



St Petersburg
University
www.spbu.ru

Санкт-Петербургский государственный университет

Кафедра патологии

Л.П. Чурилов



Патофизиология аллергии:

Анафилактические реакции



АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЪЮНКТИВИТ

Донецк

23.06.2022

Поддержано грантом РФФ № 22-15-001136 договор от 13.05.2022



К. фон Пирке (1874–1929)

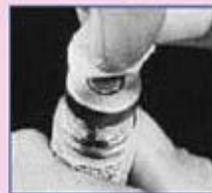


Аллергия (ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ)

- Группа типовых иммунопатологических реакций,
- развивающихся на фоне генетической предрасположенности,
- после сенсибилизации к аллергену,
- в ходе слишком сильного и плохо отрегулированного вторичного иммунного ответа,
- чаще всего проявляющихся в виде гиперергического иммунозависимого воспаления.

АЛЛЕРГИЯ — СОБИРАТЕЛЬНОЕ ПОНЯТИЕ.

- Термин предложен австрийским педиатром бароном Клеменсом фон Пирке в 1906 г. (буквально: иная реакция).
- В клинической медицине об аллергии говорят всякий раз, когда чрезмерно сильная или неверно нацеленная иммунная реакция имеет нежелательные для организма последствия.
- Лиц, генетически предрасположенных к аллергии, всегда было немало. Но лишь в XX веке клиническая аллергия стала частым явлением.
- Причины этого — тотальное выявление генетической предрасположенности в популяциях, подверженных сильной гаптенной и антигенной нагрузке, вследствие **загрязнения окружающей среды**, глобализации жизни и **массовой лечебно-профилактической иммунизации населения**.



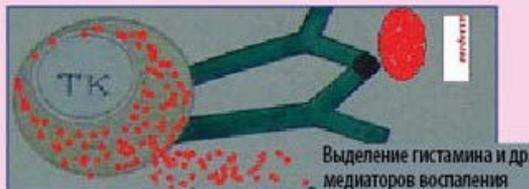
Применение вакцин, сывороток и любых парентерально вводимых антигенов должно осуществляться с соблюдением всех противопоказаний, строго по необходимости. Именно массовая иммунизация населения способствует выявлению аллергии





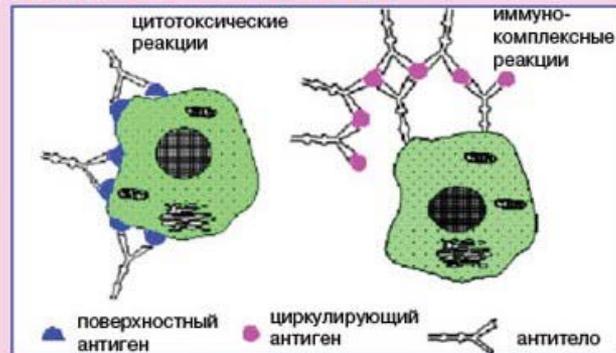
Классификации гиперчувствительности

Анафилактические реакции



Ройт и соавт. (1994)

- ♦ Антитело-опосредованные иммуноповреждения (АТОИП):
 1. Анафилактические
 2. Цитотоксические
 3. Иммунокомплексные



Папулезная реакция туберкулинового типа на мятный крем

- ♦ Клеточно-опосредованные иммуно-повреждения (КОИП)
 1. Контактный дерматит/стоматит
 2. Туберкулинового типа
 3. Системная гранулематозная



Контактный дерматит. Везикулы. Вызван мазью Вишневского



Профессиональный контактный дерматит на нафталяр



Системная гранулематозная реакция при вторичном сифилисе



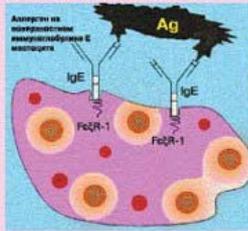
Пустулы, корки и язвочки над некротическими гранулемами кожи



СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИИ

1. Иммунологическая

(специфическая стадия, повторная встреча аллергена со специфическим иммуноглобулином (АТОИП) или с сенсibilизированным Т-лимфоцитом (КОИП)



2. Патохимическая

(освобождение, активация и синтез медиаторов аллергии. Далее к действию медиаторов аллергии (первичные медиаторы) присоединяются медиаторы воспаления (вторичные медиаторы)



Дегрануляция
мастоцита

3. Патофизиологическая

(результат действия медиаторов — иммунологическое повреждение → гиперергическое воспаление)



Пеницилиновый атопический
дерматит

АЛЛЕРГОИДНЫЕ (ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) РЕАКЦИИ

Иммунологическая стадия отсутствует. Нет сенсibilизации — то есть, накопления антител и клонально специфических лимфоцитов против провокатора реакции.

Сразу после контакта с провокатором имеет место имитация симптомов аллергии:

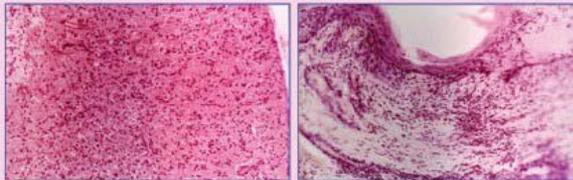
- **Неиммунологические триггеры** вызывают дегрануляцию мастоцитов и базофилов

(так, *изоцианаты* синтетических клеев и эмалей дегранулируют мастоциты через простагландиновый рецептор → аллергоидный астматический бронхит; *АКТГ, кодеин, морфин* способны активировать мастоциты).

- **Неиммунологические активаторы** сторожевой полисистемы белков плазмы (например, LPS) активируют комплемент, кинины, коагуляцию и фибринолиз альтернативным путем.

• Аллергоидные реакции распространены не менее аллергических.

• Сыпь при большинстве инфекций и крапивница в ответ на крапивный ожог, а также токсико-септические формы шока, значительная часть случаев бронхиальной астмы — имеют аллергоидный патогенез.

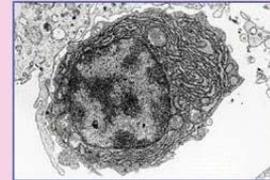


Адлоплексия надпочечников (слева) и некроз кожи в результате системной аллергоидной реакции типа феномена Санарелли-Шварцмана у больного менингококковым сепсисом

СВОЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (IgE и IgG)

Ig E

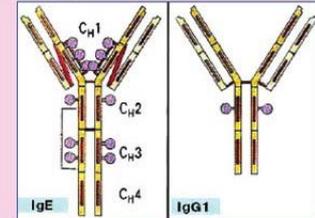
- ЦИТОФИЛЬНЫ
- НЕ СПОСОБНЫ АКТИВИРОВАТЬ СИСТЕМУ КОМПЛЕМЕНТА
- НЕ СПОСОБНЫ ПРОХОДИТЬ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ



Плазматическая клетка — источник иммуноглобулинов при АТОИП

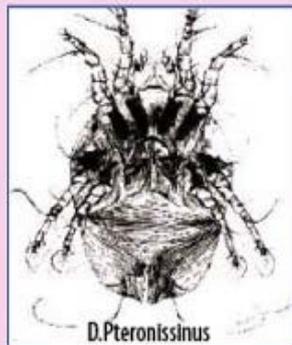
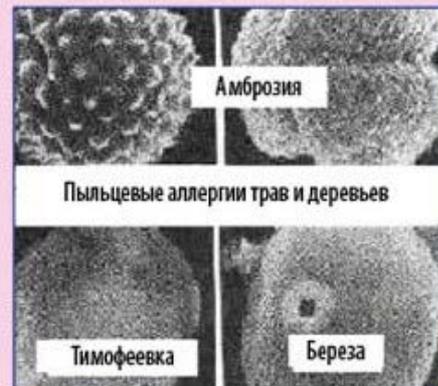
Ig G

- НЕ ЦИТОФИЛЬНЫ
- СПОСОБНЫ АКТИВИРОВАТЬ СИСТЕМУ КОМПЛЕМЕНТА
- СПОСОБНЫ ПРОХОДИТЬ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ



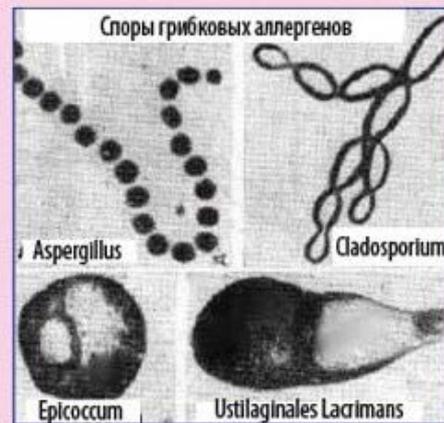


Экзогенные аллергены



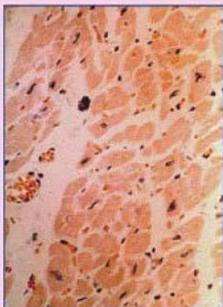
Важнейшие пыльцевые аллергены связаны с крестовником (амброзией), тимopheевкой и рядом деревьев. Распространена аллергия на плесени. Часто бывает аллергия на насекомых (тараканы, клещи).

Сапрофитный клещ — дерматофагоид и его фекалии (Р-антиген) — это важнейший аллерген домашней и книжной пыли. Распространен повсеместно, устойчив к инсектицидам. Жизнедеятельность тормозится холодом и гипертоническими растворами.





МЕДИАТОРЫ РАННЕЙ ФАЗЫ АНАФИЛАКСИИ

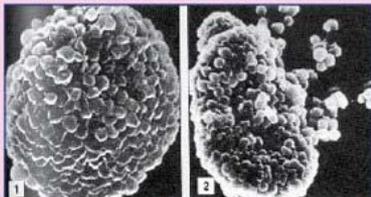


- ✓ простагландины D2, E2, F2 α , I2 (простаглицлин) и тромбосан A2
- ✓ Смесь лейкотриенов C4, E4, D4 (MPCA)
- ✓ Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)
- ✓ Триптаза
- ✓ Химаза
- ✓ Мастоцитарно-базофильная эстераза (ТАМЭ)
- ✓ Гепарин
- ✓ Гистамин
- ✓ Фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ)

Гистамин нарушает работу номотопного водителя ритма и приводит при системной анафилаксии к тяжелым, часто — смертельным аритмиям.

Дегрануляция тучных клеток в миокарде при анафилактическом шоке, по С.А. Повзуну

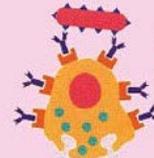
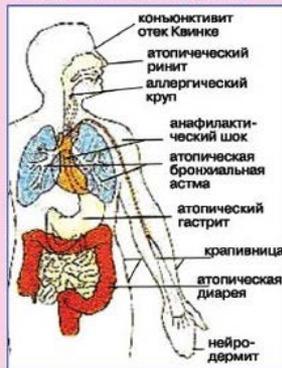
ДЕГРАНУЛЯЦИЯ МАСТОЦИТА



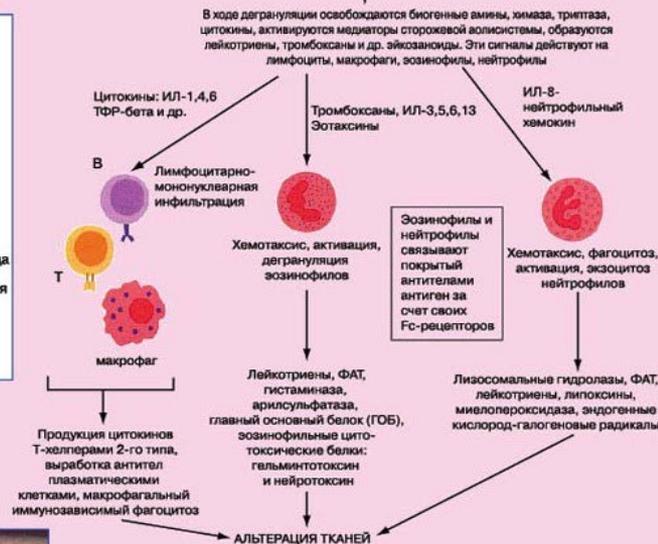
Нормальный МС (1) и Дегрануляция МС (2)

Патогенез анафилактических реакций, ранняя и поздняя фазы

Разнообразие анафилактических реакций



Мастоцит с аллергеном, перекрестно связанным с реактивами антителами на поверхности



© Л.П. Чурилов 2022 ©



Волдыри на коже при atopической крапивнице



Анафилаксия на пчелиный яд

АНАФИЛАКТИЧЕСКАЯ КРАПИВИЦА



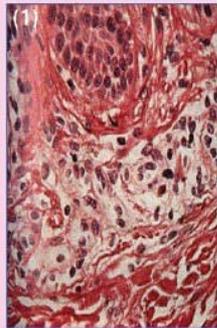
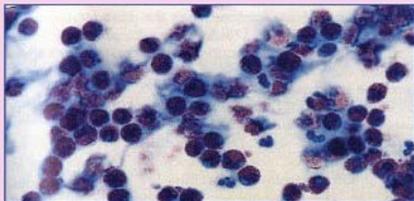
- Диффузные зудящие волдыри у больного с тяжелой хронической крапивницей.
- Повреждения почти всегда разрешаются в течение 12 часов, не оставляя следов на коже.



© Л.П.Чурилов 2022 ©

ЭОЗИНОФИЛЫ В МАЗКЕ ИЗ НОСА

Мазок из носа 8-летнего мальчика с острой бронхиальной астмой. Большинство клеток — эозинофилы. Был аллергичен к клещу пыли и недавно перенес риновирусную инфекцию, судя по ПЦР секрета носа. Окраска Н & Е.



КОЖА БОЛЬНОГО С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Биоптат кожи больного с тяжелым атопическим дерматитом. На срезе, окрашенном Н&Е (1) — воспалительный инфильтрат, но интактных эозинофилов мало. На этом же срезе при помощи антител в дерме выявляются большие количества депозитов ГОБ, что свидетельствует о дегрануляции эозинофилов в коже (2).

ПОЗДНЯЯ ФАЗА АНАФИЛАКСИИ (4–48 час после повторного контакта с аллергеном)

Определяется действием эозинофилов (Эоз), медиаторов второго порядка, противовоспалительных регуляторов.

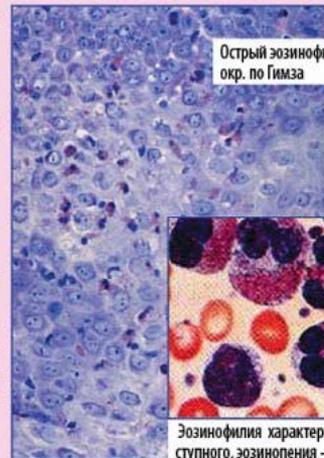
Эоз привлекаются эотаксинами в слизистые или кожу.

- ❖ тормозят дегрануляцию мастоцитов.
- ❖ фагоцитируют выделяемые мастоцитами секреторные гранулы.
- ❖ нейтрализуют гистамин (гистаминаза).
- ❖ Выделяют антипротеазы и липокортин.
- ❖ разрушают ФАТ (фосфолипазы В и D).
- ❖ инактивируют МРСА (арилсульфатаза, пероксидаза, перекись водорода).

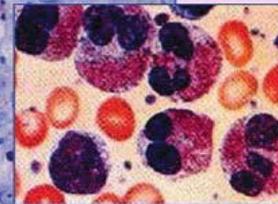
Секретируемые мастоцитами слизистой и базофилами гепарин и хондроитинсульфаты А, С, D, Е тормозят экссудацию и активность сторожевой полисистемы белков плазмы и связывают гистамин, что способствует быстрому затуханию экссудативного компонента и репарации.



Эозинофилы — главные клетки при поздней анафилаксии



Острый эозинофильный эзофагит, окр. по Гимза



Эозинофилия характерна для предприступного, эозинопении — для послеприступного периода при анафилактических реакциях

- ❖ пролонгированное течение; активированные (Ig E, IL3, IL5 и GM-CSF) Эоз «пониженной плотности» освобождают:

- (1) Главный основной белок (ГОБ) и катионный белок (КБ);
- (2) экспрессируют рецепторы для Ig E;
- (3) выделяют большое количество ФАТ;

- активация все клеток — участников воспаления;
- Продуктами разрушения Эоз служат кристаллы Шарко-Лейдена, содержащие их ферменты и типичные для мокроты при бронхиальной астме;
- гиперергическое воспаление.



Эозинофилы и кристаллы Шарко-Лейдена в мокроте при бронхиальной астме



© Л.П. Чурилов 2022 ©

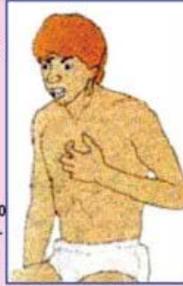
ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- Следует помнить, что наряду с atopической бронхиальной астмой, при которой имеется анафилаксия, часто встречаются смешанные инфекционно-аллергические формы, а также вообще не аллергические (аллергоидные) разновидности БА (салицилатная при синдроме

Вздутие грудной клетки, участие дополнительных дых. мышц

Симптомы экспираторной одышки, цианоз, тревога, положение ортопноэ

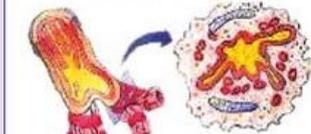
Свистящие сухие, нередко у детей — влажные хрипы. Симптомы приступа БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



Видала, изотиоцианатная — в профпатологии, связанная с избытком бронхоспастических и недостатком бронходилатирующих апудоцитарных пептидов — «астма, вызванная физическими усилиями»).

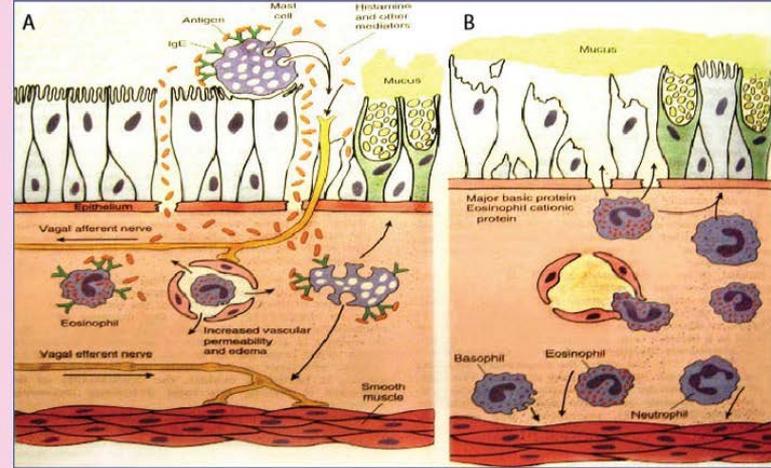
- Аллергическая астма может иметь неанафилактическую природу (быть по патогенезу цитотоксической — паторецепторная форма, либо иммунокомплексной (при аспергиллезе).
- Для всех форм БА характерны гиперреактивность бронхов, дистальный рецидивирующий эозинофильный бронхит и обструктивный синдром.

БА = дистальный эозинофильный бронхит гиперреактивных бронхов



Обструкция бронхов вызывается гиперсекрецией, отеком стенки, спазмом ГМК и десквамацией эпителия

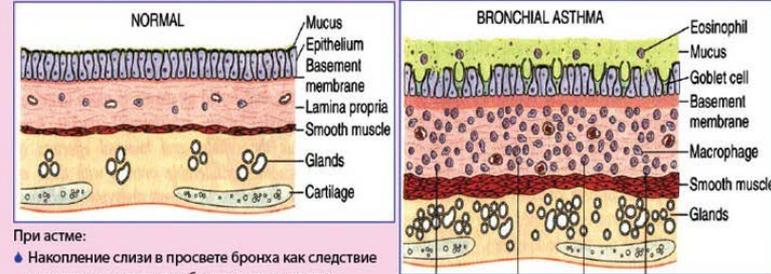
РАННЯЯ И ПОЗДНЯЯ СТАДИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЫ



A. События запускает контакт аллергена с IgE на мастоцитах слизистой (МС). Выделившиеся медиаторы разрушают межклеточные контакты, что позволяет антигену достичь IgE на МС рыхлой соединительной ткани. Выделившиеся из соединительнотканых МС медиаторы обуславливают развитие ранней фазы.

B. Поздняя стадия анафилаксии (после 4 час) в значительной степени обусловлена эффектами эозинофилов, пришедших из кровотока в результате влияния ФХЭ. Медиаторы эозинофилов могут оказывать как амелиоративные, так и альтеративные воздействия на окружающие бронх ткани (Kumar, Cotran & Robbins, 2004).

НОРМАЛЬНАЯ БРОНХИОЛА И БРОНХИОЛА ПРИ АСТМЕ



При астме:

- Накопление слизи в просвете бронха как следствие нарастания количества бокаловидных клеток;
- Гипертрофия субмукозальных слизистых желез;
- Интенсивное хроническое воспаление, вызываемое эозинофилами, макрофагами и другими клетками — участниками воспаления;
- Базальная мембрана мукозального эпителия утолщена;



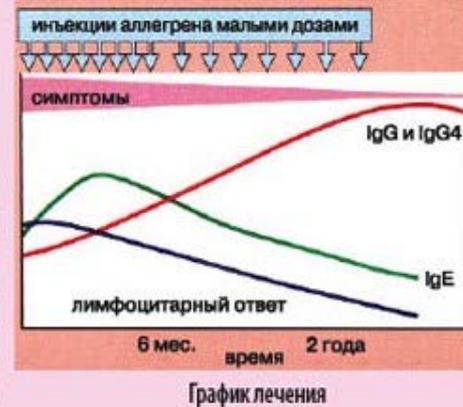
- Имеет место гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток (Kumar, Cotran & Robbins, 2004).

ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ и ИММУНОТЕРАПИЯ

- В ходе **специфической десенсибилизации** по методу, прототип которого впервые предложен учеником И.И. Мечникова **Александром Михайловичем Безредкой (1870–1940)**, аллергический больной регулярно получает внутривенно, затем подкожно инъекции малых дробных доз аллергена. Это способствует продукции Т-хелперов 1-го типа, супрессирующих анафилаксию своими цитокинами.



- Иммунологические изменения включают начальный подъем Ig E, а затем подъем в образовании IgG и падение уровней IgE.
- Специфическая десенсибилизация по Безредка эффективна только при ГНТ.
- Неспецифическая десенсибилизация — снижение аллергической готовности воздействием на патохимическую и патофизиологическую стадию аллергии, либо иммуносупрессорами, воздействующими на лимфоциты клонально неизбирательно (например, глюкокортикоидами).



Слизистая гайморовой пазухи при атопическом риносинусите

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Пишите:

elrach@mail.ru

