

Аллергические заболевания: классификация

Лекция
проф. Гончарук С.Ф.

Реакции гиперчувствительности – патологические иммунные реакции, в основе которых лежит чрезмерный (гипериммунный) ответ на экзо- и эндогенные антигены (аллергены)

Клиницисты: **аллергия** – заболевания, вызванные первым типом реакций гиперчувствительности (анафилактический)

Фундаментальная теоретическая медицина: **аллергия** – заболевания, вызванные разными типами реакций гиперчувствительности, **атопия** – вызванные только первым типом реакций гиперчувствительности

Классификации реакций гиперчувствительности

Джел и Кумбс (1968 г.) - четыре типа:

I. Анафилактический

II. Цитотоксический

III. Иммунокомплексный (тип Артюса)

IV. Клеточно-опосредованный

Современная – пять типов:

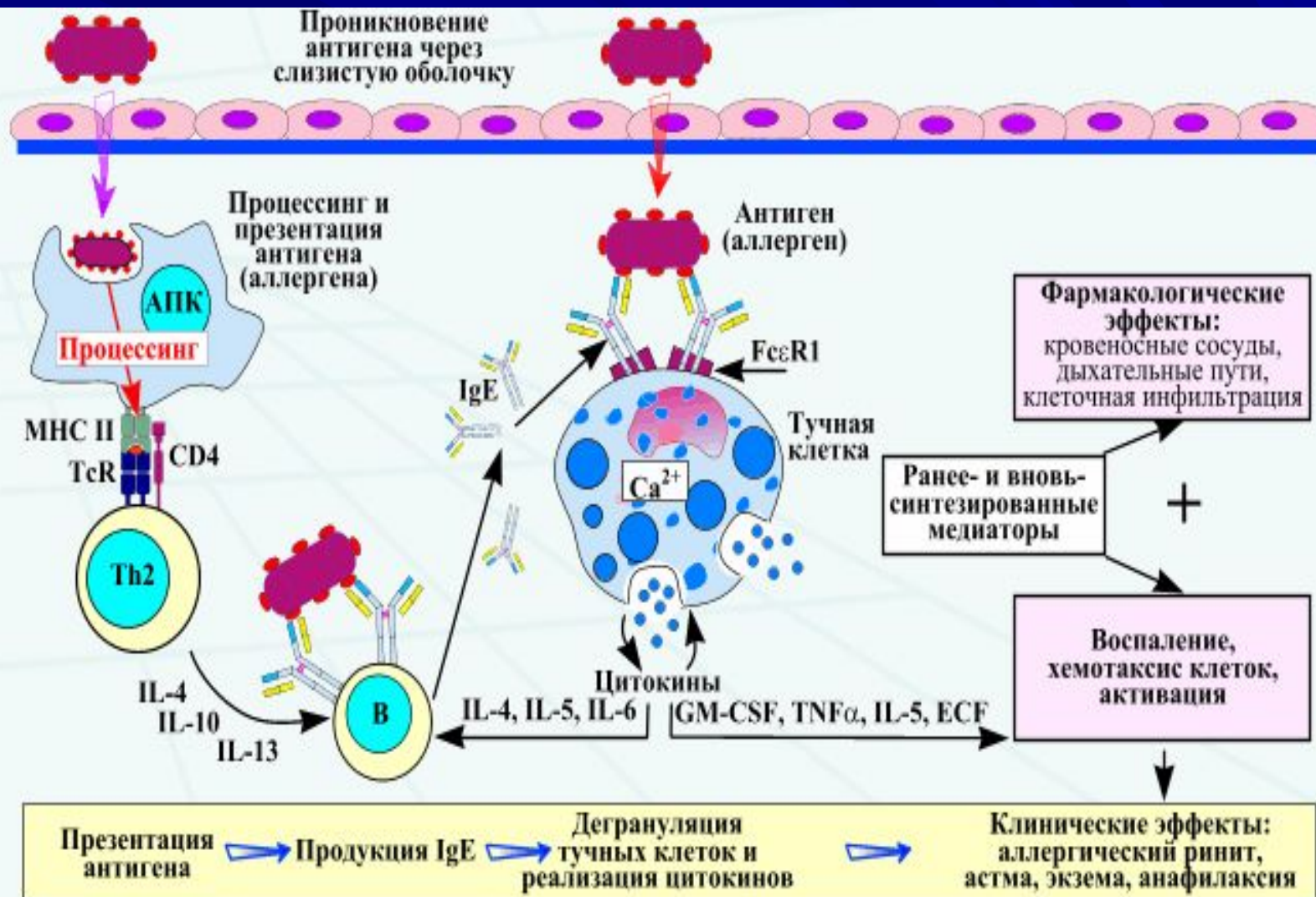
+ V. Стимулирующий

I тип реакций гиперчувствительности (анафилактический тип)

- В его основе лежит механизм повреждения тканей, протекающий обычно с **участием IgE** на поверхности мембран базофилов и тучных клеток
- **Заболевания:** анафилактический шок, крапивница, поллинозы, бронхиальная астма, отек Квинке, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит

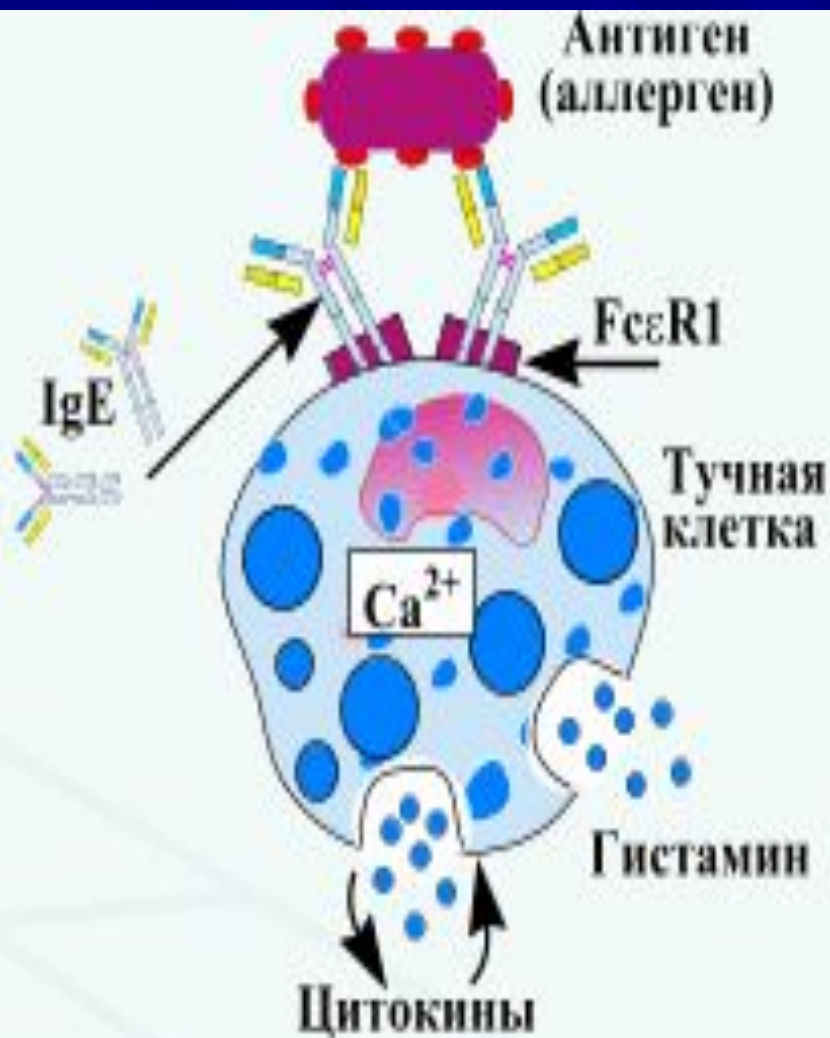
Механизм I типа реакций гиперчувствительности

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>)



Дегрануляция тучной клетки

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>)



II тип реакций гиперчувствительности (цитотоксический тип)

- Разрушение (цитолиз) иммунной системой собственных клеток организма (крови, эндотелия сосудов, гепатоциты, эпителий почек), которые изменили свои антигенные свойства в результате встраивания молекул химических веществ в оболочку клетки
- участвуют **IgG или IgM**
- Три пути повреждения клетки:
 - 1) комплемент-обусловленный лизис клетки – “мембраноатакующий” комплекс – C5b; C6-C9
 - 2) фагоцитоз
 - 3) клеточная цитотоксичность

II тип реакций гиперчувствительности (цитотоксический тип)

Заболевания: лекарственная аллергия, иммунная лейкопения; гемолитическая болезнь новорожденных при резус-конфликте; аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения; синдром Гудпасчера; хронический активный гепатит; язвенный колит; синдром Шегрена; миастения; пузырчатка; некоторые случаи ювенильного сахарного диабета и других заболеваний

Механизм II типа реакций гиперчувствительности

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology>)

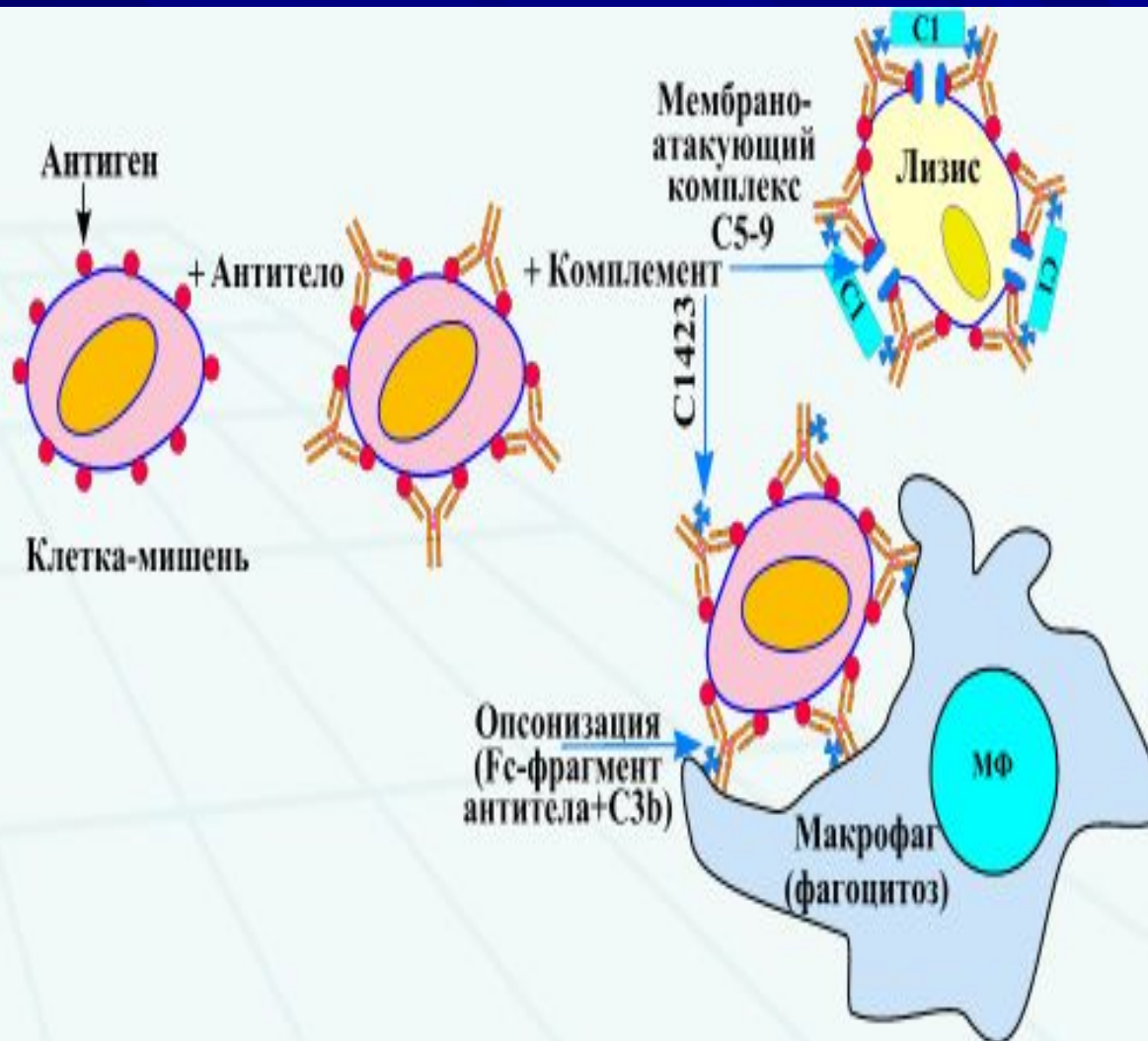
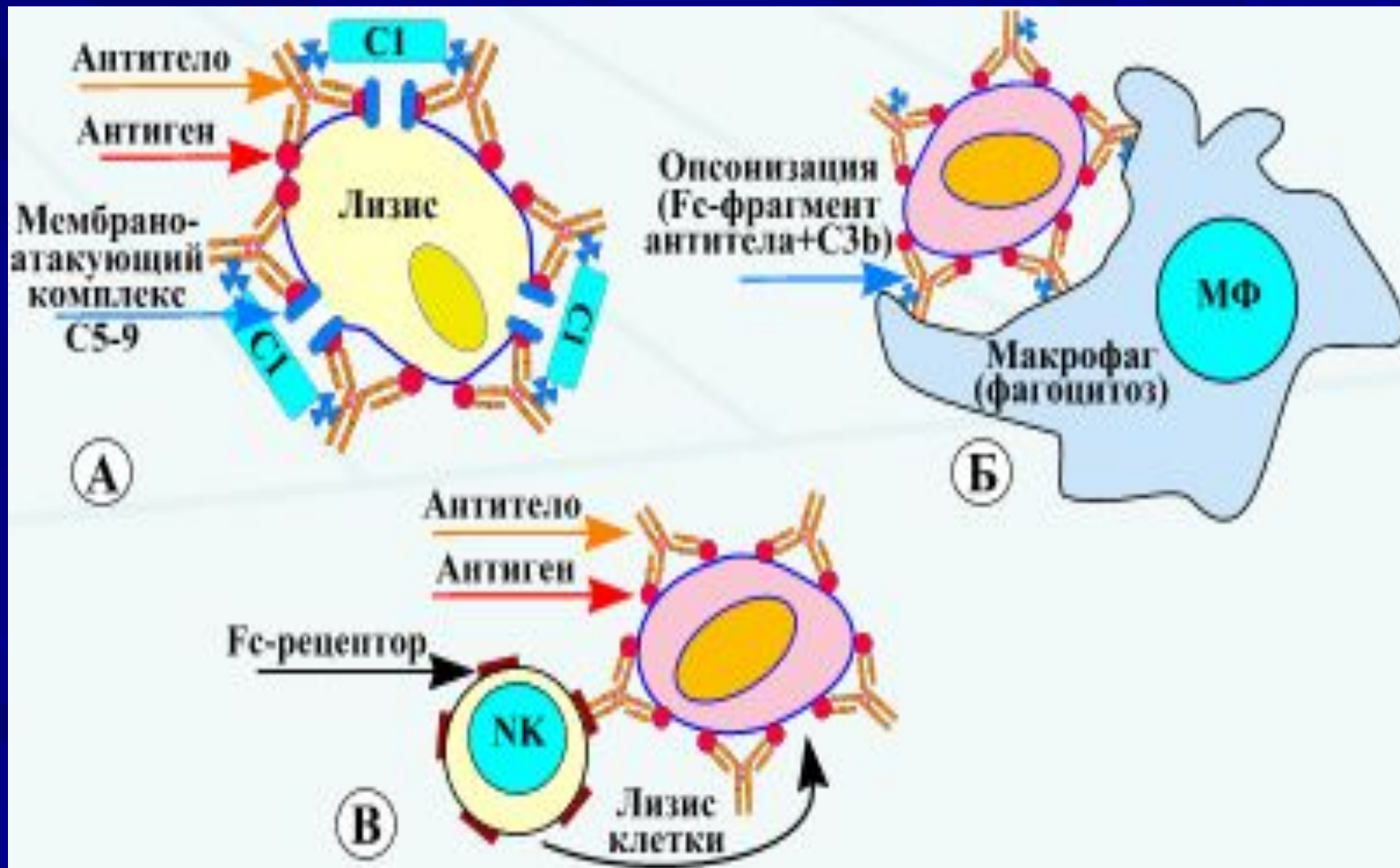


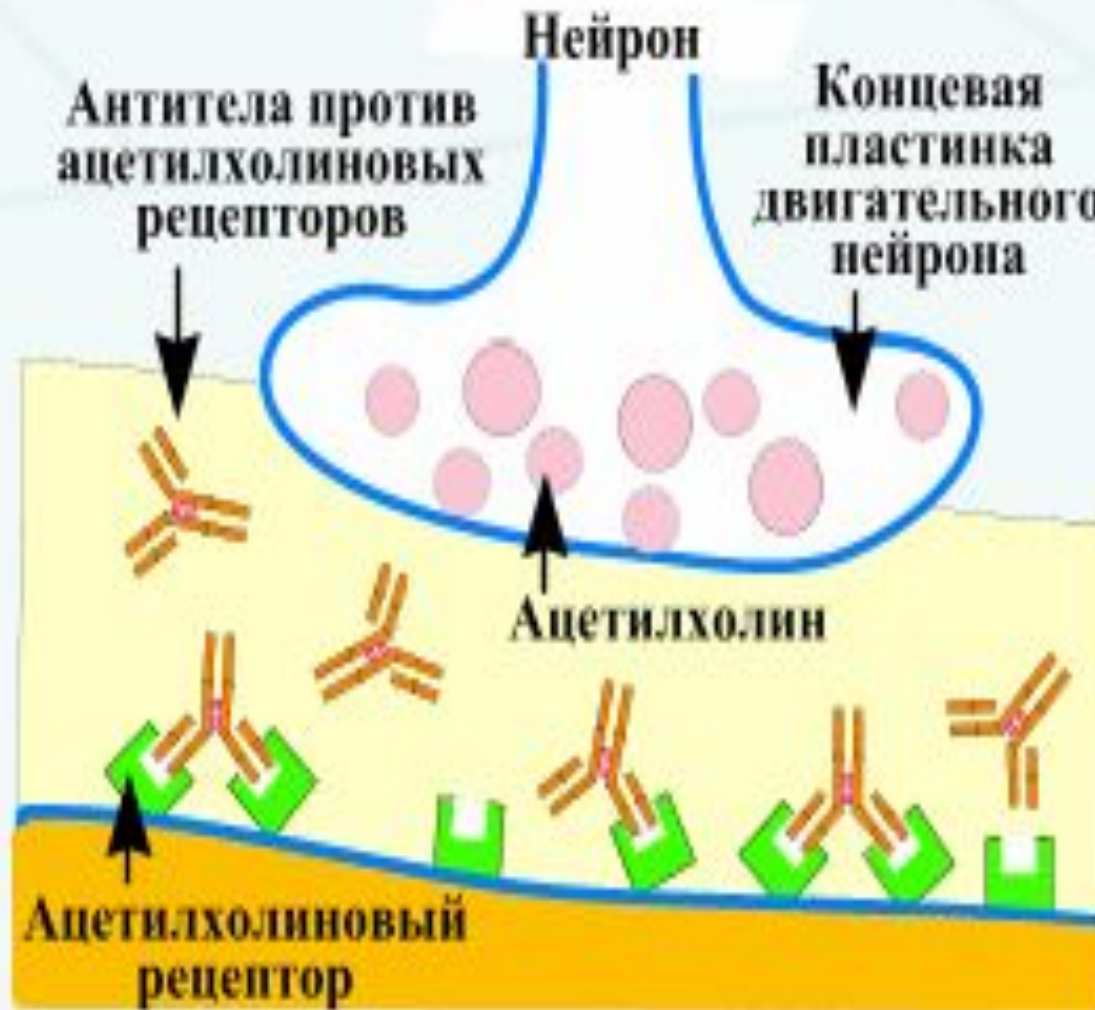
Схема разрушения клетки-мишени

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>)

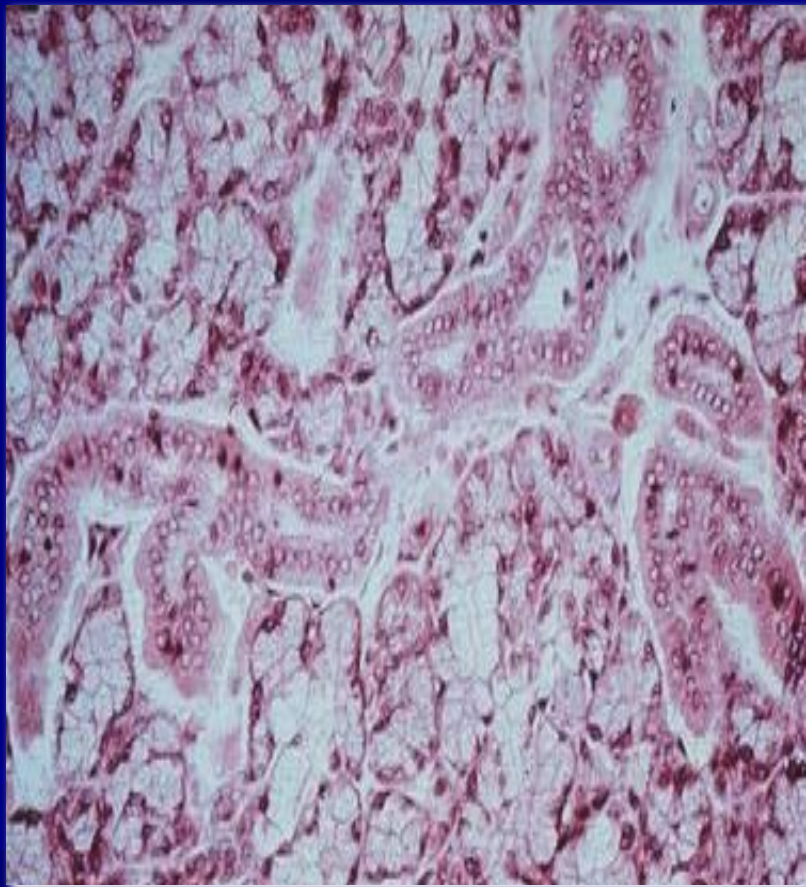


Патогенез миастении Гравис

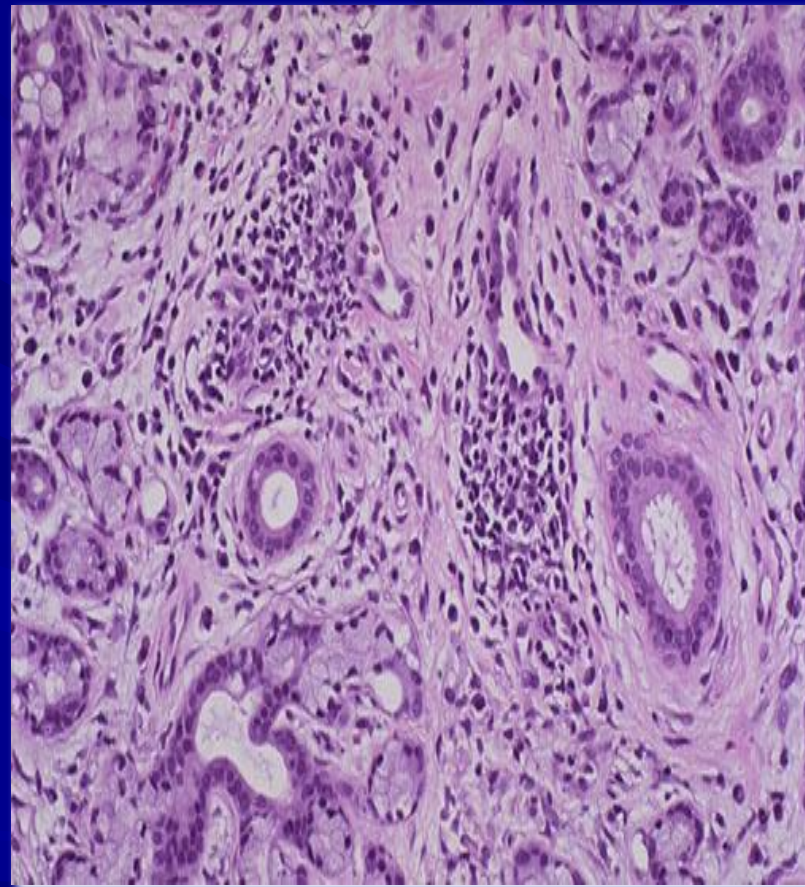
(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology>)



Синдром Шегрена



Здоровая слюнная
железа



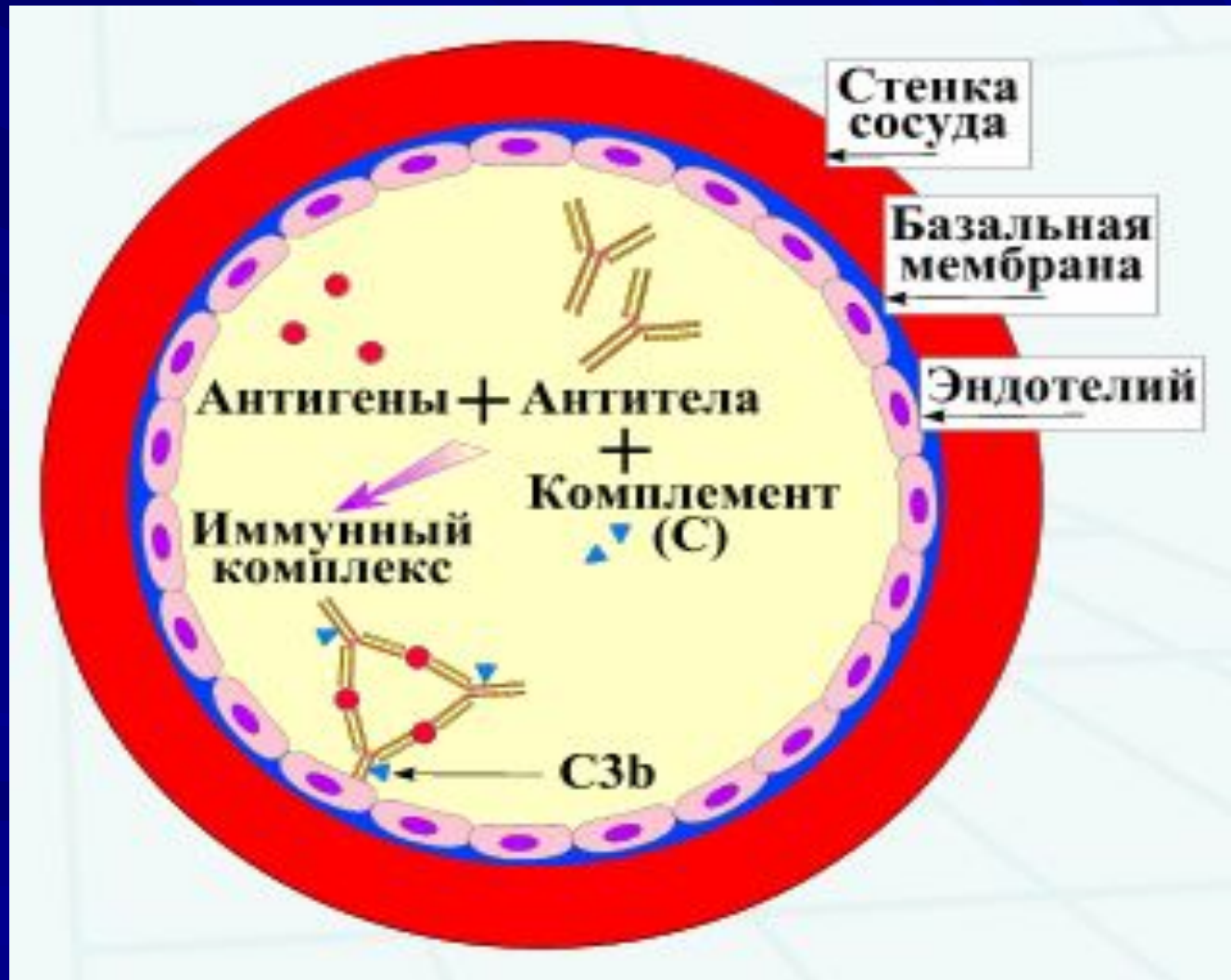
Слюнная железа при
синдроме Шегрена

III тип реакций гиперчувствительности (иммунокомплексный тип, тип Артюса)

- образование иммунных комплексов *малых размеров* **при небольшом избытке антигена**
- ЦИК образуются с участием **IgG и IgM** и, откладываясь на стенках сосудов, вызывают повреждение тканей
- **Заболевания:** экзогенный аллергический альвеолит; экзогенный аллергический конъюнктивит, сывороточная болезнь; иммунокомплексный гломерулонефрит, ревматоидный артрит; системная красная волчанка; малярия; геморрагическая лихорадка денге; вирусный гепатит; стафилококковый эндокардит и другие

Стадии развития III типа реакции гиперчувствительности

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology>)



Стадии развития III типа реакции гиперчувствительности

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology>)

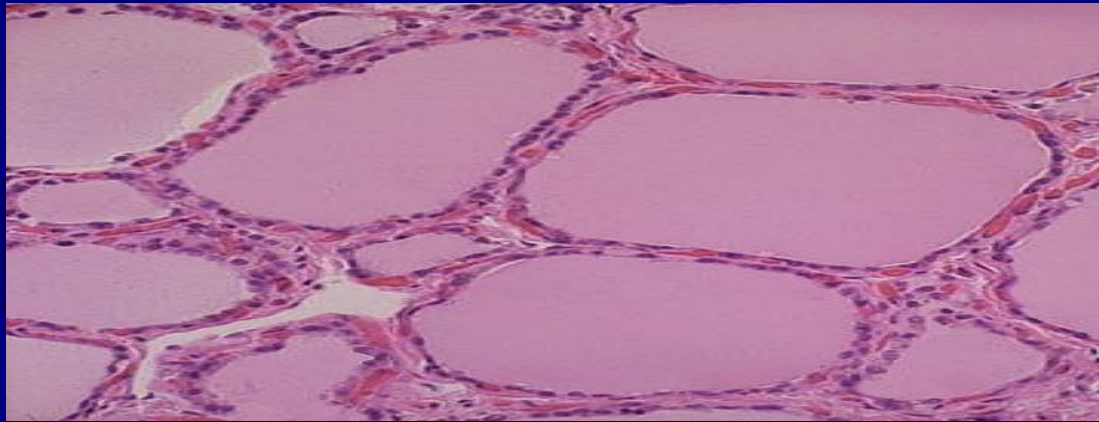


IV тип реакций гиперчувствительности (клеточно-опосредованный тип)

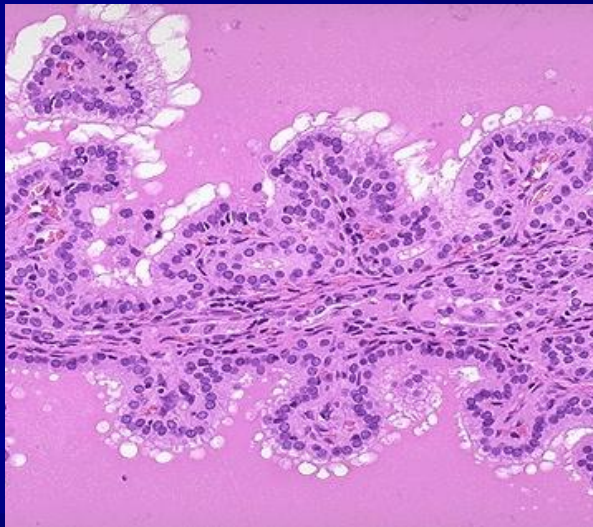
- Участвуют макрофаги и цитотоксические лимфоциты
- Через 2-3 суток после повторного контакта с аллергеном происходит уплотнение и воспаление ткани в результате ее инфильтрации Т-киллерами и макрофагами
- **Заболевания:** контактные дерматиты - микозы; шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, проказа, туберкулез, бруцеллез; сеп; туляремия; токсоплазмоз; инфекционно-аллергический ринит; реакции отторжения трансплантата и др

V тип реакций гиперчувствительности (стимулирующий тип)

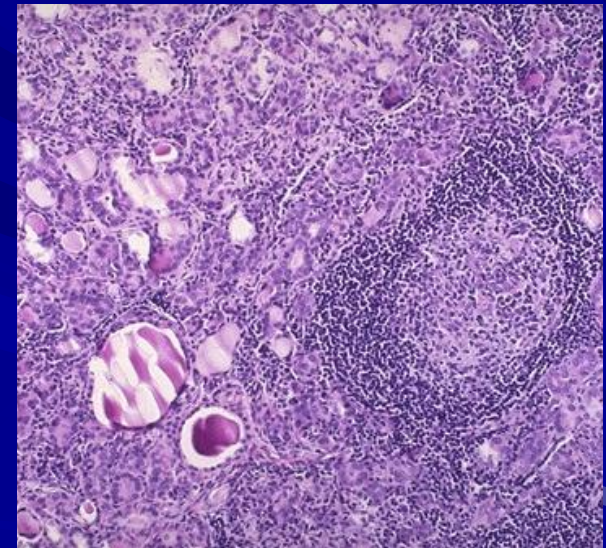
- участвуют **IgG**
- против рецепторов физиологических медиаторов (ацетилхолиновых, адренорецепторов, рецепторов для гормонов и т.п.). Первый этап – стимуляция секреции. Второй этап (истощение секретирующих клеток и их разрушение) – снижается уровень секретируемых гормонов в крови
- **Заболевания:** тиреотоксикоз, сахарный диабет I типа, атопический дерматит и другие



**Здоровая
щитовидная
железа**



**Болезнь Грейвса
(ауто-TSHR антитела)**



**Тиреоидит Хашимото
(анти-тиреоидные Т-лф)**

Аллергические (атопические) болезни

- Патогенез аллергических заболеваний: I тип, частично III и IV типы реакций (крапивница, БА)
- Разделяют **IgE-позитивные** и **IgE-негативные** формы аллергических заболеваний (ЕААСI, 2011)
- Выделяют **истинные аллергические реакции** и **псевдоаллергические реакции** (клинические проявления одинаковы):
 - патогенез истинных аллергических реакций (три стадии): **иммунная, патохимическая, патофизиологическая**
 - патогенез псевдоаллергических реакций (две): **патохимическая, патофизиологическая**

Причины псевдоаллергических реакций

- избыточное поступление гистамина в организм (с рядом пищевых продуктов – богатых гистидином, дисбиocenоз кишечника, нарушение секреции мукопротеидов эпителием кишечника и др.)
- высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток неиммунным путем – влияние кровезаменителей, рентгенконтрастных веществ, местных анестетиков, пищевых добавок, продуктов жизнедеятельности глистов, физических факторов (тепло и холод – **тепловая или холодовая крапивница**, солнечного света – **фотодерматит**) и др.

Причины псевдоаллергических реакций

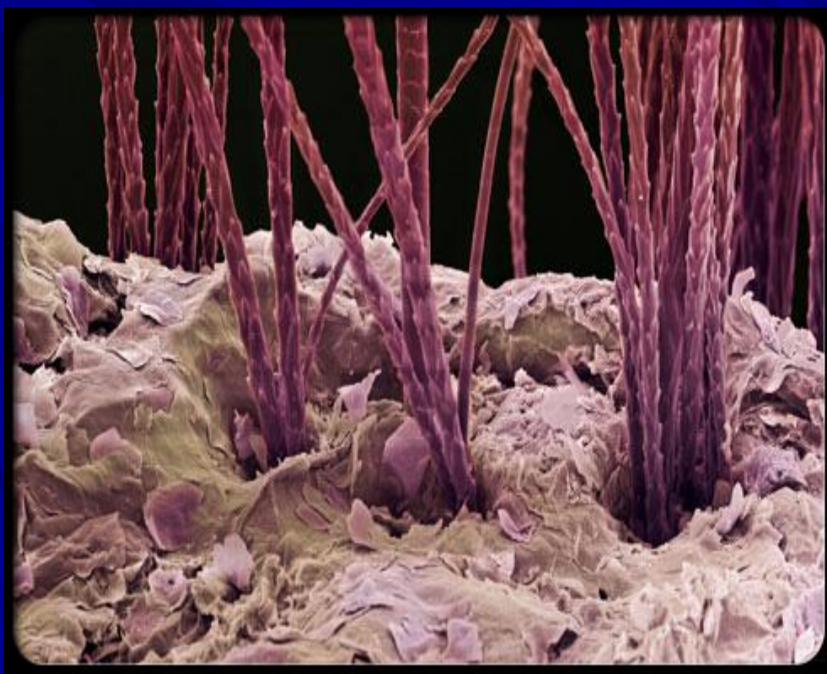
- нарушение процессов инактивации гистамина в организме (снижение активности гистаминазы печени, нарушение функционирования гистаминрецепторных механизмов крови)
- нарушение метаболизма арахидоновой кислоты - «**аспириновая бронхиальная астма**», характеризующаяся наличием «**аспириновой триады**» (тяжелое непрерывно рецидивирующее течение бронхиальной астмы, резистентное к терапии; рецидивирующий полипоз носа; непереносимость НПВС)

Некоторые гены-кандидаты атопии и бронхиальной астмы

Молекула	SNP/мутация	Связанный фенотип
GSTM1	del	БА, атопия
IL-4	C-590T	БА, общий IgE, специфич. IgE
IL-13	C-1055T C-1112T	атопическая астма, общий IgE
LTC4	-444C	аспириновая БА
NAT2	590G>A	БА
NOS1	5266 C/T	общий IgE

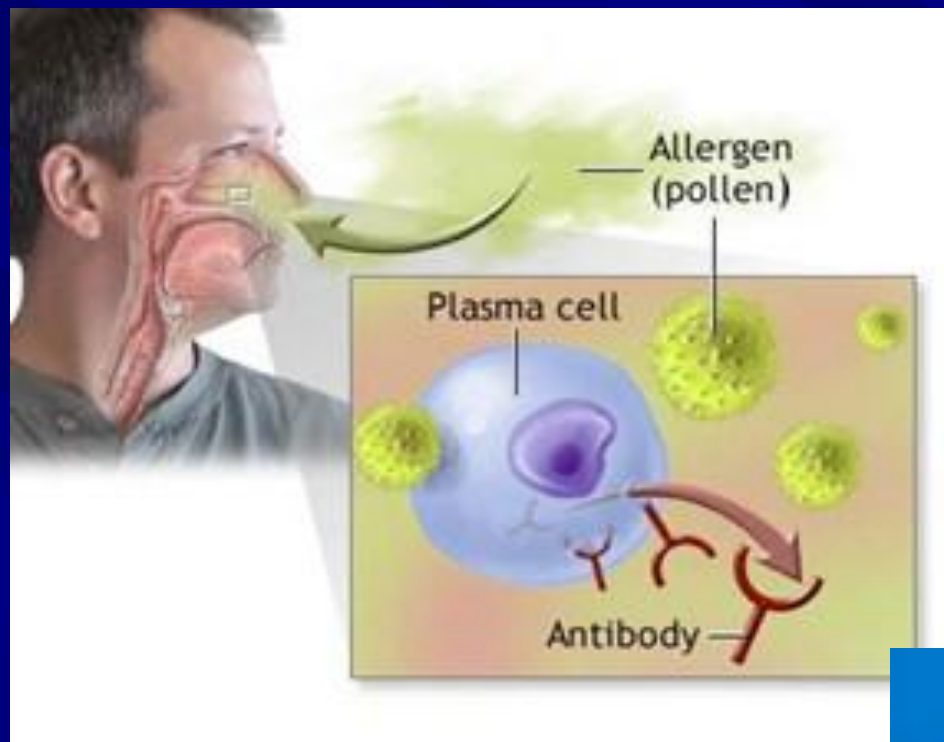
Наиболее значимые аллергены

- бытовые (клещи домашней пыли, библиотечная пыль, споры плесневых грибов)
- эпидермальные (эпидермис кошки, собаки, овцы, перо подушки)
- пищевые (цитрусовые, какао, мед, крабовые, пищевые красители, ароматизаторы и вкусовые добавки)
- пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав)
- вакцины, сыворотки и медикаменты (антибиотики, анестетики, нитрофурановые препараты, антисептики и др.)









8 основных пищевых аллергенов



Коровье молоко



Куриное яйцо



арахис



орехи



Соя



Моллюск



рыба



пшеница



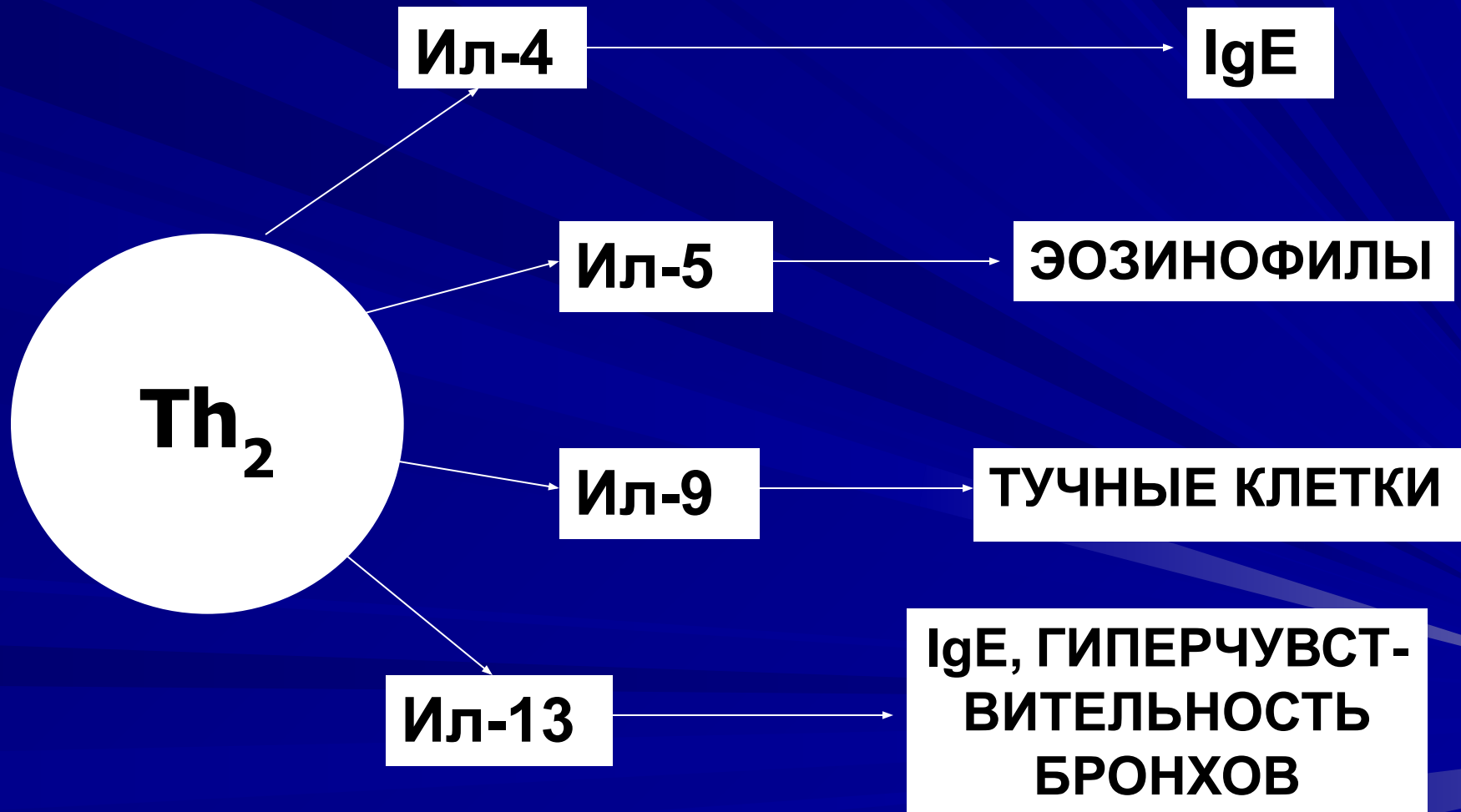




Патогенез

Активированные клетки мигрируют в лимфатические узлы, активируют в свою очередь, Th₂-лимфоциты, секретирующие провоспалительные цитокины (ЦК), играющие основную роль в поддержании аллергического воспаления в коже: (IL-4, IL-5, IL-13)

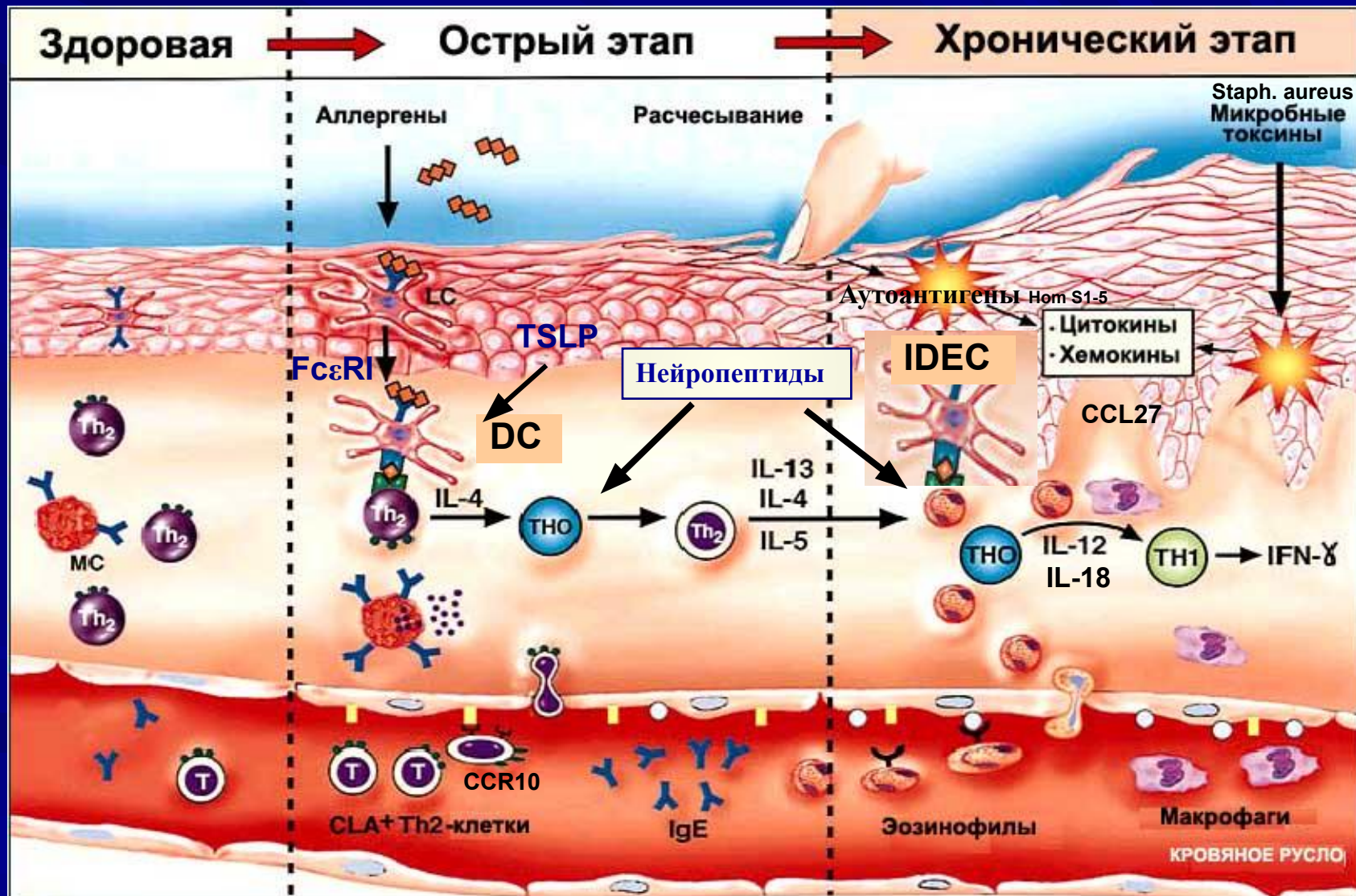
Роль Т-хелперов 2-го типа в патогенезе аллергических реакций



Патогенез



Иммунопатогенез



Патогенез аллергических реакций

Немедленная (ранняя) фаза	Поздняя (LPR- фаза)
--------------------------------------	--------------------------------

(...через 6-48 часов)

изолированно
вызывается чаще
при
кратковременном
ограниченном
контакте с
аллергеном

продолжительный,
интенсивный контакт
с аллергеном на
ранней фазе, затем
поздняя фаза (редко
— изолированная
LPR-фаза)

Медиаторы различных фаз аллергической реакции

Ранняя фаза

медиаторы тучных
клеток и
базофилов:
гистамин, триптаза,
химаза,
карбоксипептидаза
и др.

Поздняя фаза

высвобождаемые
из эозинофилов:
эозинофильный
катионный
протеин,
нейротоксин,
лейкотриены

Тучная клетка и аллергическая реакция

Дегранулирующий компонент

Аллерген

IgE

FcεR1

Гистамин триптаза

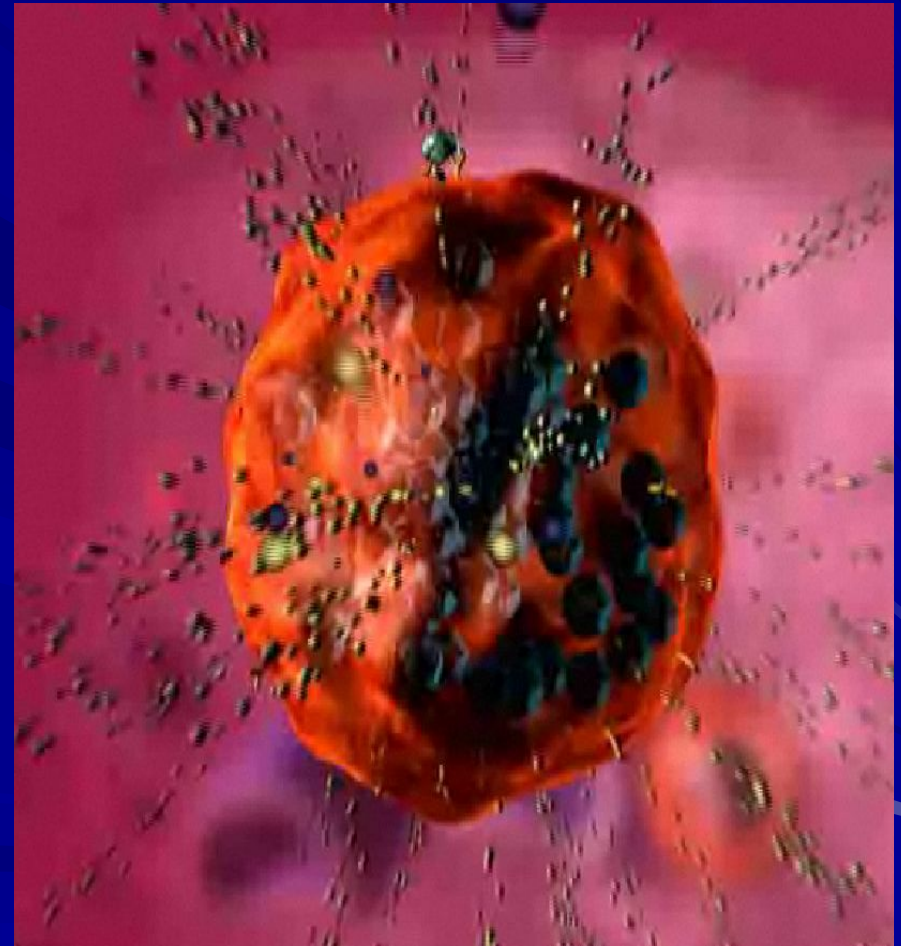
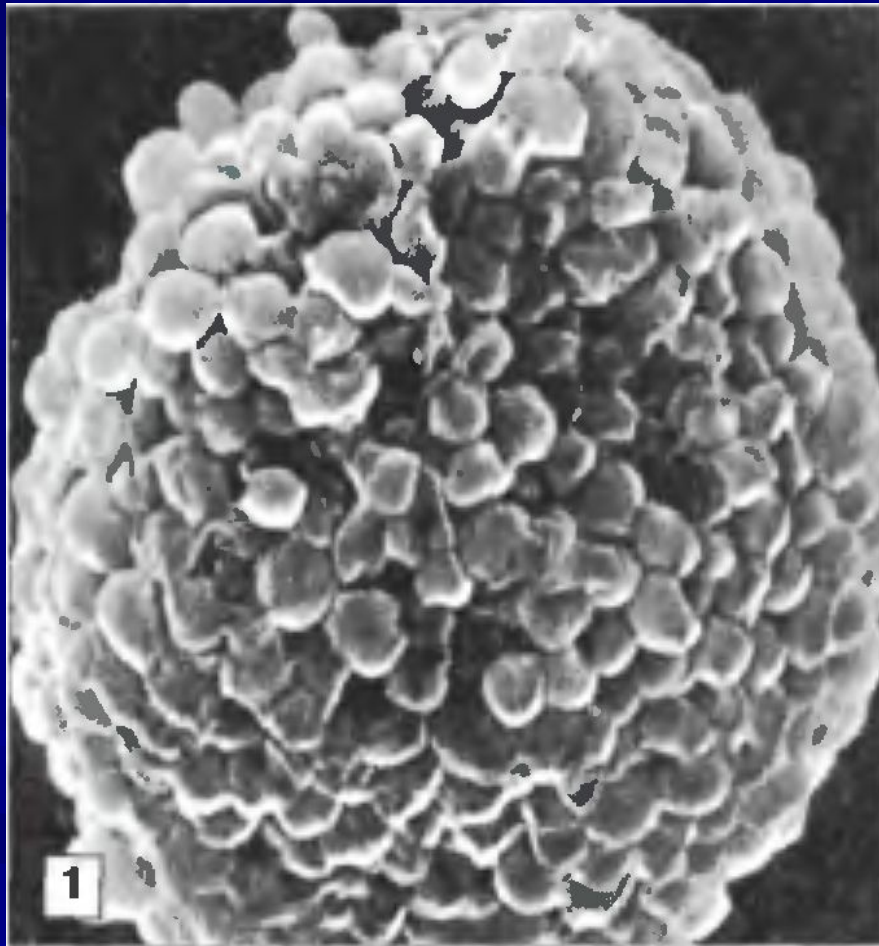
Цитокины (IL-4, IL-5, TNF-α)

Факторы роста

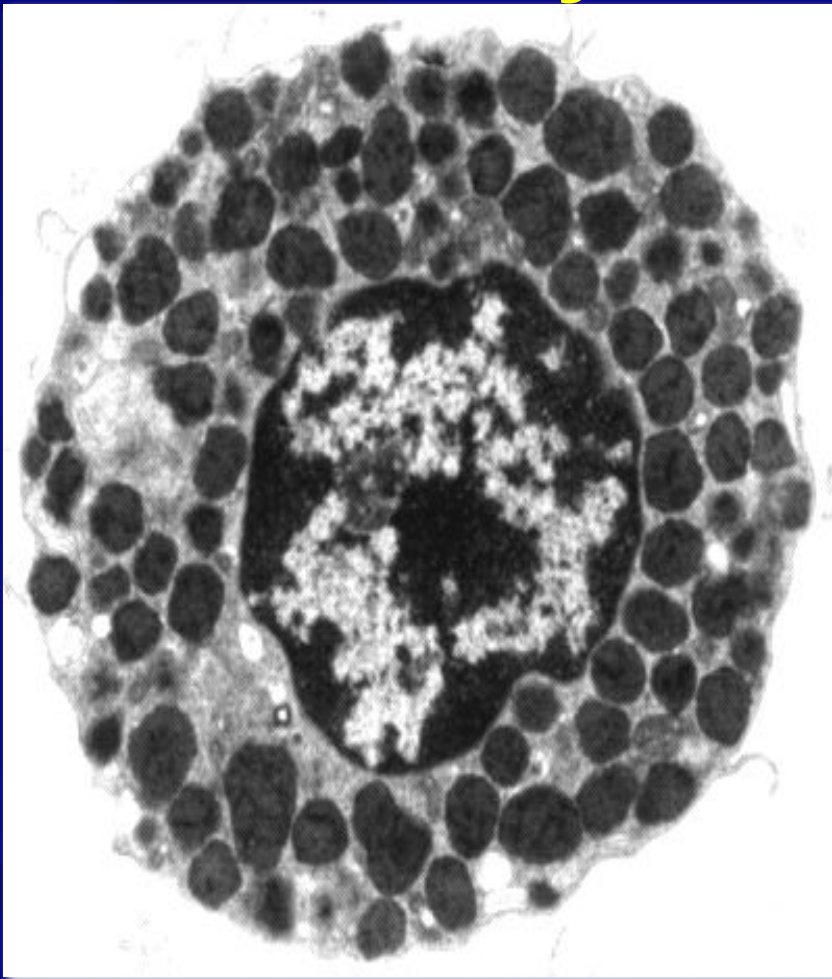
Липидные медиаторы
(LTC₄ / D₄ / E₄, PGD₂)

Mast cell

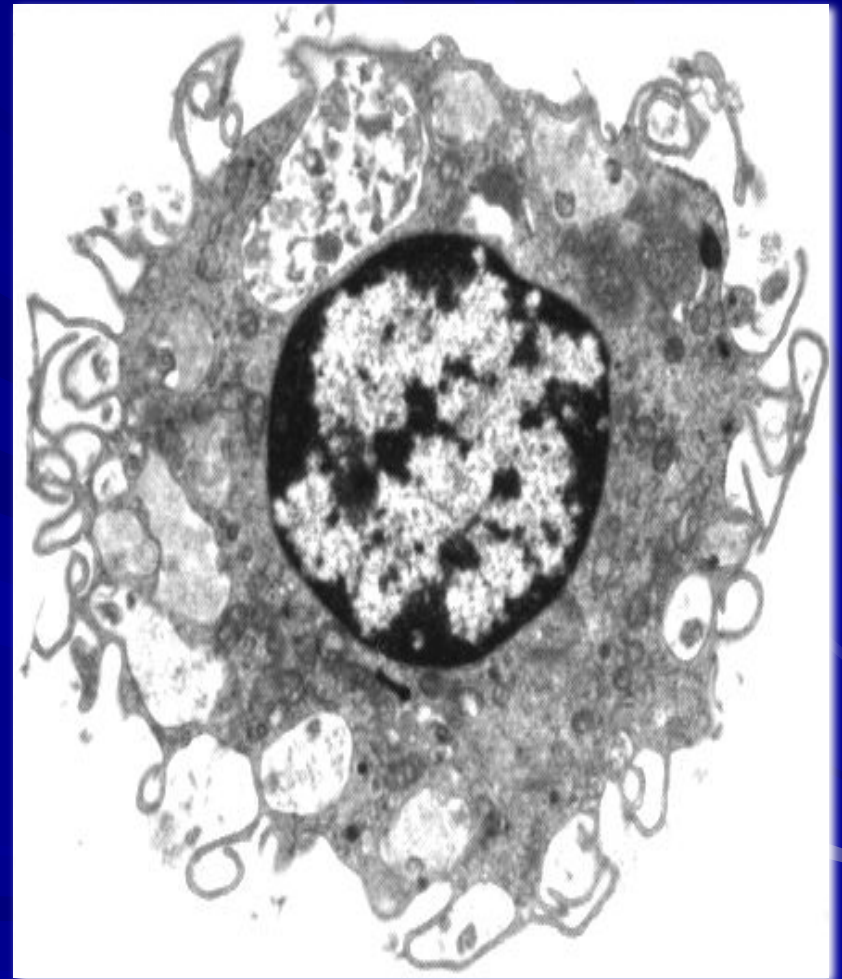
Дегрануляция тучной клетки



Тучные клетки



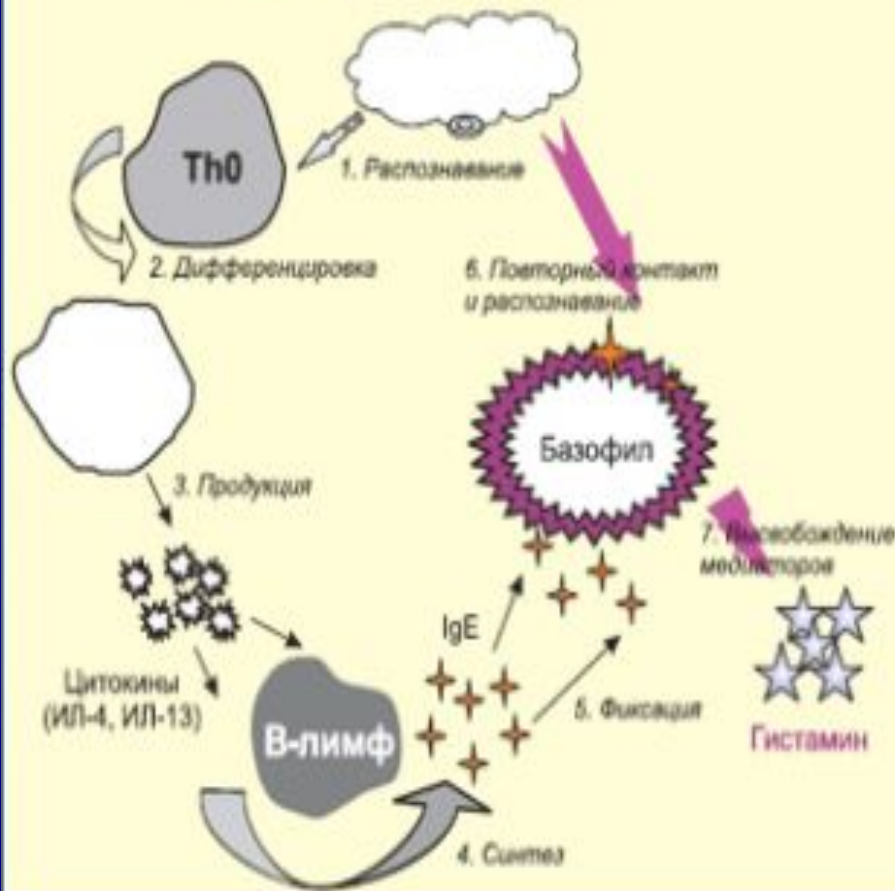
Покоящаяся тучная клетка



Дегранулированная тучная клетка

Патогенез аллергии

Патогенетическая основа — IgE-зависимый механизм развития + наследственная предрасположенность.



1. Активация Т-лимфоцитов и распознавание антигена.
2. Дифференцировка Th0 в Т-хелперы 2-го типа (Th2).
3. Th2 продуцируют цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-13).
4. Цитокины включают синтез IgE в В-лимфоцитах.
5. IgE фиксируются к специфическим рецепторам на мембранах тучных клеток и базофилов.
6. При повторном контакте аллерген распознается фиксированными на тучной клетке антителами.
7. Происходит активация тучной клетки с высвобождением преформированных (ранее образованных) медиаторов аллергии — гистамина, серотонина, кининов.

Рисунок 1

Слизистая оболочка полости рта - это место, где организм человека впервые встречается с:

- пищевыми антигенами
- микробными антигенами
- лекарственными препаратами
- пломбировочными материалами

Медикаментозный аллергический стоматит



Медикаментозный
аллергический
стоматит

Диагностика аллергических заболеваний

- Аллергологический анамнез
- Осмотр
- Функциональная диагностика
- Лабораторные критерии (косвенные)
- Аллергологическое обследование:
 - кожные тесты
 - лабораторные тесты
 - провокационные тесты

Аллергологический анамнез

- Индивидуальный аллергологический анамнез
- Семейный аллергологический анамнез

При обследовании больных с аллергическими заболеваниями особое внимание следует уделить variability симптомов (быстро проявляются и исчезают, проявляются в определенном месте или в определенный сезон года)

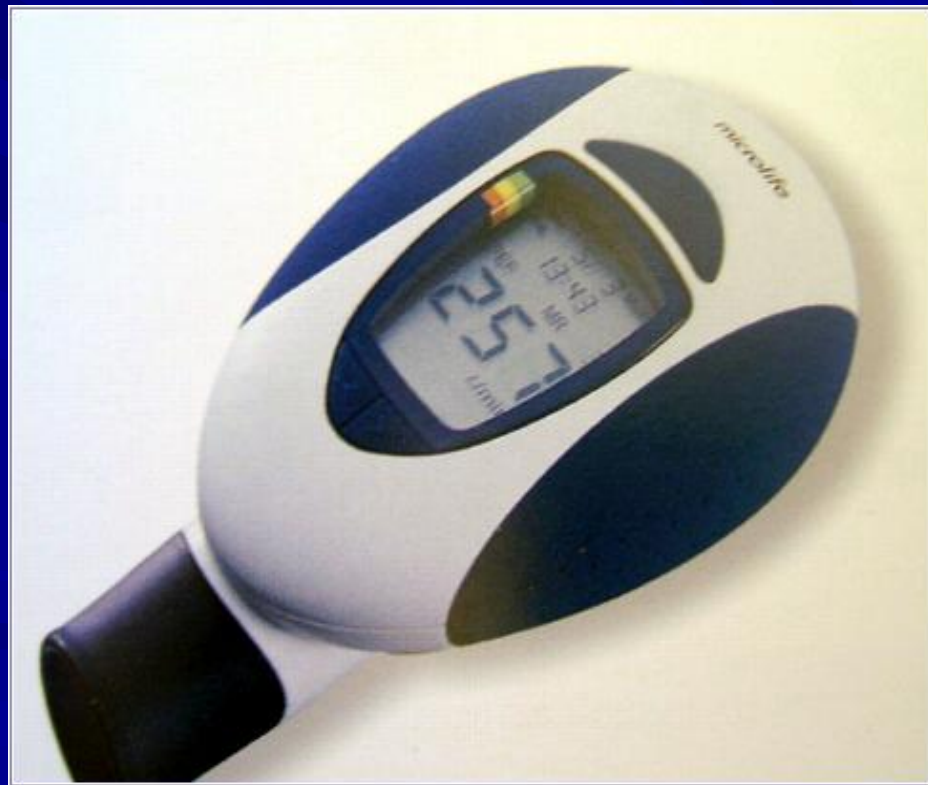
Возможные признаки аллергии при осмотре

- - локализация высыпаний на предплечьях (локтевых сгибах), голени, лице
- - гиперемия и отек конъюнктивы, слезоточивость
- - гиперемия (вплоть до «синюшности») слизистой носа
- - наличие «свистящих» хрипов и коробочного перкуторного звука

Спирометрия



Пикфлуометрия



Лабораторные критерии (косвенные признаки аллергии)

- Относительная и абсолютная эозинофилия
- Абсолютный и относительный лимфоцитоз
- - увеличение (свыше 3) индекса иммунорегуляции (Тх/Тс):
- - увеличение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов
- - снижение содержания комплемента
- - увеличение уровней циркулирующих иммунных комплексов
- - увеличение титра аутоантител к тканям органов – мишеней (кожа, слизистая оболочка носа, бронхов, легких)

Кожные аллерготесты

- **Аппликационная (патч – тест)** проводится у пациентов с подозрением на высокий уровень сенсибилизации к тестируемым аллергенам
- **Скарификационная** - на кожу наносят скарификационные царапины, на которые наносят капли разведенного раствора аллергена
- **Пунктационная (прик-тест) – «золотой стандарт» кожных аллергопроб.** На каждую намеченную точку наносят по капле разведенного раствора аллергена и ланцетом прокалывают кожу
- **Внутрикожная** проводится при сомнительных результатах пунктационных и скарификационных проб





Лабораторная аллергодиагностика

- **Определение общего IgE.** Повышение общего уровня IgE в сыворотке подтверждает диагноз аллергического заболевания, хотя нормальный уровень IgE не исключает его
- Определение **специфических IgE, IgG, IgA** в сыворотке крови (ИФА, диагностика, иммуноблотинг, МАСТ, Фадитоп и др.) к различным аллергенам



Провокационные пробы с аллергенами

Метод выявления сенсibilизации, основанный на введении аллергена в орган-мишень. Различают аппликационные, сублингвальные, эндонозальные и ингаляционные провокационные пробы. Основное преимущество провокационных проб перед кожными заключается в большей достоверности их результатов. Однако при их проведении существует риск возникновения обострений аллергических заболеваний, а иногда и развития анафилактического шока

Три составляющие антиаллергической терапии

- исключение (ограничение) контакта с
причинно-значимым аллергеном
(элиминационные мероприятия)
- блокирование (купирование)
клинических проявлений аллергии
(медикаментозная терапия)
- аллергенспецифическая
иммунотерапия **(АСИТ/СИТ)**

Элиминация причиннозначимого аллергена



Антиаллергическая терапия

- Глюкокортикостероидные препараты
- Антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов)
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- Антилейкотриеновые препараты (ингибиторы лейкотриенового метаболизма)
- Антииммуноглобулин E препараты (моноклональные антитела к IgE)

Глюкокортикостероидные препараты

- при острых состояниях – парентерально короткодействующие формы (метилпреднизолон, гидрокортизон, дексаметазон)
- пероральные (преднизолон, дексаметазон)
- внутримышечно пролонгированные формы: препараты – депо (полькортолон, дипроспан)
- местно (топические): ингаляционные формы и назальные спреи (беклометазон, будесонид, мометазон, флютиказон), глазные капли (гидрокортизон, дексаметазон), мази и кремы (бетаметазон, триамцинолон, мометазон, клобетазол, флютиказон)

Антигистаминные препараты

- **Препараты первого поколения:** Димедрол (Diphenhydramine) Тавегил (Clemastine) Фенкарол (Quifenadine) Пипольфен, Дипразин (Promethazine hydrochloride) Диазолин (Mebhydrolin) Супрастин (Chloropyramine) Перитол (Ciproheptadine)
- **Препараты второго поколения:** Loratadine (Кларитин, Ринорал, Алерприв, Агистам, Лорано); Cetirizine (Зиртек, Цетрин, Зодак, Парлазин, Аллертек); Ebastine (Кестин); Acrivastine (Семпрекс), Dimetindene (Фенистил), Astemizol (Гисталонг, Гисманал, Стемиз, Лембил); Seguifenadine (Гистафен)
- **Активные метаболиты препаратов второго поколения:** Fexofenadine (Телфаст, Алтива, Тригофаст); Dezloratadine (Ериус, Лоратек, Фибрис); Levocetirizine (Алерон, Ксизал, L-Цет, Аллерзин)

Стабилизаторы мембран тучных клеток

кетотифен, кромолин натрия (Интал, Кромолин, Кромогексал, Кромоглин и т.д.), недокромил натрия (Тайлед), лодоксамид (Аломид)

Антилейкотриеновые препараты

монтелукаст (Сингуляр, Милукант),
зафирлукаст, панлукаст

Антииммуноглобулин Е препараты

Моноклональные антитела к IgE -
омализумаб (Ксолар)

Аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ)

Введение в организм по определенной схеме (со строгим соблюдением дозировок и сроков введения) различных разведений причинно-значимого аллергена. Механизм действия – выработка так называемых блокирующих антител (появление в организма достаточного количества – пула В-лимфоцитов секретирующих на введение конкретного аллергена блокирующие антитела (IgG4) вместо специфических IgE). Эффективный метод лечения поллинозов, бронхиальной астмы, аллергического ринита

Специфическая иммунотерапия (СИТ)

- ➡ Наиболее эффективна при лечении реактивного типа р-ии.
- ➡ Вырабатываются блокирующие антитела (подкласс IgG). Последние способны конкурировать с реакинами (IgE).
- ➡ Существуют депонированные аллергены, которые более удобны, так как число введений их резко сокращено.
- ➡ Это достигается путем сорбции аллергенов на гелях минеральных солей (фосфата цинка), на органических веществах, путем обработки аллергена химическими веществами или конъюгации его с поливинилпирролидоном и др.
- ➡ СИТ начинают проводить за 5-6 мес до появления пыльцы в воздушной среде. При сенсibilизации к домашней пыли СИ лучше начинать в летнее время.

Анафилактический шок

Острое аллергическое заболевание, характеризующееся угрожающими для жизни нарушениями важнейших систем организма

Наиболее частые причины: прием медикаментов; укусы насекомых и змей; пищевые продукты

Варианты АШ: гемодинамический (резкое снижение АД, спазм или расширение кровеносных сосудов); асфиксический (острая дыхательная недостаточность за счет бронхоспазма и отека слизистой бронхов); церебральный (психомоторное возбуждение, судороги, нарушения сознания, отек головного мозга); абдоминальный (сильные абдоминальные боли, симптомы раздражения брюшины – клиника «острого живота»)

Неотложная помощь при анафилактическом шоке

- прекращение контакта с аллергеном
- фармакотерапия (дозировка и путь введения в зависимости от тяжести состояния):
 - 1) **адреналин** п/к или в/в 0,3 -1,0 мл взрослым и 0,05 мл/год жизни детям
 - 2) **глюкокортикоиды** в/в 60-120 мг взрослым и 1-3 мг/кг детям
 - 3) **антигистаминные препараты** в/в или в/м 1-2 мл взрослым и 0,1 мл/год жизни детям
- симптоматические медикаменты (в зависимости от варианта АШ)

Бронхиальная астма

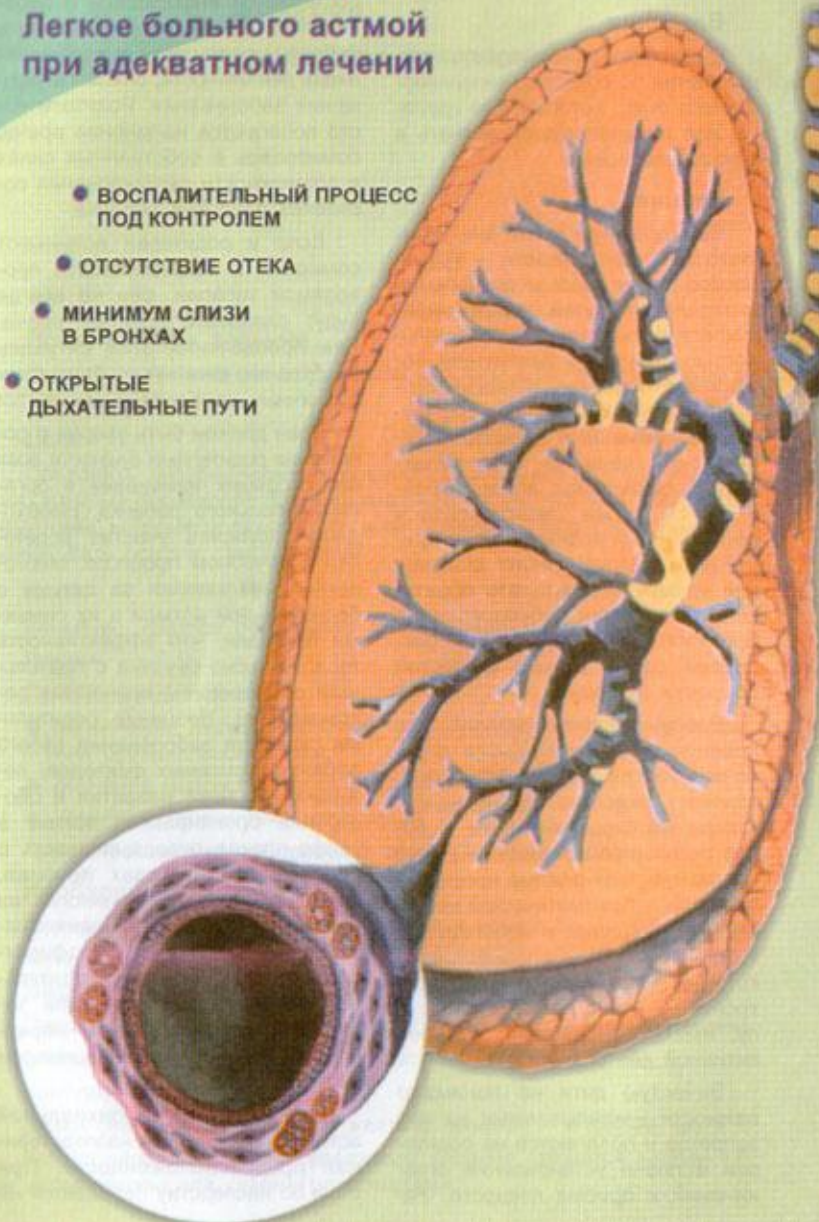
хроническое воспалительное заболевание
дыхательных путей, которое вызвано
значительным количеством клеток и
медиаторов воспаления

Диагностика и лечение БА проводится согласно
национальных протоколов, которые в
значительной степени ориентированы на
международные соглашения (**GINA –
глобальная инициатива для астмы**)
**Приказом №128 от 19.03.2008 г. МЗ
Украины** утвержден протокол оказания
медицинской помощи больным БА

СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

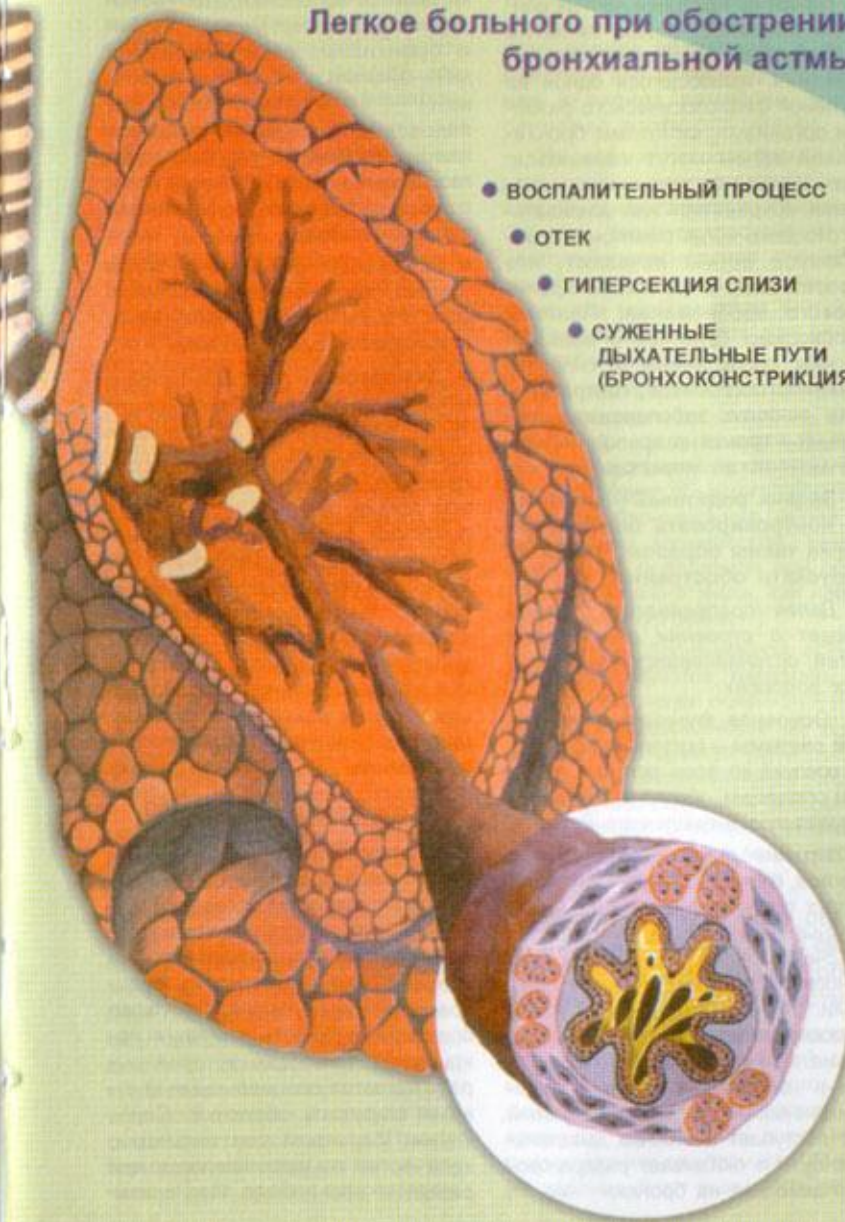
Легкое больного астмой
при адекватном лечении

- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПОД КОНТРОЛЕМ
- ОТСУТСТВИЕ ОТЕКА
- МИНИМУМ СЛИЗИ В БРОНХАХ
- ОТКРЫТЫЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ



Легкое больного при обострении
бронхиальной астмы

- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
- ОТЕК
- ГИПЕРСЕКЦИЯ СЛИЗИ
- СУЖЕННЫЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ (БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ)

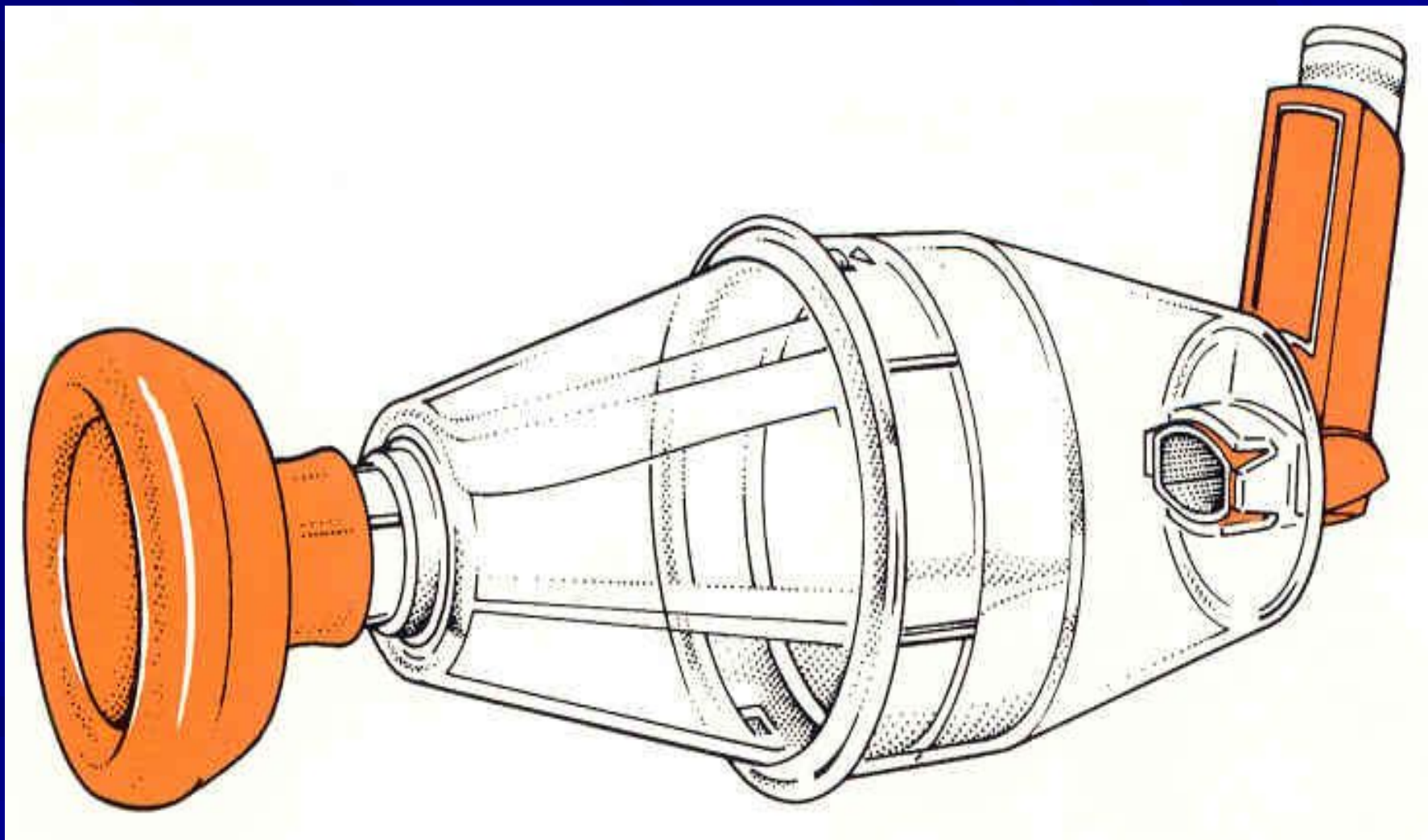


Амбулаторное лечение обострений бронхиальной астмы

Начальная терапия - увеличение дозы ингаляционных β_2 – агонистов короткого действия (сальбутамол/вентолин, беротек) 2-4 вдоха каждые 20 мин./первый час. Затем дозу пересматривают в зависимости от тяжести обострения и данных пикфлоуметрии (увеличение ПОСвыд $>80\%$ от должного или лучшего для больного и длится 3-4 часа – потребности в приеме других лекарств нет).



Спейсер с маской



Классический компрессорный небулайзер

Принципиальная схема небулайзерной камеры



Небулайзер



Амбулаторное лечение обострений бронхиальной астмы

- *При неполном ответе:* продолжить прием ингаляционных b₂ – агонистов 6-10 вдохов каждые 1-2 час + оральные кортикостероды (преднизолоновый эквивалент 0,5 - 1 мг/кг); возможно использование комбинированных форм: ингаляционные холинолитики+ ингаляционные b₂ – агонисты)
- *При низком эффекте:* продолжить прием ингаляционных b₂ – агонистов до 10 вдохов (лучше через спейсер) или полную дозу через небулайзер с интервалами меньше часа + ингаляционные холинолитики (возможно использование комбинационных форм с b₂-агонистами) + пероральные кортикостероиды + вызов «скорой помощи» для госпитализации

Лечение острой инсектной аллергии

(протокол оказания медицинской помощи при инсектной аллергии, *Приказ МЗ Украины №432 от 03.07.2006 г.*)





Здоровая гортань



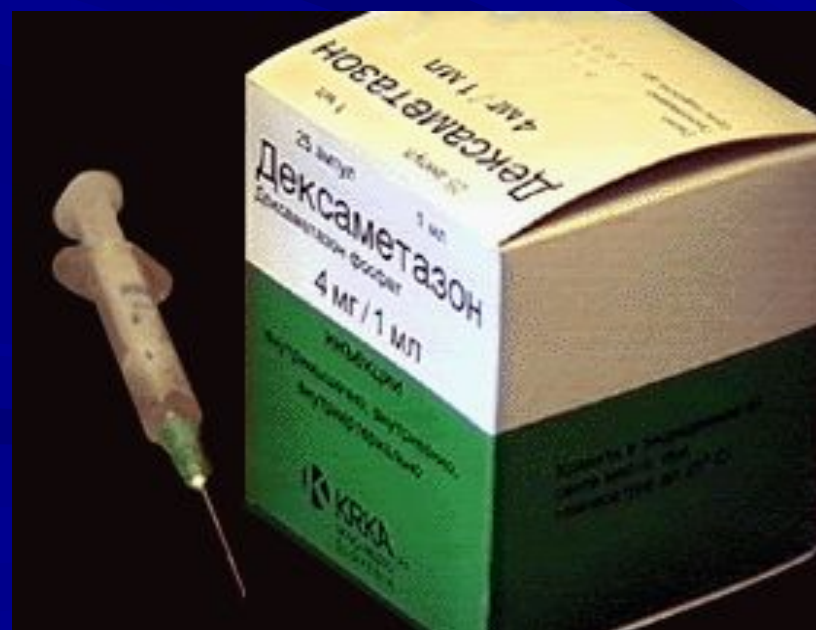
Отек гортани

При местной реакции:

- 1) наложить жгут на конечность выше места укуса
- 2) без травмирования мешочка с ядом удалить жало, которое осталось в коже
- 3) приложить лед к месту укуса
- 4) место укуса обколоть 0,1% раствора адреналина в дозе 0,3-0,5 мл на 4,5 мл физиологического раствора
- 5) при значительной местной и общей реакции п/к - адреналин
- 6) в/в антигистаминные препараты первого поколения (при нормальном артериальном давлении)
- 7) внутрь в течение 2-3 дней антигистаминные препараты второго и третьего поколения
- 8) местно мази с содержанием глюкокортикоидов 2-4 раза в сутки

При системной реакции:

- 1) стационарное лечение в течение 5-10 дней;
- 2) при снижении артериального давления – в/в адреналин или мезатон
- 3) в/в глюкокортикоиды
- 4) в/в антигистаминные препараты (при нормальном артериальном давлении)
- 5) внутрь антигистаминные препараты в течение 7 дней
- 6) при возникновении бронхообструктивного синдрома – в/в эуфиллин



Благодарю за внимание!