

1. Общее понятие об аллергии, атопии. Основные теории, отражающие взаимодополняющие аспекты развития аллергии (генетическая, гигиеническая)

Аллергия — типовой иммунопатологический процесс, выраженный сверхчувствительностью иммунной системы организма при повторных воздействиях аллергена на ранее сенсibilизированный этим аллергеном организм.

Атопия - IgE-опосредованная аллергия, относящаяся к I типу иммунологических реакций. Большинство аллергических заболеваний относят именно к атопии. Антигеннезависимую дегрануляцию с теми же патофизиологическими последствиями, что и при истинной аллергии (атопии), называют псевдоаллергией.

2. Понятие «аллерген». Строение, свойства, классификации (по способу попадания в организм, по происхождению, химическому строению), перекрестно- реагирующие аллергены.

Аллергены - вещества белковой и полисахаридной природы с определенной молекулярной массой: 10-70 кДа

Свойства.

- Относительно невысокая молекулярная масса.
- Способность сорбироваться или агрегироваться в мелкие частицы и в таком виде проникать (диффундировать) в секреты слизистых оболочек и покровные ткани, без видимого травмирования покровных тканей.
- Высокая растворимость и способность легко проникать в жидкие среды организма.
- Химическая стабильность *in vivo* (аллергены не метаболизируются, по крайней мере быстро).
- Среди белков аллергенами чаще всего становятся ферменты протеазы. Небелковые вещества сами по себе не являются аллергенами, однако они способны образовывать химические соединения с собственными белками организма, приобретая тем самым свойства полноценных аллергенов. Такие вещества называют гаптенами.
- Аллергены проявляют своё действие в крайне малых дозах.

Классификация.

Существует несколько классификаций аллергенов.

Классификация, основанная на способе попадания аллергена в организм

- Ингаляционные аллергены (бытовая пыль, клещи домашней пыли, пыльца растений, частицы эпидермиса и шерсть животных, эпидермис и волосы человека, частицы тел насекомых, споры непатогенных микроскопических грибов, продукты химического производства).
- Пищевые аллергены (белки куриного яйца и коровьего молока, пищевые злаки, рыба и т.д.), некоторые пищевые добавки - консерванты, красители, эмульгаторы).

- Парентеральные (лекарственные средства, сыворотки, вакцины, яд перепончатокрылых насекомых, слюна кровососущих насекомых - комаров, клопов, мошек и др.).

Классификация, основанная на происхождении экзогенных аллергенов

- Аллергены неинфекционного происхождения (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, инсектные, пищевые, промышленные).
- Аллергены инфекционного происхождения:
 - бактериальные (непатогенные и патогенные бактерии, а также продукты их жизнедеятельности);
 - грибковые (непатогенные и патогенные грибы, а также продукты их жизнедеятельности);
 - вирусные (различные виды риновирусов и продукты их взаимодействия с тканями);
 - паразитарные (экзогенные и эндогенные антигены гельминтов).

Классификация по химическим группам

- Белки - Компоненты пищи (яйца, молоко, орехи, ракообразные, моллюски, бобовые и т.д.).
 - Яд пчёл, ос, шершней и других перепончатокрылых.
 - Компоненты вакцин (против кори, гриппа; столбнячный анатоксин и др.).
 - Гормоны (инсулин, адренкортикотропный гормон, тиреотропный гормон и др.).
 - Компоненты сывороток и препаратов крови. - Ферментные препараты (стрептокиназа и др.).
 - Латекс (хирургические перчатки, эндотрахеальные трубки, презервативы и др.).
 - Белковые компоненты клещей домашней пыли, тараканов, пыльцы растений, эпидермиса и выделений животных и др.
- Гаптены
 - Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины и др.).
 - Миорелаксанты.
 - Витамины (тиамин и др.).
 - Цитостатики (циклофосфамид, цисплатин, цитарабин и др.).
 - Опиаты и т.д.
- Полисахариды
 - Декстраны.

3. Характеристика стадий аллергической реакции.

В развитии аллергических реакций разных типов выделяют 3 стадии.

- Иммунологическая стадия, во время которой происходит ответ на внедрение аллергена

(образование антител и/или сенсibilизированных лимфоцитов и соединение их с повторно оступившим или персистирующим в организме аллергеном).

- Патохимическая стадия, состоящая в образовании и высвобождении теми или иными активированными клетками медиаторов аллергических реакций.
- Патофизиологическая стадия заключается в действии этих медиаторов на различные периферические ткани и клетки, а также в развитии внешних (клинических) проявлений гиперчувствительности

4. Типы аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу.

- Тип I (анафилактический, IgE-зависимый). Обусловлен образованием особого типа антител, имеющих высокое сродство к определённым клеткам (например, тучным клеткам, базофилам). Эти антитела называют гомоцитотропными [к ним относят реагены (IgE и IgG4) человека]. Попадая в организм, аллерген презентруется Th2-лимфоцитам. Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40, что обеспечивает необходимый сигнал для В-клеток к индукции синтеза IgE. Образовавшийся аллергенспецифический IgE взаимодействует с имеющимися к ним очень высокое сродство специализированными рецепторами FcεRI (расположены на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, базофилах), а также низкоаффинными FcεRII (CD23; экспрессированы на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов). CD23 может отделяться от клеточных мембран и попадать в циркуляцию, стимулируя продукцию IgE В-лимфоцитами.

- Тип II (цитотоксический, или цитолитический) - антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность. При этом виде реакции антитела взаимодействуют с естественными антигенами клеточных поверхностей или же с антигенами, вторично сорбированными на клеточной поверхности. Повреждение и лизис клеток происходят вследствие активации образующимся комплексом антиген-антитело системы комплемента по классическому пути. Пример такого типа цитотоксической реакции - гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови. Такая ситуация возникает при нефротоксическом нефрите, когда антитела взаимодействуют с антигенами базальной мембраны почечных клубочков. В других случаях (например, при лекарственной тромбоцитопенической пурпуре) антитела взаимодействуют с антигенами (лекарственное средство или продукты его метаболизма), включёнными в состав клеточной поверхности.

- Тип 3

При этом типе гиперчувствительности растворимые антигены взаимодействуют с антителами (преципитирующие антитела) не на клеточных поверхностях, а в растворимой форме. В результате образуются иммунные комплексы, что приводит к активации комплемента и агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к повреждению тканей. Примеры таких реакций - сывороточная болезнь и феномен Артюса.ип III - реакция, опосредованная образованием иммунных комплексов

- Тип IV - ГЗТ (опосредованная клетками или антителонезависимая). В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы (сенсibilизированные Т-лимфоциты), с презентированным на макрофаге антигеном, что стимулирует Т-клетку и вызывает высвобождение ею цитокинов, опосредующих внешние проявления замедленной гиперчувствительности. Классические примеры

таких реакций - туберкулиновая реакция, контактная аллергия. К этим реакциям относят аллергический контактный дерматит, аллергию, формирующуюся при некоторых инфекционных заболеваниях, реакцию отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений. Невозможность элиминации антигена приводит к накоплению в ткани макрофагов и образованию характерных гранулём.

- Тип IV - ГЗТ (опосредованная клетками или антителонезависимая). В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы (сенсibilизированные Т-лимфоциты), с презентированным на макрофаге антигеном, что стимулирует Т-клетку и вызывает высвобождение ею цитокинов, опосредующих внешние проявления замедленной гиперчувствительности. Классические примеры таких реакций - туберкулиновая реакция, контактная аллергия. К этим реакциям относят аллергический контактный дерматит, аллергию, формирующуюся при некоторых инфекционных заболеваниях, реакцию отторжения трансплантата, некоторые виды аутоиммунных поражений. Невозможность элиминации антигена приводит к накоплению в ткани макрофагов и образованию характерных гранулём.

Тип V гиперчувствительности

В отличие от типа II, в реакциях типа V участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью и направленные против рецепторов на клеточной поверхности. Связывание этих антител вызывает либо блокаду, либо активацию рецепторов, приводящую к нарушению физиологических путей передачи сигнала от них. Если задействованы рецепторы, участвующие в физиологической активации клетки, то можно ожидать, что будет происходить стимуляция данного типа клеток со всеми вытекающими последствиями. Такие реакции развиваются при действии на клетку антител, направленных против рецепторов физиологических медиаторов. Примером могут быть антитела, взаимодействующие с антигенными структурами, расположенными вблизи или в самом рецепторе тиреотропного гормона. Воздействие таких антител на тиреоидные клетки приводит к реакции, аналогичной действию самого гормона: к активации аденилатциклазы клеточной мембраны и затем - к стимуляции цАМФ в тиреоидных клетках. В этом случае развивается тиреотоксикоз, сопровождающий аутоиммунное заболевание - болезнь Грейвса. Блокада передачи сигнала с рецепторов также приводит к развитию патологических процессов. Пример такого рода - аутоиммунное заболевание - миастения (*myasthenia gravis*). В этом случае антитела нарушают передачу с ацетилхолиновых рецепторов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости.

5. Характеристика анафилактического типа (I типа). Механизм развития аллергической реакции. Строение Ig E, основные факторы, содержащиеся в гранулах тучных клеток: первичные медиаторы аллергии (гистамин, гепарин, серотонин, химаза, триптаза, хематоксические факторы эозинофилов и нейтрофилов), вторичные медиаторы (эйкозаноиды: лейкотриены, простогландины и тромбоксан).

- I тип гиперчувствительности - анафилактический, при котором первичное поступление аллергена вызывает продукцию плазматическими клетками IgE. Стимулируют выработку IgE-антител ИЛ-4 и ИЛ-10, выделяемые Th2, угнетают - γ -интерферон и ИЛ-2, выделяемые Th1.

Синтезированные IgE прикрепляются Fc-фрагментом к Fc-рецепторам (FcεRI) тучных клеток в слизистых оболочках, соединительной ткани и базофилов в крови. При повторном введении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестная сшивка FcεRI антигеном), вызывающие дегрануляцию клеток. Из гранул в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы: вазоактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), липидные медиаторы (лейкотриены, простагландины, тромбоцитаактивирующий фактор), ферменты (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G), и цитокины (TNF-α, IL-4, -13, -3, -5, GM-CSF). Хемотаксические факторы привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги. Эозинофилы выделяют ферменты, катионные белки, лейкотриены и основной белок, повреждающий эпителий. Тромбоциты тоже выделяют медиаторы аллергии. Перечисленные компоненты вызывает сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, отек.

•

Молекула IgE представляет собой мономерный белок с молекулярной массой около 190 кДа. В его состав входят две тяжёлые ε-цепи и две лёгкие цепи κ- или λ-типов. Тяжёлая ε-цепь включает пять доменов: один переменный (Vε) и четыре константных, обозначаемых Cε1, Cε2, Cε3 и Cε4[5]. IgE — самый малочисленный класс антител: их доля составляет 0,05 % от всех молекул антител крови (против, к примеру, 75 %, приходящихся на иммуноглобулины G)[6]. Однако при развитии аллергических реакций их удельный вес является доминирующим[5].

•

Главные ростовые факторы тучных клеток — SCF и IL-3, кофакторами выступают IL-4, IL-9, IL-10 и фактор роста нервов (NGF). В слизистых оболочках для развития тучных клеток необходим IL-33

•

Медиаторы

Биологическая активность

Первичные: 1. Предсуществующие:

Гистамин

Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение секреции слизи

Фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ-А)

Хемотаксис эозинофилов

Фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН-А)

Хемотаксис нейтрофилов

Базофильный калликреин

Образование брадикинина из кининогена

Гепарин

Антикоагулянт, антикомплементарная активность

2. Вновь синтезируемые:

МРС-А (лейкотриены C4, D4)

Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов

Лейкотриен B4

Хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов

Простагландин D2

Сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Агрегация тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры

-

В т о р и ч н ы е:

Простагландин F2 α (PGF2 α)

Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, стимуляция высвобождения медиаторов из тучных клеток

Простагландин E2 (PGE2)

Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток

Брадикинин и лейкокинин

Повышение проницаемости сосудов, расширение артериол и прекапилляров, сокращение гладкой мускулатуры, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов

Серотонин

Сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов, спазм сосудов почек, сердца, мозга, легких, расширение сосудов скелетных мышц

Лизосомальные ферменты гранулоцитов и оксиданты

Повреждение клеток

6. Понятие псевдоаллергической реакции. Основные механизмы реализации псевдоаллергической реакции. Стадии развития псевдоаллергии.

Псевдоаллергия – патологический процесс, клинически похожий на аллергию, но не имеющий иммунной стадии своего развития. Псевдоаллергию отличает от истинной аллергии отсутствие первой (иммунной) стадии развития. При псевдоаллергии отсутствует иммунологическая стадия развития (нет иммунного ответа организм), реакция начинается сразу со стадии освобождения медиаторов воспаления (гистамина). Последующие стадии развития патологического состояния совпадают.

Псевдоаллергические реакции наиболее часто встречаются при лекарственной и пищевой непереносимости. Многие препараты (анальгетики, рентгеноконтрастные вещества) чаще приводят к развитию псевдоаллергии, чем аллергии. Даже такой аллергенный антибиотик, как пенициллин, вызывает значительное число псевдоаллергических реакций.

Псевдоаллергические реакции опосредует гистамин. Его высвобождение из клеток-мишеней обусловлено либо прямым действием пищевого аллергена, либо происходит через активацию биологических систем-системы комплемента и кининовой системы.

При псевдоаллергических реакциях имеет значение количество съеденной пищи — чем оно больше, тем ярче клинические проявления.

7. Основные методы диагностики и терапии при аллергии.

Диагностика направлена на выявление причин и факторов, способствующих формированию и манифестации аллергических заболеваний.

Для этого применяют специфические и неспецифические методы обследования.

Начинают диагностику всегда с выяснения жалоб и сбора аллергологического анамнеза, особенности которых нередко позволяют предположить предварительный диагноз, изучения истории жизни и болезни, которые осуществляет врач во время осмотра пациента.

Клинические методы обследования включают врачебный осмотр, клинико-лабораторные методы

исследования, рентгенологические методы, инструментальные методы, функциональные и другие методы исследования (по показаниям).

Основной принцип специфической диагностики аллергических заболеваний – выявление причинно-значимого аллергена, для чего проводят тесты *in vivo* и определяют аллерген-специфические IgE антитела или сенсibilизированные лимфоциты и продукты специфического взаимодействия антигенов и антител.

Специфическое аллергологическое обследование включает:

- сбор аллергологического анамнеза;
- проведение кожных тестов;
- проведение провокационных тестов;
- лабораторную диагностику.

Методы лабораторной диагностики

Основные показания для назначения лабораторных методов специфической аллергодиагностики, проводимых *in vitro*:

- ранний детский возраст;
- высокая степень сенсibilизации пациента;
- наличие противопоказаний к проведению кожного тестирования;
- непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии;
- невозможность отмены антигистаминных и других препаратов, влияющих на кожную чувствительность;

- поливалентная сенсibilизация, когда невозможно провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования;
- резко изменённая реактивность кожи;
- ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании;
- уртикарный дермографизм.

Лечение пациентов с аллергическими заболеваниями подразумевает проведение мероприятий, направленных на элиминацию причиннозначимого аллергена, фармакотерапии и аллерген-специфической иммунотерапии.

Элиминацию (удаление) причинно-значимых аллергенов относят к патогенетическим методам лечения при всех аллергических заболеваниях.

В лечении пищевой аллергии элиминация заключается в назначении диеты, исключающей пищевой аллерген. Пациентам, страдающим ЛА, рекомендуют избегать приёма лекарственных средств, к которым имеется сенсibilизация, содержащих их комбинированных препаратов, а также лекарственных средств, имеющих аналогичную химическую структуру .

В случае ингаляционной аллергии полное исключение контакта с аллергеном невозможно. Однако даже частичное выполнение мер, направленных на элиминацию аллергена, облегчает течение заболевания, уменьшает потребность в противоаллергических препаратах. Особенно важно проводить эти мероприятия при наличии серьезных ограничений для медикаментозного лечения (беременность, лактация, ранний детский возраст, тяжёлые сопутствующие заболевания).

Основные группы лекарственных средств, используемых в фармакотерапии аллергических заболеваний:

- антигистаминные лекарственные средства - блокаторы гистаминовых рецепторов I типа, или блокаторы H₁-рецепторов, или H₁-блокаторы, или обратные агонисты H₁-рецепторов (системного действия и топические);
- препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин (гистаглобулин);
- стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны и кетотифен);
- глюкокортикоиды (системного действия и топические);
- бронхорасширяющие лекарственные средства (селективные β₂-адреностимуляторы, M-холинолитики, диметилксантины, адреностимуляторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов);
- анти-IgE-антитела.

8. Краткая характеристика цитотоксической и иммунокомплексной реакций.

II тип. Цитотоксические реакции.

Эти реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном или гаптеном, которые связаны с мембраной клетки (рис. 4.3). Так как антитела взаимодействуют с этими антигенами своими Fab-фрагментами и агрегируются, то их Fc-фрагменты активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень.

Антигенами – аллергенами могут быть лекарственные препараты, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены, сорбированные или связанные мембранами клеток, а также аутоантигены.

Помимо комплементзависимых, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Нередко они фагоцитируют обломки ядер, в результате образуются «волчаночные клетки», имеющие фагоцитированные и адгезированные к их поверхности фрагменты ядер (встречаются при системной красной волчанке – СКВ).

+Примерами аутоиммунных заболеваний, протекающих по 2 типу, являются болезни крови – аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения (болезнь Верльгофа) и др

III тип. Иммунокомплексные реакции.

+Образование иммунных комплексов (ИК) антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. На эритроцитах имеются C3b-рецепторы (CR1), которые связывают иммунные комплексы с активированным до C3b компонентом. Эритроциты переносят их в селезенку и печень, где они фагоцитируются. Комплемент способствует их растворению и связыванию. Тем не менее, часто образуется много иммунных комплексов с небольшими размерами. Это наблюдается, когда образуются низкоаффинные антитела, в условиях недостатка C3b компонента, или его интенсивной активации до последних компонентов – МАК. Это нарушает их фагоцитоз, затрудняет элиминацию из организма и приводит к активации компонента (рис. 4.4). Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему компонента по классическому пути, а иммунные комплексы, содержащие IgA, могут активировать комплемент по альтернативному пути.

9. Основные особенности V типа аллергической реакции.

В отличие от типа II, в реакциях типа V участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью и направленные против рецепторов на клеточной поверхности. Связывание этих антител вызывает либо блокаду, либо активацию рецепторов, приводящую к нарушению физиологических путей передачи сигнала от них. Если задействованы рецепторы, участвующие в физиологической активации клетки, то можно ожидать, что будет происходить стимуляция данного типа клеток со всеми вытекающими последствиями. Такие реакции развиваются при действии на клетку антител, направленных против рецепторов физиологических медиаторов. Примером могут быть антитела, взаимодействующие с антигенными структурами, расположенными вблизи или в самом рецепторе тиреотропного гормона. Воздействие таких антител на тиреоидные клетки приводит к реакции, аналогичной действию самого гормона:

к активации аденилатциклазы клеточной мембраны и затем - к стимуляции цАМФ в тиреоидных клетках. В этом случае развивается тиреотоксикоз, сопровождающий аутоиммунное заболевание - болезнь Грейвса. Блокада передачи сигнала с рецепторов также приводит к развитию патологических процессов. Пример такого рода - аутоиммунное заболевание - миастения (myasthenia gravis). В этом случае антитела нарушают передачу с ацетилхолиновых рецепторов, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости.

Тип V гиперчувствительности

В формирование клинических проявлений аллергии и развитие отдельных нозологических форм вовлечены, как правило, не один, а несколько типов реакций гиперчувствительности. Например, в анафилактических реакциях (помимо основного, ведущего – типа I) может участвовать и тип II, а при ЛА удаётся выявить признаки всех 4 типов гиперчувствительности.

10. Характеристика гиперчувствительности замедленного типа.

IV тип - гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), обусловленная макрофагами и Th1-лимфоцитами, которые отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета. Развивается гл. обр. через 1-3 суток после воздействия аллергена: происходит уплотнение и воспаление ткани, в результате ее инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами.

Инфекционные болезни (бруцеллез, сар, туляремия, туберкулез, лепра, токсоплазмоз, многие микозы и др.) сопровождаются развитием ГЗТ, поэтому при диагностике используют кожно-аллергические пробы с аллергенами возбудителей (туберкулинами, бруцеллином, маллеином, тулярином, токсоплазмином и др.).