***Занятие 21***

**Иммунопатология. Иммунная недостаточность. Реакции гиперчувствительности, и их виды. Аутоиммунные заболевания. Кожно-аллергические реакции, их применение в микробиологической практике.**

**Иммунопатология**

* **Аутоиммунные заболевания**
* **Иммунодефициты**
* **Реакции гиперчувствительности**

**Аутоиммунные заболевания.**

* Иммунная система должна различать «свое» и «чужое», атаковать чужеродные антигены, не повреждая при этом собственные. Иммунный ответ против собственных тканей организма в нормальных условиях не развивается, т.е. *иммунная система толерантна к собственным антигенам и не толерантна к чужеродным.*
* При нарушении толерантности иммунная система начинает реагировать с собственными антигенами, в результате чего развиваются ***аутоиммунные заболевания.***
* При аутоиммунных заболеваниях аутоантитела и аутореактивные лимфоциты направлены против аутологичных антигенов одного органа или различных органов и тканей *(аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и пр.)*

В основе аутоиммунных болезней лежит нарушение механизмов, поддерживающих состояние аутотолерантности:

* генетическая предрасположенность (аутоиммунные болезни во многих случаях носят семейный характер);
* влияние половых гормонов (отмечена высокая частота аутоиммунных заболеваний у женщин);
* влияние факторов внешней среды: микробных (молекулярная мимикрия – антитела к антигенам микробов могут реагировать с собственными антигенами организма) и немикробных.
* аутоиммунные реакции с забарьерными перекрестно реагирующими антигенами;
* расстройства регуляции иммунной системы – дефицит или функциональная недостаточность супрессорных клеток, атипичная экспрессия молекул МСН II на клетках, не экспрессирующих эти антигены в нормальных условиях

**Иммунодефициты.** Различают *первичные* ( врожденные) и *вторичные (*приобретенные*)* иммунодефициты

* Иммунодефициты могут проявляться в виде:

1) недостаточности гуморального иммунитета

2) недостаточности клеточного иммунитета

3) недостаточности комплемента

4) недостаточности фагоцитоза

По клиническим симптомам они проявляются в виде оппортунистических инфекций, аллергий, опухолей, пороков развития и т.д.

* При недостаточности гуморального иммунитета в первую очередь нарушается антитоксический и антибактериальный иммунитет
* У лиц с Т-клеточным иммунодефицитом страдает противогрибковый, противовирусный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет

**Реакции гиперчувствительности.**

* В ряде случаев введение антигена в организм может индуцировать аномальную гиперергическую реакцию, которая носит черты патологического процесса и получила название аллергия (от греч. *alios* – иной и *ergon*– действие).
* На первичный контакт с антигеном организм отвечает образованием антител и лимфоцитов (***сенсибилизация***). При повторном контакте антиген вступает в реакцию с антителами и сенсибилизированными лимфоцитами. Эти реакции направлены на устранение антигена, но при определенных условиях могут привести к патологические последствиям.

Различают четыре основных типа аллергии:

* Первые три типа относятся к гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), четвертый – к гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ): ведущую роль в запуске ГНТ играют антитела (IgE, G и М), а ГЗТ – осуществляется при участии сенсибилизированных Т-лимфоцитов (лимфоидно-макрофагальная реакция)

**Классификация аллергических реакций (по Джеллу и Кумбсу)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тип реакции** | **Фактор патогенеза** | **Механизм**  **патогенеза** | **Клинический**  **пример** |
| **Анафилактический**  **(ГНТ)** | **IgE, IgG4** | Образование рецепторного комплекса тучных клеток и базофилов. Взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом. Активация тучных клеток и базофилов, высвобождение медиаторов и др. БАВ | Анафилаксия. Анафилактический шок, поллинозы, крапивница |
| **Цитотоксический**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Выработка цитотоксических антител, активация цитолиза | Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая болезнь, тромбоцитопения |
| **Иммунокомплексный**  **(ГНТ)** | **IgM, IgG** | Образование избытка иммунных комплексов. Отложение ИК на базальных мембранах, эндотелии и соединительнотканной строме. Активация АТКЦТ. Запуск иммунного воспаления. | Сывороточная болезнь. Системные заболевания соединительной ткани. Феномен Артюса, «легкое фермера» |
| **Клеточно-опосредованный (ГЗТ)** | **Т-лимфоциты** | Сенсибилизация Т-лимфоцитов. Активация макрофага. Запуск иммунного воспаления | Кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия |

**I тип реакций гиперчувствительности – анафилактический.**

* Сенсибилизация (сенсибилизирующая доза)– образование в организме специфического IgE (IgG4) на аллерген (иммунологическая стадия)
* Адсорбция IgE (IgG4) на поверхности тучных клеток и базофилов
* Повторное введение антигена (разрешающая доза) в организм и связывание его с Ig на поверхности клеток
* Дегрануляция базофилов и тучных клеток – залповый выброс биологически активных соединений (гистамин, гепарин и др.)

**Клинические проявления I типа гиперчувствительности.**

* К клиническим проявлениям ГНТ I типа относятся атопия, приступы бронхиальной астмы, сенная ли­хорадка, крапивница, реакции на укусы ос и пчел, аллергический ринит и конъюнктивит
* Самая тяжелая форма проявления ГНТ Ι – *анафилаксия,* может проявляться в виде мес­тной (на коже и слизистых) или системной (анафилактический шок) реакции.

**Десенсибилизация.** Установлено что введение низких доз аллергенов способно ослабить состояние гиперчувствительности, либо устранить ее. Это объясняется тем, что небольшое количество комплекса антиген –IgE не способно провоцировать выработку большого количества медиаторов, необходимых для развития аллергической реакции. Состояние противоположное сенсибилизации называется десенсибилизация. С ее помощью можно препятствовать развитию системной анафилаксии. Данный метод, предложенный Безредко, применяется для предотвращения развития аллергических реакций, которые могут развиться при введении некоторых лекарственных препаратов, в особенности иммунных сывороток.

**II тип реакций гиперчувствительности – цитотоксический.**

* Цитотоксические реакции опосредова­ны антителами к поверхностным антигенам клетки или к вторично связанным с кле­точной поверхностью антигенам. Решающую роль в этом случае играют цитотоксические антитела, способ­ные активировать комплемент IgG, IgM.
* Антитело (IgG) связывается с антигеном через Fab-фрагмент и через Fc-фрагмент с комплементом. Это приводит к образованию мембраноатакующего комплекса, повреждающего клеточную мембрану.
* При перели­вании несовместимой крови эти антитела (изогемагглютинины) вызывают цитотоксическую им­мунную реакцию, которая приводит к гемолитической анемии

**III тип реакций гиперчувствительности – иммунокомплексный.**

* Аллергические реакции III типа опосредо­ваны иммунными комплексами, которые откладываются в тканях вызывая воспалительные процессы
* Обычно иммунные комплексы выводятся из организма через ретикулоэндотелиальную систему, но иногда они остаются в организме и вызывают повреждения в тканях.
* При персистирующих бактериальных и вирусных инфекциях иммунные комплексы могут откладываться в почечных клубочках, вызывая повреждение почек (гломерулонефрит).
* При аутоиммунных заболеваниях «собственные» антигены (аутоантигены) могут индуцировать синтез аутоантител.
* В результате эти антитела связываются с соответствующими антигенами, или происходит отложение иммунных комплексов в органах, н-р, в суставах (артриты), почках (нефриты), эндотелии сосудов (васкулиты), приводящих к повреждениям
* Повреждения обусловлены тромбоцитами, нейтрофилами, комплементом. Привлекаются провоспалительные цитокины, включая ФНО и хемокины.
* Как особый случай васкули­та, обусловленного иммунными комплексами, можно рассматривать ***сывороточную болезнь,*** которая развивается через 8-10 дней после однократного введения чужеродной сыворотки и сопровождается повышением температуры, увеличением селезенки и лимфатических узлов, лейкоцитозом и снижением активности комплемента.

**IV тип - реакции гиперчувствительности замедленного типа.**

Гиперчувствительность замедленного типа обусловлена Т-хелперами (CD4) и цитотоксическими Т-лимфоцитами. ГЗТ представляет собой лимфоидно-макрофагальную реакцию, которая развивается в результате иммунной активации макрофагов под влиянием лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

* Сенсибилизация – стимуляция Т-лимфоцитов на аллерген;
* Распознавание аллергена сенсибилизированными Т-лимфоцитами при его повторном введении;
* Активация макрофагов лимфоцитами (выделение IL2 и др.).;
* Запуск иммунного воспаления, образование в месте введения аллергена инфильтрата или гранулемы, состоящей из лимфоцитов и макрофагов;
* Разрушение и элиминация антигена лимфоцитами и макрофагами.
* Клинический пример – кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия замедленного типа.

**Методы аллергодиагностики.** Активация клеточного звена иммунитета при некоторых инфекционных заболеваниях приводит к развитию реакций гиперчувствительности к возбудителям и их токсинам. На этом феномене основываются аллергические тесты, используемые при диагностике инфекционных заболеваний. Аллерготесты позволяют выявить повышенную чувствительность организма. С этой целью используются *аллергены*, которые получают из фильтрата очищенной бульонной культуры соответствующих микроорганизмов, а иногда из убитых микроорганизмов или их антигенов.

**Аллергические тесты.** Аллерготесты специфичны, но могут быть положительными и у людей, перенесших заболевание или у привитых. Аллерготесты, используемые при иммунодиагностике подразделяют на *in vivо* и *in vitrо* тесты. К *in vivо* тестам относятся кожные аллергические пробы. Их проводят на обследуемых пациентах для определения гиперчувствительности немедленного и замедленного типов

**Кожные аллергические тесты.** Аллергены обычно вводят внутрикожно или втиранием на поверхность скарифицированной кожи. *При внутрикожном введении* 0,1 мл аллергена вводят в кожу специальной иглой. В случае положительной реакции, через 24-48 часов в месте введения аллергена образуется папула (покраснение и припухлость) (ГЗТ). Диаметр папулы указывает на интенсивность реакции

* Скарификационный метод- на чистую кожу предплечья наносят капли аллергенов немикробного происхождения ( пыльца растений бытовая пыль и пр.), через них одноразовым скарификатором наносят царапины (размером 5 мм ). Прик- тест -на чистую кожу предплечья наносят капли аллергенов, через них одноразовыми иглами делают легкие уколы (глубиной 1 мм). Результат реакции оценивают через 20 минут (ГНТ) и через 24-48 часов (ГЗТ). Кожные аллергические тесты используется при диагностике туберкулеза (тест Манту), бруцеллеза (тест Бюрне), лепры (тест Мицуды), туляремии, актиномикоза и др.

**Аллергические тесты *in vitrо.***

* Тесты ***in vitro*** достаточно чувствительны, безопасны для пациентов и позволяют количественно оценить уровень аллергизации организма.
* В настоящее время существуют различные тесты для оценки сенсибилизации организма.
* Эти тесты основываются на реакциях с Т- и В-лимфоцитами, тканевыми базофилами, на обнаружении в сыворотке крови специфических IgЕ

**Определение IgЕ *in vitrо.***

* Определение специфического IgE в сыворотке крови используется при диагностике реакций гиперчувствительности немедленного типа.
* Определение IgE проводится с использованием меченых антител.
* При использовании радиоиммунологического метода реакция называется ***радиоаллергосорбентным тестом****(* ***(RАST*** *)*
* Но из за того что наиболее часто с этой целью используют ИФА и РИФ, тест получил название ***энзим-аллергосорбентный тест (ЕАST):*** проводятинкубирование сорбированного на твердом носителе антигена с сывороткой крови пациента, затем добавляют меченую ферментом сыворотку против IgЕ. Присутствующие в сыворотке крови больного специфические IgЕ, связанные с сорбированным аллергеном, также связываются с меченной антисывороткой. Оценка реакции проводится так же как и при иммуноферментном анализе