многие аллергены, но первое место занимают пищевые продукты.

В механизме возникновения крапивницы и отека Квинке имеет существенное значение освобождение гистамина и других биологически активных веществ, вызывающих локальное расширение прекапилляров, капилляров и вен. Вследствие усиленной экссудации образуется волдырь.

Мучительный зуд при крапивнице зависит от раздражения чувствительных (болевых) окончаний кожных нервов. При отеке Квинке кожного зуда, как правило, не бывает, так как процесс локализуется в подкожном слое, не распространяясь на чувствительные окончания кожных нервов. Нередко отек Квинке и крапивница возникают от холода. Холод как аллерген имеет два пути действия:

) воздействие низких температур на кожу вызывает неспецифическое повреждение тучных клеток соединительной ткани и освобождение из них гистамина; 2) низкая температура воздуха способствует изменению антигенных свойств белков кожи и образованию аутоаллергенов. Против них в организме образуются специфические антитела. Реакция антитело - аутоаллерген в тканях кожи и вызывает отеки.

V. Общая характеристика замедленной аллергии

Аллергические реакции замедленного типа отличаются от немедленной аллергии следующими признаками:

Ответная реакция сенсибилизированного организма на действие разрешающей дозы аллергена возникает через 6-48 ч.

Пассивный перенос замедленной аллергии с помощью сыворотки сенсибилизированного животного не удается. Следовательно циркулирующие в крови антитела - иммуноглобулины - не имеют большого значения в патогенезе замедленной аллергии.

Пассивный перенос замедленной аллергии возможен взвесью лимфоцитов, взятых от сенсибилизированного организма. На поверхности этих лимфоцитов появляются химически активные детерминанты (рецепторы), с помощью которых лимфоцит соединяется со специфическим аллергеном, т. е. эти рецепторы функционируют подобно циркулирующим антителам при аллергических реакциях немедленного типа.

4. Возможность пассивной передачи замедленной аллергии у человека обусловлена наличием в сенсибилизированных лимфоцитах так называемого «фактора переноса», впервые выявленного Лоуренс (1955). Этим фактором является вещество пептидной природы, имеющее молекулярную массу 700-4000, устойчивое к действию трипсина, ДНК-азы, РНК-азы. Он не является ни антигеном (малая молекулярная масса), ни антителом, так как не нейтрализуется антигеном.

VI. Аутоаллергия

К аллергическим реакциям замедленного типа относится большая группа реакций и заболеваний, возникающих в результате повреждения клеток и тканей аутоаллергенами, т.е. аллергенами, возникшими в самом организме. Это состояние называется аутоаллергией и характеризует способность организма реагировать на свои собственные белки.

Обычно в организме имеется приспособление, с помощью которого иммунологические механизмы отличают собственные белки от чужеродных. В норме в организме к собственным белкам и компонентам тела имеется толерантность (устойчивость), т.е. против собственных белков не образуются антитела и сенсибилизированные лимфоциты, поэтому собственные ткани и не повреждаются. Предполагают, что торможение иммунного ответа на собственные аутоантигены реализуют Т-лимфоциты-супрессоры. Наследственный дефект в работе Т-супрессоров и приводит к тому, что сенсибилизированные лимфоциты повреждают ткани собственного хозяина, т. е. возникает аутоаллергическая реакция. Если эти процессы становятся достаточно выраженными, то аутоаллергическая реакция переходит в аутоаллергическую болезнь.

В связи с тем, что ткани повреждаются собственными иммунными механизмами, аутоаллергию еще называют аутоагрессией, а аутоаллергические болезни--аутоиммунными болезнями. Иногда и то и другое называют иммунопатологией. Однако последний термин неудачен и пользоваться им как синонимом аутоаллергии не следует, ибо иммунопатология- это очень широкое понятие и в него, кроме аутоаллергии, еще входят: а) иммунодефицитные болезни, т.е. заболевания, связанные или с выпадением способности образовывать какие-либо иммуноглобулины и связанные с этими иммуноглобулинами антитела, или с выпадением способности образовывать сенсибилизированные лимфоциты; б) иммуно-пролиферативные болезни, т.е. заболевания, связанны с избыточным образованием какого-либо класса иммуноглобулинов.

VII. Лекарственная аллергия

Исходя из современных представлений о механизмах побочных действий лекарств, они могут быть представлены следующей классификационной схемой.

I. Токсические реакции.

 Передозировка

 Токсические реакции от терапевтических доз, связанные с замедлением метаболизма лекарств.

 Токсические реакции в связи с функциональной недостаточностью печени и почек.

 Отдаленные токсические эффекты (тератогенность, канцерогенность).

II Суперинфекции и дисбактериозы.

III. Реакции, связанные с массивным бактериолизом под действием лекарства (реакция Яриша - Герсгеймера и др.).

IV. Реакции, обусловленные особой чувствительностью субпопуляции.

 Необычные реакции, отличные от фармакологических, обусловленные, вероятно, энзимопатиями, и псевдоаллергические реакции.

 Аллергические реакции.

V. Психогенные реакции.

Этиология и патогенез

К истинно аллергическим следует относить только те реакции на лекарства, которые обусловлены реакциями антиген - антитело или антиген сенсибилизированный лимфоцит.

Выраженными антигенными свойствами обладают чужеродные сыворотки, ферменты, гормоны, получаемые из органов животных (инсулин, кортикотропин, адиурекрин и др.).

Не исключается возможность аллергических реакций даже на белковые препараты из крови человека (гамма-глобулины, альбумин). Большинство лекарств являются простыми химическими веществами с молекулярным весом менее 1000 и сами по себе не являются антигенами. Для того чтобы приобрести способность вызывать иммунный ответ, они должны соединиться прочно ковалентно с тяжелыми молекулами-носителями, обычно с белками, особенно с белками воспалительных экссудатов. Как правило, с белками конъюгируют не сами лекарства, а их метаболиты, причем для большинства лекарств пока неизвестно, какие именно. Способность формировать конъюгаты широко варьирует, и чем она выше, тем больше аллергенная активность препарата. Установлено, что высокой способностью связываться с белками сыворотки крови и тканей обладают ангидриды кислот, реактивные ароматические соединения, изоцианаты, изотиоцианаты, меркаптаны, хиноны, оксазолоны. Сравнительно хорошо изучен метаболит-пенициллина - оксазолон пенициллои-новой кислоты, который, реагируя с е-аминогруппой аминокислоты лизина белка-носителя, образует стабильную связь и становится высокоантигенным. Эта реакция используется для приготовления препарата для кожного тестирования - пенициллоил-полилизина (соединение пенициллоиновой кислоты с синтетическим полипептидом - полилизином).

Предрасполагающие факторы. Известно, что пациенты с атопическими заболеваниями, в частности с бронхиальной астмой, более склонны к лекарственной аллергии, чем здоровые люди. Лекарственная аллергия у детей встречается реже, чем у взрослых. Аллергические поражения кожи чаще бывают у женщин, чем у мужчин. Предположительно считается, что дефицит Т-супрессоров увеличивает шансы развития IgE-зависимых реакций на лекарства. Замечено, что у больных мононуклеозом и лимфатическим лейкозом особенно часто возникают реакции в виде кожных высыпаний на ампициллин. Объяснения этого факта пока не существует.

В развитии аллергических реакций на лекарства могут участвовать все четыре типа иммунологических механизмов повреждения тканей.

VIII. Коллагеновые болезни

В настоящее время выделяют свыше ста ревматических болезней. Они характеризуются системным иммуновоспалительным поражением соединительной ткани. Во всем мире ревматические болезни являются одной из основных причин инвалидности, ведут к значительным социальным и экономическим потерям в любом обществе. В развитых странах ревматические болезни встречаются чаще, чем любые другие группы заболеваний. В настоящее время есть тенденция к увеличению числа людей, страдающих ревматическими болезнями.

Все ревматические болезни, несмотря на их различие, объединены общими признаками:

 имеет место системная дезорганизация соединительной ткани;

 повреждение сосудов микроциркуляторного русла вследствие реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов;

 нарушение иммунного гомеостаза, ведущее к выработке аутоантител, циркуляции иммунных комплексов и их депозиции в тканях;

 пpoгрессирующее течение с ремиссиями и обострениями;

 общность клинической картины с наличием болевого синдрома;

 генетическая предрасположенность;

 лечебный эффект кортикостероидов.

К группе ревматических болезней относят 4 так называемых «больших коллагеноза»: системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит и узелковый периартериит. В отношении ревматоидного артрита нет устоявшегося взгляда. Часть отечественных авторов полагает, что его не следует относить к коллагенозам, эксперты ВОЗ, напротив, включают его в группу ревматических болезней.

Системная красная волчанка - хронически прогрессирующая полисистемная болезнь, встречающаяся у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин. Начинается с подросткового возраста. Она регистрируется во всем мире, во всех климатических зонах, но не является широко распространенной болезнью. Довольно часто системная красная волчанка встречается среди негритянок, проживающих в Америке.

Системная склеродермия - заболевание соединительной ткани, поражающее чаще всего кожу, пищеварительный тракт, легкие, почки и сердечно-сосудистую систему. Болеют в основном люди среднего возраста. Женщины в три раза чаще мужчин.

Дерматомиозит - наиболее редкое из «больших коллагенозов» заболевание. Основное проявление - диффузное поражение скелетных мышц, приводящее к обездвиженности больного. Часто сочетается с поражением кожи.

Узелковый периартериит - системное сосудистое заболевание, при котором поражаются стенки средних и мелких артерий. Чаще встречается у мужчин, но возможно и у детей.

Ревматоидный артрит - хроническая системная болезнь, которая может варьировать от тяжелого деструктивного симметричного полиартрита с системными проявлениями типа васкулита до легкой формы полиартрита. В разных популяциях людей распространенность ревматоидного артрита - от 1 до 5 процентов. Он приводит к тяжелым костно-мышечным деформациям вследствие деструкции суставных тканей и разрушения костей. Результатом этого являются тяжелые повреждения суставов.

IX. Вывод

Обеспечение антигенной однородности и индивидуальности организма является главной задачей системы ИБН. При обнаружении носителя чужеродной антигенной информации (вируса, бактерии, паразита, опухолевой клетки, аномального белка и др.) иммунная система, как правило, обеспечивает его нейтрализацию, деструкцию и удаление из организма.

Иммунные реакции не всегда протекают по этой схеме. Нередко в ходе их реализации одновременно повреждаются и разрушаются собственные клетки и неклеточные структуры. Это сопровождается расстройством функций многих тканей, органов и их физиологических систем. Такой тип иммунных реакций получил название реакций изменённой, аномально повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Австрийский патолог фон Пирке в 1906 г. предложил для обозначения этих реакций термин «аллергия».

Аллергия - патологическая форма иммуногенной реактивности. Формируется, как правило, в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным Аг. Сопровождается изменением (обычно повышением) чувствительности к данному Аг. Характеризуется обнаружением и часто (но не всегда!) деструкцией и элиминацией чужеродного Аг, а также повреждением собственных структур организма, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности.

Список литературы

1. Патофизиология. Том I. П.Ф. Литвицкий. Москва, 2009.

. Общая аллергология А.Д. Адо. 1989.

. Аллергические заболевания. В.И. Пыцкий, Н.В. Андрианова, А.В. Артомасова. Москва, 2008.

. Патологическая физиология. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А.Владимирова. Москва, 2008.

. Аллергические заболевания. Т.С. Соколова, Н.И.Рошаль. 1989.

. Диагностические и лечебные аллергены. В.А.Фрадкин. Москва, 2010.

. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо, Л.И. Ишимовой. 1980.

. Внутренние болезни. Под ред.Елисеева Ю.Ю. 2007.