

Mediatorii inflamației provoacă leucocitoza (sau leucopenia), modificări ale spectrului proteic plasmatic (cu predominarea fracțiilor globulinice, în special a fracției de gama-globuline), diseminarea microorganismelor cu septicemie, focare inflamatoare secundare metastatice în organele distanțate de focarul primar, dereglări ale coagulabilității sângelui (coagularea intravasculară diseminată), șoc endotoxinic etc.

Dereglarea funcțiilor organului inflammat (*functio laesa*) antrenează dereglări homeostatice, care declanșează diferite reacții compensatorii din partea altor organe și sisteme neafectate.

Deși reacțiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local și destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei, uneori acestea au și consecințe patologice (reacții alergice și autoimune, socul endotoxinic, coagularea intravasculară diseminată).

16. Procese patologice alergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

16.3. Patogenia reacțiilor alergice

16.3.1. Reacții alergice tip I

16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

16.3.3. Reacții alergice tip III

16.3.4. Reacții alergice tip V

16.3.5. Reacții alergice tip IV

16.4. Hipersensibilitate nespecifică

16.5. Reacții autoalergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este sensibilitatea și reactivitatea exagerată și calitativ modificată a organismului la substanțe-

le de natură antigenică și haptenică, care au la bază reacții imunologice asociate de leziuni celulare, inflamație, necroză. Astfel, reacțiile alergice, deși au la bază mecanisme imunologice fiziologice, reprezintă procese patologice cu manifestări și consecințe nefaste pentru organism.

Reacțiile alergice conțin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale și celulare. Reacțiile alergice, care au la bază reacții imune umorale fac parte din *hipersensibilitatea de tip imediat*; reacțiile alergice, care au la bază reacții imune celulare, fac parte din *hipersensibilitatea de tip întârziat*. Deoarece atât reacțiile imune, cât și cele alergice au un substrat patogenetic comun, în aprecierea esenței biologice a reacțiilor alergice apar anumite dificultăți. În planul diferențierii reacțiilor imunologice și celor alergice este adoptată următoarea poziție: reacțiile organismului declanșate de antigenul heterogen, care vizează restabilirea homeostaziei antigenice, adecvate calității și cantității antigenului și cu caracter protectiv, se numesc *reacții imune*; reacțiile similare cu cele imune, însă neadecvate cantitativ antigenului (hiperergie), care depășesc măsura rezonabilă a protecției organismului și conduc la leziuni celulare, se numesc *reacții alergice*. În formă laconică se poate stipula că reacțiile alergice sunt reacții imune, care provoacă leziunile celulare, inflamația, necroza.

16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

Substanțele de natură antigenică și haptenică, care declanșează reacții alergice, se numesc alergene. Alergenele prezintă aceleași antigene, care, însă, provoacă nu reacții fiziologice imune, ci reacții patologice alergice. În acest context toate caracteristicile antigenelor se referă în mare măsură și la alergene.

Clasificarea alergenelor

În funcție de origine: a) alergene exogene – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism; b) alergene endogene – substanțe din compoziția organismului; alergenele endogene se mai numesc autoalergene.

Alergenele exogene se divizează în:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1) alergene de menaj; | 2) alergene industriale; |
| 3) alergene medicamentoase; | 4) alergene vegetale; |
| 5) alergene infecțioase; | 6) alergene parazitare. |

Alergenele endogene se divid în:

1) alergene naturale native – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;

2) alergene achiziționate – neinfecțioase (antigene naturale, componenții organismului denaturați sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);

3) alergene infecțioase – antigenele naturale proprii organismului în asociație cu microorganisme, toxine microbiene ș.a.

În funcție de compoziția chimică alergenele pot fi: a) proteine simple; b) nucleoproteide; c) polizaharide; d) lipopolizaharide; f) substanțe organice simple; g) substanțe anorganice; h) elemente chimice.

Din alergenele enumerate unele sunt complete, care pot provoca reacții alergice de sine stătător, în timp ce altele sunt incomplete (haptene), care provoacă reacții alergice doar fiind asociate cu proteinele organismului, formând antigene conjugate, complexe.

În funcție de porțile de intrare în organism:

a) alergene inhalate, respiratorii (aerosoluri solide, prafuri ș.a.) – pătrund pe cale aerogenă și provoacă, în special, boli alergice ale aparatului respirator (rinita, astmul bronșic ș.a.);

b) alergene alimentare – componenți ai alimentelor, pătrund pe cale perorală (enterală), provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierile naturale, pătrund în mediul intern și pot afecta și alte organe;

c) alergene de contact – pătrund în tegumente – piele și mucoase, unde provoacă reacții alergice locale;

d) alergene injectate, parenterale, iatrogene – substanțele administrate direct în mediul intern pe cale subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic.

16.3. Patogenia reacțiilor alergice

Pornind de la similaritatea mecanismelor imunității și alergiei, ambele categorii de fenomene au multe puncte principiale comune. Diferența principală constă în faptul că reacțiile alergice de tip imediat au la bază reactivitatea imunologică umorală, iar reacțiile alergice de tip întârziat au la bază reactivitatea imunologică de tip celular (De menționat că divizarea reacțiilor alergice în imediate și întârziate poartă un caracter formal, fenomenologic și nu reflectă esența acestora. Mai mult, chiar și reacțiile alergice de tip imediat pot fi timpurii (perioada de latență egală cu câteva minute) și târzii (amânate), care se manifestă peste câteva ore după acțiunea repetată a alergenului.).

Coomb's și Gell au clasificat reacțiile alergice în câteva tipuri:

tipul I – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofililor și mastocitelor interacționează cu antigenul în liberă circulație în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial); interacțiunea are loc pe membrana mastocitului cu degranularea acestuia, iar fenomenele patologice sunt condiționate de substanțele biologice active eliberate de mastocite;

tipul II – *reacții citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanțe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacțiunea are loc pe suprafața membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucția celulelor proprii;

tipul III – *reacții de tipul Arthus (imunocomplecși circulanți)* – (schema: alergen liber + anticorpi liberi) – atât antigenul, cât și anticorpii (IgG și IgM) se află suspendați în umorile organismului; interacțiunea are loc în umori cu formarea de complexe imune, care de asemenea circulă liber, îmbibând și alterând endoteliul și membrana bazală a microvaselor din diferite organe;

tipul IV – *reacții alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacției tuberculinice, rejetului transplantului de organ; la baza patogeniei stă reacția imunologică de tip celular – interacțiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componența micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare.

La cele patru tipuri de reacții alergice s-a mai adăugat al cincilea – tipul V – *reacție de tip stimulator* – (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiționată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor), iar anticorpii față de acești receptori circulă liber în lichidele organismului; interacțiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activarea receptorilor și, ulterior, prin sistemul de mesageri secunzi

intracelulari, în activarea funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).

În evoluția tuturor reacțiilor alergice se evidențiază câteva procese esențiale: sensibilizarea, formarea mediatorilor alergiei, manifestarea reacțiilor alergice și hiposensibilizarea.

Sensibilizarea reprezintă mărirea sensibilității organismului față de alergen de la normal la hipersensibilitate.

Formarea mediatorilor alergiei include eliberarea din celule, activarea sau neformarea de substanțe biologice active cu importanță patogenetică în alergie.

Manifestarea reacțiilor este determinată de acțiunea mediatorilor alergiei asupra receptorilor specifice cu efectele respective.

Hiposensibilizarea (termenul mai vechi desensibilizarea este incorect și clinic irealizabil) reprezintă micșorarea sensibilității organismului față de alergen. Hiposensibilizarea poate fi spontană (de exemplu, cu timpul în lipsa acțiunii alergenului sensibilizant intensitatea reacțiilor alergice poate să slăbească) sau indusă prin acțiunea repetată a alergenului specific în doze exagerate. În unele reacții alergice, de exemplu, în reacțiile anafilactice, după manifestarea clinică poate urma micșorarea temporară a hipersensibilității după care revine hipersensibilizarea.

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip imediat.

În conformitate cu mecanismele patogenetice principale reacțiile alergice parcurg în evoluția lor câteva stadii (A.Д. Адо, 1970): stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) și stadiul fiziopatologic (manifestările clinice). În unele reacții alergice (de ex., anafilactice este posibilă desensibilizarea (hiposensibilizarea) de scurtă durată, după care urmează reinstalarea hipersensibilității.

1. *Stadiul imunologic (sensibilizarea)* include următoarea succesiune de procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigenprezentatoare, procesingul alergenului și prezentarea acestuia limfocitelor B;

3) activarea limfocitelor B de către alergen cu blasttransformarea, proliferarea și formarea clonului imunologic de limfocite B stimulate de antigen;

4) diferențierea limfocitelor B în celule plasmocitare, care sintetizează IgE și IgG4 în reacțiile de tip I sau IgM și IgG în reacțiile de tip II, III și V;

5) alipirea imunoglobulinelor sintetizate la Fc-receptorii bazofilelor și mastocitelor în reacțiile alergice tip I sau circulația liberă în mediul intern al organismului (sânge, limfă, lichid cefalorahidian) în reacțiile alergice de tipurile II, III și V (În reacțiile alergice tip II substratul sensibilizării sunt anticorprii naturali – de exemplu izohemaglutininele alfa și beta, anticorprii sintetizați față de izoantigenele eritrocitare D la transfuzia eritrocitelor incompatibile după factorul Rhesus sau anticorprii elaborați față de complexul antigenelor leucocitare în asociație cu haptene – de ex., cu antibiotice.).

În urma acestor procese are loc sensibilizarea organismului față de alergenul respectiv, ceea ce va determina o reacție mai pronunțată la contactul repetat cu același antigen. Or, sensibilizarea constă în intensificarea reacției la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). În acest context în reacțiile alergice de tip imediat organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența imunoglobulinelor specifice alergenului fixate pe mastocite și

bazofile sau în liberă circulație. După cum se vede procesul de sensibilizare este analogic cu răspunsul imun primar.

Sensibilizarea reprezintă perioada de latență a alergiei, deoarece, până la contactul repetat cu același alergen, nu se manifestă clinic. Doar prin reacții serologice pot fi depistați anticorpii specifici în liberă circulație sau cei fixați pe bazofile și mastocite. Această perioadă de latență va dura până la contactul repetat al organismului cu același alergen, care a provocat sensibilizarea.

Sensibilizarea se supune aceluiași legi ca și imunizarea primară: apare la administrarea dozelor mici de antigen; depinde de imunogenitatea (alergogenitatea) alergenului; primele semne ale sensibilizării (anticorpi specifici) apar peste 4–5 zile după administrarea dozei sensibilizante, iar maximumul sensibilizării – la a 12-a – a 14-a zi cu atenuarea ulterioară a intensității sensibilității; durata maximă de persistență a stării de sensibilizare, grație memoriei imunologice, poate fi pe viață. La fel ca și la imunizare, intensitatea sensibilizării poate fi mărită prin administrarea repetată a alergenului, însă prin diferite procedee poate fi și micșorată (hiposensibilizarea). De menționat că toate procedeele, care atenuază imunitatea concomitent micșorează și sensibilizarea: imunosupresia la toate nivelurile sistemului imun (celulestem, B- și T- limfocite, plasmocite, epuizarea anticorpilor, extragerea din sânge a limfocitelor ș.a.).

Sensibilizarea survenită la administrarea alergenului se numește *sensibilizare activă*. Sensibilizarea obținută prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză) se numește *sensibilizare pasivă*. Sensibilizarea pasivă diferă de cea activă: survine deja peste 2–4 ore după transferul Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite), se menține maxim

2–4 luni (timpul catabolizării IgE transferate), nu reapare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

Or, după instalarea stării de hipersensibilizare (sinteza de imunoglobuline) stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității imediate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași antigen; până atunci va dura starea de latență. De menționat că dacă în decursul vieții contactul repetat al organismului cu antigenul specific nu va avea loc, nici reacțiile alergice nu se vor manifesta clinic.

La această etapă se încheie stadiul imunologic al reacțiilor alergice imediate.

II. *Stadiul patochimic* – eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din celulele alterate sau excitate în urma interacțiunii antigen + anticorp.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice – efecte fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor formați în stadiul patochimic asupra structurilor specifice reactive.

Patogenia generală a reacțiilor alergice tip IV (întârziat) include momente comune pentru toate reacțiile de acest tip.

În evoluția tuturor reacțiilor alergice de tip întârziat, la fel ca și în cele de tip imediat, pot fi evidențiate trei stadii: imunologic, patochimic și fiziopatologic.

I. *Stadiul imunologic* al reacțiilor alergice de tip întârziat include următoarele procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigen prezentatoare, procesingul alergenului și prezentarea acestuia limfocitelor T;

3) activizarea limfocitelor T de către alergen – blasttransformarea, proliferarea și formarea clonului imunologic de limfo-

cite T activate de antigen și marcate cu receptori specifici pentru acesta;

4) sinteza de receptori specifici alergenului sensibilizant, care se fixează pe suprafața exterioară a membranei citoplasmice; limfocitele purtătoare de receptori specifici se numesc limfocite sensibilizate și constituie substratul celular al reacțiilor alergice de tip întârziat.

Sucesiunea de procese enumerate aici constituie fenomenul de *sensibilizare* al organismului față de alergenul în cauză și constă în intensificarea reacției la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). Astfel, organismul sensibilizat se deosebește de cel nesensibilizat doar prin prezența limfocitelor T sensibilizate, pe a căror suprafață exterioară sunt fixați receptori specifici pentru alergen. Astfel, procesul de alergizare este similar cu imunogeneza.

După instalarea stării de hipersensibilizare stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității întârziate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiași alergen; până atunci va dura starea de latență.

II. *Stadiul patochimic* este declanșat la contactul repetat al organismului sensibilizat cu alergenul sensibilizant și constă în eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din limfocitele sensibilizate.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice constă din efectele fiziopatologice declanșate de acțiunea mediatorilor stadiului patochimic.

16.3.1. Reacții alergice tip I

Reacțiile alergice tip I (anafilactice, tip reaginic, atopice, reacții mediate de IgE) reprezintă hipersensibilitatea organismului de tip imediat, care are la bază elaborarea de anticorpi IgE (parțial și IgG) la administrarea parenterală repetată a prote-

inelor heterogene și la pătrunderea în organism a alergenelor de altă natură.

Prototipul fiziologic al reacțiilor alergice de tip I este imunitatea antiparazitara umorală (contra trichinelor, șistosomei, fasciolei). În invaziile parazitare imunitatea se traduce prin sinteza de IgE antiparazitare, care se fixează prin fragmentul variabil Fab de antigenele specifice de pe corpul parazitului, iar prin fragmentul constant Fc – de receptorii specifici de pe eozinofile. În urma acestei interacțiuni eozinofilele elimină mediatorii săi specifici, care alterează corpul parazitului, activează mastocitele, dilată și măresc permeabilitatea vaselor sanguine și astfel contribuie la ieșirea din patul vascular a imunoglobulinelor și complementului. Macrofagii activați de IgE secretă mediatorii săi – enzime, prostaglandine, leucotriene, factorul trombocitactivant. Toți factorii enumerați mai sus alterează și contribuie la eliminarea parazitului din organism.

De rând cu efectul benefic antiparazitator mediatorii exercită și acțiune adversă nocivă asupra vaselor sanguine, musculaturii netede, parenchimului organelor, țesutului conjunctiv. În funcție de raportul cantitativ al efectelor benefice și adverse (imune și alterative) reacția va rămâne fiziologică (imunologică) sau va deveni patologică (alergică). Aceasta depinde de antigen, starea funcțională a barierelor, de nivelul constituțional al producției de IgE, de stabilitatea mastocitelor la degranulare sub acțiunea stimulenților degranulatori, de enzimele homeostatice, care degradează substanțele biologice active (fosfolopaza D degradează factorul activant al trombocitelor, arilsulfataza B degradează leucotrienele, histaminaza degradează histamina, monoaminoxidaza degradează serotonina), de echilibrul vegetativ (de ex., vagotonia amplifică anafilaxia, în timp ce simpaticotonia – o atenuează), de sensibilitatea musculaturii netede și a microvaselor față de substanțele biologice active etc.

La depășirea limitei răspunsului adecvat și manifestarea exagerată a reacției inflamatorii survine distrucția structurilor organismului, iar reacția imună devine reacție alergică tip I. Aceasta se desfășoară, în linii generale, după scenariul tuturor reacțiilor alergice imediate cu anumite particularități.

1. *Stadiul imunologic (sensibilizarea)* în reacțiile tip I este demarat prin administrarea parenterală a proteinelor heterogene (anafilaxia experimentală), iar în patologia clinică – prin administrarea vaccinurilor, serurilor hiperimune, la inhalarea antigenelor vegetale sau animale, la ingerarea alergenelor alimentare sau la contactul direct al alergenului cu tegumentele. Sensibilizarea include procesele imunologice, care se finalizează cu sinteza de imunoglobuline IgE (parțial IgG4). Producători de IgE sunt plasmocitele derivate de la limfocitele B activate de alergen; ele sunt situate în țesutul limfoid al mucoasei organelor-poartă și în ganglionii limfatici regionali, care drenează aceste mucoase. Deoarece celulele efectoare sunt concentrate maxim în regiunea porților de pătrundere a alergenului și tot aici se creează concentrația maximă a anticorpilor, anume aceste organe sunt supuse în primul rând și cu o intensitate maximă distrucțiilor (aparatură respirator, tractul digestiv, organele urogenitale, conjunctiva ochiului, pielea).

Imunoglobulinele E participante la reacțiile alergice imediate prin fragmentul său constant Fc se fixează de bazofile și mastocite, iar la fragmentele sale variabile Fab pot asocia două molecule de antigen. De menționat că în reacțiile alergice de tipul I de rând cu IgE antigen specifice se sintetizează de asemenea și anticorpi nespecifici, măbind considerabil concentrația totală a anticorpilor circulanți. (Nivelul de secreție al IgE este determinat în mod genetic: se presupune că predispoziția unor persoane la reacțiile de tip anafilactic ar fi determinată genetic de nivelul mai înalt de secreție al IgE). În afară de IgE în reacții-

ile anafilactice se mai secretă și o anumită cantitate de IgG4, care de asemenea se fixează pe mastocite, jucând rolul de reagine.

Fiecare mastocit (bazofil) fixează 30–400 mii de molecule de IgE specifice și nespecifice; acest mecanism de sensibilizare condiționează reacțiile anafilactice clasice, care se manifestă în primele 30 minute după contactul repetat cu antigenul specific. De rând cu acesta mai există un mecanism de sensibilizare prin asocierea IgE cu receptorii Fc ale monocitelor, eozinofilelor și trombocitelor, care se manifestă prin reacții imediate «amânate» – peste 4–8 ore după contactul repetat cu antigenul specific.

Manifestarea reacțiilor alergice de tip I este demarată la pătrunderea repetată a antigenului specific în organismul sensibilizat prin procese imunologice, patochimice și fiziopatologice.

Pătrunderea repetată a alergenului specific în organismul sensibilizat declanșează următoarele procese:

a) interacțiunea alergenului cu mastocitele purtătoare de anticorpi specifice din organe – poartă de intrare (pielea, conjunctiva ochiului, mucoasa organelor digestive, respiratorii, urogenitale) provocând reacții anafilactice imediate locale;

b) interacțiunea alergenului pătruns în mediul intern al organismului cu IgE circulante în sânge cu formarea de complexe imune, care se depun în articulații, piele, plămâni, provocând în aceste organe reacții distanțate de poarta de intrare;

c) interacțiunea alergenului pătruns din sânge în țesuturi cu mastocitele rezidente;

d) interacțiunea alergenului cu IgE fixate pe macrofagi, eozinofile și trombocite cu inițierea de reacții specifice – eliberarea sau sinteza *de novo* a mediatorilor, agregarea trombocitelor și alte fenomene.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenului cu IgE specifice (și nespecifice) fixate pe bazofile, mastocite,

trombocite, neutrofile, monocite cu secreția din aceste celule a substanțelor biologice active depozitate aici și sinteza *de novo* a altor substanțe biologice active (numite toate *mediatori ai anafilaxiei*). Secreția substanțelor biologice active din mastocitele activate se efectuează prin exocitoza granulelor depozitate cu eliminarea acestora în spațiul interstițial și degranularea consecutivă a celulelor. (Degranularea mastocitelor sensibilizate la acțiunea alergenului specific este utilizată în diagnosticul *in vitro* a bolilor alergice).

În mastocite se conțin următoarele substanțe biologice active – mediatori ai anafilaxiei: histamina, serotonina, heparina, factorul chimiotactic al neutrofilelor, factorul chimiotactic al eozinofilelor, factorul activant al trombocitelor ș.a. Acești mediatori eliberați de mastocite se numesc primari.

Histamina acționează asupra celulelor, care au pe membrană receptori specifici pentru această amină – H_1 - și H_2 -receptori. Receptorii H_1 se conțin pe miocitele și endoteliocitele microvasculare, iar activarea acestora provoacă contracția miocitelor cu spasmul postcapilarelor și contracția (sferizarea) endoteliocitelor cu lărgirea spațiilor interendoteliale și mărirea permeabilității peretelui vascular. Receptorii H_2 sunt prezenți pe aceleași celule, însă efectul este contrar celui declanșat de receptorii H_1 și anume relaxarea miocitelor și endoteliocitelor microvasculare, inhibiția eliberării histaminei din mastocite, inhibiția formării de către T-limfocite a factorului inhibitor al migrației macrofagilor ș.a. Din alte efecte ale histaminei face parte spasmul musculaturii netede al bronhiilor, intestinelor, uterului.

Inactivarea histaminei libere se efectuează prin dezaminarea oxidativă de către enzima diaminoxidaza (histaminaza), prin metilare, prin fixarea de proteinele plasmatică (histaminopexia). Serotonina exercită unele fenomene vasculare și miogene similare cu cele ale histaminei.

Heparina este un proteoglican acid cu acțiune anticoagulantă, antitrombinică și anticomplementară.

Factorul chimiotactic al neutrofilelor suscită emigrarea neutrofilelor din patul vascular și acumularea lor în interstițiu, iar factorul chimiotactic al eozinofilelor provoacă emigrarea eozinofilelor din sânge și acumularea acestora în țesutul, unde a avut loc interacțiunea dintre alergen și IgE.

Factorul activant al trombocitelor provoacă agregarea trombocitelor și eliberarea din acestea a serotoninei cu efectele ulterioare, spasmul musculaturii netede, mărirea permeabilității vaselor sanguine etc.

În contrast cu mediatorii primari eliberați nemijlocit de mastocite, din celulele atrase de factorii chimiotactici ai mastocitelor (eozinofile, neutrofile) se elimină de asemenea mediatori preformați numiți *mediatori secundari*.

Dintre acestea fac parte:

- arilsulfataza A și B din eozinofile, care hidrolizează esterii sulfurici și inactivează leucotrienele;
- fosfolipaza eozinofilelor, care inactivează factorul activant al trombocitelor;
- histaminaza eozinofilelor, care scindează histamina;
- proteinele cationice ale eozinofilelor – proteina bazică principală, peroxidaza, proteina cationică a eozinofilelor, care mediază reacțiile imunității normale antiparazitare, omoară larvele paraziților, iar în astmul bronșic participă în faza tardivă prin activizarea complementului și alterația mucoasei bronșiilor.

În sfârșit, a treia grupă de mediatori constituie substanțele biologice active sintetizate *de novo* în momentul interacțiunii alergenului cu anticorpii fixați pe celule.

În rezultatul activizării fosfolipazei A₂ în mastocite are loc clivarea fosfolipidelor cu eliberarea acidului arahidonic, care ulterior poate fi metabolizat pe două căi.

1. Calea ciclooxygenazică – sub acțiunea ciclooxygenazei din acidul arahidonic se formează endoperoxizi, din care, la rândul lor, se formează prostaglandine (PG), tromboxani și prostaciline. PGF provoacă contractia musculaturii netede asemenea cu acetilcolina (în intestine, bronhii), în timp ce PGE relaxează musculatura netedă asemenea catecolaminelor. Calea ciclooxygenazică este inhibată de substanțele antiinflamatoare nesteroidice (aspirina și salicilații, indometacina ș.a.).

2. Calea lipooxygenazică rezultă sinteza leucotrienelor (LT), care provoacă spasmul musculaturii netede, intensifică secreția lacrimală, are acțiune chimiotactică asupra eozinofilelor.

Reacția alergenilor cu leucocitele neutrofile, monocitele, eozinofilele și trombocitele eliberează din aceste celule mediatori specifici – leucotriene, factorul activator al trombocitelor, forme active de oxigen, proteine cationice, peroxidaza, factorul activant al trombocitelor, serotonina.

Sub acțiunea sumară a tuturor mediatorilor eliberați sau formați în procesul reacției anafilactice apare inflamația și alterația țesuturilor rezidente de mastocite cu IgE specifice fixate, din care cauză alergica se și califică ca «reacție imunologică plus inflamație» sau «reacție imunologică plus leziune».

III. Stadiul fiziopatologic al reacțiilor alergice tip I (anafilaxia) include totalitatea de efecte suscitade de substanțele biologice active. Denumirea «fiziopatologică» nu corespunde întocmai esenței acestui stadiu, deoarece toate reacțiile alergice au la bază reacții imunologice fiziologice, iar fiecare reacție alergică în parte are în calitate de prototip o reacție imună fiziologică și doar numai în cazul, când reacția imună depășește diapazonul fiziologic ea devine neadecvată, alergică cu consecințe nocive.

Stadiul fiziopatologic (manifest, clinic) al anafilaxiei include fenomene localizate și generale. În zona desfășurării reacției alergice (locul de interacțiune a alergenului cu mastocitele sensi-

bilizate) au loc următoarele procese locale: dilatarea capilarelor și mărirea permeabilității peretelui vascular, transvazarea lichidului în interstițiu, edem, hipersecreția glandelor muco-nazale, inflamație (conjunctivită, rinită, bronhiolită, dermatită, urticarie ș.a.), spasmul musculaturii netede a bronhiilor, tractului gastro-intestinal, emigrația în interstițiu a eozinofilelor. Din efectele generalizate în prim-plan evoluează insuficiența respiratorie de tip obstructiv, emfizemul pulmonar acut, hipertensiunea în circulația mică, insuficiența circulatorie de tip vascular (colaps).

Faza târzie a anafilaxiei survine după faza rapidă și se caracterizează printr-un edem și mai pronunțat (progresarea edemului), infiltrație neutrofilă a țesuturilor, care durează până la 24 de ore.

După stadiul fiziopatologic survine perioada de hiposensibilizare (termenul vechi "desensibilizarea" este mai puțin corect, deoarece abolirea completă a sensibilizării în reacțiile alergice nu este posibilă, de unde reiese și caracterul incurabil al bolilor alergice). Esența acestei perioade constă în epuizarea substratelor imunologice și biochimice ale alergiei (celulele care au fixat imunoglobuline, devastarea mastocitelor de substanțe biologice active, degradarea și eliminarea din organism a substanțelor biologice active). Din această cauză administrarea repetată ulterioară a aceluiași alergen imediat după stadiul fiziopatologic nu suscită un nou puseu de reacție alergică. Starea de areactivitate alergică va dura doar o perioadă relativ scurtă de timp (câteva zile), până când se va restabili iarăși substratul alergiei – sinteza de anticorpi de către celulele memoriei imunologice, sinteza de mediatori chimici din celulele reactive. Din acest moment organismul devine iarăși reactiv și apt de a răspunde la atacul alergen.

În baza patogeniei reacțiilor anafilactice se efectuează și terapia patogenetică a acestora, care include:

1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;

2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific, ceea ce stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocanți), care fixează antigenul din circulație, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacțiunea cu IgE;

3) inhibiția sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);

4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activarea și degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);

5) inhibiția sintezei de mediatori chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidice, care inhibă calea ciclooxigenazică de sinteză a prostaglandinelor);

6) blocada structurilor reactive sensibile la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagoniști ai leucotrienelor);

7) micșorarea tonusului structurilor reactive la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocatori, adrenomimetice);

8) tratament simptomatic – menținerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilității vaselor, lichidarea hipoxiei.

După cum se vede toate măsurile terapeutice (în afară de p.1 și 2) pot fi calificate ca hiposensibilizare nespecifică, care diminuează hipersensibilitatea față de toți alergenii.

16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

Denumirea reacțiilor citotoxice (citolitice) provine de la efectul final al reacției – liza celulelor purtătoare de antigene membranare, care au inițiat sinteza de anticorpi specifici, iar ulterior au interacționat cu anticorpii respectivi.

Reacțiile citolitice au un caracter biologic protectiv în cazul, în care sunt orientate contra celulelor proprii ale organismului împovărate cu microorganisme, contra celulelor mutante tumorale, contra celulelor defectuoase și degenerescente, contra celulelor genetic străine individului (de ex., contra eritrocitelor transfuzate incompatibile cu recipientul după izoantigenele A, B, D). Aceeași reacție citolitică devine fiziopatologică, în cazul, în care este orientată contra celulelor proprii sănătoase – reacții autoalergice (de ex., distrucția eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor proprii, care au asociat antigene medicamentoase). La fel fiziopatologică este și reacția citolitică contra eritrocitelor organismului-gazdă ce conțin izoantigene A sau B (aglutinogene) la transfuzia de hemaglutinine alfa sau beta cu plasma sanguină de donator.

Patogenia acestor reacții repetă legitățile comune pentru toate reacțiile alergice de tip imediat. Antigenele prezente pe membrana celulelor proprii (izoantigene, antigenele celulelor mutante, tumorale, antigene proprii denaturate sub acțiunea factorilor nocivi, antigenele formate la asocierea cu microorganisme, toxine, medicamente) suscită sinteza de anticorpi specifici, care circulă liber în umori (sânge, limfă, lichid interstițial, lichid cefalorahidian). Interacțiunea antigen – anticorp are loc pe membrana celulei purtătoare de antigen cu distrucția acesteia (citoliza).

După scenariul descris se desfășoară mai multe reacții alergice:

1) reacțiile izoimune dintre izoantigenele eritrocitare A, B, D și aglutininele alfa, beta și anti-rezus; se desfășoară în două variante – liza eritrocitelor transfuzate ale donatorului la interacțiunea cu aglutininele alfa sau beta din sângele recipientului și liza eritrocitelor proprii ale recipientului la transfuzia plasmei donatorului, care conține aglutinine alfa sau beta;

2) imunitatea antigrefală, când după reacția de rejet de tip celular urmează elaborarea de anticorpi citolitici contra transplantului;

3) alergia medicamentoasă în urma asocierii substanțelor medicamentoase (de ex., cloropromazina) la eritrocite, granulocite sau trombocite, formând pe suprafața acestora complecși antigenici, care suscită elaborarea de anticorpi citolitici; reacția imunologică va rezulta liza celulelor marcate de medicamentul -alergen cu consecințe specifice – anemie, granulocitopenie, trombocitopenie;

4) reacțiile autoimune (tireoidita, glomerulonefrita, miastenia ș.a.), care sunt rezultatul demascării antigenelor celulelor proprii sănătoase, față de care lipsește toleranța imunologică;

5) reacția alergică contra celulelor proprii degenerate, denaturate (celule bătrâne, celule tumorale, celule cu mutații ș.a).

Patogenia reacțiilor alergice imediate tip II este stereotipă și asemănătoare cu alte reacții imediate.

În *stadiul imunologic* ca răspuns la apariția în organism a celulelor purtătoare de antigen heterogen (celule străine), izoantigene sau autoantigene sistemul imun elaborează anticorpi (autoanticorpi) – IgG și IgM, care ulterior se asociază prin fragmentul său variabil Fab de antigenul respectiv fixat pe celule.

Efectul citolitic poate fi realizat de complement, de macrofagi și de limfocitele K. Respectiv, mecanismul citolizei în reacțiile alergice tip II se desfășoară în următoarele variante:

a) efectul citolitic exercitat de complement: interacțiunea anticorpilor cu antigenele membranare suscită fixarea complementului de fragmentul constant al Ig (Fc) cu formarea de complexe triple – (celula cu antigenul + Ig + complementul), activizarea complementului pe cale clasică, iar ulterior complementul activat lizează celula prin intermediul complexului de atac al membranei;

b) efectul citolitic exercitat de macrofagi: asocierea complementului la celula purtătoare de antigeni o opsonizează, grație cărui fapt ea poate fi fixată de receptorii C_3 al macrofagilor, formând complexul (celula cu antigen + Ig + complementul + macrofagul), ceea ce rezultă fagocitoza facilitată a celulei respective și anihilarea acesteia;

c) efectul citolitic exercitat de limfocitele K: există populații de celule limforeticulare, care posedă receptori pentru fragmentul Fc al imunoglobulinelor – acestea sunt limfocitele mari granulate – celulele K, identice cu kilerii naturali. Posibil, aceste celule nimicesc obiectele celulare heterogene de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitate (de ex., un parazit mare) sau celulele încărcate cu IgG. Mecanismul constă în modificarea conformațională a Fc-fragmentului a anticorpului asociat de celula purtătoare de antigeni heterogeni și asocierea la acest complex a celulei K; astfel se formează complexul (celula cu antigen + Ig + celula K) și se realizează reacția citotoxică dependentă de anticorpi. Efectul citolitic exercitat de celulele K se deosebește de fagocitoză prin faptul că K-celulele lizează «ținta» cu mediatorii săi citolitici numai prin contact, fără a o fagocita.

În *stadiul patochimic* al reacției citolitice participă următorii mediatorii: complementul, anionul superoxid și enzimele lizozomale.

Complementul este mediatorul principal al citotoxicității, care se activează la interacțiunea antigenului cu anticorpul (calea clasică); rezultatul constă în formarea complexului de atac al membranei, care perforază membrana celulară, formând canale, prin care conținutul hialoplasmei iese în exterior – astfel survine citoliza.

Anionul superoxid este unul din eventualii mediatorii ai reacției citolitice. Acest radical (O_2^-) este generat de monocite, eozinofile, neutrofile și alterează membrana celulară prin peroxi-

darea lipidelor membranare cu formarea de radicali liberi (inactivatorul natural al radicalului anion superoxid este superoxid-dismutaza).

Enzimele lizozomale sunt secretate de monocitele, care au fagocitat celulele opsonizate; activitatea de bază a acestor enzime este proteoliza.

În *stadiul fiziopatologic* survine efectul final al reacțiilor citolitice – liza celulei purtătoare de antigeni heterogeni. Semnificația biologică și manifestarea clinică a acestor reacții depinde de caracterul celulelor supuse lizei.

16.3.3. *Reacții alergice tip III* (tip Arthus, reacții prin intermediul complexelor imune)

Mecanismul patogenetic comun pentru toate reacțiile alergice imediate tip III este interacțiunea antigenelor în liberă circulație cu anticorpii de asemenea în liberă circulație. Interacțiunea are loc în umorile organismului cu formarea de complexe imune (antigen + anticorp), care de asemenea rămân suspendați în umori și circulă liber. Aceasta este o reacție imunologică obișnuită, care vizează menținerea homeostaziei antigenice, prin urmare poartă un caracter protectiv. Circulația în sânge a unei cantități de complexe imune este un fenomen fiziologic obișnuit, mărturie a decurgerii perpetue a reacțiilor imune. Doar în unele condiții aceeași reacție primordial fiziologică poate deveni nocivă, patologică. Momentul nociv în această reacție sunt următoarele mecanisme: activarea complementului, formarea anionului superoxid, eliberarea enzimelor lizozomale, activizarea sistemului kalikrein – kininic. Anume aceste mecanisme realizează alterația celulară și a structurilor acelulare, grație cărora reacția inițial fiziologică devine patologică.

Stadiul imunologic al reacțiilor tip III se desfășoară în felul următor. În calitate de antigene servesc serurile hiperimune ad-

ministrare cu scop terapeutic sau profilactic, medicamente (de ex., antibiotice), produse alimentare (de ex., laptele de vaci). Alergenele pot pătrunde în mediul intern pe cale parenterală, enterală, aerogenă, prin contact. Ca răspuns la atacul antigenic sistemul imun elaborează anticorpi IgG și IgM. La interacțiunea antigenului cu anticorpul are loc formarea complexului imun antigen+anticorp și concomitent asocierea la acest complex a complementului. Până la acest moment reacția decurge fiziologic ca o reacție imunologică obișnuită; ulterior ea poate rămâne în cadrul fiziologic sau deveni patologică, alergică. Una din condițiile transformării reacției imunologice în una alergică urmează din capacitatea diferită a imunoglobulinelor de a fixa și activa complementul. Astfel, chiar și o singură moleculă de IgM asociată de antigen poate fixa și activa complementul; totodată pentru fixarea și activizarea complementului sunt necesare două molecule de IgG, în timp ce IgE și IgG4 nu sunt apte defel să activeze complementul. Fixarea sau nefixarea complementului de complexul imun va determina posibilitatea înlăturării acestuia de către macrofagi prin fagocitoză. În așa fel complexul imun, care nu a fixat complementul, nu este fagocitat și poate circula un timp îndelungat în sânge sau poate pătrunde în membrana bazală a vaselor sanguine, în interstițiu.

În funcție de calea pătrunderii antigenului în organism complexele imune se pot forma fie local în țesuturi (conjunctiva ochiului, mucoasa tractului digestiv, mucoasa arborelui bronhial), fie în circulația sanguină sistemică (la pătrunde ea parenterală a antigenului).

Dinamica ulterioară a reacției va depinde de raportul cantitativ dintre antigen și anticorp, de proprietățile complexului imun de a fixa complementul, de structura rețelei complexului imun.

După cum s-a menționat mai sus, complexele imune circulante în sânge sunt o manifestare obișnuită a reacțiilor imunologice contra antigenilor străini, pătrunși aici. La raportul echivalent antigen/anticorp se formează complexe imune insolubile, care precipitează și sunt ușor fagocitate de celulele sistemului histiomonocitar și eliminate din circulație fără consecințe patologice.

Reacția fiziologică imună devine patologică, alergică în condițiile când complexele imune antigen-anticorp nu fixează complementul, nu sunt fagocitați și eliminați din circulație, circulă persistent în sânge, îmbibă țesuturile unde precipitează, inițind reacții alterative. Aceasta devine posibil în următoarele cazuri:

1) la excesivitatea antigenului (ingerare masivă și repetată din exterior sau ieșirea din rezervele endogene de antigen) complexele imune formate circulă timp îndelungat în sânge. Parțial complexele imune se atașează de receptorii eritrocitelor, sunt vehiculate spre ficat, unde sunt fagocitate de macrofagii hepatici și eliminate din circulație fără efecte patologice. Atunci când survine saturația sistemului histiofagocitar complexele imune rămân în sânge, pătrund în țesuturi, unde demarează procese alterative, inflamatoare – reacția alergică;

2) complexele imune formate de antigenele monovalente cu masa moleculară mică, deși fixează complementul, sunt solubile și nu precipitează, ceea ce defavorizează fagocitoza și menține circulația acestora în sânge;

3) la excesivitatea ușoară a antigenului și formarea cu IgM și IgG a complexelor imune cu masa moleculară mare, de circa 1.000.000 daltoni (constanta de sedimentare egală cu 19S), se formează complexe imune, care activează complementul, însă, fiind insolubile, precipitează în locul formării și exercită acțiune alterativă asupra țesuturilor, provocând reacții alergice. În plus,

la epuizarea complementului complexe imune se acumulează mai întâi în sânge, iar ulterior se depun în vase, piele, rinichi, unde declanșează reacții alergice.

4) în insuficiența sistemului complementului, care are câteva mecanisme: a) epuizarea complementului de excesul de antigen – în acest caz complexul imun antigen+anticorp, care nu a asociat complementul, nu se fixează de macrofag, nu este fagocitat și dezintegrat, nu se elimină și circulă persistent în sânge cu imbibitia țesuturilor și declanșarea reacțiilor alergice; b) saturația receptorilor macrofagilor de excesul de complexe imune, ceea ce creează o insuficiență relativă a funcției fagocitare și în consecință o cantitate din aceștia rămân nefagocitați; c) blocada receptorilor Fc , C_{3b} , $C4_b$ de pe membrana fagocitelor, ceea ce împiedică fagocitoza și eliminarea complexelor imune;

5) IgE și IgG₄ formează complexe imune, care nu fixează complementul, nu sunt fagocitați și circula în sânge. imbibă țesuturile și provoacă reacții;

6) dilatarea microvaselor și mărirea permeabilității peretelui vascular contribuie la ieșirea complexelor imune din sânge în țesuturi, unde declanșează reacții alergice.

În stadiul patochimic ca efect al interacțiunii antigen-anticorp are loc eliberarea de mediatori, care în cazul reacției imune fiziologice contribuie la fagocitoza și digerarea antigenului; în abundența mediatorilor are loc alterarea țesuturilor și reacția devine alergică. Din mediatorii reacției tip III fac parte complementul, enzimele lizozomale, kininele, histamina, anionul superoxid.

La activarea complementului se formează atât produșii finali, ca C_5-C_9 – complexul de atac al membranei, cât și cei intermediari – C_3, C_4, C_5 . Prin intermediul C_3 complexul imun se atașează de macrofag, ceea ce conduce la fagocitoză și la dezintegrarea complexului imun.

Fragmentele C_{3a} , C_{4a} și C_{5a} (anafilatoxine) activizează și degranulează mastocitele, agreghează trombocitele la fel ca și în reacțiile anafilactice. Pe lângă aceasta factorul C_{5a} provoacă eliminarea din celule a enzimelor lizozomale. Rezultanta acțiunii complementului activat în țesuturi se consideră inițierea reacției inflamatoare acute. Astfel, la reacția imună specifică se asociază și reacția inflamatoare nespecifică, ceea ce amplifică rezistența și protecția în cazul reacției imune fiziologice, însă, în cazul reacției excesive alergice, amplifică alterația tisulară.

Enzimele lizozomale – catepsinele, elastaza, colagenaza, nucleotidazele – provoacă scindarea hidrolitică a componentilor respectivi ai țesuturilor și inițiază reacții inflamatoare.

Kininele preexistă în țesuturi și în umorile biologice în formă de predecesori inactivi – kininogene. Cel mai bine studiată este bradikinină plasmatică. La orice alterare a țesuturilor (inclusiv și de complexe imune) se activizează factorul XII (Hageman) al sistemului hemocoagulant, care activizează plasminogenul, transformându-l în plasmină. Deoarece plasmina formată poate activa și fragmenta factorul Hageman, această reacție devine necontrolată, în lanț cu următoarea succesiune: activarea nespecifică a factorului Hageman – activarea plasminei – activarea factorului Hageman etc. Plasmina posedă acțiuni multiple: scindează fibrina (acțiune anticoagulantă, fibrinolică), la fel ca și fragmentele factorului Hageman activizează calicreinogenă (precalicreina), transformând-o în kalikreină. Aceasta din urmă transformă pe cale enzimatică bradikininogenul plasmatic în bradikinină, care posedă activitate biologică cu spectru larg: provoacă senzația de durere, spasmul musculaturii netede a organelor interne, dilată vasele sanguine și mărește permeabilitatea peretelui vascular, posedă acțiune chimiotactică. Toate efectele enumerate se înscriu în reacția inflamatoare acută. De menționat că kininele sunt rapid inactivate de kininaze, din care

cauză în condiții fiziologice concentrația acestor substanțe în sânge este mică.

Histamina și serotonina sunt secretate de mastocite și trombocite, anionul superoxid este format de fagocite, iar efectele lor au fost descrise mai sus.

Or, mecanismul patogenetic principal al reacțiilor alergice imediate de tipul III este proteoliza țesuturilor și reacția inflamatorie acută provocată de complementul activat, de sistemul kalikrein-kininic, de enzimele lizozomale.

În *stadiul fiziopatologic* are loc manifestarea clinică a fenomenelor dezlănțuite anterior. Fenomenele fiziopatologice în reacțiile de tipul III depind de organul, în care are loc sedimentarea complexelor imune (peretele vascular, membrana bazală endotelială, spațiul interstițial al glomerulului renal, plămâni, pielea, creierul), de eliminarea mediatorilor și dezvoltarea reacției inflamatoare acute cu toate manifestările acesteia – alterație, exudație, proliferație.

Reacțiile alergice tip III stau la baza patogeniei multor boli: inflamația locală de tipul Arthus, alveolite alergice, alergia infecțioasă, boala serului, glomerulonefrita acută, afecțiuni ale țesutului conjunctiv și alte boli autoalergice și alergo-infecțioase.

Fenomenul Arthus este o reacție alergică experimentală apărută local la administrarea intracutană a serului de cal, iepurelui hiperimunizat preliminar parenteral cu același ser. Administrarea intracutană asigură fixarea antigenului în locul inoculării, unde are loc interacțiunea cu anticorpii, activizarea complementului, a sistemului calikrein-kininic, eliberarea de mediatorii celulari din mastocite, trombocite, ceea ce condiționează dezvoltarea inflamației locale cu alterație, necroza pielii, reacții vasculare, eritem, edem, agregarea trombocitelor, infiltrație cu leucocite neutrofile.

La pătrunderea aerogenă a antigenului (fân mucezit, proteinele urinare ale șobolanilor de laborator, sporii *Penicillium casei* din cașcaval, proteinele blănii de vulpe, sporii *Cryptostoma* din scoarța de mesteacăn, *Aspergillus* ș.a.) apare alveolita, astmul bronșic.

În unele boli infecțioase și parazitare chimioterapia, care provoacă moartea masivă a microorganismelor, eliberează în surplus antigenele acestora, care și condiționează reacțiile complexelor imune (în filarioză paraziții morți provoacă inflamația vaselor limfatice, limfostaza și elefantiazisul membrelor; chimioterapia leprei provoacă eritemul nodos; tratamentul sifilisului cu penicilină – reacția Jarish- Hertsheimer).

Boala serului apare la oameni peste 8–12 zile după seroprofilactica sau seroterapia cu ser hiperimun de cal. În acest laps de timp în sânge circulă proteinele de cal, care nu au fost încă degradate și eliminate din organism concomitent cu anticorpii sintetizați contra proteinelor serice de cal. În condițiile prevalării antigenului se formează complecși imuni cu excesul antigenului. Complecșii mari sunt fagocitați de macrofagi, iar complecșii mici (mai mici de 19S) nu sunt patogeni. Și numai complecșii medii solubili traversează peretele vascular și infiltrază membrana bazală și spațiul interstițial, unde are loc activizarea complementului, ceea ce provoacă inflamația alergică a pielii, articulațiilor, cordului, rinichilor.

Inflamația autoalergică a glomerulilor renali poate evolua fie după modelul reacției autoimune, fie ca o alergie infecțioasă (sensibilizarea cu streptococ nefropatogen).

Încă un exemplu de reacție alergică tip III poate servi vasculita alergică în lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă.

16.3.4. Reacții alergice tip V

Aceste reacții din punct de vedere imunologic sunt asemănătoare cu reacțiile tip II citotoxice: ele au la baza patogeniei interacțiunea anticorpilor din umori (în liberă circulație) cu antigenele fixate pe membrana celulelor proprii. Diferența constă în faptul că antigenele celulare prezintă receptori pentru hormoni sau pentru alți stimuli informaționali, iar efectul final al interacțiunii receptorului celular cu anticorpii antireceptori nu este citoliza, ci stimularea funcției specifice a celulei la fel ca și la acțiunea hormonului respectiv. Încă o particularitate a acestor reacții este lipsa proceselor patochimice, acestea fiind înlocuite cu avalanșa de procese intracelulare inițiate de excitarea receptorului și mediate de sistemul de mesageri secunzi intracelulari (cAMP, cGMP).

Celulele purtătoare de antigeni (receptori) pot fi B-limfocitele, macrofagii, ovocitul, tireocitele. Antigenele fixate pe membrana acestor celule sunt reprezentate respectiv prin imunoglobulinele de pe membrana limfocitelor, receptorii pentru C_3 de pe membrana macrofagului, receptorii specifici pentru tireotropină de pe membrana tireocitului ș.a. Interacțiunea anticorpilor cu receptorii membranari activează adenilatciclaza, sinteza de AMP-ciclic și dezlănțuie reacții specifice pentru celula activată: blasttransformarea limfocitelor B, fagocitoza de către macrofag, mitoză ovocitului, sinteza și secreția hormonilor tiroidieni de către tireocit.

După un atare scenariu se dezvoltă hipertireoza autoimună (boala Graves), când anticorpii stimulatori activează receptorii pentru tireotropină de pe tireocite, stimulând sinteza și secreția în exces de hormoni tiroidieni.

16.3.5. Reacții alergice tip IV

Reacțiile alergice întârziate au la bază reacții imune celulare (hipersensibilitatea celulară) și se manifestă peste 24–36 de ore după contactul repetat cu antigenul specific. Esența patogeniei acestor reacții este interacțiunea dintre antigen și limfocitele T sensibilizate, care au pe suprafața membranei receptori specifici antigenului. Astfel hipersensibilitatea de tip celular (întârziat) nu este altceva, decât un proces imun celular de o intensitate exagerată – *reacție imună celulară + alterația țesuturilor*.

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip întârziat include procese comune pentru toate tipurile de reacții condiționate de interacțiunea alergenului cu limfocitele T sensibilizate. Reacțiile alergice de tip întârziat parcurg aceleași stadii descrise pentru reacțiile alergice de tip imediat cu anumite particularități.

I. Stadiul imunologic

Stadiul imunologic constă în declanșarea reacției imune de tip celular la prima pătrundere în organism a antigenului timus-dependent. În condiții fiziologice aceasta are loc atunci, când reacțiile imune umorale sunt ineficace: la reședința intracelulară a antigenului (de ex., în cazul în care germenele patogen este situat în celulele macroorganismului – micobacteria tuberculozei, brucela, listeria, histoplasma, fungi, virusuri). În acest caz în calitate de «alergen» evoluează macrofagele, care au fagocitat microorganismul și exprimă pe membrana sa antigenul infecțios în complex cu antigenul propriu MHC (major histocompatibility complex). În alte cazuri în calitate de antigen servește însăși celula străină – bacterii, protozoare, fungi, grefa tisulară. Hipersensibilitatea de tip întârziat se mai întâlnește și în cazurile, în care antigenul se formează în însăși organismul, de ex., prin asocierea haptenuului străin cu proteinele proprii, care le servesc drept suport proteic. Proprietățile generale comune pentru toți antigenii, care suscită reacții imune celulare (și hipersensibilitate

întârziată) sunt corpuscularitatea, insolubilitatea, stabilitatea la scindare, persistența în organism.

Concret procesele imunologice în alergia de tip întârziat se desfășoară în următoarea consecutivitate.

Antigenul timus-dependent este fagocitat de către celulele antigen- prezentatoare – macrofagi, celulele dendritice ale pielii, unde este supus procesingului și ulterior prezentat limfocitelor T-helper. Sub acțiunea antigenului și a interleukinei-1 sintetizată de macrofagi, T-helperii se activează și sintetizează interleukina-2, care, la rândul său, activează limfocitele T-efectoare (limfocitele citotoxice). În consecință are loc blasttransformarea și proliferarea acestora, acumularea unei populații mari de T-efectori sensibilizați de antigenul în cauză (clon imunologic). Clonul imunologic reprezintă limfocite sensibilizate, care au sintetizat și au fixat pe membrana celulară anticorpi cu rol de receptori specifici pentru antigenul sensibilizat. La rândul lor limfocitele sensibilizate angajează în reacția alergică un număr de 50–100 ori mai mare de limfocite nesensibilizate. Ulterior o parte de limfocite sensibilizate este reținută în organele limfoide, o altă parte circulă liber în sânge. Or, starea de hipersensibilizare de tip întârziat este condiționată de prezența în organism a limfocitelor T sensibilizate, care au fixați pe membrană receptori specifici – imunoglobuline complementare alergenului, cu care au fost sensibilizate. În rest legile hipersensibilității de tip întârziat sunt similare celor pentru hipersensibilizarea de tip imediat și, în fine, pentru reacțiile imune în genere. În lipsa contactului repetat cu antigenul sensibilizat se instalează de asemenea perioada de latență clinică, care va dura până la contactul repetat cu același antigen; dacă în decursul vieții contactul nu se repetă, reacția alergică de tip întârziat nu se manifestă și se sfârșește aici.

La pătrunderea repetată a antigenului sensibilizant acesta interacționează cu limfocitele sensibilizate. Interacțiunea antigen+limfocitul T sensibilizat rezultă cu evoluarea următorului stadiu – stadiul patochimic.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenu-
lui specific cu limfocitul sensibilizat și se traduce prin elibera-
rea, activarea sau sinteza de mediatori ai alergiei întârziate. Or,
în stadiul patochimic intervin mediatorii reacției alergice celu-
lare. Din numărul acestora fac parte limfokinele (citokinele ela-
borate de limfocite), factorii chimiotactici, factorul inhibitor al
migrației macrofagilor, limfotoxinele, interferonii ș.a.

Limfokinele prezintă substanțe glicoproteice, polipeptide
sau proteine, majoritatea cărora nu posedă acțiune citotoxică di-
rectă, însă “atrag”, acumulează și activează alte celule (limfo-
cite, macrofagi, fibroblaști, epiteliocite), care și realizează reac-
ția imună sau alergică (reacții mediate de celule). Interacțiunea
dintre celule este efectuată de interleukine (IL). IL-1 este pro-
dusă de macrofagele stimulate de antigen și activează T-helpe-
rii, inclusiv și sinteza de aceștia a IL-2; IL-2 este produsă de
T-helperii activați – ea suscită blasttransformarea, proliferarea
și maturizarea limfocitelor T și, de asemenea, sinteza de către
aceștia a gama-interferonului.

Factorii chimiotactici contribuie la imigrarea în zona reșe-
dinței antigenului a macrofagilor, neutrofilelor, eozinofilelor,
bazofilelor.

Factorul inhibitor al migrației macrofagilor imobilizează
celulele emigrate în zona antigenului, reținându-le și concen-
trându-le aici în număr mare; totodată acest factor activează
funcția fagocitară a celulelor.

Limfotoxinele sunt substanțe cu acțiune nespecifică, care
distruge membrana celulară (atât a celulelor marcate cu antigen
străin, cât și a altor celule aflate în raza acțiunii limfotoxinelor).

Interferonul prezintă o substanță, care modulează (amplifică sau atenuază) imunitatea, fiind un factor al rezistenței nespecifice (gama-interferonul este un factor imun specific).

Din factorii citotoxici mai fac parte enzimele și kininele.

Rezumativ, la pătrunderea repetată în organism a antigenului sensibilizant are loc interacțiunea acestuia cu receptorii de pe membrana T-limfocitelor sensibilizate și declanșarea unei succesiuni de procese: blasttransformarea și proliferarea limfocitelor T, inducția sintezei și secreției limfokinelor, chimiotactismul, emigrarea și acumularea în zona reședinței antigenului a limfocitelor T sensibilizate, a macrofagilor, a leucocitelor polimorfonucleare. Anume desfășurarea acestor procese necesită 24–36 de ore – atât cât durează perioada de latență a reacției alergice întârziate. Rezultanta acestor procese este inflamația proliferativă, productivă în zona antigenului, ceea ce asigură izolarea, distrugerea și eliminarea acestuia.

III. Stadiul patofiziologic este declanșat de mediatorii eliberați sau sintetizați pe parcursul reacției alergice sau imunologice, care interacționează nu numai cu antigenul, ceea ce are semnificație protectivă, ci și cu structurile proprii ale organismului, declanșând diferite efecte fiziopatologice (inclusiv distructive și inflamatoare). În stadiul fiziopatologic are loc manifestarea proceselor nocive (patologice), caracteristice pentru reacțiile alergice de tip IV, care au la bază:

1) acțiunea citopatogenă directă a T-limfocitelor sensibilizate, care se sfârșește cu dezintegrarea celulei marcate cu antigen străin, dar mecanismul căruia nu este încă cunoscut; se știe doar că în acest proces nu ia parte nici complementul, nici limfotoxinele;

2) limfotoxinele care alterează membrana celulară în mod nespecific;

3) enzimele lizozomale, care sunt secretate preponderent de macrofage și exercită în special efect proteolitic;

4) reacția inflamatoare indusă de mediatorii stadiului pato-chimic și de leziunile celulare.

În cazul în care aceste mecanisme nu sunt suficiente pentru eliminarea completă a antigenului din organism, se formează o structură, care izolează antigenul în locul concentrației și împiedică diseminarea acestuia în organism. Această structură-barieră se numește *granulom* și constă din macrofagi, limfocite, fibroblaști, celule epitelioide. În evoluția sa granulomul este supus necrotizării, sclerozării, petrificării.

Hipersensibilitatea celulară stă la baza multor boli infecțioase cronice (tuberculoza, lepra, sifilisul), infecții virale (variola, rușeola), boli micotice (candidoza, dermatomicoza, actinomicoza), invazii parazitare (coccidioza, histoplasmoza, leishmanioza, șistosomoza), sarcoidoza, boli alergo-infecțioase, boli autoimune (tiroidita autoimună), reacției de rejet a transplantului. În toate cazurile menționate alterațiile, care însoțesc procesele alergice, sunt condiționate de hipersensibilitatea celulară față de agentul infecțios și produsele vitale ale acestuia și sunt realizate de T-limfocitele citotoxice activizate de antigenele sistemului MHC (major histocompatibility complex) de pe macrofage. De subliniat că în toate aceste cazuri are loc combinația de reacții imune și reacții alergice, de reacții protective și alterative, de raportul cărora va depinde rezoluția bolii.

Exemplu clasic de reacție alergică celulară tip IV poate servi reacția diagnostică la administrarea subcutană a tuberculinei, care constă în următoarele. La inocularea intracutană a tuberculinei pacientului cu tuberculoză (sensibilizat de micobacterii și din această cauză posesor de hipersensibilitate față de produșii vitali ai micobacteriei) peste 48-72 de ore în locul inoculării se dezvoltă un proces inflamator proliferativ, care se manifestă

printr-o papulă cu necroză în centru. Papula constă din limfocite, monocite, macrofagi tisulari.

O altă formă de hipersensibilitate celulară este reacția de rejet a alo- sau xenotransplantului.

De rând cu formele generalizate, există și unele forme localizate de hipersensibilitate, de ex., dermatita de contact. Dermatita de contact survine la acțiunea locală asupra pielii a unor așa substanțe, ca sărurile de crom și nichel, coloranții pentru păr, neomicina. Aceste substanțe pătrund în piele, unde se asociază cu antigenele proprii (probabil, celulele dendritice, care și efectuează procesingul antigenului), formând autoantigene combinate – aceștea și declanșează hipersensibilitatea celulară sub forma dermatitei de contact.

16.4. Hipersensibilitate nespecifică

Toate reacțiile alergice descrise anterior sunt reacții specifice, antigendependente inițiate și menținute de un singur antigen. Concomitent există și hipersensibilitate antigenindependentă, care în afară de faptul că nu este specifică pentru un antigen oarecare, se manifestă deja la primul contact cu substanța declanșatoare. Reacțiile de hipersensibilitate nespecifică sau *pseudoalergice* sunt aparent asemănătoare cu cele alergice adevărate, însă nu au specificitate de alergen, fiind provocate de mai mulți factori patogeni. Astfel, spre deosebire de cele adevărate, care decurg după patogenia descrisă mai sus (cu stadiile imunologic, patochimic, fiziopatologic), în reacțiile pseudoalergice lipsește stadiul imunopatologic – imediat după alterația provocată de factorul etiologic urmează stadiul patochimic și dereglările funcționale provocate de mediatorii eliberați. Reacțiile pseudoalergice se împart în trei grupe.

Prima grupă include reacțiile, a căror patogenie are la bază eliberarea de mediatorii alergici (predominant histamina) din

mastocite sub acțiunea nespecifică a temperaturii înalte, razelor ultraviolete, razelor ionizante, antibioticelor, polizaharidelor, enzimelor, proteinelor cationice, uneori substanțelor toxice de proveniență intestinală, substanțelor chimice exogene ș.a. Efectele fiziopatologice sunt mediate de acțiunea histaminei asupra structurilor sensibile cu efecte specifice – urticaria pe piele, bronhospasmul, vasodilatația, hiperpermeabilitatea vasculară ș.a.

A doua grupă de reacții include activarea complementului pe cale alternativă nespecifică sau defecte ale complementului, care conduc la activarea spontană, nesancționată (de ex., insuficiența inhibitorului factorului C_1). Deficitul inhibitorului factorului C_1 conduce la activarea nesancționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C_{3a} , C_{4a} , $C5a$ cu acțiune anafilatoxină.

A treia grupă de reacții este condiționată de dezechilibrul a celor două căi ale metabolismului acidului arahidonic (calea ciclooxigenazică și calea lipooxigenazică) cu predominarea căii lipooxigenazice și formarea excesivă de leucotriene, ceea ce se manifestă prin urticarii pe piele, hiperpermeabilitate vasculară cu edem, bronhospasm, șoc anafilactoid. Reacțiile pseudoalergice de acest tip pot fi suscitade de salicilați, analgetice din grupul pirazonului, antiinflamatoare nesteroidice. După un atare scenariu decurge așa-numitul astm bronșic aspirinic.

Un exemplu de reacție pseudoalergică experimentală este fenomenul Shwarzman. La administrarea intravenoasă a endotoxinei iepurelui, aceasta activează nespecific complementul, se asociază cu C_{3b} , formând și fragmentele C_5-C_7 , care distrug trombocitele, eliberează din acestea factorii coagulanți, ceea ce rezultă cu coagularea diseminată intravasculară a sângelui. Un alt exemplu – edemul angionevrotic ereditar de tip Quincke.

16.5. Reacții autoimune (autoalergice)

Autoimunitatea (autoalergia) reprezintă o reacție imună de tip umoral sau celular, declanșată contra antigenelor proprii ale organismului. Deoarece reacțiile decurg cu distrucția propriilor țesuturi, aceste reacții se mai numesc autoagresive.

Etiologia și patogenia autoimunității

Autoimunitatea poate fi definită ca o reacție imunologică patologică desfășurată contra antigenelor din componența corpului propriu. În aceste reacții antigenele sunt denumite *autoantigene*, anticorpilor – *autoanticorpi*, reacția imună – *autoimună*.

Cauzele generale ale autoimunității sunt antigenele proprii, care intră în componența structurilor organismului

Autoantigenele pot fi specifice pentru specia dată, pentru individul dat (izoantigene), pentru un organ (organospecifice) sau pentru anumite organe celulare (ADN, proteine mitocondriale).

Din antigenele organospecifice, care provoacă mai frecvent autoalergia, fac parte tireoglobulina (boala respectivă autoimună se numește tireoidita Hashimoto), microzomii și antigenele tireocitelor (mixedemul primar), receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotxicoza), factorul antianemic intrinsec Kastle (anemia pernicioasă), antigenele citoplasmaticale ale celulelor suprarenalelor (boala Addison), antigenele citoplasmaticale ale celulelor secretoare de steroizi (menopauza precoce), antigenele spermatozoizilor (sterilitatea masculină), antigenele citoplasmaticale ale celulelor pancreatice beta (diabetul insulinodependent tip I), receptorii membranari pentru insulină (diabetul insulinorezistent tip II), beta-adrenoreceptorii (reacții alergice de tip imediat), receptorii acetilcolinei mușchilor striati (miastenia), mielina (scleroza diseminată), membranele bazale ale glomerulilor renali (sindromul Goudspacher), celulele spinose ale pielii (pemfigoidul), antigenele ochiului (oftalmita "simpatică"), eritrocitele (anemia hemolitică), trombocitele (pur-

pura trombocitopenică), leucocitele granulate (granulocitopenia), antigenele mucoasei intestinale (colita ulceroasă), imunoglobulinele A (artrita reumatoidă), acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus). Deși impunătoare, această listă nu este nici pe departe încheiată, numărul de afecțiuni autoimune completându-se mereu.

La baza patogeniei reacțiilor autoimune stau aceleași mecanisme, caracteristice și pentru reacțiile fiziologice – reacțiile imune umorale și celulare asociate cu fenomene distructive și inflamatoare, caracteristice pentru reacțiile alergice. La fel ca și reacțiile alergice obișnuite, reacțiile autoimune se desfășoară după tipul reacțiilor imediate (tip II citotoxice, tip III cu complexe imune, tip V autostimulatoare) sau după tipul reacțiilor celulare întârziate – tip IV cu limfocite sensibilizate. Momentul central al patogeniei autoalergiei constă în pierderea toleranței fiziologice față de antigenele proprii, în urma cărui fapt antigenele “self” (proprii) devin pentru sistemul imun “non-self” (neproprii, străine). Contra antigenelor devenite «heterogene» organismul declanșează atacul imunologic orientat spre eliminarea acestui pseudo-non-self. Or, are loc o autoagresiune, autorebeliune cu rezultate patologice, uneori fatale pentru organism.

Mecanismul exact al autoimunității în prezent nu se cunoaște. Mai mult ca atât, probabil, bolile autoimune pot avea mai multe mecanisme patogenetice. În prezent sunt discutate câteva ipoteze ale patogeniei autoalergiei.

Lipsa toleranței imunologice față de unele antigene normale organospecifice. Antigenele unor organe se dezvoltă ontogenetic în izolație de sistemul imun (organele, care posedă bariere histohematice viguroase – ochiul, creierul, testiculele ș.a.). Din această cauză clonurile de limfocite responsabile pentru recunoașterea acestora nu sunt selectate și eliminate, din care motiv față de aceste antigene sistemul imun nu elaborează toleranță

imunologică fiziologică. Or, antigenele izolate rămân a fi ca străine, non-self, pentru sistemul imun. Atât timp, cât barierele rămân impenetrabile, contactul sistemului imun cu aceste antigene este imposibil, deoarece nici antigenele nu ies în circulația sistemică, nici celulele imunocompetente, care le-ar putea depista, nu pătrund în organ. Din această cauză și reacția imună (alergică) nu se declanșează. În caz de violare traumatică a acestor organe, antigenele organospecifice traversează bariera și nimeresc în mediul intern, unde sunt depistate de limfocitele clonului respectiv ca străine și contra acestora sunt declanșate reacții imune (alergice) – oftalmita alergică, encefalita, orbita ș.a. Astfel, în aparență aceste reacții se prezintă ca absolut fiziologice, deși cu consecințe patologice. Or, în conformitate cu prima ipoteză expusă bolile autoalergice sunt boli ale barierelor organelor și nu ale sistemului imun, care reacționează în mod fiziologic.

Apariția clonurilor mutante de limfocite. În urma mutațiilor spontane sau induse pot reapărea clonuri de limfocite interzise, care sintetizează și fixează pe membrană receptori pentru antigenele proprii (aceste clonuri în ontogeneză au fost eliminate). Or, în conformitate cu această ipoteză autoimunitatea ar fi o boală a sistemului imun.

Autoimunitatea ca stare de imunodeficiență. În urma defectelor genetice apar gene ale hiporeactivității imune. Aceste gene mutante nu se manifestă la persoanele heterozigote, însă la indivizii homozigoți are loc expresia hiporeactivității față de orice antigen microbial. În cazurile, în care microorganismele alterează organele izolate de barierele histo-hematice antigenele organospecifice sechestrare, izolate, față de care lipsește toleranța imunologică fiziologică, sunt eliberate, ceea ce declanșează reacții autoalergice prin mecanismul descris mai sus. Or, în acest concept patogenia reacțiilor autoimune se prezintă dublă: imu-

nodeficiența creează condiții pentru afectarea microbiană a barierelor și demascarea antigenelor izolate.

Imunodeficiența T-supresorilor. Toleranța fiziologică față de antigenele proprii este asigurată și de funcția limfocitelor T-supresori, care inhibă blasttransformarea, proliferarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite și ulterior sinteza și hiperproducerea de anticorpi față de antigenele proprii. În lipsa sau micșorarea T-supresorilor devine posibilă reacția imunologică la propriile antigene. Acest mecanism stă, probabil, la baza lupusului eritematos, artritei reumatoide, sclerozei diseminate.

Dereglarea procesului de recunoaștere a autoantigenelor. Antigenele proprii (self) sunt recunoscute de receptorii celulelor imunocompetente, controlate de complexul major al histocompatibilității (MHC). MHC reprezintă idiotipuri sau antiidiotipuri de imunoglobuline. Elaborarea de anticorpi față de acești receptori celulari și interacțiunea cu aceștia rezultă confuzii în recunoașterea self-ului și face posibilă declanșarea reacțiilor autoimune.

Reacția încrucișată a antigenelor. Unele antigene microbiene sunt similare după structura determinantelor antigenice cu antigenele macroorganismului. În aceste cazuri microorganismele pătrunse în macroorganism induc producția de anticorpi, care pot reacționa atât cu antigenele microbiene, cât și în mod încrucișat cu antigenele proprii ale gazdei, ceea ce rezultă alterația țesuturilor proprii.

Modificarea structurii autoantigenelor. Sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor are loc denaturarea antigenelor proprii, față de care organismul în ontogeneză a elaborat toleranța. În consecință antigenele proprii acaparează proprietăți antigenice noi, ceea ce suscită reacția imunologică a organismului. Deocamdată rămâne neclar din ce

cauză anticorpilor elaborați contra antigenului modificat reacționează și cu antigenele intacte, provocând alterații tisulare autoalergice, care continuă chiar și după eliminarea din organism a antigenului denaturat.

Mecanismele ipotetice prezentate aici nu exclud unele pe altele și este posibil ca acestea să fie prezente, în diferite combinații, în bolile autoalergice, deoarece ele toate includ în mod esențial pierderea toleranței imunologice.

Deși toate bolile autoimune au patogenie similară, ele posedă și anumite particularități.

Tireoidita Hashimoto este condiționată de elaborarea anticorpilor contra tireoglobulinei din componența tireocitelor, iar reacția imunologică activează complementul, care și provoacă inflamația și alterarea glandei tiroide.

Anemia pernicioasă (B_{12} -deficitară) are la bază sinteza locală de anticorpi contra factorului antianemic intrinsec, care este secretat de mucoasa stomacului în sucul gastric și care contribuie la protecția și absorbția vitaminei B_{12} (factorului antianemic extrinsec). Elaborarea și secreția în componența sucului gastric a anticorpilor specifici inhibă factorul intrinsec, ceea ce rezultă malabsorbția și deficitul de vitamina B_{12} – astfel se instalează anemia autoimună megaloblastică (anemia Addison-Birmier).

Alterarea barierei hemato-testiculare rezultă ieșirea în circulația sistemică a antigenelor spermale, ceea ce condiționează sinteza de anticorpi antispermali, care aglutinează și imobilizează spermatozoizii, făcându-i infertili.

În boala Goudpascher (glomerulonefrita în asociație cu hemoragie pulmonară) pe membrana bazală a glomerulului renal se depun imunoglobuline G și fragmentul C3 al complementului, ceea ce provoacă glomerulonefrita.

În miastenie («slăbiciune musculară») are loc sinteza de autoanticorpi contra receptorilor acetilcolinici ai membranei postsinaptice a mușchilor scheletici. Alterarea autoimună a receptorilor face membrana postsinaptică areactivă față de acetilcolină și în consecință apare pareza musculară, mișcări voluntare dificile.

Din bolile autoimune tip III cu complexe imune face parte lupusul eritematos sistemic (LES), care are la baza patogeniei producția de anticorpi față de nucleoproteidele proprii (ADN, ARN). Deoarece nucleoproteidele nu posedă specificitate de organ, anticorpii interacționează cu ADN și ARN din toate organele, din care cauză leziunile poartă un caracter sistemic, generalizat. Așa cum nucleoproteidele sunt bine solubile, iar complementul este parțial epuizat, complexul antigen-anticorp nu poate fi fagocitat și circulă îndelungat în sânge, îmbibând spațiile sub-endoteliale, afectând membrana bazală a capilarelor pielii, cordului, glomerulilor renali și a altor organe.

La bolile autoimune celulare tip IV se referă tirocidita, orhita, encefalita ș.a., pe parcursul cărora în organul alterat se acumulează monocite, histiocite, limfocite, celule epitelioide, alte celule efectorie, care realizează efectul direct citotoxic, citoliza prin intermediul limfokinelor și a enzimelor lizozomale.