

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

*В. Л. МЕЛЬНИКОВ
Н. Н. МИТРОФАНОВА
Л. В. МЕЛЬНИКОВ*

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ПЕНЗА 2015

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пензенский государственный университет» (ПГУ)

*В. Л. Мельников
Н. Н. Митрофанова
Л. В. Мельников*

Аллергические заболевания

Учебное пособие

Пенза
Издательство ПГУ
2015

УДК 616
ББК 52.54
М48

Рецензенты:

доктор биологических наук,
заведующий кафедрой биологии
Тамбовского государственного университета
им. Г. Р. Державина
Г. А. Лада;

доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой биологии,
экологии и химии им. А. Ф. Блинохватова
Пензенской государственной сельскохозяйственной академии
А. И. Иванов

Мельников, В. Л.

М48 Аллергические заболевания : учеб. пособие / В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. – 88 с.

ISBN 978-5-906831-12-5

Приведены современные данные об аллергических заболеваниях человека. Пособие разработано в соответствии с программами для студентов специальности «Лечебное дело» по дисциплине «Иммунология» 2013 г.

Издание подготовлено на кафедре микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института ПГУ и предназначено для самостоятельной подготовки студентов специальности «Лечебное дело» к практическим занятиям по дисциплине «Иммунология».

УДК 616
ББК 52.54

*Рекомендовано к изданию методической комиссией
Медицинского института
Пензенского государственного университета
(протокол № 8 от 09.04.2015).*

ISBN 978-5-906831-12-5

© Пензенский государственный
университет, 2015

Список сокращений

Fab – фрагмент молекулы иммуноглобулина, связывающий антиген;

Fc – кристаллизующийся фрагмент молекулы иммуноглобулина;

IgE – иммуноглобулин E;

IgG – иммуноглобулин G;

Ig M – иммуноглобулин M;

АБА – аллергическая бронхиальная астма;

АМФ – аденозинмонофосфат;

БА – биологически активный;

БАВ – биологически активные вещества;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа;

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа;

ГРБ – синдром гиперактивности бронхов;

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИЛ – интерлейкины;

ИФА – иммуноферментный анализ;

ЛТД – лейкотриены D;

ЛТС – лейкотриены C;

МЕ/мл – международная единица/мл;

ММФ – фактор, угнетающий миграцию макрофагов;

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

НРБ – неспецифическая реактивность бронхов;

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции;

ОРФ – ответ ранней фазы;

ОПФ – ответ поздней фазы;

ОФВ – объем форсированного вдоха;

Пг – простогландин;

ПСИТ – пероральная специфическая иммунотерапия;

РАСТ – радиоаллергосорбентный тест;

С1 –ИНГ – ингибитор С1;

СД4 – Т-лимфоциты;

СИТ – специфическая иммунотерапия;

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;

США – Соединенные Штаты Америки;
ТКЖ – тест-контрольная жидкость;
ТСГ – тиреостимулирующий гормон;
ФАТ – фактор активации тромбоцитов;
ФДЭ – фосфодиэстеразы, группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь;
ФХН – фактор хемотаксиса нейтрофилов;
ФХЭ – фактор хемотаксиса эозинофилов;
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Введение

Аллергические заболевания являются актуальной проблемой практического здравоохранения и в последнее десятилетие привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. В мире неуклонно растет число больных бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим риноконъюнктивитом, крапивницей и отеками Квинке, атопическим дерматитом, пищевой аллергией и другими аллергическими заболеваниями [15].

В России, по официальной статистике, этому заболеванию подвержены от 10 до 15 % населения (в зависимости от региона), в Москве число больных достигает 16–17 %. Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время эти болезни поражают до 20–40 % населения [16].

Аллергия (от греч. *allos* – другой, *ergon* – действие) – одна из форм иммунного ответа, которая характеризуется высокой специфичностью с развитием сенсибилизации и накоплением в организме иммуноглобулинов или CD4 Т-лимфоцитов воспаления. В результате происходит повышение чувствительности к аллергену, и при его повторном проникновении возникает аллергическое заболевание.

Оно характеризуется развитием интенсивного воспалительного процесса в результате действия иммунных механизмов, т.е. эти реакции всегда являются повреждающими.

Увеличение числа аллергических заболеваний обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, снижение уровня или полная ликвидация эпидемических заболеваний уменьшило контакт человека с сильными аллергенами их возбудителей, которые тормозили реакцию на преимущественно слабые аллергены окружающей среды.

Во-вторых, введение вакцин, сывороток и других веществ антигенной природы вызывает повышенную чувствительность (сенсибилизацию) предрасположенных к этому организмов.

В-третьих, возросло число новых химических веществ, которые даже не встречаются в природе. К этим веществам относятся лекарственные препараты, бесконтрольный прием которых вызывает изменение реактивности организма, действует на нейроэндокринную систему.

В-четвертых, изменение условий образа жизни и питания. Нарушение контакта с природой, городские условия жизни приводят к тому, что естественные продукты природы (пыльца растений, пер-

хоть, шерсть животных и т.п.), с которыми человек раньше встречался с момента рождения, становятся чужеродными, а бесконтрольная химизация сельского хозяйства приводит к повышению содержания в продуктах питания химических веществ [10].

Ежегодно разрабатываются и внедряются в практику новые препараты, совершенствуются их формы. Все более высокие требования предъявляются к их эффективности и безопасности, удобству применения. Однако, несмотря на все достижения, до сих пор сохраняются высокие показатели частоты обострений аллергических заболеваний, обращений пациентов за скорой медицинской помощью, инвалидности и смертности. Одной из причин недостаточного эффекта терапии являются отрывочные знания больных о своем заболевании, профилактике обострений, соблюдении гипоаллергенного режима и уменьшении контакта с причинными аллергенами. У больных отсутствуют навыки самоконтроля и оказания себе первой помощи при развитии острых аллергических реакций или обострении хронических заболеваний.

При таком разнообразии клинических проявлений аллергии проведение занятий в общих группах отвечает интересам больных и расширяет возможности учебного процесса [15].

1. История открытия аллергии

Аллергия – современный бич человечества. Впервые заболевания, вызванные аллергией, были описаны у Гиппократом в V в. до нашей эры. При этом само слово «аллергия» было введено в обиход лишь в XX в. В одном из своих трудов Гиппократ исследовал астму и подчеркнул спастическую характеристику этой болезни. По его предположению, обострение астмы происходит из-за холода.

Также Гиппократ изучал и пищевую аллергию. Например, по его словам, сыр, который прекрасно подходит для подавляющего числа людей, может вызвать у некоторых тяжелую негативную реакцию, даже если употребить маленький кусочек. В эпоху Гиппократом также активно применялись такие обозначения, как «астма» и «экзема».

Прошли столетия, и множество аллергических заболеваний было выявлено медиками разных стран, хотя их причина, в большинстве случаев, была скрыта мраком неизвестности. В начале XIX в. в письме, адресованном Королевскому Медицинскому Хирургическому Обществу, лондонский врач Джон Босток впервые рассказал о симптомах такого заболевания, как сенная лихорадка. Лишь в 1872 г. исследователь Чарльз Блэкли выяснил, что одной из причин сенной лихорадки является пыльца, и что эта лихорадка – одна из самых распространенных видов аллергии [10].

ГНТ впервые описана в 1902–1905 гг. французскими исследователями Ш. Рише и Ж. Портье и русским ученым Г. П. Сахаровым, которые показали, что на повторное введение антигена у животных может возникать стереотипно протекающая патологическая реакция, иногда заканчивающаяся смертью. Впоследствии было установлено, что эта реакция возникает при образовании комплекса антиген-антитело и действии этого комплекса на чувствительные клетки. ГНТ проявляется в нескольких клинических формах: анафилаксии, атонических болезнях, сывороточной болезни, феномене Артюса и болезнях иммунных комплексов.

ГЗТ впервые описана Р. Кохом (1890). Эта форма проявления не связана с антителами, опосредована клеточными механизмами с участием Т-лимфоцитов. К ГЗТ относятся следующие формы проявления: туберкулиновая реакция, замедленная аллергия к белкам, контактная аллергия [17].

Понятие «аллергия» ввел в обиход медицины в 1906 г. Пирке для характеристик изменений реактивности организма. Введение этого понятия, давшего начало развитию новой науки – аллергологии, было

обусловлено рядом наблюдений из области экспериментальной иммунологии и клинической патологии. Кроме анафилаксии и иммунитета, Пирке установил понятия общей и местной, пониженной и повышенной чувствительности, объединив все эти состояния в одну группу проявлений реактивности – аллергии. Пирке дал следующее определение аллергии: «Вакцинированный относится к вакцине, сифилитик – к вирусу сифилиса, туберкулезный – к туберкулину, получивший сыворотку – к последней – иначе, чем индивидуум, не встречавшийся с этими агентами. Он, однако, очень далек от состояния нечувствительности. Все, что мы можем о нем сказать – это то, что его реактивность является измененной. Для этого общего понятия измененной реактивности я предлагаю выражение ”аллергия”».

Пирке изучал и сравнивал инкубационный период при детских инфекционных болезнях и при сывороточной болезни. Автор наблюдал, что, в то время как при инфекционных болезнях во время инкубационного периода возбудители размножаются в инфицированном организме, при сывороточной болезни, наоборот, уменьшается содержание антигена, (лошадиной сыворотки) в крови больных (по пробе на преципитацию в пробирке) в течение первых семи дней после введения сыворотки. После повторных введений сыворотки скорость удаления антигена из крови увеличивается. Автор сравнивал картины первичной и вторичной сывороточной болезни с реакциями организма на вакцинацию и ревакцинацию, с первичным и вторичным течением кожной туберкулиновой реакции.

Термин «аллергия» происходит от двух греческих слов «аллас» – другой, иной и «эргон» – действие. В современной науке термином «аллергия» обозначают повышенную чувствительность организма к действию тех или иных веществ внешней и внутренней среды. Вещества, способные вызвать состояние аллергии называют аллергенами [14].

В 1921 г. немецкие ученые Праустниц и Кюстнер проводили ряд экспериментов, по результатам которых выяснилось, что причина аллергии скрывается в сыворотке крови. И лишь в 1967 г. доктора и супруги Ишизаки, работающие в США, доказали, что причиной аллергии в сыворотке был иммуноглобулин. В том же году доктор Вурхорст выяснил, что аллергия вызывается, в том числе и домашними клещами [13].

2. Классификация аллергических реакций

Обычно к аллергическим реакциям относят два типа реагирования на чужеродное вещество:

- гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ);
- гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

К ГНТ относятся аллергические реакции, проявляющиеся уже через 20–30 мин после повторной встречи с антигеном, а к ГЗТ – реакции, возникающие через 24–48 ч.

Механизм и клинические проявления ГНТ и ГЗТ различны. ГНТ связана с выработкой антител, а ГЗТ – с клеточными реакциями.

А. Д. Адо (1978) исходя из иммунологической патогенетической концепции аллергии предложил реакции немедленного, антителозависимого типа обозначать как В-зависимые-химергические, связанные с выбросом соответствующих биологически активных веществ, а реакции замедленного, антителонезависимого типа как Т-зависимые (китергические – реакции клеточного типа). Каждая из этих групп в соответствии с иммунокомпетентным механизмом развития была подразделена на подгруппы.

1. В-зависимые аллергические реакции, обусловленные лимфоцитами типа В:

- а) А-глобулиновые, вызываемые секреторным глобулином А (аллергический ринит, бронхит);
- б) G-глобулиновые (феномен Артюса, сывороточная болезнь, анафилактический шок у кролика, цитотоксические реакции);
- в) Е-глобулиновые (анафилаксия у человека, морской свинки, мышей, поллиноз);
- г) М-глобулиновые.

2. Т-зависимые аллергические реакции:

- а) туберкулинового типа;
- б) типа контактного дерматита;
- в) реакции отторжения трансплантата.

Данная классификация имеет клинико-экспериментальное прикладное значение и углубляет наши представления [8].

В зависимости от фазы развития А. Д. Адо (1978), В. И. Пыцкий (1984) каждый из названных типов подразделяют на стадии:

1) иммунологическую – при этом макрофаги соприкасаются с аутоантигенами, выделяя интерлейкины, тем самым способствуя запуску механизмов специфического иммунитета. Т-лимфоциты че-

рез систему лимфокинов обеспечивают с помощью В-лимфоцитов, плазмочитов выработку специфических иммуноглобулинов класса IgG (IgG₁, IgG₃) или IgM, которые посредством Fab-фрагмента соединяются с аутоантигеном, измененным локусом пострадавшей клетки. Иммуноцитотоксический эффект такого комплекса нарастает при присоединении через фрагмент Fc аутоантител (IgG, IgG₁, IgM) нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, К-клеток, имеющих Fc-рецептор;

2) патохимическую – активным медиатором реакции является комплемент, представляющий собой неспецифическую, но биологически весьма значимую часть иммунитета. Комплемент – система сывороточных факторов – белков, которые в виде каскадов обеспечивают быстрый, многократно усиливающийся ответ при развитии иммунной как специфической, так и неспецифической реакции. Активация комплемента способствует иммунному прилипанию, иммуноцитолиту, повышению проницаемости капилляров, накоплению лейкоцитов в тканях и их активации, фагоцитозу, связыванию анафилатоксинов, иммунных комплексов и др. В сыворотке крови в наибольшей концентрации обнаруживается компонент G₃. В синтезе компонентов комплемента участвуют макрофаги, лимфатические узлы, слизистая оболочка тонкого кишечника, купферовская система печени, клетки печени и др. При патохимической фазе на этом фоне с участием супероксидного анион-радикала (O₂), генерируемого нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, инициируется свободнорадикальное окисление липидов мембран, наблюдается обильное образование лизосомальных ферментов, что в конечном итоге ведет к гибели клеток с последующим удалением их дериватов с помощью фагоцитоза;

3) патофизиологическую – ряд заболеваний, на фоне которых развивается данный тип реакции, протекает крайне остро и угрожает жизни (синдромы Лайелла, Стивенса-Джонсона, буллезные варианты дерматита). Заболевания с подострым, хроническим прогрессирующим течением – рецидивирующий дерматит, легочные обструктивные заболевания, подострый прогрессирующий гломерулонефрит, дилатационный тип кардиомиопатии, хронический агрессивный гепатит, гемолитическая анемия, аутоиммунные тромбоцитопении, лейкопении [18].

В настоящее время придерживаются классификации аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу, которая предусматривает четыре типа реакций гиперчувствительности. Позже был выделен пятый тип. В основе механизма I, II, III и V типов гиперчувствительности лежит взаимодействие антигена с антителами. IV тип гиперчувствительности зависит от присутствия сенсibilизированных лимфоцитов, не-

сущих на своей поверхности структуры, специфически распознающие антиген. Этот тип реакции относится к замедленной гиперчувствительности. Ниже приведена краткая характеристика разных типов реакций гиперчувствительности по упомянутой классификации [3] (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика разных типов реакций гиперчувствительности

Тип реакции	I	II	III	IV
Клетки, участвующие в воспалении	Тучные клетки, базофилы, эозинофилы	В- или К-лимфоциты, макрофаги	В-лимфоциты, тромбоциты	Т-лимфоциты, макрофаги
Иммуноглобулины	IgE	IgE, IgM	IgG	
Клинические проявления	Бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит, анафилактический шок	Геморрагические реакции, лекарственная тромбоцитопеническая пурпура, СКВ, дерматомиозит	Сывороточная болезнь, феномен Артюса, ревматоидный васкулит	Контактный дерматит, многоформная эритема
Методы диагностики	Кожные prick-тесты, специфический IgE	Иммунофлюоресценция	ЦИК, уровень ESR	Миграция макрофагов

Реагиновый (IgE-зависимый, немедленный) тип повреждения тканей.

1. *Иммунологическая фаза реакции* включает неспецифическую (взаимодействие аллергена с макрофагом) и специфическую (выработку антител к аллергену) форму реагирования через систему кооперации Th2 и В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки и вырабатывают специфические антитела (реагины – IgE). Опосредованная связь между неспецифическим (макрофагом) и специфическим (Th2) звеньями иммунитета осуществляется с помощью иммуноцитоклинов (ИЛ-1). Индукция синтеза IgE В-лимфоцитами опосредована через лимфокины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), секретируемые Th2. В продукции IgE В-лимфоцитами важную роль играет также блокада их кластеров дифференцировки (CD4), которая реализуется с помощью лигандов CD – поступление второго сигнала со стороны Th2. В запуске продукции IgE участвуют и другие иммуно-

цитокины, в частности ИЛ-13, который имеет некоторое сходство с ИЛ-4 (И.С. Гушин, 1998). Допускается, что активизированные тучные клетки, базофилы также могут выполнять функцию Тх2, поскольку они способны синтезировать ИЛ-4 или ИЛ-13 и могут экспрессировать CD40L. Однако наиболее вероятно, что эти клетки не участвуют в первичной индукции IgE, а лишь усиливают его выработку. Они, по-видимому, способны расширить сенсibiliзирующий спектр аллергенов на фоне аллергии к одному аллергену, что часто наблюдается на практике. Следует заметить, что активизированные макрофаги, высвобождая ИЛ-12, способны тормозить синтез IgE за счет угнетения продукции ИЛ-4. Таким образом, зная систему управления синтезом IgE, можно оказывать иммунокорректирующий эффект, влияя на выброс реагинов.

Циркулируя в кровотоке, IgE оседают на тучных клетках, железистых образованиях, гладкомышечных элементах с помощью Fc-фрагмента, к которому в названных структурах имеются рецепторы. Степень сенсibiliзации, уровень продукции IgE в значительной мере зависят от функции и количества Т-супрессоров – регуляторов темпа и выраженности аллергической реакции.

2. Патохимическая фаза реакции. Развитие аллергической реакции нельзя буквально понимать как переключение с иммунологической на патохимическую фазу, так как они тесно связаны друг с другом. В течении иммунологической фазы прослеживается участие различных каскадов иммуоцитокинов (биологически активных веществ) – выброс макрофагами ИЛ-1 и Тх2–ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 (индукторов секреции IgE). При развитии патохимической фазы реакции реагинового типа видное место принадлежит тучной клетке – тканевой форме базофила, которая содержит обширный набор медиаторов, сосредоточенных в гранулах. На одну клетку приходится 100–300 гранул. Тучные клетки сосредоточены в соединительной ткани вокруг сосудов, в ворсинках кишечника, в волосяных фолликулах. В активации – дегрануляции тучных клеток участвуют ионы Ca, которые стимулируют эндомембранную проэстеразу, трансформируемую в эстеразу. Эстераза посредством фосфолипазы D способствует гидролизу мембранных фосфолипидов, обеспечивая истончение и разрыхление мембраны, что облегчает экзоцитоз гранул. Данный процесс сопровождается увеличением содержания внутриклеточного Ca²⁺ и повышением цГМФ. Следует отметить, что подобный процесс дегрануляции тучных клеток может наблюдаться как при аллергических реакциях (индуктор аллерген +IgE), так и при холинергических, провоцируемых холодом/теплом,

декстраном, рентгеноконтрастными веществами, химотрипсином, соматостатином, АТФ, т.е. ложноаллергическим механизмом (неспецифическим индуктором).

Среди биологически активных веществ, экспрессируемых из гранул тучных клеток, различают медиаторы первого порядка, которые опосредуют быстрые реакции (через 20–30 мин после воздействия аллергена), и медиаторы второго порядка, вызывающие позднюю фазу аллергической реакции (через 2–6 ч).

К медиаторам первого порядка относятся гистамин, гепарин, триптаза, ФХЭ (фактор хемотаксиса эозинофилов), ФХН (фактор хемотаксиса нейтрофилов), ФАТ (фактор активации тромбоцитов и высвобождения их медиаторов).

К медиаторам второго порядка – запуска производных арахидоновой кислоты относятся лейкотриены, тромбоксаны, простагландины и др.

Патохимическая фаза, таким образом, ассоциируется как с иммунологической, так и с патофизиологической фазой.

3. *Патофизиологическая фаза реакции* (капилляропатия, отечный синдром, формирование клеточных инфильтратов в шоковом органе) может проявляться риноконъюнктивальным синдромом, ларинготрахеитом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, анафилактическим шоком, пищевой аллергией, крапивницей, отеком Квинке (рис. 1).

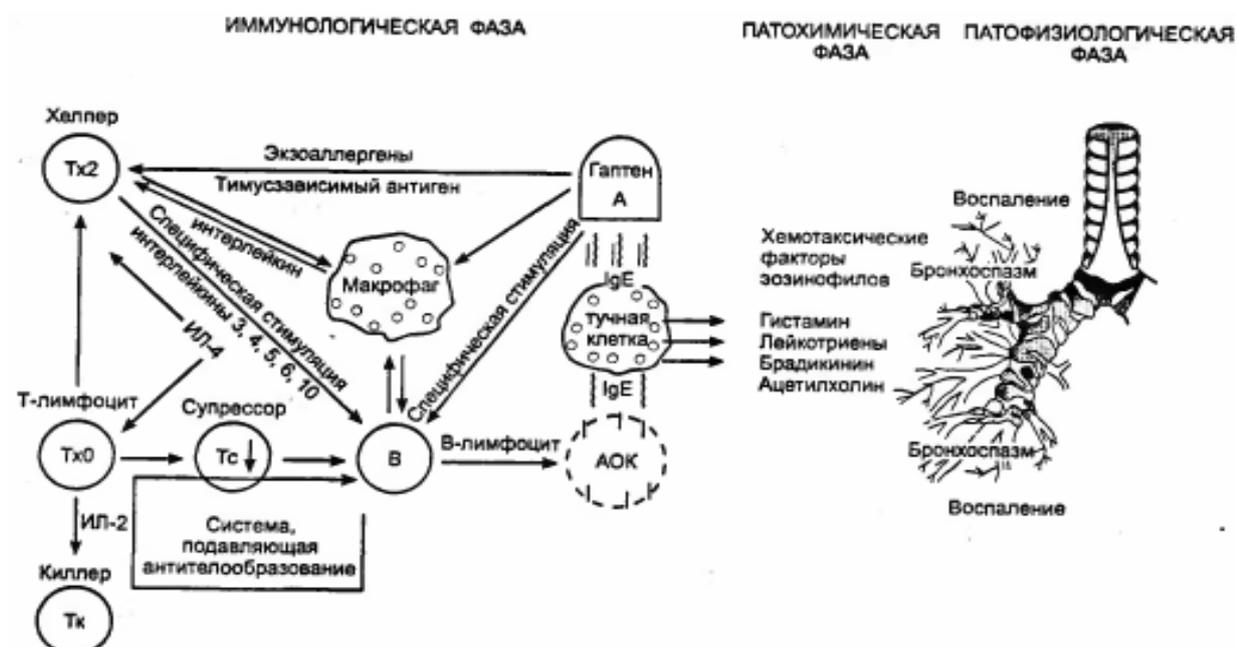


Рис. 1. Современные представления о развитии аллергической реакции

Диагностика: в перспективе в диагностике реактинового типа реакции важное место может занять способ установления переключения дифференцировки Т-лимфоцитов при аллергическом ответе в сторону Тх2. Биологическим маркером такого переключения могло бы быть определение содержания Тх2, ИЛ-4, ИЛ-5, клетки CD₃₀. Последняя экспрессируется на В-лимфоцитах (СО19-клетках).

Таким образом, определение кластеров дифференцировки клеток (CD) позволяет не только точно установить природу клеток (исходя из номерного знака кластера), но и своевременно определить направленность иммунологического переключения в сторону аллергической гиперреактивности (И. С. Гуцин, 1998).

Цитотоксический тип повреждения тканей (рис. 2). Этот тип реакции обусловлен появлением видоизмененных локусов, отдельных фрагментов клетки (ее оболочки или внутриклеточных органелл). Под влиянием чаще лекарственных веществ – гаптен, возможно, вирусов, бактерий, дисметаболических расстройств и других факторов подобные видоизмененные локусы клетки становятся чужеродными, приобретая свойства аутоантигенов.

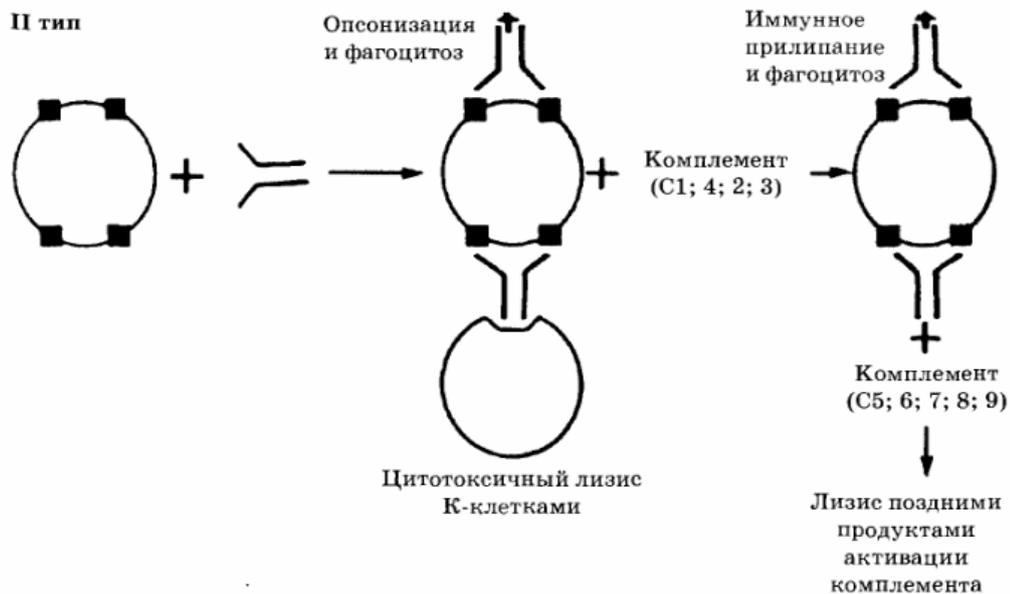


Рис. 2. II тип реакции гиперчувствительности

1. *Иммунологическая фаза.* Макрофаги, соприкасаясь с аутоантигенами и выделяя интерлейкины, способствуют запуску механизмов специфического иммунитета. Т-лимфоциты через систему лимфокинов обеспечивают с помощью В-лимфоцитов, плазмоцитов выработку специфических иммуноглобулинов класса IgG (IgG1, IgG3) или IgM, которые посредством Fab-фрагмента соединяются с аутоантигеном,

измененным локусом пострадавшей клетки. Иммуноцитотоксический эффект такого комплекса нарастает при присоединении через фрагмент Fc аутоантител (IgG, IgG 1, IgM) нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, К-клеток, имеющих Fc-рецептор.

2. *Патохимическая фаза.* Активным медиатором реакции является комплемент, представляющий собой неспецифическую, но биологически весьма значимую часть иммунитета.

Комплемент – система сывороточных факторов – белков, которые в виде каскадов обеспечивают быстрый, многократно усиливающийся ответ при развитии иммунной как специфической, так и неспецифической реакции. Активация комплемента способствует иммунному прилипанию, иммуноцитолиту, повышению проницаемости капилляров, накоплению лейкоцитов в тканях и их активации, фагоцитозу, связыванию анафилатоксинов, иммунных комплексов и др.

В сыворотке крови в наибольшей концентрации обнаруживается компонент G3. В синтезе компонентов комплемента участвуют макрофаги, лимфатические узлы, слизистая оболочка тонкого кишечника, купферовская система печени, клетки печени и др.

Активация комплемента может идти по классическому пути (специфическая), т.е. осуществляться в результате образования комплекса «антиген–антитело», при этом часто гибнут чужеродные для организма клеточные структуры (иммуноцитолит). Альтернативная (неиммунная) активация комплемента протекает при участии пропердина, бактериальных эндотоксинов, яда кобры и др. Известна неспецифическая активация при воздействии на комплемент некоторых протеаз, рентгеноконтрастных веществ.

При патохимической фазе на этом фоне с участием супероксидного анион-радикала (O_2^-), генерируемого нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, инициируется свободнорадикальное окисление липидов мембран, наблюдается обильное образование лизосомальных ферментов, что в конечном итоге ведет к гибели клеток с последующим удалением их дериватов с помощью фагоцитоза.

3. *Патофизиологическая фаза.* Ряд заболеваний, на фоне которых развивается данный тип реакции, протекает крайне остро и угрожает жизни (синдромы Лайелла, Стивенса–Джонсона, буллезные варианты дерматита). Встречаются заболевания с подострым, хроническим прогрессирующим течением – рецидивирующий дерматит, легочные обструктивные заболевания, подострый прогрессирующий гломерулонефрит, дилатационный тип кардиомиопатий, хронический агрессивный гепатит, гемолитическая анемия, аутоиммунные тромбоцитопении, лейкопении.

Диагностика данного типа основывается на анамнезе, клиническом характере заболевания, наличии лекарственной аллергии и идентификации ее, определении иммунологического гомеостаза, включая исследование компонентов комплемента.

Иммунокомплексный тип реакции (рис. 3). Одна из распространенных разновидностей аутоиммунной патологии. Различные экзогенные и эндогенные аллергены, в частности лекарственные препараты, пищевые вещества, сыворотки, бактериальные и вирусные антигены, продукты дисметаболизма, вызывают изменения в виде отдельных локусов (чужеродных субстанций) в системе циркулирующих или тканевых белков, по отношению к которым возникает иммунный ответ с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

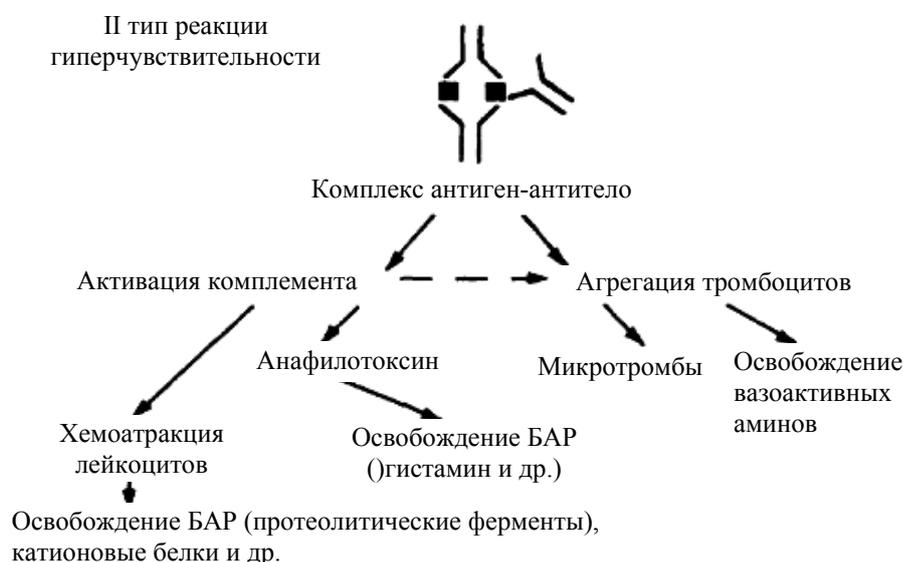


Рис. 3. II тип реакции гиперчувствительности

1. *Иммунологическая фаза.* Образование иммунных комплексов представляет собой естественный процесс инактивации различных антигенов. Подобные иммунные комплексы в конечном итоге подвергаются фагоцитозу и разрушаются.

Трудновыводимые иммунные комплексы откладываются в местах с повышенным гидростатическим давлением с помощью фильтрации, турбулентности (в лимфатических узлах, синовиальных оболочках, коже, почках).

Наряду с этим иммунные комплексы через Fc-рецептор активируют тромбоциты, тучные клетки, систему комплемента, лизосомальные ферменты лейкоцитов, приводят к высвобождению анафилотоксинов.

Под влиянием анафилотоксинов, медиаторов тучных клеток повышается сосудистая проницаемость, и иммунные комплексы, прони-

кая в субэндотелиальное пространство, вызывают васкулит (реакцию Артюса). При поступлении антигенов аэрогенным путем на иммунокомплексной основе возникает альвеолит.

2. *Патохимическая фаза.* За счет активации С3-компонента комплемента усиливается прилипание иммунных комплексов к фагоцитам, эндотелиальным клеткам сосудов с повышением проницаемости их, макрофагам внутренних органов; за счет С3а освобождается гистамин из тучных клеток; за счет С5а нарастает экзоцитоз лизосомальных ферментов макро- и микрофагов; активизируется калликреинкининовая система, т.е. нарастает повреждающее действие в местах накопления ЦИК, особенно на базальных мембранах наружной оболочки сосудов. При этом нарастает клеточная инфильтрация, накопление биологически активных веществ, что в конечном итоге ведет к изменению микроциркуляции вследствие повышения проницаемости и нарушения целостности наиболее мелких сосудов.

3. *Патофизиологическая фаза.* Клинические проявления в виде капилляротоксикоза, капиллярпатий в большей мере выражены в органах, богатых сосудистыми образованиями, – альвеолярно-капиллярных структурах, боуеновой капсуле, подсосочковом слое кожи и др.

Заболевания, на фоне которых наблюдается подобная разновидность аллергических и аутоиммунных реакций, весьма разнообразны. Это сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции, реакции на месте введения лекарственных веществ типа феномена Артюса, синдром Гудпасчера, капилляротоксикозы различной этиологии, атеросклероз, гломерулонефриты, некоторые хронические заболевания, на фоне которых развиваются нарушения микроциркуляции.

Диагностика реакций этого типа основана на наличии аллергологического анамнеза к лекарственным или пищевым аллергенам, клинических проявлений заболевания, исследовании иммунных комплексов, компонентов комплемента, иммунологического гомеостаза.

Клеточный, замедленный тип реакции (рис. 4). Описанные выше три типа аллергических реакций относятся к антителозависимым, тогда как четвертый – замедленный – тип развивается на основе гиперчувствительности сенсibilизированных лимфоцитов, которые выполняют роль «антител», способных реагировать с соответствующим антигеном. При данном типе воспаления отсутствует ранняя, связанная с выбросом гистамина и гистаминоподобных продуктов, и наблюдается поздняя (пролиферативная) фаза реакции, обусловленная лимфоцитами, макрофагами с формированием в ряде случаев гранулематозного процесса.

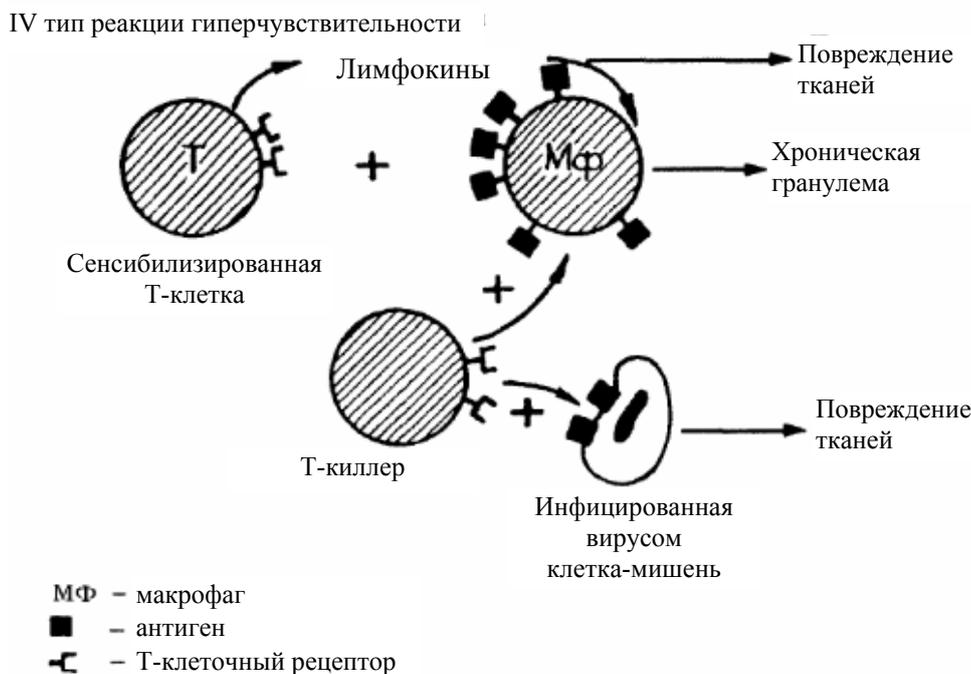


Рис. 4. IV тип реакции гиперчувствительности

1. *Иммунологическая фаза.* Подобный иммунный ответ в значительной мере взаимосвязан с природой антигенной субстанции – сенсибилизацией к антигенам микробного происхождения, протеинам многих грибов, некоторых растений (пыльца плюща) и отдельным гаптенам.

Чужеродные антигены представляются Т-хелперам с помощью системы макрофагов, выбрасываемых ИЛ-1, и других факторов. Т-хелперы, выделяя ростковый фактор (ИЛ-2), активируют и поддерживают пролиферацию антигенстимулированных Т-клеток, способных реагировать с соответствующим антигеном. Число сенсибилизированных лимфоцитов в очаге воспаления невелико, их около 1–2 %, остальные, несенсибилизированные, клетки накапливаются при активном влиянии таких провоспалительных факторов, как лимфокины [6].

2. *Патохимическая фаза.* В значительной мере взаимосвязана с выбросом ряда лимфокинов, которые по своему характеру классифицируются в зависимости от точки приложения:

- 1) интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3);
- 2) хемотаксические факторы, стимулирующие хемотаксис макрофагов, эозинофильных, базофильных, нейтрофильных гранулоцитов;
- 3) фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ), обеспечивающий накопление и активацию макрофагов в очаге аллергической альтерации;

4) лимфотоксины, обеспечивающие цитотоксическое действие Т-лимфоцитов путем повреждения мембран клеток-мишеней;

5) участие в процессе разрушения клеток других активированных, их собственных компонентов – лизосомальных ферментов, калликреинкининовой системы и др.

Выделяемые при этом биологически активные вещества (типа лимфокинов) способствуют формированию местной сосудистой и тканевой реакции, которая в отличие от реакций реактинового типа возникает через 24–28 ч.

3. Патофизиологическая фаза реакции. Практически повреждающее действие при замедленном типе реакции развивается в результате:

1) прямого цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени;

2) неспецифического действия лимфотоксинов, обеспечивающих повреждение не только клеток-мишеней, но и интактных клеток;

3) повреждающего действия активированных лизосомальных ферментов, выбрасываемых в первую очередь макрофагами, накапливаемыми в очаге аллергического и неаллергического воспаления.

Данный тип воспаления, реакция замедленного типа, лежит в основе многих заболеваний – хронического инфекционного ринита, неатопической и атопической инфекционно-ависимой астмы, эозинофильных инфильтратов разной локализации, заболеваний инфекционно-аллергического, аутоиммунного генеза (ревматизм, миокардиты, демиелинизирующие заболевания нервной системы), отторжения трансплантата.

Диагностика: базируется на аллергологическом анамнезе, клинических проявлениях заболевания, лабораторных данных аллергологического тестирования. При диагностике следует учитывать тот факт, что замедленный тип реакции может сочетаться с другими – реактиновым, цитотоксическим, иммунокомплексным [8,10].

Тип реакции гиперчувствительности – стимулирующий тип реакции (рис. 5). В этих реакциях участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью. Если эти антитела направлены против тех или иных компонентов клеточной поверхности, участвующих в физиологической активации клетки, то можно ожидать, что антитела будут вызывать стимуляцию данного типа клеток со всеми вытекающими отсюда последствиями.

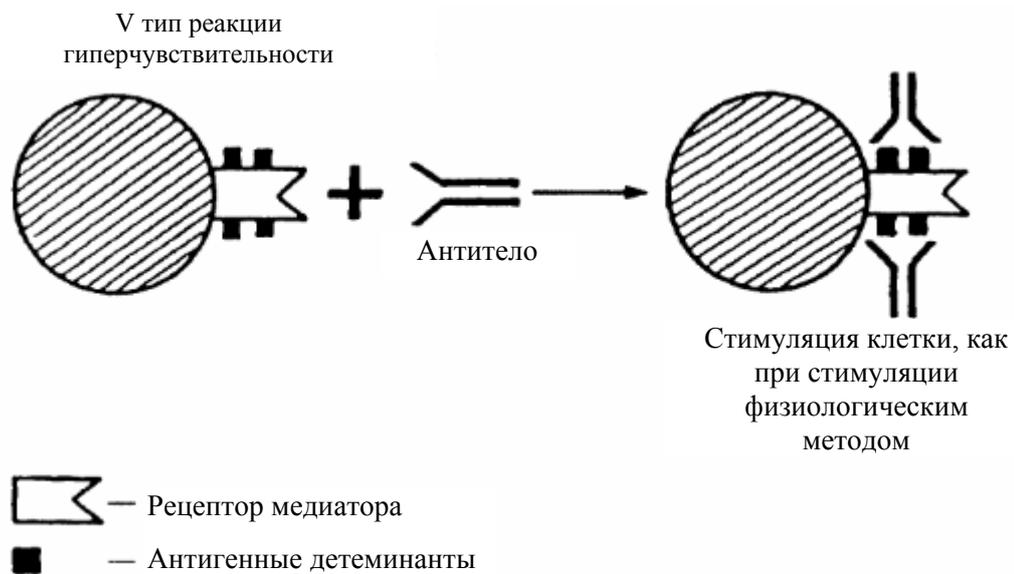


Рис. 5. V тип реакции гиперчувствительности

Такие реакции наступают при воздействии на клетку антител, направленных против рецепторов физиологических медиаторов. Примером могут быть антитела, взаимодействующие с антигенными структурами, расположенными вблизи или в самом рецепторе тиреостимулирующего гормона (ТСГ). Воздействие таких антител на тиреоидные клетки приводит к реакции, аналогичной действию самого ТСГ: к активации аденилатциклазы клеточной мембраны и затем – к стимуляции циклическим АМФ тиреоидных клеток. Примером может служить аутоиммунный тиреоидит [3].

3. Псевдоаллергия

Псевдоаллергия – патологический процесс, клинически похожий на аллергию, но не имеющий первой (иммунологической) стадии развития. Остальные две стадии – освобождения (образования) медиаторов (патохимическая) и патофизиологическая (стадия клинических проявлений) при псевдоаллергии и истинной аллергии совпадают.

Патогенетические варианты псевдоаллергии:

I. **Гистаминолиберадия** – высвобождение гистамина неиммунным путем под воздействием следующих факторов:

1. Пищевые продукты (консервы, сыры, томаты, сельдь, бананы, ананасы, шоколад, орехи, ягоды, квашеная капуста, вино).

2. Медикаменты (йодсодержащие рентгенконтрастные вещества, плазмозаменители (декстраны), ингибиторы АПФ, кодеин, морфин, тиопентал, тубокурарин, полимиксин Б, тетрациклин).

3. Физические факторы (замедленный ангионевротический отек от сдавления, холинэргическая крапивница, холодовая крапивница, вибрационный ангионевротический отек, солнечная крапивница, аквагенная крапивница).

Лечение – антигистаминные препараты.

II. **Дефицит ингибитора C1-компонента комплемента** (клинически проявляется идиопатическим ангионевротическим отеком).

III. **Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты** (Клинически проявляется астматической триадой).

IV. **Нарушение функции органов пищеварения:**

1. Хроническая ферментативная крапивница.

2. Глютеновая ферментопатия.

Одним из клинических примеров первичного дефекта в системе комплемента является врожденный ангионевротический отек, обусловленный недостаточностью ингибитора первого компонента комплемента – C1-ингибитора (C1-ИНГ).

Основным клиническим симптомом заболевания является рецидивирующий отек кожи и слизистых оболочек без признаков воспаления. Наиболее частая локализация отека:

1. Конечности.

2. Лицо.

3. Слизистая оболочка:

а) желудка и кишечника;

б) глотки (зева);

в) гортани.

Клинические особенности врожденной формы ангионевротического отека, отличающие его от аллергической формы такого отека:

1. Ограниченность по площади.
2. Плотная консистенция.
3. Беловатая окраска.
4. Относительная безболезненность при локализации в коже; боль, тошнота и диарея при отеке слизистой оболочки желудка и кишечника.
5. Отсутствие зуда.
6. Редкое наличие макулопапулезной и эритематозной незудящей сыпи.
7. Почти никогда не наблюдающаяся ассоциация с крапивницей.

Факторы, провоцирующие развитие отека:

1. Травма:
 - а) манипуляции с зубами;
 - б) тонзиллэктомия;
 - в) эндотрахеальные манипуляции;
 - г) случайная травма.
2. Физическое перенапряжение.
3. Менструация.
4. Беременность.
5. Эмоциональный шок.
6. Тревога, стресс.

Другая форма характеризуется тем, что у больных (10–15 %) количество С1-ИНГ находится в норме, в некоторых случаях даже повышено, но функция его резко снижена. Такая патофизиологическая форма получила название вариантного врожденного ангионевротического отека.

Следует учитывать, что, кроме врожденного существует приобретенный ангионевротический отек, который характеризуется поздним началом и сниженным количеством С1-ИНГ при его сохраненной функции. Снижение количества С1-ИНГ обусловлено либо различными заболеваниями, либо развитием аутоантител против С1-ИНГ.

Вторичный дефицит С1-ИНГ наблюдается:

- при лимфосаркоме;
- хронической лимфоцитарной лейкемии;
- макроглобулинемии;
- множественной миеломе;
- некоторых солидных опухолях.

– болезнях соединительной ткани (системной красной волчанке, дерматомиозите).

– криоглобулинемии.

Дифференциальную диагностику отека Квинке проводят с отеком:

1. Наследственным идиопатическим (врожденным и приобретенным).

2. Который является симптомом некоторых системных заболеваний соединительной ткани (СКВ, дерматомиозит).

3. Который возникает при гипотиреозе.

4. При синдроме сдавления верхней полой вены.

5. Который возникает при рожистом воспалении.

6. Который возникает при *Herpes zoster*.

7. При флегмоне лица.

Лечение: свежезамороженная плазма, ингибиторы кининов (контрикал, е-АКК), кортикостероиды, ингибитор С1-компонента комплемента (в нашей стране не зарегистрирован).

Под влиянием аллергенного стимула, холодного воздуха, приема аспирина (при генетически заложенной непереносимости), физической нагрузки активизируется фермент фосфолипаза А₂, под воздействием которой из фосфолипидов – компонентов клеточных мембран – образуется арахидоновая кислота.

Метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется по двум путям: циклооксигеназному, в результате чего образуются простагландины (Пг) и тромбоксаны, простациклины. Под воздействием фермента 5-липоксигеназы образуется 5-НРЕТЕ, под влиянием которой формируется нестабильный промежуточный продукт ЛТА₄. Он подвергается дальнейшему метаболизму с образованием ЛТВ₄ и группы лейкотриенов под названием цистеиновых ЛТС₄, ЛТД₄ ЛТЕ₄ (схема 1).

Цистеиновые лейкотриены способны вызывать сокращение гладких мышц бронхов, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов, т.е. вызывать бронхоспазм во много раз сильнее, чем гистамин.

ЛТС₄ и ЛТД₄ вызывают быстро наступающее непродолжительное расширение всех кровеносных сосудов, за исключением коронарных артерий, которые под воздействием этих лейкотриенов суживаются (рис. 6).

Получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи ЛТС₄ и токсических кислородных радикалов, продуцируемых вследствие анафилактического выброса MRSA или экзогенного введения ЛТС₄, нарушающих канальцевый гомеостаз в гладких мышцах бронхов и вызывающих их обструкцию (Wliss E. B., Mullieh P. C., 1985).

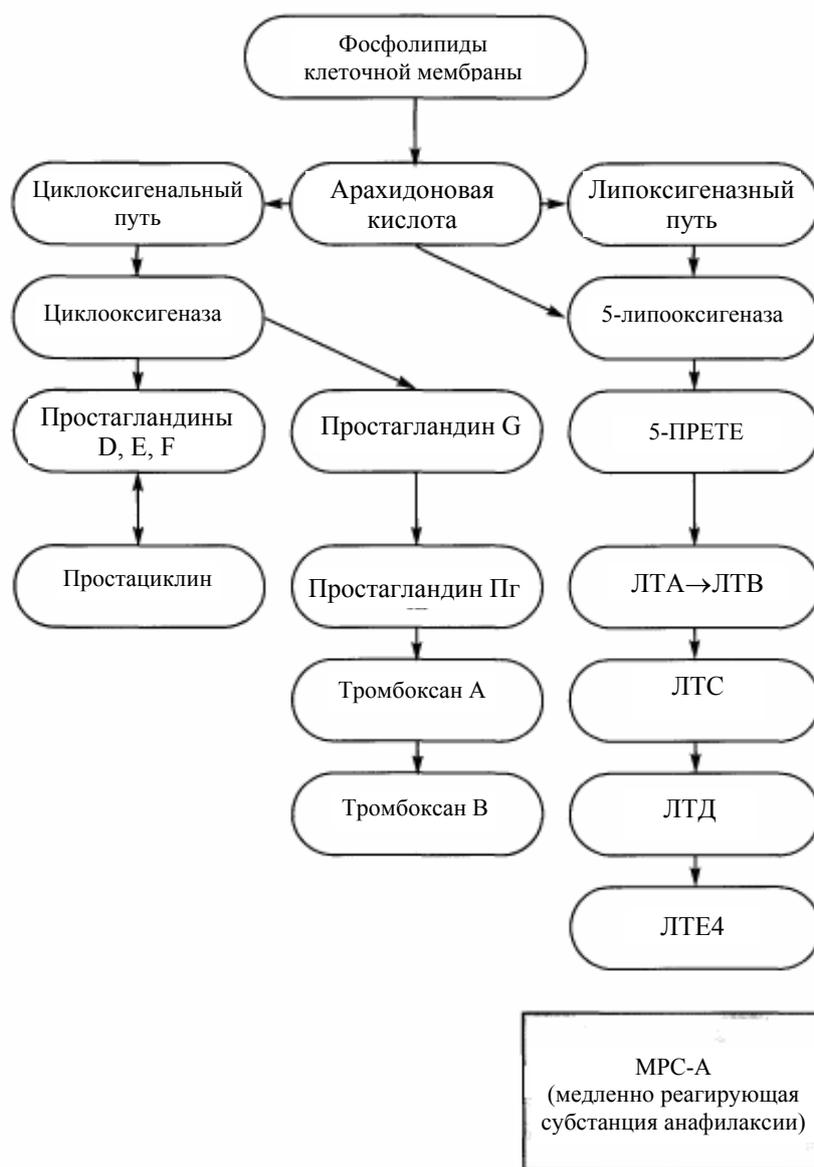


Рис. 6. Метаболизм арахидоновой кислоты

В формировании отека слизистой оболочки принимают участие ЛТД₄, ЛТЕ₄, ЛТС₄ (повышают проницаемость сосудистой стенки). ЛТЕ₄ способен привлекать эозинофилы в слизистую оболочку дыхательных путей, что обеспечивает позднюю фазу воспаления.

Помимо бронхоконстрикторного действия лейкотриены способны увеличивать продукцию мокроты как у больных, так и у здоровых лиц. Доказана роль лейкотриенов в высвобождении других провоспалительных агентов, особенно фактора активирующего тромбоциты, который воспроизводит патологические реакции, лежащие в основе развития БА (секреция БАВ стимулированными ФАТ альвеолярными макрофагами); повреждение респираторного эпителия эозинофилами, формирование гиперреактивности бронхов.

ЛТД4, ЛТС4 – повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуя развитию отека слизистой оболочки. ЛТД4 – усиливает секрецию мокроты. Клинический пример – аспириновая астма и астматическая триада (рецидивирующий полипоз + непереносимость аспирина + приступы удушья).

Таким образом, лейкотриены являются участниками ансамбля биогенных веществ, осуществляющих регуляцию функции бронхов.

Больным с данной патологией строго противопоказан:

1. Прием следующих препаратов:
 - а) пирозолонового ряда и всех НПВС;
 - б) препаратов в цветных оболочках и цветных растворов;
 - в) преднизолон (другие кортикостероиды можно).
2. Прием следующих продуктов питания:
 - а) томатов;
 - б) citrusовых;
 - в) молодого картофеля;
 - г) продуктов, имеющих природную окраску;
 - д) консервов и соков заводского приготовления;
 - е) цветных напитков [3,10].

4. Этиология аллергических болезней

Классификация аллергенов

I. *Экзоаллергены* (попадающие в организм извне):

1. *Инфекционные аллергены*:

а) бактерии (стафилококки, стрептококки, нейссерии, кишечная палочка, протей и др.);

б) вирусы;

в) грибы (*Aspergillus, Penicillium, Rizopus, Alternaria, Candida, Cladosporium, Pleurotus* и др.);

г) простейшие;

д) паразиты (гельминты, токсокары, лямблии и др.).

2. *Неинфекционные аллергены*:

A. Ингаляционные аллергены:

а) бытовые аллергены:

- пыль бытовая и производственная;
- споры дрожжеподобных и плесневых грибов;
- клещи домашней пыли;
- корм для рыб (мотыль, дафнии);

б) эпидермальные аллергены:

- эпидермис, частицы эпидермиса, перхоть и волосы человека, шерсть, секреты (слюна, моча и выделение сальных и потовых желез) животных (кошки, собаки, свиньи, морские свинки, хомяки, лошади и др.);

в) пыльцевые аллергены:

- пыльца растений: деревьев, злаковых трав, сорных трав (амброзия, полынь обыкновенная, подсолнечник), луговых трав (овсяница луговая, ежа, мятлик) березы, дуба и др.;

г) продукты химического производства (промышленные аллергены):

- краски, синтетические материалы, ядохимикаты, латекс, скипидар, масла, никель, хром, мышьяк, деготь, смола, дубильные вещества, танин, пирогаллол, инсектоfungициды, лаки, фенопласты и аминопласты, формалин, мочевины, химические чистящие средства (стиральный порошок, жидкости для мытья посуды) и др.;

д) лекарства:

- антибиотики, сульфаниламиды, НПВС и т.д.;

е) частицы тел насекомых.

Б. Энтеральные аллергены:

а) пищевые аллергены (чаще гликопротеиды, реже полипептиды и гаптены):

- пищевые продукты: растительные, животные – мед, рыба, молоко, цитрусовые, орехи, яйца, кунжут, морепродукты, бобовые, злаки, томаты и др.;
- добавки (консерванты, эмульгаторы, красители, др.);

б) лекарства;

в) метаболиты насекомых (экскременты и пр.).

В. Парентеральные аллергены:

а) лекарства;

б) сыворотки;

в) инсектные аллергены:

- яды перепончатокрылых насекомых при ужалении (пчелиный, осиные, шмелиные, шершней, оводов, слепней и другие яды);
- слюна кровососущих насекомых (комары, клопы, мошка) при укусе.

II. Эндоаллергены (образующиеся в самом организме):

1. *Первичные (или естественные) эндоаллергены* – это антигены, содержащиеся в некоторых органах (хрусталике глаза, в коллоиде щитовидной железы, сером веществе головного мозга, семенниках) в изолированном от аппарата иммуногенеза состоянии. При повышении проницаемости гистологических барьеров происходит дистопия антигенов этих органов. После контакта с иммунокомпетентными клетками начинается выработка аутоантител – возникает аутоиммунный тиреоидит, орхит и т.д.

2. *Вторичные (приобретенные) эндоаллергены*. Образуются:

- из собственных белков под влиянием вредных факторов (высокая, низкая температура, ионизирующее излучение, ишемия органа). На них вырабатываются антитела. Эти механизмы играют важную роль в развитии лучевой, ожоговой болезней и т.д.;

- под влиянием воздействия микроорганизмов на белки макроорганизма.

По пути проникновения экзоаллергенов в организм:

- перкутанные;
- ингаляционные;
- энтеральные;
- парентеральные.

По источнику происхождения неинфекционные аллергены делятся:

- на бытовые аллергены (шерсть, пыль, перья и т.д.);
- природные аллергены (пыльца растений);
- промышленные аллергены (мучная, шерстяная пыль) [1].

Рассмотрим подробнее перечисленные аллергены.

1. *Пыльцевые аллергены.* Среди аллергенов растительного происхождения пыльцевые аллергены обладают наибольшей антигенностью и аллергенностью. При цветении растений в воздухе может витать до 30–40 пыльцевых аллергенов. Это пыльца прежде всего ветроопыляемых растений и в меньшей мере насекомоопыляемых. Перечень таких растений весьма велик.

- Лиственные деревья: береза бородавчатая или стланная, ольха серая или черная, ива прутиковая или козья, тополь серебристый или черный, клен остролистный, татарский, американский, явор, дуб красный, обыкновенный, австрийский, понтийский, осина, лещина, рябина, вяз, липа, ясень.

- Хвойные деревья: сосна обыкновенная или сибирская, лиственница, пихта, ель.

- Злаковые травы и разнотравье: амброзия, ромашка, подорожник, плевел, мятлик луговой, пырей, ежа сборная, тимофеевка, рис, пшеница, рожь, овес, душистый колосок.

- Культивируемые растения: конопля, подсолнечник, хлопчатник, горчица, клецвина (касторовые бобы), щавель, хмель, шалфей, клевер.

- Цветы: лилия, роза, тюльпан, ноготки, маргаритка, гвоздика, георгина, нарцисс, хризантема.

- Сорняки: марь белая, крестовник обыкновенный, крапива, полынь, одуванчик, лебеда.

Среди пыльцы деревьев наиболее аллергенна пыльца березы, наименее – хвойных деревьев. Пыльца разнотравья обладает более выраженными аллергенными свойствами, чем пыльца деревьев. Среди разнотравья и злаковых наиболее аллергенны амброзия, рожь, тимофеевка, ежа сборная, мятлик. Выраженность сенсibilизации часто обусловлена общими антигенными свойствами пыльцы, так как при одновременном цветении создается массивная концентрация ее в воздухе (рис. 7).

Аллергенные свойства пыльцы в значительной мере зависят от погодных условий: сухая ветреная погода способствует усилению концентрации пыльцы ветроопыляемых растений. Для каждой климатической зоны существуют свои сроки наибольшего распространения пыльцы: в апреле–мае преобладает пыльца деревьев, в июне–июле – злаковых, июле–сентябре – сорных и культивируемых растений, цветов.

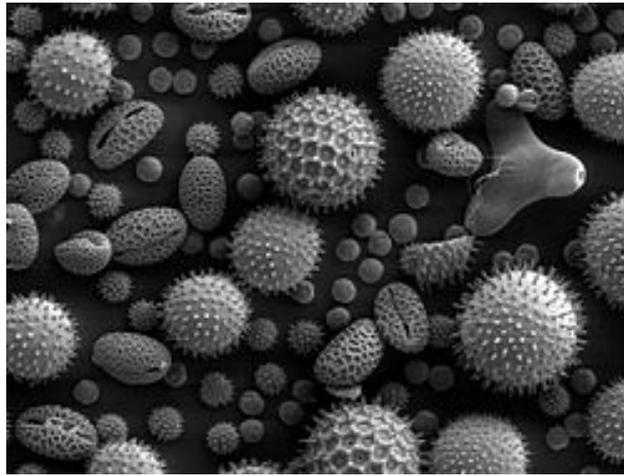


Рис. 7. Пыльца растений

Возникновение аллергических болезней, вызываемых пыльцевыми аллергенами, также чаще связано с сезоном цветения. У людей, сенсibilизированных к пыльце растений, возможны аллергические реакции и при контакте с пищевыми продуктами, содержащими пыльцу (мед, горчица, подсолнечное масло, халва, вермут), или с лекарственными травами в составе валокордина, отваров ромашки, мать-и-мачехи.

2. *Бытовые аллергены.* Бытовая, домашняя, гостиничная пыль – весьма активный аллерген.

- Домашняя пыль представляет собой гетерогенную смесь, состоящую из платяных тканей различного происхождения, придатков кожных покровов – волосков, перхоти, перьев птицы, пыльцы растений, бактерий, плесневых грибов, экскретов и дериватов домашних клещей, тараканов, мух, компонентов почвенного происхождения, окружающих жилище, примесей химического происхождения – продуктов деструкции полимерных синтетических бытовых материалов и предметов (рис. 8).



Рис. 8. Клещ домашней пыли

По данным Э. А. Доценко (1996), при комплексном аллергологическом обследовании у 70,9 % больных атопической бронхиальной астмой выявляется аллергия к домашней пыли, из них у 84,7 % отмечается сенсibilизация к клещам, у 68,9 % – к перу подушки, у 68,4 % – к тараканам, у 63,6 % – к библиотечной пыли, у 38,0 % – к *Risopus nigricans*, у 28,6 % – к *Aspergillus flavus* и *niger*, у 31,3 % – к шерсти кошек и др.

По результатам комплексного аллергологического тестирования наиболее аллергенным компонентом является сама домашняя пыль, клещи (*Dermatophagoides*), тараканы, эпидермальные аллергены. В 1 г домашней пыли содержатся десятки тысяч микроскопических клещей размером от 0,1 до 0,2 мм. Их количество существенно возрастает, если создаются благоприятные условия для размножения (относительная влажность до 70 – 80 % и температура воздуха 24–26 °С). Матрацы, подушки, другие постельные принадлежности – идеальная среда для их обитания. Размножение клещей достигает апогея в марте–апреле, сентябре–октябре, в это время ухудшается и состояние пациентов. Состав домашней пыли значительно варьирует в зависимости от наличия в квартире животных, использования сухого корма для рыб (мотыль, гамарус, дафния), характера жилища, соблюдения санитарно-гигиенического режима, наличия предметов, способных накапливать бытовую пыль.

- Эпидермальные аллергены (перхоть, шерсть животных) в составе домашней пыли также обладают сильным аллергизирующим действием. Весьма аллергенна, например, кошачья слюна, шерсть, перхоть. Род кошачьих обладает перекрестной сенсibilизацией, которая может наблюдаться также между отдельными родами у парнокопытных, у лошадей и кроликов. В случае сенсibilизации к эпидермальным аллергенам аллергическая реакция наблюдается не только при наличии аллергенов в составе бытовой пыли, но и при контакте с животными, шерстяными изделиями, изделиями из рога, при употреблении соответствующих продуктов питания.

Основные эпидермальные аллергены: перхоть (человека, лошади, свиньи, кошки), шерсть (кошки, кролика, морской свинки, коровы, крысы, верблюда, козы, оленя, хомяка), мех (норки, бобра, лисы, горностая), перо (курицы, утки, попугая, гуся, голубя).

3. *Грибы*. Бытовая пыль в старых домах с влажными углами может быть в значительной степени обсеменена мицелиями и спорами плесневых грибов, полисахаридные и белковые компоненты которых весьма аллергенны.

Как отмечает И. Йегер (1986), известны четыре основных класса грибов, способных вызвать сенсibilизацию. В домашней пыли чаще всего присутствуют фикомицеты (*Risopus nigricans* и *Mucor pusillus*). Несовершенные грибы, дейтеромицеты, обсеменяют спорами воздушную среду, образуя аэропланктон, состоящий из грибов рода *Altemaria tenuis*, *Penicillium tardus*, *Aspergillus flavus* и *Fusarium oxysporum*. В смеси с растительной пылью льна или хлопка они могут сенсibilизировать работающих на заводах по первичной переработке растительных волокон льна или хлопка или в цехах хлопчатобумажных и льнокомбинатов.

Аскомицеты (нейроспора, хетомиум) – сапрофиты, обитающие в почве, базидиомицеты – возбудители болезней растений (головня) – чаще вызывают аллергические реакции у занимающихся сельскохозяйственным трудом, мукомолов.

При сенсibilизации к бытовым аллергенам, домашней, гостиничной пыли пациенты четко указывают на появление реакций – ринита, трахеита, поперхивания, покашливания, чиханья, тяжести в грудной клетке, затрудненного дыхания, атопического дерматита – в ночное, предутреннее время, при уборке квартиры, выбивании ковров. Нередко анамнез может быть очень своеобразным – аллергическая реакция наблюдается при пребывании в старом деревянном помещении. При выраженной сенсibilизации к плесневым грибам, средой обитания которых может быть домашняя пыль, длительно накапливающаяся на карнизах, картинах, или особенно места хранения овощей, забытых съестных продуктов питания, аллергическая реакция появляется эпизодически – лишь при соприкосновении.

4. *Пищевые аллергены.* Пищевая аллергия не случайно была названа Галеном «идиосинক্রазией» – необычной реакцией на обычный пищевой продукт. Первые аллергические проявления у склонных к пищевой аллергии отмечаются уже в детском возрасте с введением прикорма. Однако возникающие у детей реакции часто бывают обусловлены еще несовершенным набором ферментов в желудочно-кишечном тракте и по мере развития ферментативной функции угасают.

Таким образом, при непереносимости пищевых продуктов врач сталкивается, как правило, со сложной проблемой – необходимостью установить, истинная ли это аллергическая реакция или ложная.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что аллергенность пищевых продуктов зависит от их химического состава, концентрации гликопротеинов с молекулярной массой 18 000–36 000 Д и низкомолекулярных соединений – сульфатов и др. (В. Н. Федосеева с соавторами, 1993, и др.).

Коровье молоко – наиболее частая причина аллергических реакций у детей до 2 лет (С. Л. Бахна, Д. К. Хейнер, 1985). Среди обследованных с истинной пищевой аллергией А. М. Ногаллер (1975) наблюдал «идиосинкразию» к коровьему молоку у 19 %, к яйцам – у 31 %, к рыбе – у 42,8 %, к помидорам – у 10 %, к дыне – у 15,5 %, к клубнике – у 4,6 %. Подобное разнообразие свидетельствует о том, что за сутки человек получает при обычном питании 120 пищевых аллергенов (И. Йегер, 1986). Наряду с этим важную роль играют объем принятой пищи и количество аллергена в ней, превышающее возможности желудочно-кишечного тракта. В число пищевых аллергенов входят и наиболее традиционные продукты питания.

- Молоко содержит около 20 аллергенных компонентов. Наиболее активные среди них – типы А, В, С бета-лактоглобулина, близкие по химической структуре к глобулину бычьей сыворотки, клейковине пшеницы, ржи (В. Н. Федосеева с соавторами, 1993), в связи с чем часто наблюдается сочетанная непереносимость этих продуктов.

- Яйца. Наиболее сильные сенсибилизаторы яичного белка – кональбумин и лизоцим, которые, как и альбумин яйца, разрушаются при кипячении, поджаривании. Поэтому, если нет сенсибилизации к белковым компонентам яйца (овомукоиду), устойчивым к температурной обработке, то аллергической реакции к яичному белку в вареном или жареном виде не наблюдается. Практическое значение имеет тот факт, что при повышенной чувствительности к яичному белку отмечается плохая переносимость куриного мяса. Опасны для пациентов и комплексные блюда с включением яиц, прививочные материалы, вакцины, культивируемые на курином вибрионе (вакцины против гриппа).

- Рыба. Белок рыб (сайды, сардин, сельди, трески, морского окуня, карпа, щуки), креветок относится к сильным аллергенам, весьма термостабилен и после приготовления блюд не теряет своей аллергенности. Отмечается высокая перекрестная сенсибилизация между креветками, речными раками, омарами, устрицами и другими моллюсками. У сенсибилизированных работников рыбной перерабатывающей промышленности рыбный «запах», аэрозоль, возникающий при механической обработке рыбы, вызывает разной силы аллергические реакции.

- Мясо (говядина, баранина, свинина, птица) содержит аллергенные компоненты, схожие с бета-глобулином коровьего молока.

- Злаковые культуры (рожь, овес, пшеницы и т.д.). Злаковый токсин авенин, белковые компоненты, глютеин, образующий клейковину и обладающий перекрестной сенсибилизацией с лактоглобулином молока, – часто вызывают сенсибилизацию. При этом прослеживаются перекрестные реакции между кукурузой, рожью, пшеницей.

- Бобовые (горох, фасоль), ягоды (смородина, брусника, клубника, земляника), овощи (помидоры, картофель, баклажаны, перец, шпинат, петрушка, редиска, дыня, чеснок). Высокой аллергенностью обладает семейство пасленовых – баклажаны, помидоры, картофель.

- Пищевые добавки могут в значительной мере сенсibilизировать предрасположенных лиц. Они используются в качестве окрашивающих компонентов (тартразин желтый, нитраты и др.), консервантов (бисульфат натрия, салицилаты и др.), антиоксидантов, средств, улучшающих вкусовые качества продуктов (нитраты, сульфат никеля, хлорид кобальта, растительные пахучие вещества – пыльца различных растений).

- Пищевые вещества как гистаминолибераторы и гистаминоносители. Рассматривая пищевые вещества в качестве аллергенов, целесообразно исключать из употребления у сенсibilизированных лиц и те из них, которые содержат достаточное количество таких биологически активных веществ, как гистамин (томаты, клубника, какао, лесные орехи, бобы), который может на триггерной (неаллергенной, неспецифической) основе в значительной мере провоцировать и усиливать аллергические реакции.

Ряд пищевых веществ обладает высокой способностью высвобождать гистамин из клеток желудочно-кишечного тракта. Это вещества, в состав которых входят фенолы, пептоны, кетоны. Они содержатся в коровьем молоке, кофе, апельсиновом соке, пшеничных отрубях.

Поэтому некоторые вещества могут рассматриваться как пищевые аллергены, гистаминолибераторы и гистаминоносители, что усложняет представления о пищевой аллергии.

При пищевой аллергии крайне важна преемственность в наблюдении за больными педиатрической, подростковой и взрослой аллергических служб, так как первые аллергические реакции на пищевые вещества наблюдаются еще в детстве, с введением прикорма. В последующем они могут ярко прослеживаться и не представлять диагностической трудности.

Сложность заключается в том, что аллергические реакции на пищевой продукт могут быть эпизодическими, зависеть от количества поступившего с пищей аллергена, провоцироваться гистаминолибераторами или гистаминоносителями. Это требует более детального сбора аллергологического анамнеза и более тщательной оценки характера клинических проявлений.

5. *Промышленные аллергены.* Аллергия к химическим веществам – гаптенам, по данным О. Г. Алексеевой, Л. А. Дугево (1978), развивается в виде иммунного ответа на белок пострадавшего в составе гаптена. Антигенная специфичность при этом обусловлена химиче-

ским веществом в составе конъюгата с белком-носителем. Индуктором антигенной специфичности иммунного ответа могут быть различные химические радикалы в молекуле антигена – антигенные детерминанты, выявляющиеся в составе циркулирующего белка или клеточной структуры.

Антигенные детерминанты, обладающие сильным сенсибилизирующим действием, имеют, как правило, стабильную конформацию, которая часто определяется наличием жестких циклических структур ароматических аминокислот. Эталоном подобного гаптена является 2,4-динитрохлорбензол, который имеет жесткую химическую структуру – фенильное кольцо с наличием полярных зарядов и активного радикала в виде хлора, способного конъюгироваться с белком-носителем. Landsteiner, Jacobs (1936) впервые показали это явление в эксперименте – способность гаптенных вызывать аллергические реакции на примере связи хлора, группы NH_2 , хлор- и нитропроизводных бензола с белками у животных. Авторы на основе модели искусственных антигенов-гаптенных изучали степень авидности (специфичности) антителозависимого ответа, обусловленную химической и пространственной структурой антигенной детерминанты.

Однако антигенной детерминантой может быть не только сам гаптен, но и белок-носитель, если он имеет гетерогенную структуру, что может наблюдаться в эксперименте в случае создания искусственных антигенов. Работы в этой важной области позволили Р. В. Петрову, Р. М. Хаитову создать новое направление в иммунологии – производство высоконадежных вакцин, раскрыть сущность экологической аллергологии.

Следует отметить, что если антигенная детерминанта является атомом металла – никеля, титана, хрома, кобальта, марганца, то, по-видимому, в ее состав включается и часть белка-носителя. Так возникает новая гаптенная детерминанта, в формировании которой участвует и белок-носитель. Этим в значительной мере объясняются наблюдаемые перекрестные реакции на хром, никель, кобальт, марганец, выявляемые при специфическом аллергологическом тестировании. Подобное было показано в эксперименте на морских свинках (О. Г. Алексеева, И. А. Дуева, 1978).

Химические соединения, не имеющие жесткой химической структуры, такие как эпоксидные, альдегидные группы, кислоты, щелочи и другие, практически являются не гаптенами, а денатурами белка. Поэтому реакции, возникающие на фоне их воздействия, относятся к неспецифическим и развиваются на аутоиммунной основе вследствие денатурации белковой молекулы. Подобные химические

вещества не должны использоваться для аллергодиагностики, так как при их воздействии на аутоиммунной основе формируются ложноаллергические реакции.

Таким образом, сенсибилизирующее действие гаптена обусловлено жесткой химической конформацией, способностью образовывать комплексный антиген с белком-носителем. Следует также отметить, что чем меньше молекула гаптена, тем большую роль в построении антигенной детерминанты играет белок-носитель. В связи с этим в данной ситуации чаще наблюдаются перекрестные аллергические реакции со сходными гаптенами-антигенными детерминантами.

Что касается химических веществ, вызывающих денатурацию белка-носителя, то возникающие при их воздействии клинические реакции развиваются не на аллергической основе. В данном случае эти вещества следует рассматривать как триггеры – неспецифические факторы, провоцирующие сформировавшуюся при их непосредственном участии аутоиммунную реакцию. Триггерное воздействие подобных химических веществ при одновременном наличии аллергической гаптенной реакции, обусловленной другой химической антигенной детерминантой, может создавать ложное впечатление о полиаллергической реакции у пациентов от множества химических веществ-неаллергенов.

Химические и биологические вещества как сенсибилизаторы в условиях производства вызывают у работающих профессиональные аллергические заболевания. Загрязнение окружающей среды промышленными выбросами представляет экологическую опасность, так как, нарушая иммунорегуляторные процессы, они способствуют формированию аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний [10].

По данным О. Г. Алексеевой с соавторами (1982), в ответ на воздействие промышленных аллергенов у работающих возникают не только аллергические полисистемные, но и токсические эффекты, адаптационные специфические и неспецифические реакции.

Наиболее распространенными химическими аллергенами являются:

- металлы – хром, титан, никель, бериллий, рубидий, марганец, кобальт, молибден;
- синтетические смолы – формальдегид, канифоль, эпихлоргидрин;
- ферментативные препараты микробиологического синтеза – протеазы, пектиназы, амилазы, целлюлазы;
- косметическое сырье и изделия – консерванты, красители, антиоксиданты, эмульгаторы, синтетические душистые вещества;

- компоненты резинотехнических изделий – тиурам Д, каптакс, неозон Д, ионокс 1040 А, натуральный каучук «смокадшит»;
- поверхностно-активные вещества, используемые в производстве моющих средств, – олефинсульфаты, алкилсульфаты, сульфанола;
- различные компоненты синтетических материалов – эфиры акриловой кислоты (акрилнитрил), формальдегид, урсол (п-фенилэндиамин);
- пестициды – каптан, линдан, ацетохлор, гептатиурам, паратион, полихлорпинен, ценеб и др.;
- лекарственные вещества.

Аллергены биологического происхождения в отличие от химических обладают выраженным сенсibiliзирующим действием на органы дыхания, вызывают развитие у работающих аллергических ринофаринготрахеита, бронхита, бронхиальной астмы. Это аллергены растительные (пыль льна, хлопка, мучная, табачная), эпидермальные (пыль кожевенных фабрик, птицеводческих хозяйств, зверосовхозов), пыль куколок и коконов тутового шелкопряда, папильонажная пыль (при производстве натурального шелка), аэрозоли хлопковых семян, касторовых бобов, тростниковая пыль (в производстве масел), костная пыль при переработке перламутра, креветок. Компоненты аллергенов биологического происхождения представляют собой гликопротеины, биологически активные вещества, гистаминолибераторы и др.

Среди инфекционных аллергенов наиболее сильными сенсibiliзаторами являются споры и мицелий плесневых грибов, обильно обсеменяющие воздушную среду промышленных предприятий по переработке растительного (хлопок, лен) и животного (шерсть) сырья. Из воздушной среды подобных предприятий чаще высеваются *Mucor pussilus*, *Altemaria tenuis*, *Penicillium tardus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium herbarum*.

Что касается грибов рода *Candida*, то они включаются в технологическую цепочку в производстве кормового белка (эприна, паприна, гиприна), солода, дрожжей. Наряду с этим дрожжеподобные грибы *Candida* являются постоянными обитателями кожных покровов, придатков кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в случаях суперинфекции. В связи с этим сенсibiliзация к грибам рода *Candida* может сопутствовать различным аллергическим реакциям. За счет полисахаридных фракций в составе грибов наблюдается опосредованная IgE-реакция немедленного типа. Наряду с этим у сенсibiliзированных лиц отмечается замедленный (клеточный) тип реакций, обусловленный гликопротеидными компонентами.

При сенсibiliзации к профессиональным аллергенам четко прослеживается возникновение аллергических реакций на производ-

стве к концу рабочего дня и их обратное развитие в выходные дни, в отпускной период. Первые аллергические реакции у работающих наблюдаются в местах наибольшего контакта с аллергеном – на открытых участках кожных покровов (дерматит кистей, шеи, лица) или на слизистых оболочках органов дыхания (ринит, ринофаринготрахеит).

6. *Гельминты как аллергены.* Как отмечает В. П. Филонов (1999), кишечные гельминтозы занимают ведущее место среди наиболее значимых инфекционных заболеваний. Среди паразитирующих гельминтов наиболее распространены аскариды, власоглавы, острицы. На долю вызываемых ими заболеваний (аскаридоза, трихоцефалеза, энтеробиоза) приходится 99,9 % всех паразитарных болезней.

Отдельные циклы развития гельминтов на этапах образования яйца, личинки, взрослой особи представляют собой сравнительно длительные временные промежутки. Вместе с тем гельминты обладают слабой иммуногенностью вследствие наличия ряда общих с хозяином антигенных детерминант (Л. П. Скрипова, Н. Н. Полещук, 1999). Однако многие гельминты – мощные индукторы образования IgE. Сенсибилизируя человека, они провоцируют развитие различных аллергических заболеваний. Это обусловлено постоянным, прямым цитодеструктивным, иммуносупрессивным действием паразитов за счет их метаболитов. Сенсибилизирующее действие паразитирующих гельминтов резко возрастает при наличии миграционной стадии их личинок и яиц в биологическом цикле, так как при этом антигенное воздействие на иммунокомпетентную систему очень велико. Подобные биологические циклы прослеживаются при аскаридозе, токсокарозе, трихинеллезе, стронгилоидозе (В. П. Филонов, 1999)).

Жизненный цикл яиц или личинок у геогельминтов до инвазивного состояния протекает во внешней среде (аскариды, кишечная угрица, острица и др.), у биогельминтов развитие личинок происходит в организме промежуточного хозяина (трихинеллы, кошачьи двуустки и др.).

- Аскариды паразитируют только у человека. Яйца их передаются орально-фекальным, контактным (грязные руки, мухи) путем. Миграционная стадия может сопровождаться развитием эозинофильных инфильтратов разной локализации, другими аллергическими реакциями (личинки паразита можно обнаружить даже в мокроте). Для кишечной стадии характерен диспептический синдром. Аскариды могут перемещаться в протоки поджелудочной железы, желчных путей и обтурировать их.

- Власоглав – гельминт, вызывающий трихоцефалез, имеет длину 3–5 см, тонкий головной конец в виде нити, паразитирует в нижнем отделе тонкого и верхнем отделе толстого кишечника. Оплодотворенная самка откладывает до 60 тысяч яиц в просвете кишечника, откуда они вместе с фекалиями попадают во внешнюю среду. Заражение осуществляется яйцами гельминтов, обитающих в воде, на овощах, фруктах.

- Острицы (размеры 5–10 мм) паразитируют в нижнем отделе тонкого и верхнем – толстого кишечника. Вызывают сильный зуд в складках анального отверстия. Яйца остриц через руки пострадавшего и различные предметы при несоблюдении санитарно-гигиенических правил могут легко заноситься в полость рта.

- Токсокары. Основным источником инвазии являются кошки, собаки. Яйца паразита загрязняют почву, воду и при несоблюдении санитарно-гигиенического режима попадают энтеральным путем в желудочно-кишечный тракт, откуда мигрируют в различные органы, мышечные ткани, что ведет к образованию гранулематозных образований с выраженной перифокальной экссудативно-клеточной реакцией.

- Трихинеллы попадают в организм человека при употреблении недостаточно термически обработанного мяса животных. Личинки их из тонкого кишечника разносятся по всему организму пострадавшего и оседают в мышечных тканях, сенсibiliзируя организм продуктами обмена и распада личинок.

- Кишечная угрица, вызывающая стронгилоидоз, может обитать у человека, водоплавающей птицы. Заражаются стронгилоидозом при контакте с почвой, содержащей личинки паразита, которые проникают через кожные покровы, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мигрируют и попадают в различные органы.

При подозрении на аскаридоз (эозинофилия, упорный кашель по ночам, диспептический синдром) проводят исследования кала, мокроты на яйца глистов; на трихинеллез (отек век, лица, боли в мышцах, эозинофилия) – ставят серологические реакции- связывания комплекта и микропреципитации с антигеном трихинелл; на токсокароз (лихорадка, мышечные, суставные боли, отеки и высыпания на кожных покровах, эозинофилия) – ставят реакцию энзиммеченых антител; при подозрении на стронгилоидоз (рецидивирующая крапивница, эозинофилия, зуд кожных покровов, развитие эозинофильных инфильтратов) исследуют дуоденальное содержимое, фекалии, мокроту.

7. *Инсектные аллергены* – продукты различных насекомых, которые могут сенсibiliзировать человека, попадая в его организм разными путями: в виде яда перепончатокрылых (отряда Hymenoptera)

при укусе пчел, ос, шмелей, шершней, муравьев; со слюной при укусе двукрылых (отряда Diptera) – комаров, мошек, mosкитов, слепней или вшей, клопов, блох; при вдыхании чешуек и частиц отряда чешуекрылых (Lepidoptera) – бабочек, мотыльков, моли, вдыхании различных дериватов домашних клещей Dermatophagoides (*D. farina*, *D. pteronissinus*) или тараканов; при прямом контакте с содержимым ворсинок гусеницы червя волнянок, златоглузок, шелкопрядов, ручейников.

Среди них особенно опасны жалящие человека насекомые, которые при укусе могут впрыскивать около 35 мкг яда, содержащего протеины, энзимы (гиалуронидазу), в результате чего развивается анафилактикоидная, опасная для жизни реакция реагинового IgE-зависимого типа, сопровождающаяся острой сосудистой недостаточностью. В ряде случаев на месте укуса перепончатокрылых, как и при соприкосновении с выделениями гусениц, домашней пылью, возникает преимущественно местная аллергическая реакция по типу атопического дерматита. Контактные формы аллергического дерматита, развивающегося от соприкосновения с различными насекомыми – гусеницами, сверчками, муравьями, могут быть обусловлены и токсикохимическим воздействием содержимого этих насекомых. Ингаляционные пути сенсibilизации инсектными аллергенами менее актуальны по сравнению со случаями сенсibilизации пылью, грибами, домашней пылью и клещами (Л. Йегер, 1986). Инсектная аллергия встречается у 0,4–0,8 % людей, у пасечников сенсibilизация составляет около 10 % [4].

5. Эпидемиология аллергических болезней

Как любой иммунный ответ, аллергический иммунный ответ – это взаимодействие внешнего аллергена и внутренних факторов организма. Ни у кого не вызывает сомнений объективная статистика во всемирном масштабе, показывающая необыкновенно большое возрастание частоты встречаемости аллергических болезней во второй половине XX в. по сравнению с первой половиной и предыдущими периодами. В западных странах количество больных аллергиями в настоящее время составляет в среднем 20 % всего населения, местами – до 40–50 %. Существенно меньше таких больных (единицы процентов) в сообществах, ведущих более «первобытный» образ жизни. Такая быстрая динамика прироста числа больных аллергиями определенно свидетельствует, что в этиологии аллергий имеет значение не генетическая предрасположенность как таковая, а быстро нарастающее несоответствие физиологической нормы реакции биологического вида *Homo sapiens* факторам внешней среды, очевидно антропогенным. Причем проблема не только в загрязнении окружающей среды неоантигенами. Для современных больных аллергией вполне аллергенны пыльца березы, тимофеевки, эпителий кошки – их не отнесешь к экологически новым. Проблемы образа жизни современных людей (особенно в городах) глубоки и многофакторны. Достоверная научная эпидемиология аллергических болезней четко показывает, что людям как обществу, чтобы меньше болеть, необходимо не столько делать новые лекарства (а перед этим «наживать» новые болезни), сколько познать законы своего существования в согласии с природой и следовать им, а не нарушать с безумным и массовым упорством.

Недавние исследования по эпидемиологии аллергических болезней в сочетании с исследованиями в области молекулярной иммунологии дали довольно неожиданные результаты. Например, получены данные о закономерностях индукции иммунного ответа в виде синтеза IgE на гельминтные инфекции. Концентрация IgE в крови на пике ответа в среднем едва достигает 30 мкг/мл, что на порядок с лишним меньше концентрации самого малочисленного из субклассов G–G4a (его концентрации в сыворотке составляют 600–700 мкг/мл). Но относительно исходных фоновых концентраций прирост IgE составляет не менее двух порядков (а то и три), что значительно больше, чем для любого из субклассов G. Самое интересное, что природное место ос-

новой массы IgE не в крови (в крови остается менее 1 % синтезированного IgE); более 99 % IgE организм декретирует через эпителий ЖКТ в просвет кишки. Просвет кишки – типичное место большинства известных гельминтных инвазий.

Зоологам известно, что у позвоночных животных гельминтные инфекции являются самым сильнодействующим внешним фактором, контролирующим численность и ареалы обитания популяций животных. Вероятно, гельминтные инфекции – мощный фактор естественного отбора защитных структур и функций в иммунной системе позвоночных. И человек по своей природе вряд ли имеет основания быть исключением. Эпидемиологические исследования показали, что у людей прослеживается сильная обратная корреляция между гельминтозами и аллергическими болезнями – чем меньше гельминтозов, тем больше аллергических болезней. Исследования проводили в экологически однородных регионах, но на группах населения, ведущих значительно различающийся образ жизни (разные социальные слои).

В Венесуэле, в одной стране, на одном экологическом фоне обследовали группу богатых и образованных людей, ведущих санитованный образ жизни, и группу аборигенов, ведущих антисанитарный образ жизни. Среди «антисанитарных» аборигенов гельминтозы выявлены у 88 % человек (у детей тотально), средний уровень общего IgE в сыворотке крови у них составил 13 088 МЕ/мл, но при этом аллергические болезни в этой группе выявлены менее чем у 2 % человек. Другая картина у богатых и образованных сограждан: гельминтозы обнаружены менее чем у 10 % человек, средний уровень общего IgE в сыворотке крови 370 МЕ/мл, аллергические болезни – у 43 % человек. Исследование проводили специалисты из США в течение 5 лет, предполагать гипо- или гипердиагностику аллергий нет оснований. Сходную картину выявили при сравнительном обследовании цивилизованных жителей западной Австралии и живущих неподалеку аборигенов из Папуа Новая Гвинея. Среди западных австралийцев бронхиальная астма обнаружена у 28 % взрослого населения и у 7 % детей, среди аборигенов Папуа у взрослых – у 0,3 % населения, у детей астмы не нашли. Мы ни в коем случае не предлагаем сделать отсюда «рабочий» вывод, что для профилактики аллергий детей надо заражать гельминтозами. Но эти данные свидетельствуют об очень большом значении внешних факторов среды и образа жизни для онтогенеза иммунной системы в постнатальном периоде. Естественно, приобретаемые гельминтозы в детстве обеспечивают такое развитие пропорций в субпопуляциях лимфоцитов, которое на всю оставшуюся

ся жизнь предохраняет организм, например, от аллергий. Конечно, гельминтозы – не единственный фактор, программирующий постнатальное развитие иммунной системы, но это пример.

Приведем примеры реакций (и соответствующих нозологии) гиперчувствительности немедленного и замедленного типов (табл. 2).

Кратко опишем бронхиальную астму, системную анафилаксию, крапивницу и синдромы эпидермального некролиза (как осложнения при приеме лекарственных препаратов) [10].

Таблица 2

Примеры IgE-опосредованных аллергических болезней

Синдром	Типичные аллергены	Путь поступления («входные ворота») аллергенов	Типичные клинические симптомы
Системная анафилаксия (анафилактический шок)	Продукты крови (сыворотка); лекарственные препараты; яды; арахис	Внутривенно или быстрая абсорбция со слизистых оболочек	Расширение сосудов (коллапс); повышение проницаемости сосудов (отеки); окклюзия трахеи и бронхоспазм; спазм гладкой мускулатуры ЖКТ. Высока вероятность летального исхода
Крапивница (пузыри и покраснение кожи)	Укусы насекомых; внутрикожное введение разных аллергенов	Внутрикожно; подкожно	Локальное увеличение проницаемости сосудов и кровотока в участках кожи
Аллергический ринит (сенная лихорадка) или риноконъюнктивит	Пыльца растений; аллергены клещей, домашней пыли	Ингаляционно	Отек, раздражение слизистой оболочки носа; экссудация жидкости
Бронхиальная астма	Пыльца растений; аллергены пыли	Ингаляционно	Воспаление дыхательных путей; бронхоспазм; усиление секреции слизи в бронхах
Пищевая аллергия	Аллергены различных пищевых продуктов	Перорально	Тошнота; диарея; зуд кожи; крапивница (сыпь); анафилаксия

6. Особенности некоторых аллергических болезней

6.1. Бронхиальная астма

Суть заболевания заключается в хроническом воспалении слизистой оболочки дыхательных путей с синдромом гиперреактивности бронхов (ГРБ). Определяющие клинические симптомы: кашель, «свистящее» дыхание, затрудненный выдох, поверхностное дыхание, возможны диспноэ, потеря голоса, цианоз, синкопальные состояния от физических нагрузок (как следствие гипоксии). Напомним, что без кислорода мозг может жить малое количество минут, поэтому заболевание, приводящее к затрудненному дыханию, весьма серьезно.

Дифференциальный диагноз требует исключения опухолей в крупных дыхательных путях, попадания туда инородного тела (в том числе пищи при гастроэзофагальной аспирации), недостаточности левого желудочка сердца, рекуррентных эмболии малых сосудов легких, васкулита (Churg–Strauss).

Бронхиальная астма бывает идиопатическая (*intrinsic asthma*). Предположительно эту форму относят к инфекционно-аутоиммунным процессам. В большинстве случаев бронхиальная астма (в том числе и аллергическая бронхиальная астма) обусловлена внешними этиологическими факторами (*extrinsic asthma*).

Из таких факторов имеют значение вирусные инфекции, тропные к эпителию дыхательных путей (рино- и коронавирусы). Большую роль играют профессиональные вредности, наносящие удар по системе дыхания (изоцианаты, соли платины, карбид вольфрама, смолы, мучная и древесная пыль и др.).

При любой этиологии астмы патоморфологическая картина воспалительного процесса в дыхательных путях сходна: обструкция мелкокалиберных дыхательных путей слизью, содержащей фибрин и эозинофилы; эпителий бронхов истончен и слущивается в просвет воздухопроводящих путей; базальная мембрана тоже истончена; в субэпителиальном слое фиброз; слизистая оболочка в целом отечна, кровеносные сосуды расширены; в тканях выраженный клеточный инфильтрат из эозинофилов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Состояние эозинофилов своеобразно: они не только активированы, но и разрушаются цитолизом с высвобождением кластеров свободных гранул эозинофилов, обозначаемых английской аббревиатурой Cfegs (*Clus-*

ters of free eosinophil granules). Существенным патоморфологическим процессом в стенке дыхательных путей при бронхиальной астме является выраженная экссудация белков плазмы из сосудов микроциркуляторного русла. Для всех форм заболевания характерно повышение неспецифической реактивности бронхов (НРБ), выражающееся в том, что приступ обструкции дыхательных путей может возникнуть в ответ на разные раздражители типа холодного воздуха, неорганической пыли, табачного дыма, запахов парфюмерии, красок и т.п.

Рассмотрим патогенез аллергической бронхиальной астмы (АБА). В последние 10 лет он более или менее изучен, открытым остается все тот же вопрос о первичных причинах начала болезни: «Почему пыльца березы или мятлика, например, для данного человека так вредоносна?».

Механизм развития хронического воспалительного процесса в дыхательных путях при АБА заключается в патологическом сдвиге дифференцировки алергенспецифических Т4-лимфоцитов в сторону Th2 именно в лимфоидной ткани слизистой дыхательных путей, а не системно и соответственно локальной гипертрофии Тп2-зависящих эффекторных процессов иммунного воспаления с участием IgE, тучных клеток и эозинофилов. При попадании специфического алергена в дыхательные пути у больного развивается либо только однофазная ранняя реакция бронхоспазма, которая заметна уже через 5–10 мин (с пиком через 15–20 мин) от момента попадания алергена в дыхательные пути (ОРФ – ответ ранней фазы), либо, кроме ОРФ, через 3–9 ч (с пиком, в среднем, на 5-м часе) развивается еще ответ поздней фазы (ОПФ). ОРФ разрешается через 1–2 ч, ОПФ продолжается от нескольких часов до нескольких суток. В отличие от ОРФ ОПФ объясняется не спазмом крупных дыхательных путей, а закупоркой множества мелких дыхательных путей. Наличие ОПФ свидетельствует о более тяжелой клинической форме бронхиальной астмы, чем в случаях, когда есть только ОРФ. Механизмы развития ОРФ и ОПФ зависят от алергенспецифических IgE и тучных клеток. Только ОРФ – результат действия медиаторов гранул тучных клеток, выбрасываемых немедленно после связывания алергена с IgE на Fc ϵ RI, в первую очередь гистамина. Поэтому симптоматика ОРФ может быть купирована антигистаминными препаратами. ОПФ – результат действия медиаторов тех же активированных тучных клеток, но других медиаторов, для синтеза и секреции которых требуется несколько часов, – метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриены, простагландины, PAF) и цитокинов (IL-4, -13, -8, -1, -5, -6 и -3; TNF; GM-CSF).

Липидные медиаторы ответственны за длительную обструкцию дыхательных путей за счет как бронхоспазма, так и повышенного отделения слизи. Цитокины ответственны за хемотаксис, экстравазацию, активацию лимфоцитов (в первую очередь Th2), эозинофилов и нейтрофилов.

Лейкотриены D4, C4 и E4 в совокупности патофизиологи называют медленно реагирующей субстанцией анафилаксии.

Чтобы в дальнейшем были понятны точки приложения лекарственных препаратов, приведем основные биохимические пути синтеза липидных медиаторов тучных клеток.

Из фосфолипидов мембран клетки под катализом фосфолипазы A2 образуется арахидоновая кислота. Из нее как из субстрата под катализом разных ферментов образуются разные продукты: под катализом 5-липоксигеназы – LTA₄. Из LTA₄ под катализом LTA₄-гидролазы образуется LTB₄, а под катализом LTC₄-синтетазы – LTC₄, LTD₄ и LTE₄. Под катализом циклооксигеназы из той же арахидоновой кислоты образуются простагландины.

LTB₄ является весьма сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов и эозинофилов.

В патогенезе бронхиальной астмы эозинофилам принадлежит особая роль как клеткам-эффекторам деструкции тканей. IL-5, GM-CSF и IL-3, продуцируемые в повышенных количествах у больных Th2-лимфоцитами и активированными тучными клетками, являются активаторами как эозинофилопоэза в костном мозге, так и зрелых эозинофилов на месте – в тканях дыхательных путей. Активированные эозинофилы, как мы помним, продуцируют и секретируют по сигналу с IgE на FcεRII несколько высокотоксичных белков (ЕСР, МБР, ЕРО), а также LTC₄. Кроме того, пероксидаза эозинофилов (ЕРО) катализирует образование супероксидного аниона и перекиси водорода, а также гипохлорной кислоты. Эозинофилы секретируют эти метаболиты в свое микроокружение, что в совокупности вызывает повреждение тканей, в том числе гибель эпителия. Кроме того, стимулированные IL-4 Th2 начинают вырабатывать повышенные количества TGFβ, что стимулирует миофибробласты к пролиферации и продукции коллагенов III и V типов в интерстициальных пространствах под базальной мембраной. В результате нарушается водно-солевой обмен и эластичность в тканях воздухопроводящих путей.

Диагноз аллергической бронхиальной астмы ставят по совокупности данных анамнеза, физикально выявляемым симптомам, по данным лабораторного анализа на аллергенспецифические IgE или/и

кожных проб с предполагаемыми аллергенами, инструментального обследования параметров функции внешнего дыхания (патогномоничен для астмы параметр объема форсированного выдоха ОФВ). Подозрение именно на аллергическую этиологию бронхиальной астмы возникает, если у пациента уже есть диагноз других проявлений атопии, в первую очередь аллергического ринита.

В случае обнаружения «причинных» аллергенов возможно провокационное исследование с вдыханием дозированных количеств аллергена и измерением ОФВ, что позволяет выявить ответы ранней и поздней фаз и тем самым подтвердить диагноз, оценить степень тяжести заболевания. Однако следует иметь в виду, что некоторые тяжелобольные, у которых есть ОПФ, могут в результате такого диагностического обследования войти в status asthmaticus и намного недель или месяцев потерять работоспособность.

Лечение. Программа лечения складывается из трех больших направлений:

1) улучшение функции внешнего дыхания и снижение неспецифической реактивности бронхов за счет направленной интенсивной противовоспалительной терапии дыхательных путей;

2) строгий самоконтроль пациента своего поведения с целью избегания контактов с аллергеном, а также неспецифическими факторами раздражения бронхов (холодный воздух, табачный дым, острые запахи, запыленность и т.д.);

3) кризис-план. Поскольку заболевание бронхиальной астмой чревато смертельным приступом удушья, у каждого больного в сознании и на бумаге должен быть разработанный врачом план экстренных мер по спасению жизни, которые можно попытаться реализовать вне стационара (там, где случится приступ).

Противовоспалительная терапия. Уже много лет основным (и патогенетически обоснованным) лечением бронхиальной астмы являются кортикостероиды. Нечасто, но бывают случаи стероидрезистентной бронхиальной астмы. Они представляют большую проблему для лечения, чем случаи, курируемые стероидами. Стероидные гормоны давно известны своим противовоспалительным действием. Чтобы дифференцировать случаи стероидрезистентной астмы (если возникли такие подозрения), назначают двухнедельный курс преднизолона перорально: при стероидчувствительной форме наступает видимое улучшение. В последние годы для основного курса лечения применяют ингаляторные лекарственные формы стероидов (топические), например, беклометазон дипропионат (beclomethasone dipropionate), будезонид (budesonide), флутиказон (fluticasone). Однако не

следует забывать, что и топические стероиды (кроме флютиказона) всасываются со слизистых оболочек и при дозах 1600–2000 мкг в день при длительном применении могут вызывать типичные побочные эффекты (остеопороз, истончение кожи, задержку роста у детей и др.). Поддерживающую терапию топическими стероидами обычно проводят дозами 200–1600 мкг 2 раза в день. Эффект оценивают по объему форсированного выдоха и уровню неспецифической реактивности бронхов. Иногда непрерывный курс стероидов продолжается до 6 мес. в году, в тяжелых случаях – перманентно. В острой ситуации приступа или в тяжелых хронических случаях назначают перорально преднизолон в дозе 30–40 мг в течение 5 дней с постепенным уменьшением доз в последующие 10 дней до минимальных клинически значимых (10–20 мг, лучше 7,5 мг). Клинический ответ на ударную дозу преднизолона должен проявиться уже через 2 ч и достигнуть максимума примерно через 16 ч. Такая доза перорально входит в кризис-план. Краткосрочная пероральная терапия преднизолоном вызывает незначительные побочные эффекты (задержка жидкости в организме, головная боль) и не всегда.

Альтернативными противовоспалительными препаратами при бронхиальной астме являются кромогликат (cromoglycate) или недокромил (nedocromil) натрия. Кромогликат натрия (Intal forte) применяют в виде ингаляции твердого порошка по 10–20 мг 4 раза в день. Препарат не метаболизируется, эффект достигается быстро, продолжается 2–6 ч. Обычно эти препараты назначают на период вынужденной экспозиции с аллергенами (например, на период цветения «причинных» растений), на период физических нагрузок, холодного времени года, после вирусных инфекций. Механизм действия этих препаратов неизвестен. Предполагали, что они являются стабилизаторами мембран тучных клеток, но «молекулярных» доказательств этому предположению нет. Кромогликаты на физиологическом уровне ингибируют активность блуждающего нерва (n. vagus), на клеточном уровне – транспорт ионов хлора.

Бронходилататоры – это средства симптоматической терапии. К ним относятся β_2 -агонисты – сальметерол (salmeterol), формотерол (formoterol), бамбутерол (bambuterol) и другие препараты, действующие непосредственно на O_2 -рецепторы гладких мышц, вызывая их расслабление, и, следовательно, бронходилатацию. Обычно их назначают во время приступа бронхоспазма. Эффект наступает уже через 10 мин, достигает максимума через 2 ч, продолжается 6–12 ч (в зависимости от формы препарата и индивидуального ответа). Для β_2 -аго-

нистов типичны серьезные побочные эффекты (гипокалиемия, тремор, тахикардия, возможна сердечная аритмия). При назначении β_2 -агонистов рекомендуют соблюдать следующие правила:

1) монотерапия не показана, за исключением случаев единичных приступов с нормальными показателями функции внешнего дыхания вне приступа;

2) показано сочетание с топическими стероидными препаратами.

β_2 -Агонисты для перорального применения (bambuterol) являются компонентом кризис-плана и рекомендуются для попытки прерывания внезапно возникшего приступа.

Метилксантины: теофиллин (theophylline), аминофиллин (aminophylline) в настоящее время в лечении астмы отходят на второй план. Они вызывают бронходилатирующий эффект, усиливают мукоцилиарный клиренс бронхов, до некоторой степени улучшают сократительную способность ослабленных воспалением мышц бронхов, но имеют выраженные побочные эффекты (раздражение центральной нервной системы, гипотензия, тахикардия, аритмия сердца). Тем не менее во время острого приступа астмы иногда еще применяют внутривенно аминофиллин. Теофиллин иногда назначают в схеме поддерживающей терапии у пациентов, у которых проявились побочные эффекты β_2 -агонистов.

Антихолинергический препарат – ипратропиум бромид (ipratropium bromide, Atrovent) относительно избирательно действует (снижает тонус) на ветви блуждающего нерва, иннервирующие дыхательные пути, синергичен с β_2 -агонистами в отношении эффекта бронходилатации. Показан в сочетании с топическими стероидами больным с признаками повышенного отделения слизи в дыхательные пути и мучительным кашлем. Во время острого приступа астмы атровент (500 мкг в аэрозольной форме, каждые 4 ч) добавляют к β_2 -агонистам до снятия приступа.

Адреналин не является средством поддерживающей терапии при бронхиальной астме, но, как при всех аллергических болезнях, он является средством спасения жизни в случае острого состояния с угрозой или явлениями системной анафилаксии: если процесс развития анафилаксии начался, то адреналин начинают вводить внутримышечно по 0,5 мл раствора в разведении 1:1000 каждые 30 мин под контролем основных симптомов общего состояния (артериального давления, явлений бронхоспазма, отеков, спазма гладкой мускулатуры ЖКТ и др.).

Таким образом, аптечка кризис-плана больного астмой должна содержать как минимум адреналин, преднизолон, β_2 -агонисты плюс

индивидуальные совместимые препараты для коррекции сопутствующих заболеваний, если таковые имеются. Кроме того, больному следует носить, например, браслет с информацией о своем заболевании и кризис-планом.

В щадящем образе жизни больного астмой имеет значение исключение из диеты ряда продуктов, содержащих раздражающие компоненты, которые могут неспецифически спровоцировать приступ:

1) на пищевые консерванты E220, 221, 222, содержащие двуокись серы и метабисульфит, обладающие прямым раздражающим действием на дыхательные пути;

2) пищевые добавки – тартразин и красители (E102);

3) пищевые продукты, содержащие гистамин;

4) нитриты, глютамат натрия.

Несмотря на современный прогресс в средствах диагностики и в производстве фармакологических препаратов, мировая статистика показывает, что в последние 5 лет во многих странах смертность от астмы возросла. Угрожающие жизни приступы могут развиваться у пациентов, клиническая картина у которых расценивалась как умеренно выраженная, а не только у заведомо тяжелобольных. Выделяют следующие группы повышенного риска среди больных бронхиальной астмой.

1. Больные, имеющие (или имевшие) эпизоды анафилаксии в ответ:

а) на пищевые добавки (метабисульфит, глютамат натрия, тартразины);

б) лекарства (аспирин и нестероидные противовоспалительные средства);

в) ингаляцию двуокиси серы, табачного дыма, специфических химических соединений, бытовых аэрозолей;

г) укусы насекомых;

д) инъекции пенициллина.

2. Психически лабильные больные с выраженной повышенной неспецифической реактивностью бронхов, плохо понимающие свое состояние и недооценивающие его серьезность, впадающие в панику, не способные применить кризис-план или вовсе не имеющие его.

3. Больные с рекуррентным ангионевротическим отеком гортани и языка, попавшие в специальные клинические ситуации (например, необходимость интратрахеального наркоза при хирургических вмешательствах и т.п.) [10].

6.2. Системная анафилаксия

Системная анафилаксия – наиболее драматическое клиническое проявление массивного высвобождения медиаторов из гранул тучных клеток и базофилов. Она характеризуется быстрым наступлением симптомов (в пределах 30 мин от момента воздействия причинного фактора) во многих органах и потенциально смертельно опасна.

Собственно анафилаксией принято называть патологический процесс, инициация которого происходит через взаимодействие антиген – IgE – тучная клетка (базофил). Но, как мы помним, дегрануляция тучных клеток (базофилов) может происходить под действием множества других факторов, кроме «антигена-IgE». IgE-независимые процессы принято называть анафилактоидными. Клинически анафилаксия и анафилактоидные реакции неотличимы, но терапевтическая тактика одинакова только в острый период и различна в межприступные периоды. Поэтому дифференциальная диагностика, с одной стороны, нужна, с другой – представляет немалые трудности и полезна клиницистам высокой квалификации. В дальнейшем при описании клинической картины болезни мы будем говорить для краткости об анафилаксии, но все то же самое применимо к анафилактоидным реакциям.

Клиническая картина. Анафилаксия развивается через несколько минут после причинного воздействия, и смерть может наступить через несколько минут. Но процесс может затянуться и на несколько часов и даже дней. Патологоанатомически наблюдают следующее:

- 1) отек верхних дыхательных путей (включая гортань), что может привести к острому удушью;
- 2) бронхоконстрикцию, усиленную секрецию слизи в нижних дыхательных путях, субмукозный отек, застой крови, эозинофильную инфильтрацию;
- 3) отек легких, иногда геморрагии и ателектазы;
- 4) системную вазодилатацию периферических сосудов, повышение проницаемости сосудов, отеки в тканях и уменьшение объема крови внутри сосудов, соответственно резкое падение кровяного давления, «побледнение» сердечной мышцы (ухудшение кровоснабжения миокарда), ишемию почек и других внутренних органов;
- 5) застойные явления в печени, селезенке, стенке кишечника;
- 6) отек кожи;
- 7) спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и кишечника.

Проявления со стороны респираторной системы преобладают в 70 % случаев системной анафилаксии, со стороны сердечно-сосудистой системы – в 25 % случаев.

Патогенез анафилаксии объясняется системным массивным выбросом медиаторов тучных клеток и базофилов (см. выше).

Клиническая манифестация анафилаксии чаще всего выглядит следующим образом: сыпь, часто в виде крапивницы; симптомы ринита и конъюнктивита; ангиоэдема, особенно в области лица и шеи, верхних дыхательных путей и конечностей; симптомы астмы; рвота, диарея и колики в животе; непроизвольное мочеиспускание, гипотензия. Могут наблюдаться также цианоз, аритмия сердца и потеря сознания.

При IgE-опосредованной анафилаксии на пищевые аллергены симптомы могут развиваться во времени двухфазно: после первичной манифестации наступает относительно бессимптомный период, а затем вновь симптоматический и, как правило, более тяжелый и продолжительный; в некоторых случаях больных поддерживают на искусственной вентиляции легких и на вазопрессорных препаратах в течение нескольких дней и даже недель.

Из «причинных» аллергенов системную анафилаксию вызывают, как правило, три типа: яды жалящих насекомых (перепончатокрылых – пчел и ос), пищевые аллергены и лекарственные препараты. При этом анафилаксия на укусы насекомых незначительно коррелирует с атопией, на пищевые аллергены – коррелирует в высокой степени.

Как всякая пищевая аллергия, системная анафилаксия на пищевые аллергены чаще поражает маленьких детей, но может быть и у взрослых, особенно с тяжелыми воспалительными заболеваниями ЖКТ. В раннем детстве (до 3 лет) наиболее часто «причинными» продуктами бывают яйца, коровье молоко, соя, в более старшем возрасте и у взрослых – арахис, древесные орехи (бразильский, фундук, грецкий), ракообразные. В случае истинной аллергии на пищевые продукты тесты на специфические IgE сильно положительны. Анафилаксию могут вызвать следовые количества специфических аллергенов (запахи, следы на посуде).

Специального внимания при сборе и анализе анамнеза, а также специальных приемов физикальной диагностики требуют случаи анафилаксии, инициируемой физическими факторами: Холодовой фактор, (особенно после приема определенной пищи), и фактор, связанный с физическими нагрузками.

Лечение. В остром периоде системная анафилаксия требует экстренных, часто реанимационных мер.

Если ведущим симптомом является бронхоспазм, то в первую очередь применяют аэрозольные формы бронходилататоров (β_2 -агонистов). Если симптоматика тем не менее продолжает нарастать и присоединяются сосудистые явления, то применяют кислородную маску и адреналин внутримышечно [по 0,3–0,5 мл раствора 1:1000 (у детей по 0,01–0,015 мл/кг) с интервалами 5–10 мин под контролем ответа организма]. Внутривенное введение адреналина резервируют на случай развития тяжелого шока или респираторной асфиксии (кроме того, внутривенное введение адреналина может вызвать аритмию сердца). При внутривенном введении применяют метод инфузии раствора в разведении 1:10 000 со скоростью не больше 1 мл/мин. В тяжелых случаях адреналин вливают с большим объемом кровезаменителей (предпочтительны коллоидные растворы типа полигелина) в течение нескольких часов в дозе 5–15 мкг/мин.

В остром периоде антигистаминные препараты и кортикостероиды неэффективны, и применять их не имеет смысла. Однако для профилактики поздней фазы стероиды иногда используют.

В межприступном периоде в случае удачной диагностики, выявившей этиологические фактор(ы), главное – строго избегать контактов с аллергеном, холодом и другими провоцирующими воздействиями. В случае анафилаксии на укусы перепончатокрылых насекомых эффективна специфическая иммунотерапия в течение 3–5 лет (иммунизация специфическим антигеном в течение 4–6 недель 1 раз в 1 год) [6, 10].

6.3. Аллергические и неаллергические реакции на медикаменты

IgE-опосредованные аллергические реакции на медикаменты встречаются менее, чем в 10 % всех случаев неблагоприятных реакций на медикаменты. Практически все лекарства вызывают побочные эффекты, у многих – весьма серьезные, многие – просто токсичны. Среди неспециалистов-иммунологов словосочетание «аллергия на лекарство» используют гораздо чаще, чем есть именно аллергия, а не иной по механизму неблагоприятный эффект. Поэтому для дифференциальной диагностики лекарственной аллергии необходимы специальные лабораторные исследования на наличие иммунных механизмов в патогенезе патологического процесса. Не менее чем у 30 %

пациентов развиваются какие-либо отрицательные реакции на лекарства, угрожающих жизни из них около 0,2 %.

Аллергию с механизмом I типа подозревают в случае наличия следующих признаков:

1) в анамнезе есть сведения о приеме данного (или перекрестно реагирующих) препарата в прошлом;

2) острая атака возникает при попадании в организм минимальных доз;

3) симптомы развиваются вскоре после приема препарата (в пределах 30–45 мин) и по проявлениям похожи на аллергию немедленного типа любой этиологии (на пищевые антигены, укусы насекомых).

Кожные прик-тесты или их аналог *in vitro* (определение специфического IgE) могут быть информативны, как показывает практика, только в отношении следующих препаратов: пенициллина, цефалоспорины, противотуберкулезных средств, квинидина, инсулинов, антиконвульсантов, мышечных релаксантов, местных анестетиков. Диагностическое значение имеет определение триптазы тучных клеток в сыворотке крови. Тест на высвобождение гистамина практического диагностического значения в данном случае не имеет.

Если результаты лабораторных методов не дают четкого ответа, а какой-то препарат под подозрением, но есть серьезные клинические показания для его применения, то терапевтическую дозу не следует вводить одномоментно: препарат начинают вводить минимальными дозами с интервалами 20–30 мин и, если не возникает осложнений, «добираются» до терапевтической дозы.

Иммуноопосредованные реакции чаще всего встречаются в отношении следующих медикаментов: пенициллина, сульфаниламидов, тиазидов, цефалоспоринов, противотуберкулезных средств, мышечных релаксантов, противосудорожных средств, тиопентала, квинидина. Эти препараты способны связываться с белками сыворотки или поверхности клеток и выступать в роли гаптенов. В качестве полных антигенов иммунная система способна распознавать такие препараты, как гормоны и ферменты (инсулин, АКТГ, химопапаин и др.). Антибиотики из группы β -лактамов вызывают 40–50 % всех случаев неблагоприятных реакций, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы циклооксигеназы) – 17–27 %, психотропные препараты – 10–12 %.

Частый и беспорядочный прием препарата располагает к развитию на него IgE-ответа.

Существенный клинический факт состоит в том, что наличие вирусных инфекций является сильнодействующим ко-фактором для развития тяжелых реакций на лекарства. Например, если обычно в ответ на ампициллин макулопапулезная сыпь развивается примерно у 5 % пациентов, то у пациентов с инфекцией вирусом Эпштейна – Барр – в 70–100 % случаев. При введении пенициллина иммунологические реакции разного рода возникают примерно в 8 % случаев, но у инфицированных вирусом Эпштейна – Барр в 100 % случаев появляется как минимум макулопапулезная сыпь. Аналогично, если обычно на триметоприм-сульфонамиды кожные реакции возникают у 3 % пациентов, то у ВИЧ-инфицированных на бессимптомной стадии – в 12 % и больных СПИДом – в 30–70%.

IgE-опосредованные анафилактические реакции развиваются чаще всего в ответ на антибиотики из группы β -лактамов, блокаторы нервно-мышечной передачи, а также, что ожидаемо, на продукты крови.

Анафилактоидные реакции без участия IgE, но зависящие от выброса медиаторов из тучных клеток и базофилов в результате иного воздействия (а именно, прямого воздействия лекарственного препарата) развиваются в ответ на аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, радиоcontrastные препараты. Кроме того, некоторые препараты крови (например, иммуноглобулины) при введении в кровь больного способны активировать систему комплемента, а образующиеся анафилатоксины C5a и C3a, как известно, могут вызвать дегрануляцию тучных клеток.

У некоторых больных образуется значительное количество IgG-антител к пенициллину, который способен сорбироваться на эритроцитах. В этой ситуации при введении больших доз пенициллина может развиваться острая гемолитическая анемия.

III тип повреждающих реакций по Джеллу и Кумбсу – образование иммунных комплексов – если развивается, то через 1–3 недели от начала приема лекарства. Проявляется симптомами лихорадки, общей слабости, крапивницы, артралгии. Реакции такого рода бывают на ксеногенные сыворотки, антибиотики из группы β -лактамов, сульфонамиды, стрептомицин, тиоурацил, гидантоин, аминосалициловую кислоту.

Органоспецифическая манифестация неблагоприятных реакций на медикаменты

Кожа. Наиболее частые проявления на коже реакции организма на медикаменты типа β -лактамов, сульфаниламидов, антиконвульсан-

тов выглядят как макулопапулезная сыпь, эритематоз или кореподобная сыпь. Но бывают и более травматичные проявления: erythema multiforme, эксфолиативный дерматит, везикулярная (в том числе крупноволдырная) сыпь; фотосенсибилизация. Зуд и крапивница с ангиоэдемой нередко развиваются не по иммунологическим механизмам, а в результате прямой дегрануляции тучных клеток под действием медикамента (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства).

Редко вслед за erythema multiforme патологический процесс в коже прогрессирует в сторону генерализации, в него вовлекаются слизистые оболочки – развивается фебрильный слизисто-кожный (mucocutaneous) синдром, называемый синдромом Стивенса – Джонсона (Stevens – Johnson). Кроме значительно выраженной erythema multiforme на коже и слизистых оболочках, развиваются лихорадка и явления общей интоксикации. В наиболее тяжелых случаях, которые названы синдромом Лайела (Lyell), патологический процесс охватывает кожный покров тотально, слизистые оболочки глаз, гениталий, развивается эпидермальный некролиз, эпидермис отслаивается и сбрасывается. В среднем при синдроме Лайела летальность составляет до 35 %. Чаще других указанные проявления вызывают сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол, барбитураты, фенитоин, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства. Иммунопатогенез мало изучен. Как правило, описанные клинические симптомы развиваются через 1–3 недели от начала приема препарата. В биопсийном материале из очагов поражения кожи находят в повышенном количестве CD8⁺ Т-лимфоциты.

Лечение проводят в режиме реанимации. Защитить обнаженную дерму от инфекции удастся в условиях стерильных палаток (типа противоожоговых) и с помощью интенсивной противомикробной медикаментозной терапии. Вводят большие объемы кровезаменителей, глюкокортикоиды. Чрезвычайно важны местное противовоспалительное и эпителизирующее лечение кожи и слизистых оболочек, профилактика их сращения.

Дифференциальный диагноз приходится проводить с буллезной формой пемфигоида, герпетиформным дерматитом, генерализованным герпесом кожи и слизистых оболочек, генерализованными васкулитами, пустулезной формой псориаза.

Легкие. Из реакций легких на медикаменты наиболее известна реакция на нитрофурантоин, выражающаяся сначала в виде интерстициальных инфильтратов, которые затем могут прогрессировать

в пульмонарный фиброз. Сходные осложнения связаны с приемом блеомицина, фенитоина, метотрексата.

Печень. Осложнения со стороны печени характерны при приеме эстрогенов, хлорпромазина, фенитоина, галотана, сульфонамидов, ацетоаминофена.

Кровь. Гемолитическая анемия встречается в связи с приемом пенициллина, квинина (quinine), квинидина (quinidine), нитрофурантоина (nitrofurantoin). Тромбоцитопения возможна при приеме квинина, квинидина, седормида (sedormid). Механизм известен: препараты или их дериваты сорбируются на поверхности клеток, в ответ на них, как на гаптены, организм вырабатывает антитела, которые связываются с антигеном на поверхности клеток, активируют комплемент и фагоцитоз, что в свою очередь разрушает клетки.

Иммунологические реакции на отдельные препараты

Пенициллин. Реальная частота иммунологических реакций на пенициллин неизвестна, предположительно около 8 %, но при наличии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, она составляет 100 %. Клиническая манифестация может проявляться (в порядке убывания частоты): сыпь на коже, лихорадка, бронхоспазм, васкулиты, эксфолиативные дерматиты, синдром Стивенса – Джонсона, анафилаксия. Если реакции проявляются в первые 3 дня от начала приема препарата, то это чаще всего анафилаксия, крапивница, ангиоэдема, бронхоспазм. В более поздние сроки отмечаются гемолитическая анемия, нейтропения. Анафилаксия развивается в 0,04 % случаев, летальность составляет 0,001 %. Выявляемость IgE-сенсбилизации к пенициллину не превышает 80 %. Если у человека аллергия на пенициллин, то вероятность реакций на другие антибиотики у него на порядок выше, чем в среднем в популяции. С течением лет человек может перестать болеть аллергией на пенициллин. Возможна десенсибилизация методом специфической иммунотерапии.

Ампициллин и амоксициллин. Макулопапулезная сыпь на коже в связи с приемом этих препаратов обычно появляется только при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр или цитомегаловирусом, а также у больных хроническим лимфолейкозом. Как правило, IgE-антител нет даже в тех случаях, когда кожные проявления напоминают крапивницу. Сыпь держится около 1 недели.

Цефалоспорины и другие антибиотики группы β -лактамов. Перекрестная реактивность препаратов этой группы с пенициллином составляет 10–50 %. Наименее реактогенны новые препараты этой группы – карбапенем (carbapenem) и монобактам (monobactam).

Сульфаниламиды вызывают реакции в виде макулопапулезной сыпи, иногда сопровождающейся лихорадкой примерно у 3 % пациентов, при наличии ВИЧ-инфекции – у 30 % или больше в зависимости от стадии инфекции. Перекрестная реактивность противомикробных сульфонамидов ожидаема с препаратами той же природы, но иного назначения – с диуретиками, сахаропонижающими средствами, диаксозидом.

Стрептокиназа вызывает аллергические реакции у 17 % больных. Для предварительной оценки риска рекомендуется проведение кожной пробы.

Химопапаин применяют в составе растворов для контактных линз, добавляют в пиво, используют для смягчения мяса при изготовлении мясных изделий. Анафилактические реакции возникают у 1 % пациентов, которым назначают химопапаин в медицинских целях. Рекомендуется проведение кожных тестов или определения IgE in vitro.

Инсулин может вызывать образование против себя IgG- и IgE-антител. Для диагностики аллергического компонента патогенеза тех или иных неблагоприятных реакций у реципиентов инсулинов показаны кожные тесты и определение IgE/IgG in vitro.

Радиоконтрастные вещества вызывают анафилактоидные реакции примерно у 2 % пациентов. IgE-антитела к ним не определяют. Однако даже при умеренно выраженной клинической симптоматике возможен летальный исход. Поскольку предварительные анализы на чувствительность не разработаны, перед применением этих средств для профилактики рекомендуется дать пациенту антигистаминные препараты и стероиды.

Местные анестетики в большинстве случаев вызывают токсические или вазовагальные реакции и менее чем в 1 % случаев иммунные реакции, которые проявляются в виде дерматита, крапивницы, ангиоэдемы или даже анафилаксии. Диагностический смысл может иметь предварительное тестирование на коже (только надо предусмотреть, чтобы в препарате не содержался адреналин) или определение IgE in vitro.

При *общей анестезии* крапивница, бронхоспазм, тахикардия, гипотензия и коллапс как реакция на наркотизирующие препараты или миорелаксанты (suxamethnium, d-tubocurarine, gallamine, thiopental, amytal sodium, opiates) отмечаются крайне редко (1:10 000), но с летальностью 4–6 %. У чувствительных пациентов рекомендуется перед общим наркозом поставить кожные пробы или провести анализ на специфические IgE.

Кратко подытожим алгоритм терапии аллергических болезней.

- Дифференциальная диагностика аллергического патогенеза заболевания: анамнез, поиск аллергена(ов) методами лабораторной диагностики (определение IgE *in vitro*) и провокационными тестами *in vivo* (кожные пробы; при подкожном введении малых доз аллергена происходит локальная дегрануляция тучных клеток и развивается локальная реакция «wheal-and-flare» – пузыри, покраснение), *per os* капсулы с пищевыми аллергенами (если аллерген всасывается в кровь, то типично развитие крапивницы; местно в ЖКТ реакция в виде сокращения гладких мышц приводит к рвоте и диарее), ингаляционные провокационные тесты [аллергический ринит (верхние дыхательные пути), астматический бронхоспазм (нижние дыхательные пути), возрастание секреции слизи и раздражение эпителия].

- Если выявлен(ы) аллерген(ы) экзогенного происхождения, то элиминация аллергена может стать радикальным методом лечения, если патологический процесс еще не вышел в самоподдерживающиеся порочные круги или не наступили необратимые органические изменения.

- При том же условии выявления этиологического(их) аллергена(ов), но невозможности элиминировать его(их) из среды обитания рекомендуется такой эмпирический метод, как специфическая иммунотерапия (СИТ). Она показана при IgE-опосредованных аллергиях и состоит в осторожной курсовой иммунизации больного в течение 3–5 лет или больше малыми дозами «причинного» аллергена вне периодов обострения. У многих больных при этом предположительно происходит либо иммунное отклонение в соотношении субпопуляций CD4+T-лимфоцитов в сторону T_H1, либо супрессия продукции IgE на уровне воздействия на ингибирующие рецепторы В-лимфоцита. Точные механизмы лечебного эффекта СИТ неизвестны.) [3, 10].

- Медикаментозная терапия показана во всех случаях атаки аллергического заболевания и не имеет альтернативы при невозможности элиминировать аллерген(ы) и неэффективности СИТ или наличии противопоказаний.

Медикаментозная терапия описана выше, в разделе о конкретных нозологических единицах. Назначение каждого препарата объясняется представлениями о ведущих процессах в патогенезе. Традиционным средством аллергологов остаются глюкокортикоидные гормональные препараты (стероиды) в связи с их системным противовоспалительным и «лимфоцитусприямляющим» эффектом. Следующий уровень фармакологического противодействия – препараты про-

тив медиаторов тучных клеток: кромогликат и недокромил натрия, а также антигистаминные и антилейкотриеновые средства.

Другие назначения зависят от конкретной нозологической формы болезни, локализации ведущего и сопутствующих патологических процессов (при бронхиальной астме – бронходилататоры, при атопическом дерматите – средства, способствующие заживлению кожи, при пищевых аллергиях – препараты пищеварительных ферментов и т.д.).

- В случаях общей анафилаксии и анафилактоидных реакций – cito адреналин, реанимационные меры по показаниям (интубация горлани, искусственная вентиляция легких, дефибрилляция сердца), инфузии кровезаменителей, профилактика ДВС-синдрома. После выведения из ургентного состояния показаны интенсивная симптоматическая терапия и по возможности патогенетическая терапия (см. выше).

- При втором типе ургентных состояний, в основе патогенеза которых лежат иммунные механизмы реакций на медикаменты – синдромы обширных некротических поражений кожи и слизистых оболочек (Стивенса – Джонсона или Лайела), проводят реанимационные мероприятия (см. выше): стерильные палатки, противомикробная терапия, глюкокортикоиды, кровезаменители, местная обработка слизистых оболочек для профилактики сращений.

7. Методы диагностики аллергических заболеваний

Существует множество способов диагностики аллергии. Правильный диагноз можно поставить только после комплексного обследования и никогда – после одного анализа. Комплексное аллергологическое обследование включает сбор анамнеза [10].

1. **Сбор анамнеза.** Сбор аллергологического анамнеза является самым доступным и в то же время наиболее информативным и важным методом специфического исследования. Он требует достаточно-го терпения со стороны как врача, так и пациента. Для удобства сбора анамнеза предложен ряд вопросников, которые позволяют расширить спектр получаемых сведений. Анамнез необходимо собирать в определенной последовательности, по схеме:

1. Аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем:
 - а) у отца и его родственников;
 - б) у матери и ее родственников;
 - в) у братьев и сестер;
 - г) у детей больного.
2. Перенесенные ранее аллергические заболевания (перечислить).
3. Реакции на введение сывороток и вакцин (какие и когда).
4. Реакции на введение различных медикаментов (какие и когда).
5. Сезонность заболевания (лето, зима, весна, даты).
6. Влияние климата на течение заболевания.
7. Влияние погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание и т.д.).
8. Влияние физических нагрузок, отрицательных эмоций и др.
9. Связь с простудными заболеваниями (катарами верхних дыхательных путей, ангинами, бронхитами, воспалением легких др.).
10. Связь заболевания с менструацией, кормлением ребенка, беременностью, родами.
11. Где и когда чаще всего возникают приступы болезни (или ухудшение состояния) – дома, на работе, на улице, в городе, в лесу, в поле и т.д., днем, ночью.
12. Влияние на течение заболевания различных пищевых продуктов, напитков, алкоголя, косметических средств и средств защиты от насекомых, пыли, запахов и т.д., контакта с различными животными, одеждой, постельными принадлежностями.
13. Жилищная обстановка: дом – каменный или деревянный, наличие плесени в помещении, тип отопления, наличие ковров, мягкой мебели, книг, спальных принадлежностей, животных, аквариумных рыб и др.;

14. Условия работы и ее изменения на протяжении жизни, наличие профессиональных вредностей.

Аллергологический анамнез ребенка имеет свои особенности. Необходимо обратить внимание на течение беременности, так как существует возможность сенсибилизации плода в антенатальном периоде. Важным является вопрос о характере питания беременной. Нарушение режима питания (избыточное питание), избирательное употребление какого-либо продукта, особенно из группы облигатных аллергенов – молоко, орехи, кофе, шоколад, какао, яйца, цитрусовые, рыба и т.д. – может привести к внутриутробной сенсибилизации плода. Существенным является вопрос о том, как питается кормящая женщина, так как известно, что часть пищевых аллергенов может попадать ребенку с грудным молоком.

II. **Кожные пробы** являются одним из основных методов специфического аллергологического исследования. Пробы ставят после тщательного анализа аллергологического анамнеза и только в периоде стойкой ремиссии основного заболевания.

Показанием к проведению кожного тестирования являются предполагаемая специфическая повышенная чувствительность и наличие аллергического заболевания.

Противопоказаниями являются:

1. Период обострения основного заболевания (частые приступы бронхиальной астмы, выраженный аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница).

2. Декомпенсированные заболевания почек и печени.

3. Заболевания кожи.

4. Декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания.

5. Беременность.

6. Туберкулезный процесс любой локализации в периоде обострения.

7. Острая стадия ревматизма.

8. Психические заболевания в периоде обострения.

9. Острые интеркуррентные заболевания (ОРВИ).

Кожные пробы могут быть прямыми, когда аллерген вводят на кожу или внутрикожно больному, и непрямые, когда внутрикожно здоровому человеку сначала вводят сыворотку с содержащимися в ней специфическими IgE-антителами, а затем в эту же точку вводят тестируемый аллерген. Существует несколько технических модификаций кожных проб: капельные, скарификационные, внутрикожные, прик-тест (тест уколом) и аппликационный (эпикутанный) метод. Выбор метода кожного тестирования зависит от заболевания, пред-

полагаемой степени и вида повышенной чувствительности (немедленная, замедленная), а также от групповой принадлежности испытуемого аллергена.

Принцип данных проб основан на развитии в коже острой аллергической реакции в ответ на введение аллергена. Реакции могут протекать по немедленному и замедленному типу. В развитии реакций немедленного типа принимают участие медиаторы быстрого действия (гистамин и др.), освобождающиеся из тучных клеток под действием специфического иммунного комплекса «антиген + IgE»; результат этих реакций оценивается через 20 мин по площади волдыря и гиперемии. При постановке проб с неинфекционными аллергенами (бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, пищевыми, лекарственными) реакции протекают по немедленному типу; пробы с грибковыми аллергенами могут давать немедленный, отсроченный (через 4–8 ч) и немедленный ответы. Специфичность кожных аллергических тестов не является абсолютной. Результаты кожного тестирования могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными (рис. 9).

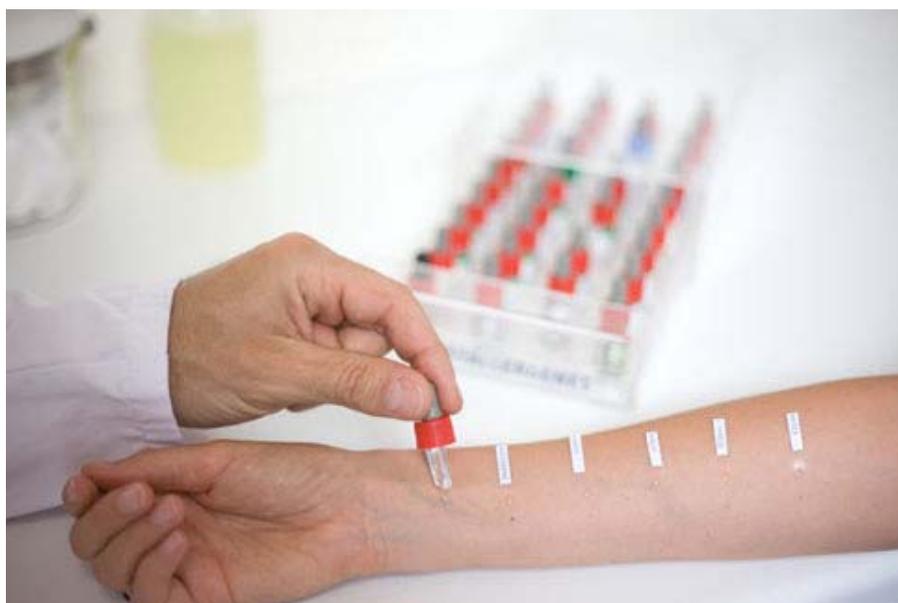


Рис. 9. Методика постановки кожных аллергических проб

Наиболее частыми причинами ложноположительных реакций являются следующие:

1. Повышенная чувствительность капилляров кожи к механическому раздражению. В таких случаях все пробы, в том числе и с тест-контрольной жидкостью, дают волдырную реакцию и не могут учитываться как положительные.

2. Изменение РН экстракта аллергена вследствие неправильного его хранения.

3. Чувствительность к консервантам (фенол и др.).

4. Недостаточно тщательная обработка инструментария.

Наиболее частыми причинами ложноотрицательных реакций являются:

1. Потеря экстрактами аллергенов свойств при длительном и неправильном хранении.

2. Отсутствие или снижение чувствительности кожи больного вследствие:

а) низкого содержания реагиновых антител у детей до года;

б) снижения содержания антител в периоде или после периода обострения;

в) отсутствия кожно-сенсibiliзирующих антител;

г) снижения реактивности кожи, связанного с нарушением кровообращения, отеком, дегидратацией, влиянием УФЛ, общей кахексией и преклонным возрастом;

д) приема больными непосредственно перед тестированием антигистаминных препаратов, адреналина, эфедрина, препаратов, препятствующих выделению биологически активных веществ из тучных клеток;

е) приема глюкокортикостероидных гормонов перорально и парентерально.

Поэтому за двое суток до предполагаемой пробы исключают прием антигистаминных препаратов и H₁-блокаторов, адреналина и за две недели пероральный и парентеральный прием глюкокортикостероидов. Вопрос о том, за сколько дней до пробы следует прекратить прием препаратов – мембраностабилизаторов, решают в каждом случае индивидуально; это зависит от длительности курса указанных препаратов.

Скарификационные кожные пробы. Скарификационным методом ставят пробы с любыми неинфекционными аллергенами (бытовыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными). Концентрация аллергенов – 10 000 PNU/мл. Пробы ставят на клинически здоровой коже в области внутренней поверхности предплечья или на коже спины. Кожу обрабатывают 70 %-м спиртом. Стерильным скарификатором наносят парные скарификации соответственно числу тестируемых аллергенов и контролей. Длина скарификаций 5–8 мм, расстояние между пробами – 3–4 см. На первую скарификацию наносят каплю 0,01 %-го раствора гистамина, на следующие – экстракты ал-

лергенов в определенном порядке и на последнюю – тест-контрольную жидкость. Реакции читают через 20 мин. Размеры волдыря и гиперемии определяют в мм по двум взаимно перпендикулярным диаметрам. Оценка проб приведена в табл. 3.

Таблица 3

Оценка скарификационных аллергических проб

Обозначение реакции	Оценка	Выраженность
Отрицательная	–	Отсутствие волдыря и гиперемии
Сомнительная	±	Гиперемия без волдыря на месте скарификации
Слабо положительная	+	Волдырь 2–3 мм, гиперемия
Положительная средней степени	++	Волдырь 4–5 мм, окруженный гиперемией, виден без натягивания кожи
Резко положительная	+++	Волдырь 5–10 мм, иногда с псевдоподиями и гиперемией
Очень резкая степень положительной реакции	+++	Волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия

При отрицательной кожной пробе на гистамин результаты кожных проб с аллергенами не учитывают (ложноотрицательные). При положительной реакции на тест-контрольную жидкость реакции на аллергены тоже не учитывают (ложноположительные). Одновременно ставят не более 10–15 проб. В некоторых случаях при положительном аллергологическом анамнезе скарификационные пробы с неинфекционными аллергенами бывают отрицательными. В этих случаях целесообразно провести внутрикожные тесты. Так как внутрикожные пробы значительно чувствительнее скарификационных, аллерген следует применять в меньшей концентрации – 100 PNU/мл. Аллерген в этой концентрации вводят строго внутрикожно в объеме 0,02 мл. Одновременно внутрикожно вводят 0,02 мл 0,01 %-го раствора гистамина и 0,02 мл ТКЖ. Реакцию оценивают через 20 мин. Число проб должно быть ограниченным (1–2).

Внутрикожные пробы с грибковыми аллергенами. Ставят внутрикожно с использованием двух контролей – 0,01 %-го раствора дигидрохлорида гистамина и ТКЖ. Объем вводимого аллергена, его

концентрацию смотрят в инструкции, прилагаемой к выпускаемым промышленным способом грибковым аллергенам.

Учет реакции производят через 20 мин, 6 ч и 24 ч по размеру гиперемии, волдыря и/или инфильтрата. Схема учета реакции приводится в инструкции. Однако наиболее информативны кожные реакции с грибковыми аллергенами отсроченного типа (через 6–8 ч) интенсивностью более ++, коррелирующие с анамнезом и РАСТ.

Особенности кожного тестирования у детей. Как правило, реакции при постановке кожных проб у детей раннего возраста менее специфичны; чем моложе ребенок, тем чаще отмечается появление ложноположительных реакций (часто это гиперемия и на аллергены, и на тест-контрольную жидкость). У детей до 1 года кожные пробы ставить вообще нецелесообразно. Выраженность специфической кожной реакции увеличивается с возрастом ребенка.

Для заключения о диагностической значимости результатов кожного тестирования неинфекционных аллергенов достаточно совпадения анамнестических данных с кожными реакциями от 2+ и выше для детей после 3-х лет. Одновременно детям раннего возраста допустима постановка не более 5 проб, старшим детям – 8–10 проб [8, 20].

III. Провокационные тесты с аллергенами.

Цель постановки провокационных проб – воспроизведение аллергической реакции при контакте шокового органа с причинно-значимым аллергеном. Аллерген наносят непосредственно на слизистую оболочку органа-мишени.

Показания к проведению провокационных проб:

- 1) Расхождения между результатами кожного тестирования и данными аллергологического анамнеза.
- 2) Сомнительные результаты кожного тестирования.
- 3) Ложноположительные и ложноотрицательные кожные пробы (например, у больных с уртикарным дермографизмом).
- 4) Невозможность постановки кожных тестов у больных с поражением кожных покровов (например, у больных бронхиальной астмой с сопутствующим диффузным нейродермитом).

Противопоказаниями для проведения провокационных проб являются:

- 1) Тяжелое течение основного заболевания и наличие его осложнений.
- 2) Период обострения основного заболевания.
- 3) Обострение хронической очаговой инфекции.
- 4) Обострение сопутствующих заболеваний.

5) Острые интеркуррентные заболевания.

6) Очень высокая степень чувствительности к аллергену (например, при аллергии к перепончатокрылым насекомым, пенициллину).

Основным условием проведения провокационных проб является наличие у больного стойкой ремиссии заболевания.

К числу провокационных проб на слизистых оболочках относятся:

- конъюнктивальная;
- назальная;
- ингаляционная (бронхиальная).

Провокационные пробы проводит только врач-аллерголог. Ингаляционные провокационные пробы ставят в условиях стационара, постановка других проб возможна и в амбулаторных условиях. При заболеваниях, обусловленных бытовой сенсibilизацией, целесообразно проводить тест в условиях элиминации аллергена, т.е. во время отсутствия контакта с аллергеном. У больных поллинозом провокационные пробы лучше проводить зимой. За 48 ч до постановки проб необходимо исключить прием антигистаминных средств, адреналина. За две недели отменяют глюкокортикостероидные препараты. Относительно мембраностабилизаторов вопрос о времени их отмены накануне проб решают индивидуально в зависимости от длительности курса лечения этими препаратами.

1. Конъюнктивальная провокационная проба

Пробу проводят у больных с аллергическим конъюнктивитом или риноконъюнктивальным синдромом, связанным в основном с пылевой сенсibilизацией. Противопоказаниями являются блефарит, контактный дерматит век, эписклерит, вирусный конъюнктивит.

Готовят десятикратные разведения экстракта аллергена, для чего используют только разводящую жидкость. Стандартную концентрацию аллергена (10 000 PNU/мл) разводят от 10-1 до, например, 10-3, содержащей 10 PNU в 1 мл.

До пробы оценивают общее состояние больного, внимательно осматривают конъюнктивы обоих глаз. Один глаз условно берут в качестве контрольного, другой – опытного. Тест начинают с введения тест-контрольной жидкости: на конъюнктиву опытного глаза с помощью соответствующей пипетки наносят 2 капли ТКЖ. Веки осторожно промокают марлевой салфеткой. В течение 10 мин ведут наблюдение. При отсутствии изменений в конъюнктиве пробу продолжают. В этот же глаз закапывают 2 капли раствора аллергена в разведении, например, 10-3, содержащей 10 PNU в 1 мл.

На положительную реакцию (приблизительно через 10–20 мин) указывает покраснение, отек конъюнктивы, сочетающиеся с появлением зуда и слезотечения, а временами и отека конъюнктивы. Иногда появляется ринорея. При первых признаках положительной реакции глаза промывают изотоническим раствором хлорида натрия, а после оценки результата пробы в конъюнктивальный мешок закапывают 1–2 капли раствора адреналина в разведении 1:1000.

При отсутствии признаков положительной реакции в течение 30 мин с момента закапывания аллергена пробу продолжают: последовательно с 30-минутными интервалами в опытный глаз закапывают нарастающие концентрации аллергена до 1000 PNU/мл. При появлении первых признаков положительной реакции пробу прекращают. В протоколе провокационной пробы отмечают время возникновения реакции, характер изменений и степень их выраженности, концентрацию аллергена, вызвавшую положительный ответ, состояние больного на протяжении суток.

Проведение конъюнктивальной пробы у детей младше 5 лет затруднено. Больных детей старше 5 лет усаживают на стул и просят смотреть вверх. У маленьких детей пробу проводят в положении лежа на спине. Их просят смотреть вверх и оттягивают нижнее веко для того, чтобы можно было закапать капли аллергена в конъюнктивальный мешок.

2. Назальная провокационная проба

Провокационную назальную пробу проводят больным с аллергическим ринитом. В пробе могут быть использованы бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены.

Обострение очагов хронической инфекции придаточных пазух носа и наличие полипозных изменений является противопоказанием к проведению пробы. Для пробы готовят тест-контрольную жидкость и десятикратные разведения соответствующего аллергена на разводящей жидкости. Необходимы настольная лампа, лобный рефлектор, двусторчатое носовое зеркало, стерильные маркированные пипетки, марлевые салфетки, теплый физраствор, сосудосуживающие средства (нафтизин, галазолин и т.д.), антигистаминные препараты в таблетках.

Перед пробой оценивают общее состояние больного, характер носового дыхания, проводят переднюю риноскопию в первой (голова больного находится в прямом положении) и второй (голова больного запрокинута назад) позициях. При риноскопии обращают внимание на состояние нижнего и среднего носовых ходов, цвет слизистой оболочки и степень секреции в обеих половинах носа. Одну половину

носа считают контрольной, другую – опытной. Если имеется небольшое искривление носовой перегородки, то в качестве опытной берут половину носа с более широким носовым ходом.

В опытную половину носа закапывают 4 капли тест-контрольной жидкости. При закапывании больной слегка отклоняет голову в бок, капли жидкости наносят на перегородку в пределах преддверья носа, крыло носа слегка прижимают к перегородке. В течение 10 мин ведут наблюдение за больным. Если его самочувствие и характер носового дыхания не изменились, а также отсутствуют изменения риноскопической картины, приступают к испытанию с аллергеном. С интервалами в 30 мин в опытную половину носа закапывают последовательно по 4 капли каждого разведения аллергена. При этом начальную концентрацию подбирают индивидуально. После введения каждой концентрации аллергена через 10–20–30 мин оценивают характер носового дыхания, проводят переднюю риноскопию.

Признаками положительной реакции считают зуд и жжение в опытной половине носа, затрудненное носовое дыхание, чихание, водянистые выделения. Риноскопически отмечают гиперемию слизистой, нарастающий отек, сужение носовых ходов, усиление секреции. Вначале все изменения выражены только со стороны опытной половины носа. Через несколько часов после этого может произойти приток эозинофилов и их появление в выделениях из носа. Пробу прекращают после появления первых признаков положительной реакции. Опытную половину носа промывают теплым физраствором, закапывают сосудосуживающий препарат (например, нафтизин), внутрь дают антигистаминный препарат. Необходим повторный осмотр больного через 24 ч. Проводят одну провокационную пробу в сутки. Интенсивность реакции, срок ее появления и концентрация аллергена отмечают в протоколе провокационной пробы [20].

IV. Элиминационные тесты

Если контакт с аллергеном постоянный, то для подтверждения того, что данный конкретный аллерген вызывает клинические проявления аллергии, используют элиминационные тесты. Элиминация – это удаление аллергена. Типичный пример элиминационного теста – элиминационная диета. Это диагностический прием, который заключается в полном выведении из рациона предполагаемого аллергенного продукта. Если после исключения продукта в течение 7–14 дней наступает видимое улучшение течения болезни, то можно говорить о том, что этот продукт является причиной аллергии.

Для диагностики аллергии и коррекции лечения врач может попросить вести специальный дневник, в котором больной будет отмечать время начала аллергии, проявления и возможную причину. Это позволит назначить профилактическое лечение или исключить контакт с аллергеном, например, в случае с аллергией на пыльцу или пищевой аллергией [19].

V. Лабораторные тесты

1. Прямой радиоиммуносорбентный тест

В норме концентрация суммарных (общих) IgE-антител очень мала и не превышает 0,05 % по сравнению с концентрацией IgG-антител. Общее количество IgE-антител начинает возрастать у ребенка после рождения и продолжает расти до 10–14 лет, после чего у здоровых людей стабилизируется на постоянном уровне и снижается после 60 лет. Повышение уровня концентрации общего IgE в крови наблюдается преимущественно при аллергических заболеваниях, развивающихся по механизму реакций гиперчувствительности I типа (атопические заболевания). В большинстве случаев повышение концентрации общих IgE выше 100 U/л у взрослых людей и более 20 U/л у детей до 4 лет может свидетельствовать об аллергическом заболевании.

Помимо аллергических заболеваний, причиной повышения уровня общих IgE могут быть:

- паразитарные заболевания;
- тимусная аплазия (синдром Ди-Джорджи);
- иммунодефицитные состояния (СПИД, Вискотт-Олдриджа, синдром Джобса, синдром Незеллофа и др.);
- вирусные инфекции, вызывающие серьезные изменения в иммунной системе;
- некоторые воспалительные и инфекционные заболевания (муковисцидоз, синдром Кавасаки, лепра, бронхопульмональный аспергиллез, аспергиллома и другие), при которых наблюдается сдвиг иммунного ответа в сторону T2-типа [21].

Тест для определения общего IgE в сыворотке крови. Используют технику, при которой нерастворимые иммуносорбенты с «пришитыми» антиIgE-антителами в течение 16 ч инкубируют либо со стандартом, либо с исследуемой сывороткой. Затем несвязанные IgE-антитела сыворотки удаляют отмыванием, после чего в течение 2–4 ч инкубируют с мечеными антиIgE-антителами. Несвязанные антиIgE-антитела снова удаляют отмыванием. По связанной радиоактивности определяют количество общего IgE.

Радиоактивное мечение изотопом ^{131}J , а в последнее время все чаще ^{125}J – это многократно проверенный и надежный метод. Однако из-за того, что необходимые в этом случае реагенты опасны для здоровья и нестабильны в результате радиоактивного распада, были предложены и другие типы меток.

Успешно применяют ферменты, в частности пероксидазу и фосфотазу, которые при добавлении к реагирующим компонентам соответствующего бесцветного субстрата, называемого хромогеном, воздействуют на последний с образованием окрашенных продуктов реакции. На использовании ферментов основан, в частности, метод определения антител, а иногда и антигенов, называемый ELISA (от англ. enzyme linked immunosorbent assay) – твердофазный иммуноферментный анализ – ИФА.

2. Прямой метод выявления специфических IgE-антител.

Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) – используют для количественной оценки антигенспецифических IgE-антител.

Принцип метода: содержание специфических IgE-антител в сыворотке можно установить, используя их способность связываться с антигеном (аллергеном), находящимся на нерастворимом сорбенте-носителе. Если в используемой сыворотке содержатся соответствующие антитела, то после инкубации они взаимодействуют с аллергенами.

Несвязанные антитела сыворотки удаляют путем отмывания и оставшийся комплекс инкубируют с IgE-антителами, мечеными ^{125}J .

В том случае, если ранее (на 1 этапе реакции) произошло связывание реагинов с аллергенами, то молекулы антиIgE взаимодействуют с этими реагинами. Несвязанные антиIgE удаляют отмыванием.

Количество антигенспецифических антител определяют по связанной радиоактивности, используя соответствующие стандарты.

Преимущества РАСТ по сравнению с кожными пробами:

- больной тратит меньше времени на исследование;
- на результаты не влияют принимаемые лекарственные препараты;
- выполнение теста не связано с риском развития у больного анафилаксии;
- есть возможность количественной оценки.

Недостатки РАСТ:

- не выявляет иных антител-реагинов, кроме IgE.

РАСТ хорошо коррелирует с другими пробами, особенно провокационными. По сравнению с внутрикожными пробами РАСТ является менее чувствительным, но более специфичным, т.е. практиче-

ски не дает ложноположительных результатов. РАСТ предпочтителен у детей до 5 лет, у которых кожные пробы непрактичны, у больных экземой, которым они противопоказаны и при патологическом дермографизме, когда результаты проб ложноположительные.

3. Иммуноферментный анализ (ИФА).

ИФА может быть использован для количественной оценки общего IgE в сыворотке крови. Метод основан на принципе «сэндвича». К сорбированным на твердой фазе антиIgE-антителам добавляют испытуемую пробу сыворотки, инкубируют, отмывают. Затем сюда же вносят конъюгат антиIgE-антител с ферментом в расчете на то, что этот конъюгат может связаться со вторым свободным активным центром IgE-антител, находящихся в составе иммунных комплексов на твердой фазе. Затем стадии инкубации и отмывки, после чего вносят субстрат (хромоген), соответствующий использованному ферменту. О превращении субстрата свидетельствует изменение цвета в лунке или в пробирке с твердой фазой, причем окрашивание происходит только при наличии в составе сэндвич-комплексов на твердой фазе, а соответственно и в исследуемой сыворотке крови иммуноглобулина E. Интенсивность цветной реакции оценивают спектрофотометрически относительно положительной и отрицательной контрольных проб [20].

Лабораторные методы диагностики аллергии – это всего лишь часть комплексного аллергологического обследования. На их основании врач может предположить причину аллергии. Точный диагноз можно поставить только при совокупности всех данных: опроса, осмотра, лабораторных данных и реакции на лечение [22].

8. Основные аспекты лечения аллергических заболеваний

8.1. Основные задачи лечения аллергических болезней

Задачами лечения аллергических болезней являются следующие:

1. Устранение причины сенсибилизации – убрать аллерген из окружения пациента.

2. Снижение степени сенсибилизации, гиперреактивности, гиперпролиферативных реакций с помощью:

- специфической гипосенсибилизации – разработанных систем воздействия аллергеном на больного – ведущего направления в аллергологии, оказывающего существенное влияние на течение иммунологической фазы аллергической реакции;

- неспецифической гипосенсибилизации:

- использования средств, оказывающих преимущественное влияние на патохимическую фазу аллергической реакции, – антигистаминных, которые защищают пациента от избыточного выброса биологически активных веществ, сглаживающих ранние (быстрые) реакции, блокируя соответствующие рецепторы гистамина;

- использования средств и методов, направленных на восстановление нарушенной инактивации биологически активных веществ – гистаглобулина, аллергоглобулина, шлорефлексотерапии и др.;

- проведения противовоспалительной терапии препаратами интала или тайледа, ингибиторами лейкотриеновых рецепторов или глюкокортикоидными препаратами.

3. Симптоматическая терапия, направленная на патофизиологическую фазу аллергической реакции.

1. *Устранение причины сенсибилизации.*

Часто определяющий момент в лечении – исключение аллергена из окружения пациента, однако без аллергологического тестирования, лабораторных методов диагностики решить данный вопрос невозможно. По отношению к ряду аллергенов, к сожалению, это удается осуществить лишь частично.

При сенсибилизации к эпидермальным аллергенам можно надежно предупредить контакт с животными либо продуктами или предметами животного происхождения. Легко избежать контакта с аллергеном в производственных условиях, трудоустроившись на дру-

гом участке. Даже при сенсibilизации к химическим компонентам зубных протезов можно для их изготовления подобрать безаллергенные материалы, например, керамику.

В остальных ситуациях добиться полного устранения контакта с аллергеном трудно, но снизить аллергенную нагрузку на сенсibilизированного больного можно разными путями.

При сенсibilизации:

- к пыльце ржи и злаковым сорнякам – нельзя употреблять хлебобулочные изделия, пиво, хлебный квас, мед, ячменный кофе, пшеничную водку;
- пыльце семейства пасленовых и крестоцветных – запрещаются халва, маргарин, майонез, подсолнечное масло, картофель, перец, томаты, капуста, вермут, редис, хрен, горчица, лекарственные вещества (мать-и-мачеха, календула, девясил, ромашка, валокордин, корвалол, бальзамы);
- пыльце деревьев – противопоказаны березовый сок, рябина, шиповник, боярышник, ежевика, земляника, малина, яблоки, сливы, вишня, персики, абрикосы;
- белку куриного яйца – следует отказаться от сдобы, мороженого, майонеза, коктейлей, докторской колбасы, белых вин, которые осветляются куриным белком;
- рыбе – необходимо устранить контакт с продуктами моря, косметическими теньями, приготовленными из чешуи рыб, с сухим кормом дафнии.

2. Гипосенсibilизация.

Гипосенсibilизация – снижение чувствительности организма к аллергену, т.е. избавление от чрезмерной чувствительности (гиперчувствительности), измененной реактивности в ответ на воздействие «чужого» антигена (аллергена). Практически гипосенсibilизация позволяет предупредить сенсibilизацию – иммунную реакцию, которая при повторных встречах с аллергеном сопровождается повреждением, т.е. проявлением болезни (бронхиальной астмы, анафилактического шока, отека Квинке, крапивницы и др.).

Гипосенсibilизация не означает полной потери реагирования в ответ на воздействие аллергена, а лишь значительное снижение его, часто сопровождающееся уменьшением количества сенсibilизирующих антител или переключением их на повышение числа других «защищающих» антител.

Гипосенсibilизация – состояние, которое достигается с помощью ряда целенаправленных воздействий аллергеном на организм

с повышенной чувствительностью. Специфическая гипосенсибилизация проводится путем введения в организм пострадавшего (подкожно, перорально и др.) малых доз аллергена, концентрация которого с течением курса лечения с каждым днем нарастает и способствует выработке другого иммунного ответа, появлению антител типа IgG, которые блокируют антиген и не позволяют ему вызвать аллергическую реакцию (повреждение, болезнь).

Гипосенсибилизирующая терапия хорошо защищает человека при аллергических реакциях немедленного типа, обусловленных реактивами (IgE), не устраняя гиперчувствительность, а лишь защищая организм от нее.

Гипосенсибилизация при аллергических реакциях замедленного (клеточного) типа практически устраняет причины, провоцирующие их. Например, при туберкулезе регистрируется выраженная гиперергическая реакция (по данным диагностической кожной пробы) на туберкулин (продукт палочки Коха) по замедленному (клеточному) типу. Снижение сенсibilизации к туберкулину достигается настойчивым лечением воспаления с помощью продолжительной противотуберкулезной терапии антибактериальными препаратами.

Степень сенсibilизации организма при аллергических реакциях замедленного и немедленного типа часто связана с клеточной инфильтрацией пораженного (шокового) органа эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами. При этом возникает крайне выраженная специфическая и неспецифическая реактивность его (бронхоспазм при бронхиальной астме) в ответ на специфические (аллергены) и неспецифические (ацетилхолин, метахолин) раздражители. Разработанные системы противовоспалительной терапии при бронхиальной астме (включая применение ингаляционных глюкокортикоидов) подавляют клеточную реакцию и инфильтрацию воспалительными клетками слизистой оболочки бронхиального дерева и приводят к резкому снижению гиперчувствительности к специфическим и неспецифическим факторам, а также сопровождаются супрессией избыточной выработки реакинов. В связи с этим в данном случае также можно говорить о гипосенсибилизации, хотя многие исследователи под этим термином понимают ситуацию, при которой наблюдается снижение выработки специфических (повреждающих) антител или создание таких условий, когда уровень специфических антител уменьшается в связи с блокадой антигенных, аллергенных стимулов.

Гипосенсибилизацию нельзя смешивать с иммунологической толерантностью – специфической неотвечаемостью иммунной системы на антигены собственного (аутоантигены) организма. Вместе

с тем в организме к целому ряду тканевых антигенов есть аутоантитела, но концентрация их невелика. Может быть, их так мало потому, что клоны клеток, способные вырабатывать аутоантитела к собственным антигенам, сильно супрессированы. Срыв подобной толерантности по отношению к аутоантигену может вести к аутоиммунной патологии.

Исходя из этого гипосенсибилизация также может быть связана с супрессией существующих механизмов сенсибилизации к тому или иному аллергену, которая возникает при применении иммуномоделирующей терапии, аутосеротерапии, гистаглобулина и т.д., т.е. методов неспецифической иммунотерапии.

Таким образом, достичь гипосенсибилизации удастся разными многоцелевыми способами, обеспечивающими снижение аллергической гиперреактивности с участием различных звеньев иммунитета в ответ на воздействие аллергена [2, 9].

8.2. Специфическая иммунотерапия

Специфическая иммунотерапия (СИТ) впервые была предложена в 1911 г. при поллинозах.

Используется чаще всего при реактивном IgE-зависимом типе и реализуется с помощью специальных лечебных аллергенов.

СИТ применяется в случаях, когда нельзя полностью прекратить контакт с аллергеном. В ряде случаев можно ограничить контакт с аллергенами: например, соблюдать санитарно-гигиенический режим жилища, использовать безаллергенное постельное белье и т.д. при сенсибилизации к бытовым аллергенам. Для полного решения данной проблемы предпринимаются попытки специфической пассивной иммунотерапии, разработанной Д. К. Новиковым (1991), экстракорпоральной специфической иммуносорбции (А. Г. Чучалин, 1987), применения плазмафереза с иммуносорбцией. Однако пока нет надежной альтернативы СИТ.

За время использования СИТ были разработаны различные ее модификации, появились и новые технологии приготовления лечебных аллергенов.

По темпам проведения СИТ выделяют классические, быстрые и ускоренные методы.

Среди различных путей введения аллергенов при проведении СИТ (оральных, сублингвальных, ингаляционных, внутрикожных, внутривенных и других) наибольшее признание получило подкожное введение. Однако в настоящее время все большее внимание обраца-

ется на безыноекционные методы – пероральный, ингаляционный. Так, по данным Е. Н. Медуницыной с соавторами (1998), С. Ф. Родиной с соавторами (1998), пероральная специфическая иммунотерапия (ПСИТ) с микст-аллергенами пыльцы деревьев оказалась высокоэффективной у 88 % больных с поллинозом. Вожена Гохова (1998) считает, что ПСИТ при лечении детей с поллинозом наиболее перспективна.

В процессе СИТ чаще используют водно-солевые экстракты лечебных аллергенов, которые, как правило, вводятся подкожно по специальной схеме.

Ряд лечебных аллергенов сорбируют на различных минеральных и органических веществах (фосфат кальция, гидроксид алюминия, 1-тирозин) с тем, чтобы, используя их депонирующий эффект, снизить количество инъекций, сохранив при этом иммуногенные свойства аллергена. При проведении СИТ с депонирующими аллергенами крайне важно избежать неспецифических и специфических реакций на препарат. В связи с этим заслуживает внимания использование для СИТ аллергоидов, производство которых основано на полимеризации аллергенов с помощью формальдегида или глутарового альдегида (Б. Н. Райкис, Н. И. Воронкин, 1987).

По данным И. А. Горячкиной (1998), специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы с помощью аллергоида из домашней пыли, разработанного ФГУП «Аллерген», дала отличные и хорошие результаты у 87,5 % больных при минимуме побочных эффектов. Данный аллергоид представляет собой диализированный экстракт домашней пыли, обработанный формальдегидом. Его аллергенный потенциал ниже, чем у водно-солевых экстрактов, что позволяет при проведении СИТ в 20 раз увеличить первоначальную дозу аллергена.

Р. М. Хаитов (1998) разработал аллерговакцины на основе комплекса аллергоидов (пыльцы тимофеевки, березы и синтетического полимера полиоксидония), апробировал их на сенсibilизированных животных и считает, что они обладают оптимальным набором качеств, необходимых для СИТ.

Как отмечают Р. В. Петров, Р. М. Хаитов (1998), аллерговакцины на основе полиоксидония в комплексе с аллергоидами позволяют управлять иммунитетом в необходимом направлении: снизить до минимума гиперпролиферативные реакции, связанные с повышением реагинов, – переключить синтез IgE на синтез IgG (блокирующих антител) и повысить контролирующие функции Т-супрессоров. Подоб-

ная аллерговакцина, таким образом, обладает многоцелевым действием, чем отличается от искусственных антигенов.

Что касается механизма, в результате которого достигается высокий клинический эффект при проведении СИТ, то, по-видимому, он многоцелевой. Это не только способ образования блокирующих антител класса IgG, титр которых при этом может существенно возрасти (А. Д. Адо, 1976; Е. Н. Сидоренко, 1988, и др.). По-видимому, в данной ситуации подобные блокирующие антитела класса IgG связывают аллерген, образуя иммунные комплексы, или блокируют рецепторы базофилов, Т-хелперов (Д. К. Новиков, 1991). Возможно, при этом снижается неспецифическая реактивность тканей на биологически активные вещества, повышается толерантность к ним, увеличивается их разрушение за счет возрастания активности гистаминазы и т.д.

При СИТ образующиеся аллергоспецифические (блокирующие) IgG перестраивают Т-клеточное представительство в сторону Тх1-клеток, т.е. переключают Тх2-реагинозависимый ответ на Тх1-зависимый IgG-ответ. Следует заметить, что подобная дифференцировка может усиливаться гамма-интерфероном и другими монокинами – ИЛ-12, ИЛ-8, ИЛ-10. Кстати, отдельные вирусы и внутриклеточные бактерии также могут стимулировать продукцию макрофагами ИЛ-12. Последний индуцирует образование гамма-интерферона Т- и НК-клетками, что в конечном итоге снижает продукцию ИЛ-4, т.е. аллергическую гиперчувствительность (И. С. Гущин, 1998). Наряду с этим следует полагать, что СИТ может не давать желаемого эффекта у пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, поскольку такие загрязнители, как SO₂, SO₃, NO₂, озон в качестве триггеров способны поддерживать механизмы гиперсекреции IgE В-клетками, провоцируя индукцию ИЛ-4, лиганд CD40L, опосредованную Тх2.

Условия, необходимые для проведения специфической иммунотерапии в аллергологическом кабинете:

– во время проведения СИТ пациент в соответствии с разработанной схемой посещает врача и информирует его о своем самочувствии. Инъекции аллергена прекращаются за 2 дня до менструации и на время менструации, при резком обострении аллергического заболевания – бронхиальной астмы, аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы и т.д., возникновении инфекционного заболевания (ангины, гриппа и др.), обострении язвенной болезни, ИБС, при резком повышении артериального давления;

– за час до инъекции аллергена и в течение 2–3 ч после нее рекомендуется избегать больших физических нагрузок. В процессе про-

$10^2 - 0,1$ мл	—»—
$10^2 - 0,2$ мл	—»—
$10^2 - 0,3$ мл	—»—... $10^2 - 0,9$ мл подкожно.

Достигнув объема введения 0,9 мл, в том же разведении продолжают вводить аллерген 2 раза (или 1 раз) в неделю.

Курс СИТ продолжается 3–4 мес. После перерыва в 4–6 мес. приступают ко второму курсу.

При сенсibilизации к пыльцевым аллергенам (райграс, мятлик, овсяница, пырей) начинают СИТ с декабря и проводят до 15 мая, к пыльце полыни, подсолнечника – до 15 июня, к пыльце деревьев – до середины апреля.

8.3. Неспецифическая гипосенсибилизация

Неспецифическая гипосенсибилизация – снижение чувствительности организма к аллергену с помощью любых факторов, кроме применения специфического аллергена. Больным могут назначать лекарства, защищающие от аллергии (аллергопротекторы), в частности аэрозоли интала, кетотифена, налкром, ломузол.

Аллергопротекторы применяют в определенное время суток, чтобы предупредить развитие аллергической реакции. Например, при сенсibilизации к домашней пыли и наличии аллергических реакций в ночное время рекомендуется перед сном принять дитек, в период наличия пыльцы в воздушной среде необходим интал через 4–6 ч в течение дня.

Лекарственные средства этой группы:

- кромолин-натрий (интал, хромогликат натрия) стабилизирует мембрану тучной клетки, в результате чего биологически активные вещества выделяются в окружающие ткани в меньшем количестве. Используется в зависимости от необходимости 4–6–8 раз в сутки в виде аэрозоля сухих микрокристаллов (20 мг в одной капсуле) при бронхиальной астме. Терапевтический эффект наступает через 1–3 недели;

- ломузол в виде 2 %-го раствора в аэрозолях используется при рините;

- оптикром, 2 %-й раствор, 1–2 капли 3–6 раз в день при конъюнктивите;
- дитек (1 мг интала и 0,05 мг фенотерола) – дозированный аэрозоль;
- налкром, 100 мг в одной капсуле, 2 капсулы 3–4 раза в день за 20 мин до еды при пищевой аллергии;
- кетотифен (задитен, астафен) тормозит действие субстанции МРС-А, лимфокинов, эффективен при пищевой аллергии, бронхиальной астме, обладает инталоподобным действием, может вызывать седативный эффект. Противопоказан при беременности, не сочетается с пероральными противодиабетическими средствами. Применяют по 1 мг в капсулах или таблетках, 2 раза в день длительным курсом – до 3–6 нед;
- тайлед в аэрозолях (один вдох – 2 мг), два вдоха 2–4 раза в день, курс – до 1–3 мес. Наряду с инталоподобным обладает противовоспалительным действием: уменьшает клеточную пролиферацию в тканях, слизистой оболочке бронхиального дерева. Назначается при нестойком терапевтическом эффекте интала в сочетании с β 2-агонистами короткого действия или зуфиллином длительного действия.

Биологические эффекты от воздействия гистамина и гистаминаподобных веществ могут уменьшаться при сеансах иглорефлексотерапии, которые позволяют повысить активность гистаминазы и других факторов, связывающих гистаминаподобные вещества, а также под влиянием антигистаминных препаратов, блокирующих H1-рецепторы.

Гисташобулин (изотонический раствор натрия хлорида, содержащий в 1 мл 0,0001 мг гистамина хлорида и 6 мг гамма-глобулина из человеческой крови) назначается подкожно вначале через день 0,2–0,4–0,6–0,8–1,0 мл, затем через 4 дня – 2 мл, 5 – 6 инъекций, чаще в периоды прогнозируемых накануне аллергических реакций.

Антигистаминные препараты первого поколения обладают холинолитическим, седативным, снотворным действием, снижают мышечный тонус, потенцируют действие алкоголя. Это производные этаноламина (димедрол, аллерган), этилендиамина (супрастин и др.), хинуклидила (фенкарол), фенотиазина (дипразин и др.), гидрофумарата (тавегил, димебон и др.).

Антигистаминные средства второго поколения не вызывают побочных эффектов. Это препараты (астемизол, кларитин, лоратадин) длительного применения, не формирующие привыкания. Назначение их предпочтительно для лиц, выполняющих работу по обслуживанию машин и механизмов, требующую повышенного внимания. Антиги-

стаминные препараты применяются в момент обострения заболевания, чаще при поражении кожных покровов, слизистых оболочек верхнего отдела дыхательного тракта, при отеке Квинке.

8.4. Противовоспалительная терапия

В последние годы расширилось представление об индукторах воспаления аллергического генеза.

На исходном этапе наблюдаемая связь IgE с высокоаффинными Fc-рецепторами на мембране тучной клетки, базофилах, железистых образованиях обеспечивает запуск своеобразного воспалительного процесса. Реализация его осуществляется при взаимодействии IgE с антигеном через рецептор Fab и экспрессией в связи с этим макрофагами, тучными клетками сложного каскада провоспалительных цитокинов. Отдельные из них обладают преимущественно местным (ИЛ-4, ИЛ-5) или системным (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) эффектом.

Провоспалительные цитокины направляют в очаг воспаления не только фагоцитирующие клетки, эозинофилы, но и Т-лимфоциты, которые в свою очередь выбрасывают очередные каскады как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Наряду с этим в развитии воспаления в шоковом органе участвуют метаболиты арахидоновой кислоты, в частности различные лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄), усиливающие пролиферативные воспалительные, клеточные реакции (опосредованные эозинофилами), бронхиальную гиперреактивность, стимулирующие секрецию слизи, отек слизистой оболочки бронхов. Лейкотриены образуются разными путями: генерацией их тучными клетками, эозинофилами; стимуляцией синтеза их высокоокислительными радикалами, фактором активации тромбоцитов; активацией на фоне циклоксигеназного липоксигеназного пути синтеза простагландинов, особенно при непереносимости препаратов салициловой кислоты. Бронхоконстрикция под влиянием лейкотриенов существенно возрастает в присутствии различных метаболитов на фоне ПГF_{2a}, повышения продукции цГМФ с увеличением выхода Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума.

Неравновесность провоспалительных и противовоспалительных иммуоцитокинов при наличии индуктора воспаления – аллергена, триггерного воздействия макроэкологических факторов определяет более или менее благоприятное течение заболевания.

Используя современные технологии, с помощью противовоспалительных средств удастся переломить течение заболевания, направить его в сторону сбалансированного гомеостаза.

В настоящее время предлагается большой перечень мероприятий, обеспечивающих проведение эффективной противовоспалительной терапии при аллергических заболеваниях (А. В. Емельянов, 1998):

1. Элиминация аллергена.
2. Специфическая иммунотерапия.
3. Лечение с использованием:
 - мембраностабилизирующих препаратов (недокромил натрия, хромогликага натрия);
 - антилейкотриеновых препаратов (зилеутона, зафирлукаста);
 - антигистаминных препаратов (астемизола, акривастина, лоратадина, эбастина и др.);
 - антибактериальных препаратов;
 - метилксантина (теопэка, теотарда и др.);
 - глюкокортикоидных препаратов.

Заслуживают отдельного изложения некоторые из них.

Метилксантины (производные теофиллина) используют в качестве бронходилататоров и средств, улучшающих микроциркуляцию в бассейне коронарных артерий, малого круга кровообращения, мочевыделительной системы.

Полагают, что главным механизмом действия эуфиллина является блокада ФДЭ с последующим повышением цАМФ и чувствительности β 2-адренорецепторов к катехоламинам.

Наряду с этим считают, что метилксантины при длительном использовании обладают противовоспалительным эффектом в результате:

- 1) блокады А1 и стимуляции А2 из класса Р пуриновых рецепторов, что также ведет к повышению цАМФ;
- 2) угнетения образования активного кислорода;
- 3) супрессии лейкотриена В4 и интерлейкина 2 (Nielson et al., 1988; Scordamaglia, 1988).

К препаратам эуфиллина второго поколения с двукратным режимом дозирования относятся теопэк (таблетки по 100, 200, 300 мг), теобиолонг (таблетки по 300 мг), теодур (таблетки по 100, 200, 300 мг), вентакс (капсулы по 100, 200, 300 мг) и другие, третьего поколения с однократным режимом дозирования – тео-24 (капсулы по 1200, 1500 мг), эуфилонг (капсулы по 250, 350, 500 мг) и другие. При назначении теофиллина следует осуществлять мониторинг за концентрацией его и в зависимости от нее дозировать препарат. Терапевтическая концентрация эуфиллина в плазме больного должна составлять 10–20 мкг/мл, при концентрации в плазме 20–30 мкг/мл возникают

побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, нарушение ритма, возможна фибрилляция желудочков).

Как известно, в развитии воспалительных реакций в легких и бронхах при аллергии центральным и универсальным медиатором является высвобождение простагландинов и лейкотриенов.

В связи с этим перспективно применение в лечении БА антилейкотриеновых препаратов. Среди них выделяют:

- прямые селективные ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон и др.);
- ингибиторы активирующего протеина мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-0591, МК-886 и др.);
- антагонисты рецепторов сульфидопептидных (C4, D4, E4) лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст, верлукаст и др.);
- антагонисты рецепторов лейкотриенов B4 (И-75,-302 и др.).

Клинические исследования показали, что аколат предупреждает развитие ранней и поздней реакции аллергии, развитие бронхоспазма, вызываемого LTD₄, фактором активации тромбоцитов и провоцируемого холодным воздухом, физической нагрузкой, аспирином. Клиническая апробация антагонистов рецепторов лейкотриенов обнадеживает, они заняли свое место в лечении бронхиальной астмы не в качестве монотерапии, а в комплексной терапии (В. И. Ковалева с соавторами, 1998), так как существенно сокращают потребность больного в р₂-агонистах, глюкокортикоидах и, по данным клеточного состава бронхиально-альвеолярного лаважа, снижают интенсивность клеточных пролиферативных реакций (Holgate et al., 1996, Pauwels et al., 1995).

Среди перечисленных противовоспалительных препаратов более широкое распространение при лечении аллергических заболеваний получили глюкокортикостероиды [1,9].

8.5. Терапия с применением глюкокортикостероидов

Глюкокортикоиды в лечении аллергических болезней широко используются в качестве заместительной терапии (при глюкокортикоидной зависимости), как индукторы ремиссии (при сывороточной болезни, токсидермии), в качестве пульс-терапии (в больших дозах при астматическом статусе, анафилактическом шоке), в виде базовой терапии (современные ингаляционные глюкокортикоиды при бронхиальной астме). Однако применение глюкокортикоидов – это каждый раз отчаянная, вынужденная мера, которая требует углубленного

анализа заболевания, прогноза, правильной оценки реальной эффективности неглюкокортикоидной терапии и, главное, определения мер, способствующих предупреждению последствий применения гормональных препаратов.

Эта проблема широко освещена в литературе (К. Абендрот, 1988; Б. И. Шмушкович, 1997; О. А. Суточникова, 1997; Б. С. Утешев, 1997; В. Шрейбер, 1987; Vorumetal., Freedman, 1986; Michel, Delooz, 1989, и др.).

Глюкокортикоиды – биологически весьма активная часть гормонального гомеостаза, в продукции и саморегуляции которых главная роль отводится гипофизарно-надпочечниковой системе. В коре надпочечников синтезируется кортизон – биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в активное – гидрокортизон (кортизол).

У взрослого человека за сутки вырабатывается 10–30 мг кортизола, в условиях стресса (различных перегрузок, травм, инфекций и т.д.) это количество может возрастать в 10 раз (до 250 мг). Потребность организма в кортизоле неравномерна в течение суток и зависит от активации обменно-ферментативных процессов. Основная его часть реализуется в дневной (особенно утром и в середине дня) период и лишь 1/10 – в ночное время.

Назначая глюкокортикоидные препараты, необходимо каждый раз предпринимать усилия, чтобы избежать возможных нежелательных реакций. Нежелательные реакции представлены в табл. 4.

Таблица 4

Нежелательные реакции при применении глюкокортикостероидов

Системы, органы и физиологические эффекты	Нежелательные реакции
1	2
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении
Костно-мышечная система	Остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости. Миопатии
Эндокринная система	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет

1	2
Регенерация	Нарушение заживления ран
Метаболические отклонения	Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушиногидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Водно-электролитный обмен	Задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки
Глаза	Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Сердечно-сосудистая система	Гипертензия
Центральная нервная система	Неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухоли мозга, гиперосмолярная кома
Иммунитет	«Смазывание» клинической картины инфекций, активация туберкулеза и других инфекций

Проявление нежелательных реакций связано с продолжительностью глюкокортикоидной терапии, предрасположенностью к ним, наличием факторов риска – гипертензии, язвенной болезни желудка, избыточной массы тела, остеопороза. По времени развития они могут быть ранними или поздними.

Заключение

Таким образом, иммунная система, развивая иммунный ответ, реализуя гуморальные и клеточные реакции как защитные реакции, например, на поддержание иммунного гомеостаза в некоторых случаях может вызывать повреждение собственных клеток и тканей. Такие реакции по исторически сложившейся традиции называют аллергическими, или реакциями гиперчувствительности. Тем не менее даже в случаях развития повреждения аллергические реакции также рассматриваются как защитные, способствующие локализации попавшего в организм аллергена и его последующего удаления из организма.

Ранее аллергические заболевания встречались достаточно редко, но во второй половине XX в. число больных стало резко увеличиваться. В настоящее время аллергия широко распространена во всем мире.

Удельный вес аллергических состояний в структуре общей заболеваемости составляет от 10 до 30 % населения, проживающего в европейских странах. В течение последнего десятилетия продолжается устойчивый рост частоты аллергических заболеваний [8, 14].

Аллергия стала «болезнью цивилизации», так как в экономически развитых странах и крупных городах распространенность аллергических заболеваний, особенно среди молодого населения, значительно выше.

Загрязнение окружающей среды, использование красителей, стабилизаторов, добавок в пищевой промышленности, средств бытовой химии, потребление лекарственных препаратов – это далеко не полный перечень факторов, воздействующих на организм человека.

Значит, главной задачей на сегодняшний день является улучшение экологической ситуации как основной причины развития сезонных и круглогодичных аллергических заболеваний, а также соблюдение профилактических мероприятий [5, 7].

Список литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практикующих врачей / под общ. ред. Р. М. Хаитова, А. А. Кубановой. – М. : Медицина, 2003. – 191 с.
3. Дитятковская, Е. М. Аллергология и иммунология : пособие для врачей-интернов / Е. М. Дитятковская, И. В. Василевская, Л. А. Кийко. – Днепропетровск : ДГМА, 2004. – 133 с.
4. Иммунология: практикум : учеб. пособие / под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 176 с.
5. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. Р. Артомасова. – М. : Медицина, 1999. – 470 с.
6. Ройт, А. Иммунология : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.
7. Скепьян, Н. А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение / Н. А. Скепьян. – Минск : БЕЛАРУСЬ, 2000. – 288 с.
8. Феденко, Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии / Е. С. Феденко // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 176–183.
9. Хаитов, Р. М. Иммунология : учеб. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2010. – 432 с.
10. Эпидемиологические особенности течения аллергических заболеваний у пациентов с сопутствующей хирургической патологией / К. Н. Мовчан, Т. И. Оболонская, Ю. М. Морозов, Т. В. Яковенко, А. В. Прохоренко, М. С. Турчина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – № 2(22). – Приложение, ч. II. Теоретические основы эпидемиологии. Современные эпидемиологические и профилактические аспекты инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний : материалы Всерос. науч. конф., Санкт-Петербург, 17–18 апреля 2008 г. – С. 743–744.
11. Ярилин, А. А. Иммунология : учеб. / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
12. Медицинский портал. – URL: <http://medinfonew.ru/>
13. Сайт «Иммунитет и аллергия». – URL: <http://immunar.ru/>
14. Сайт об аллергии. – URL: <http://allergiy.net/>
15. Сайт медицинского центра иммунокоррекции им. Р. Н. Ходановой. – URL: <http://www.immun.ru/>
16. Медицинский сайт. – URL: <http://medicalplanet.su/>
17. Микробиология в помощь микробиологу. – URL: <http://microbiologu.ru/>
18. База знаний по биологии человека. – URL: <http://humbio.ru/>
19. Медицинский портал. – URL: <http://medportal.ru/>
20. Справочник «Лекарства, медицина». – URL: <http://lekmed.ru/>
21. Сайт ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – URL: <http://www.cmd-online.ru/>
22. Сайт клиники профессорской косметологии и дерматологии. – URL: <http://www.presidentmed.ru/>

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	5
1. История открытия аллергии	7
2. Классификация аллергических реакций	9
3. Псевдоаллергия	21
4. Этиология аллергических болезней	26
5. Эпидемиология аллергических болезней	40
6. Особенности некоторых аллергических болезней	43
6.1. Бронхиальная астма	43
6.2. Системная анафилаксия	50
6.3. Аллергические и неаллергические реакции на медикаменты	52
7. Методы диагностики аллергических заболеваний	60
8. Основные аспекты лечения аллергических заболеваний	72
8.1. Основные задачи лечения аллергических болезней	72
8.2. Специфическая иммунотерапия	75
8.3. Неспецифическая гипосенсибилизация	79
8.4. Противовоспалительная терапия	81
8.5. Терапия с применением глюкокортикостероидов	83
Заключение	86
Список литературы	87

Учебное издание

**Мельников Виктор Львович,
Митрофанова Наталья Николаевна,
Мельников Лев Викторович**

Аллергические заболевания

Редактор *Е. Г. Акимова*
Компьютерная верстка *С. В. Денисовой*
Дизайн обложки *А. А. Стаценко*

Подписано в печать 06.10.15.
Формат 60×84¹/₁₆. Усл. печ. л. 5,12.
Тираж 100. Заказ № 840.

Издательство ПГУ
440026, Пенза, Красная, 40
Тел./факс: (8412) 56-47-33; e-mail: iic@pnzgu.ru