АЛЛЕРГИЯ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОГЛАВЛЕНИЕ.

Глава 1. Аллергия.

1. Введение, классификация.

2. Реагиновый (IgE) тип аллергических реакций (гиперчувствительность немедленного типа, ГНТ).

2.1. Защитная роль ГНТ.

2.2. Повреждающая роль ГНТ

3. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

3.1. Защитная роль ГЗТ.

3.2. Повреждающая роль ГЗТ.

4. Аллергия и иммунитет.

4.1. Иммунный ответ при воспалении.

4.2. Иммунный ответ при отсутствии воспаления.

4.3. Псевдоаллергия

Глава 2. Аллергические заболевания.

1. Классификация.

2. Общие принципы диагностики аллергических заболеваний.

2.1. Анамнез.

2.2. Жалобы.

2.3. Клиническая картина.

2.4. Анафилактический шок.

2.5. Синдром Лайелла.

2.6. Синдром Стивенса-Джонса.

2.7. Отек Квинке.

2.8. Астматический статус.

3. Диагностика аллергических заболеваний.

3.1. Нозологическая диагностика.

3.2. Патогенетическая диагностика.

3.2.1. Иммунологическая патогенетическая диагностика.

3.2.2. Биохимическая патогенетическая диагностика.

3.3. Этиологическая диагностика.

3.3.1. Тесты диагностики in vivo.

3.3.2. Тесты диагностики in vitro.

4. Лечение аллергических заболеваний.

4.1. Общие принципы лечения аллергических заболеваний.

4.1.1. Иммунокоррекция.

4.1.2. Воздействие на другие причины и условия, способствующие формированию аллергических заболеваний.

4.1.3. Исключение причинного фактора.

4.2. Лечение аллергических заболеваний на основе ГНТ.

4.2.1. Воздействие на иммунологическую стадию ГНТ.

4.2.1.1. Снижение синтеза IgE.

4.2.1.2. Увеличение продукции IgG, IgA.

4.2.2. Воздействие на биологически активные вещества.

4.2.3. Воздействие на патофизиологические проявления.

4.3. Лечение аллергических заболеваний на основе ГЗТ.

4.4. Лечение анафилактического шока.

4.5. Лечение синдрома Лайелла.

4.6. Лечение синдрома Стивенса-Джонса.

4.7. Лечение отека Квинке.

4.8. Лечение астматического статуса.

5. Профилактика аллергических заболеваний.

5.1. Предупреждение возникновения аллергических заболеваний.

5.1.1. Факторы риска при беременности.

5.1.2. Факторы риска связанные с родами.

5.1.3. Факторы риска раннего детского возраста.

5.1.4. Факторы риска детского возраста.

5.1.5. Факторы риска взрослого периода.

5.2. Предупреждение обострений аллергических заболеваний.

ПРЕДИСЛОВИЕ.

В соответствии с приложением к приказу Минобразования России от 14 июля 1999 г. № 81, к учебным пособиям относятся учебные издания, дополняющие или частично заменяющие учебник. Настоящую книгу мы относим к учебным пособиям, поскольку она дополняет утвержденные учебники по клинической иммунологии в части аллергии и аллергических заболеваний. В книге представлена углубленная характеристика иммунного ответа при аллергии, подчеркивается, что варианты аллергических реакций являются вариантами иммунного ответа, при определенных условиях способные вызвать повреждение и клиническую картину аллергических заболеваний. Достаточно подробно описаны общая клиническая характеристика и принципы диагностики аллергических заболеваний. Особое внимание уделено неотложным состояниям при аллергических заболеваниях: анафилактическому шоку, астматическому статусу, отеку Квинке, синдромам Лайелла и Стивенса-Джонса. Большой раздел посвящен дифференцированной терапии аллергических заболеваний, и особенно подробно описано лечение неотложных состояний. Освещены также вопросы профилактики аллергических заболеваний: предупреждение возникновения аллергических заболеваний и предупреждение их обострения. Данная книга написана в соответствии с утвержденной Минздравом России в 1997 г. программой для студентов лечебного, педиатрического и медико-биологического факультетов медицинских ВУЗов и может быть использована для подготовки студентов стоматологического, санитарно-эпидемиологического и фармацевтического факультетов, а также для последипломного обучения.

ГЛАВА 1. АЛЛЕРГИЯ.

1. Введение, классификация.

В организме нет процессов и реакций, ориентированных только на повреждение. Все они носят приспособительный и защитный характер и лишь при определенных условиях или дефектах в них, могут оказывать повреждающий эффект и служить основой развития патологических процессов. В полной мере это относится и к аллергии.

Вместе с тем, со времен Клеманса Пирке, который в 1906 ввел термин аллергия, обозначающий иное действие (allos - иной ergon - действие) и до наших дней под аллергией подразумевают только повреждение, приводящее к болезни. Причем, эволюция представлений об аллергии как о повреждающей реакции со временем все более конкретизировалась. Так, например, в 1906 г. К. Пирке давал следующее определение аллергии: "Измененная чувствительность к субстанциям, с которыми организм ранее контактировал". В 1994 г. А. Д. Адо уже так определял аллергию - "иммунная реакция организма на какие-либо вещества антигенной или гаптенной природы, сопровождающаяся повреждением структуры и функции клеток, тканей и органов".

Отражением этой точки зрения является также классификация ведущих механизмов повреждения тканей при иммунных процессах, предложенная Gell и Coombs в 1969 г.:

I-й тип - реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)

II-й тип - комплемент зависимые цитотоксические реакции (ревматоидный артрит, миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, СКВ и др.)

III-й тип - иммунокомплексные реакции (диффузный гломерулонефрит, геморрагический васкулит и др.)

IV-й тип - реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

В последние годы выделяют еще 5-й тип, который связан с наличием антител к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны - рецепторам (ацетилхолиновые рецепторы, бета-адренорецепторы, инсулиновые рецепторы, рецепторы для ТТГ). Реакция этих антител с рецепторами может способствовать либо стимуляции, либо блокаде эффекта этих клеток.

Важно отметить, что выделение 5-го типа аллергических реакций ставит под сомнение обязательность повреждения структуры и функции при аллергии.

Традиционно из всех вариантов повреждения тканей при иммунных процессах с аллергией связывают I-й и IV-й типы - гиперчувствительность немедленного типа и гиперчувствительность замедленного типа. Именно эти два типа реакций как классических для аллергии представляется целесообраз- ным разобрать более детально.

2. Реагиновый (IgE) тип аллергических реакций (гиперчувствительность

немедленного типа, ГНТ).

2.1. Защитная роль ГНТ .

До определенного момента ГНТ является тпичным примером гуморального иммунного ответа. Основными действующими лицами в ГНТ являются Б-клетки, Тх2, ИЛ-4, ИЛ-5, IgE, базофилы, тучные клетки (тканевые аналоги базофилов), эозинофилы. IgE в отличие от других иммуноглобулинов высоко цитофильны, т.е. одним концом они могут прикрепляться к клетке (Fc-фрагмент), а другим концом связывать антиген (Fab-фрагмент). Этим иммуноглобулинам отводится основная роль в аллергических реакциях, что обусловило наличие у них второго названия - реагины. Это название отражает и их главное отличие от остальных иммуноглобулинов, которые называют протективными или защитными. IgE участвуют в реакциях (реагины) защиты, но сами ее не осуществляют. То же относится и к участию IgE в патологических процессах.

Под влиянием Т-хелперов второго типа, продуцирующих интерлейкины 4 и 5 (которым отводится ключевая роль в развитии аллергии) и антигенного стимула происходит активация Б-клеток в сторону синтеза IgE, специфичных данному антигену. Необходимо отметить очень существенную деталь, что как в норме, так и при патологии синтез IgE происходит преимущественно в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, включая брыжеечные и бронхиальные лимфоузлы. Лимфоидная ткань слизистых является также основным продуцентом IgA. Очень интересны данные, в связи с этим, об антагонистических взаимоотношениях IgA и IgE, что, возможно, связано с приоритетом в просвете слизистых антигенов, курируемых данными иммуноглобулинами. Предполагается, что особенность микроокружения лимфоидной ткани слизистой и является тем основным фактором, который ориентирует Б-клетки в сторону синтеза IgA и IgE. Именно слизистые, особенно кишечника, являются местом реализации этими иммуноглобулинами своих защитных функций.

IgA имеет самостоятельное значение в защите слизистых, нейтрализуя проникшие патогены. Эффект нейтрализации проявляется обездвиживанием микроорганизма, ограничением в связи с этим преодоления им тканевого барьера, ослабления связи микроба со слизистой, способствующее его удалению.

Другой механизм лежит в основе защитного действия IgE, который ориентирован в основном на паразитов (например, гельминтов). Как уже отмечалось, IgE самостоятельного защитного эффекта не имеют, но служат инициаторами реакций, направленных на уничтожение и удаление паразитов, В этом плане символично их преимущественное нахождение в слизистых и, особенно, в слизистой кишечника, поскольку основная локализация паразитов - желудочно-кишечный тракт.

Ранее считалось, что рецепторы к IgE имеются только на базофилах и тучных клетках, однако в последнее время рецепторы к IgE находят и на других клетках (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тромбоциты и др.), однако в отличие от рецепторов тучных клеток и базофилов они низкоафинны (менее прочно связывают IgE). Это позволяет нам в дальнейшем изложении ориентироваться именно на базофилы и тучные клетки.

Итак, IgE фиксируются на тучных клетках и базофилах. Концентрация IgE на мембранах этих клеток может достигать 400 000 молекул IgE на одну клетку. Существенно помнить, что фиксация IgE на тучных клетках очень прочная и длительная (до 12 месяцев), в отличие от свободных IgE период полураспада которых 2 дня. В этом смысл и этим заканчивается стадия сенсибилизации к данному конкретному антигену, являющаяся непременным условием аллергических реакций. Одновременно происходит фиксация IgE на паразитах (Fab-фрагмент).

Мы рассмотрели ответ иммунной системы на первичный контакт с антигеном паразита, или иммунологическую стадию аллергических реакций. Как видно из вышеизложенного, кроме фиксации IgE на паразите никаких других эффектов, направленных на его уничтожение и удаление не происходит. В связи с этим, он продолжает существовать, вызывая повторное антигенное раздражение.

Повторный контакт антигена с фиксированными на тучных клетках и базофилах IgE вызывает дегрануляцию этих клеток и выброс большого количества биологически активных веществ (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, хемотаксические факторы, протеогликаны, ферменты и др.). Это так называемая биохимическая стадия ГНТ. Защитный смысл этой стадии реализуется в двух направлениях: а) привлечение к месту реакции эозинофилов; б) спазм гладкой мускулатуры, отек и усиленная секреция желез слизистой. Оба эти механизма имеют защитный характер, хотя второй механизм расценивают как патофизиологическую стадию ГНТ и с нею связывают клинические проявления аллергических заболеваний.

Однако рассмотрим эти реакции. Миграция эозинофилов в зону реакции играет решающую роль в антипаразитарной защите. Дело в том, что эозинофилы - это основные клетки иммунной системы, осуществляющие внеклеточный цитолиз. Все остальные эффекторные клетки ориентированы на внутриклеточное переваривание патогенов, однако, в разбираемом случае патоген настолько велик, что внутриклеточное переваривание невозможно и эозинофилы являются единственно приемлемыми эффекторами для таких случаев. Эозинофилы содержат большое количество веществ, обладающих протеолитическими свойствами (перекиси, кислая фосфатаза, коллагеназа, эластаза, глюкоронидаза, катепсин, РНК-аза, миелопероксидаза и др.). Однако основным из биологически активных веществ эозинофилов является главный щелочной белок, который и осуществляет внеклеточный цитолиз.

Эозинофилы обладают большим сродством к Fc-фрагменту IgE. Фиксация эозинофилов на IgE запускает механизм внеклеточного цитолиза и уничтожения паразита за счет дегрануляции и выброса протеолитических субстанций. Дополнительными механизмами быстрейшей санации организма от паразита являются отек и усиленная секреция желез слизистой (особо значимо для паразитов, имеющих механизмы фиксации к слизистой) и сокращение гладкомышечной мускулатуры, перистальтическими движениями изгоняющая паразита или продукты его распада из организма.

Итак, ГНТ, которая ассоциируется с основной массой аллергических забо-

леваний, по сути, является вариантом иммунного ответа, предназначенного для защиты от патогенов требующих на завершающем этапе иммунного ответа внеклеточного цитолиза.

2.2. Повреждающая роль ГНТ.

Почему же ГНТ так часто трансформируется в свою противоположность и служит основой повреждения, характерного для аллергических заболеваний? Надо думать, что в отличие от остальных вариантов иммунного ответа, в механизмах реализации ГНТ существует гораздо большее количество факторов риска легко трансформирующих защитную реакцию в свою противоположность.

Целесообразна попытка охарактеризовать эти "ахиллесовы пяты" ГНТ.

Начать, пожалуй, следует с внеклеточного цитолиза и его главного действу-

ющего лица - эозинофилов. Внеклеточный цитолиз - это очень мощная и

опасная для организма реакция, которая относительно безвредна при реализа-

ции ее вне тканей (просвет кишечной трубки, бронхов и т.д.), и абсолютно не-

приемлема для тканей, поскольку всегда сопровождается массивной деструкци-

ей. С этих позиций понятно, почему основные участники ГНТ локализуются

преимущественно в слизистых. При всех остальных вариантах иммунного отве-

та этот фактор риска отсутствует, поскольку завершающая стадия при них проходит либо с помощью внутриклеточного цитолиза в клетках-эффекторах (микро- и макрофаги), либо в клетках-мишенях с помощью инициирования в них апоптоза цитотоксическими лимфоцитами. Таким образом, конечный этап ГНТ - внеклеточный цитолиз несет высокий риск повреждения при условии реализации этой реакции в тканях. А такие условия существуют. Они следующие. Эозинофилы циркулируют в крови от получаса до нескольких часов, после чего локализуются в тканях, где длительность их жизни составляет до 24-х суток. Эозинофилы имеют также рецепторы к IgE, которые могут фиксироваться на внутритканевых эозинофилах и при повторном контакте с ними антигена вызывать всю описанную выше цепь событий, завершающихся внеклеточным цитолизом, направленным уже на собственные ткани. Этим объясняется тяжесть течения эозинофильных пневмоний, поскольку это деструктивные пневмонии.

Следующий фактор риска - это длительная и прочная фиксация IgE на тучных клетках. Основное место локализации тучных клеток - серозные оболочки, селезенка, эпителий и подслизистый слой желудочно-кишечного, дыхательного и урогенитального трактов, кожа, соединительная ткань капиллярных муфт - именно в местах которые связаны с основными клиническими проявлениями аллергии. Чаще всего секреция IgE и связывание его тучными клетками происходит в одних и тех же участках слизистой, однако доказано существование единой системы лимфоидной ткани слизистых оболочек, которая создает условия и определяет возможности миграции активированных (сенсибилизированных) клеток в другие регионы. В связи с этим сенсибилизация желудочно-кишечного тракта достаточно быстро отражается на состоянии слизистых респираторного тракта и наоборот. С другой стороны, специфические IgE попадая в кровеносное русло, могут фиксироваться тучными клетками кожи, соединительной тканью капиллярных муфт. Таким образом, длительное существование сенсибилизированных (нагруженных специфическим IgE) тучных клеток различной локализации и определяет возможность развития аллергических заболеваний при повторных контактах этих клеток с антигеном.

Следующим фактором риска является широкая распространенность рецепторов для IgE на других клетках (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тромбоциты и др.). В отличие от рецепторов тучных клеток и базофилов они низкоафинны (второй тип рецепторов к IgE). Однако афинность этих рецепторов, как и число несущих их клеток может увеличиваться. Особое внимание в контексте обсуждаемой проблемы заслуживают макрофаги и тромбоциты. IgE могут реагировать с мембранными рецепторами макрофагов и непосредственно вызывать эффект антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тромбоциты помимо основной функции - регулирование агрегатного состояния крови, являются депо биологически активных веществ (серотонин, катионные белки, протеазы и др.). Наличие на них рецепторов для специфических IgE при повторном контакте с антигенами может способствовать дегрануляции их со всеми вытекающими отсюда последствиями и клиническими проявлениями аллергических заболеваний, обусловленных структурным и функциональным повреждением. С фиксацией IgE на тромбоцитах возможно связано достаточно широкое распространение аутоиммунных тромбоцитопений.

Следующий важный фактор - это наличие биохимической стадии ГНТ в основе которой выброс большого количества разнообразных биологически активных веществ (БАВ). Если нарушены механизмы их деградации, то длительное существование высоких концентраций БАВ само по себе, уже без антигена, может вызвать дегрануляцию базофилов и тучных клеток, процесс становится самоподдерживающимся и неуправляемым, приводя к повреждению и клиническим признакам аллергических заболеваний. Здесь важно еще одно обстоятельство. В настоящее время единодушно мнение о том, что аллергические заболевания могут развиваться только в результате срыва иммунорегулирующих механизмов и, прежде всего, нарушения функции иммунорегулирующих клеток. В этом плане самого пристального внимания заслуживает гистамин. Гистамин активирует супрессорные функции CD8 клеток через Н2-рецепторы; ингибирует цитотоксическую и хелперную активность Т-лимфоцитов; подавляет ответ на митогены, синтез антител, продукцию фактора угнетающего миграцию макрофагов. Эти эффекты гистамина играют положительную роль в обратном развитии ГНТ, однако, при нарушении механизмов инактивации и деградации гистамина эти же свойства его вызывают срыв иммунорегуляторных механизмов.

Факторы риска, которые здесь представлены, позволяют убедиться в том, что ГНТ действительно легко, по сравнению с другими вариантами иммунного ответа, может трансформироваться в свою противоположность и служить основой аллергических заболеваний. Следует подчеркнуть, что здесь представлены не все, а наиболее явные, лежащие на поверхности, факторы риска. В действительности их значительно больше, но это тема отдельного разговора.

Однако знакомство с факторами риска не дает ответа на главный вопрос - в чем причина трансформации ГНТ из защитной в повреждающую. По логике здесь представленной складывается впечатление о том, что первичным пусковым механизмом аллергических заболеваний является контакт с паразитами, в частности с гельминтами, и что этот контакт оставляет состояние сенсибилизации надолго, если не на всю жизнь. Этот тезис, однако, не выдерживает критики, поскольку не соответствует длительности жизни сенсибилизированных клеток, должен предусматривать массовое распространение глистной инвазии, а самое главное, не соответствует клинической практике свидетельствующей о широкой распространенности аллергических заболеваний, связанных с самыми разнообразными антигенами. Вместе с тем, роль первичной паразитарной инвазии нельзя полностью исключить, и во всех случаях аллергических заболеваний, особенно с эозинофилией, необходимо обследование в этом направлении.

С целью поиска причин следует вернуться к истокам учения об аллергии.

В 1923 г. A. Coca и R. Cooke ввели понятие "атопия" для обозначения наследственной предрасположенности к развитию аллергических заболеваний. Карл Дреслер в 1988 г. дал следующее определение атопии - "генетически детерминированная предрасположенность к патологическим иммунным реакциям в ответ на действие раздражителей (аллергенов), которые для большинства людей (80-90%) являются безвредными". В настоящее время под атопией понимают аллергические заболевания, связанные с IgE.

Таким образом, поиск основных причин развития аллергических заболеваний можно первоначально сузить до выяснения факторов наследственной предрасположенности, в том числе к избыточному синтезу IgE, как центральной фигуры в ГНТ.

В настоящее время есть определенные успехи в понимании причин избыточного синтеза IgE. Установлена ключевая роль Т-хелперов второго типа (Тх2) в развитии ГНТ. У лиц, предрасположенных к аллергическим заболеваниям имеется сдвиг дифференцировки "наивных" Т-хелперов (Тх0) в сторону преимущественного образования Тх2, интерлейкины которых (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3, ИЛ10) при определенных условиях способствуют переключению Б-лимфоцитов на синтез IgE вместо IgG. Есть предположения (А. А. Ярилин, 1999) о том, что факторы, усиливающие дифференцировку Тх0 в Т-хелперы первого типа (Тх1) будут ингибировать развитие в сторону Тх2 и могут стать действенным средством лечения аллергических заболеваний. К таким факторам следует отнести, прежде всего, ИЛ-12 и интерферон-гамма.

Помимо этого основного пути регуляции синтеза IgE, существуют дополнительные. Было установлено, что Т-клетки продуцируют факторы, усиливающие и тормозящие синтез IgE (вещества белковой природы с массой 15000-60000). Усиливающий фактор продуцируют CD23 Т-клетки; подавляющий фактор - CD8 Т-клетки. О важной роли супрессорной фракции лимфоцитов в патогенезе аллергических заболеваний свидетельствуют данные (Г. В. Порядин, 1999) о том, что у 68% больных атопической бронхиальной астмой индуцированная супресорная активность лимфоцитов отменялась полностью уже в первые 5 лет болезни.

Ботвиньева В. В. (1998) приводит данные о том, что дефицит IgG позволяет IgE реализовать свое мембраноатакующее действие. Подтверждение тому мы находим и у А. А. Ярилина (1999): поскольку IgG и IgE антитела идентичны по специфичности к вызвавшему их антигену, IgG связывают антиген (аллерген) и блокируют проявления ГНТ (блокирующие антитела). На этом основано одно из направлений лечения и профилактики аллергии - усиление IgG ответа с помощью адъювантов, повышающих иммуногенность аллергена. Особое внимание в этом плане заслуживают IgG4 с которыми связывают основную роль в блокаде IgE. Знаменательно, что дефицит IgG4 очень часто сопровождается рецидивирующими и хроническими инфекциями. Складывается впечатление, что дефицит IgG4 не только усиливает клинические проявления аллергических заболеваний, но и способствует их развитию, поскольку сопровождается иммунной недостаточностью.

В определенной степени к наследственным факторам следует отнести состояние кожи и слизистых, особенно последних. Это два наиболее мощных барьера, нарушение проницаемости, которых ведет к поступлению антигенов в нормальных условиях либо не поступающих, либо поступающих ограниченно. В определенной мере подтверждает этот тезис частое развитие аллергии к экзотическим пищевым продуктам (цитрусовые, морепродукты и др.), т. е. к антигенам которые не входят в обычный пищевой рацион населения конкретной местности. Вместе с тем, чаще всего нарушения барьерной функции кожи и слизистых - это приобретенный фактор, который может быть связан с действием химических, физических и биологических инициатив. Особенное значение в этом плане имеют кишечные инфекции. Складывается впечатление, что поступление "запрещенных" при нормальном состоянии кожи и слизистых антигенов дезориентирует иммунную систему при выборе оптимального варианта иммунного ответа на них и возможен вариант выбора внеклеточного цитолиза ГНТ, что при условии избыточной циркуляции IgE способствует развитию аллергических заболеваний. Не исключено, что ориентация иммунного ответа на ГНТ с внеклеточным цитолизом связана с фиксацией проникших через слизистые и кожу антигенов на клетках и тканях организма. Очень интересные в этом плане сведения приводит А. А. Ярилин (1999) относительно обстоятельств способствующих проявлению аллергенности антигенов: малый размер молекулы антигена, позволяющий проникать через слизистые оболочки; низкая доза, благоприятствующая формированию Тх2; поступление через слизистые - сосредоточение основной популяции тучных клеток и места миграции IgE. Вообще, состояние слизистых является если не основным, то одним из наиболее важных факторов развития аллергических заболеваний, поскольку большинство антигенов поступает через слизистые, микроокружение слизистых - наиболее мощный из известных факторов дифференциации Тх0 в Тх2 и переключения Б-клеток на синтез IgE. Этому способствует также ИЛ-4, который вероятнее всего продуцируют тучные клетки слизистых.

Существенное значение в понимании причин ГНТ имеют данные Г. А. Самсыгиной (2000) и Д. Г. Солдатова (1997).

По мнению Г. А. Самсыгиной изменения в иммунном статусе при хламидийной инфекции очень близки таковым при ГНТ, включая гиперIgE и эозинофи- лию, и хламидийная инфекция может быть реальным кандидатом на один из пусковых механизмов аллергических заболеваний. Это тем более вероятно, что

по данным В. И. Покровского и И. Н. Гнутова (1996) истинное распространение инфицированности хламидиями неизвестно, однако они широко распространены среди домашних и диких животных.

Однако наиболее реальными кандидатами на причинные факторы ГНТ являются вирусные инфекции, в частности респираторные патогенные вирусы. Совместные исследования, проведенные НИИ пульмонологии и Института вирусологии им. Д. И. Ивановского (Д. Г. Солдатов, 1997) показали, что респираторные вирусы, особенно респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа и парагриппа обладают мощным сенсибилизирующим действием, вызывая выраженный подъем вирусспецифических IgE в крови. Однако через 5-6 дней конкурентные взаимоотношения интерферонов и интерлейкинов во влиянии на синтез IgE приводили к нормализации уровня IgE. Исключение составили респираторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы): они индуцировали стойкий и выраженный подъем уровня IgE у практически здоровых лиц. По мнению Д. Г. Солдатова (1997) это связано с угнетением РС-вирусами продукции интерферона и он считает, что РС-инфекция может индуцировать развитие атопической предрасположенности у здоровых лиц. Однако по нашему мнению, аналогичные механизмы могут существовать и при других вирусных инфекциях (герпесвирусы, аденовирусы, энтеровирусы, реовирусы и др.), поскольку клиницистам хорошо известны факты обострения атопических заболеваний на их фоне и есть данные о зависимости уровня IgE от частоты и тяжести рецидивов простого герпеса, а также о выраженном сенсибилизирующем эффекте вируса Эпштейн-Барр. Тем более что вирусы (по крайней мере, РС-вирусы) могут активировать выработку общих и специфических IgE к аллергенам не связанным с вирусной инфекцией. Дополнительным доводом в пользу причинной роли респираторных вирусов в генезе ГНТ являются данные о повышенном высвобождении гистамина базофилами при контакте их с этими вирусами (Clementsen P. et al., 1990).

Определение понятия гиперчувствительность немедленного типа.

В заключение этого раздела следует дать определение понятию ГНТ, отражающему сведения и факты выше изложенные.

ГНТ - это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе внеклеточного цитолиза. При наличии определенных условий и срыва иммунорегулирующих механизмов нередко генетически обусловленных, данный вариант иммунного ответа ориентируется на повреждение собственных структур организма и лежит в основе формирования аллергических заболеваний и других вариантов иммунопатологии.

3. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

3.1. Защитная роль ГЗТ.

Основными действующими лицами ГЗТ являются Тх1, макрофаги, дендритные клетки (клетки Лангерганса при поступлении антигена через кожу), ИЛ-2, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), лимфотоксин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

ГЗТ - это вариант клеточного иммунного ответа, однако, в отличие от типичного варианта клеточного иммунного ответа, где эффекторным звеном являются антигенспецифические цитотоксические лимфоциты, эффекторным звеном ГЗТ является иммунное воспаление - воспаление развивающееся в ответ только на определенный антиген (специфическое воспаление). Необходимость в таком варианте возникла в связи с наличием внутриклеточных возбудителей, разрушение и элиминация которых невозможна при типичном варианте клеточного иммунного ответа.

Клеточный и гуморальный иммунный ответы в их типичном варианте осуществляют эффективную защиту от основной массы антигенов, однако, они не перекрывают весь спектр патогенов и эволюция создала дополнительные варианты этих ответов (ГНТ и ГЗТ), которые в сочетании с основными ориентированы на все случаи жизни. Таким образом, выбор оптимального варианта иммунного ответа целиком и полностью связан с особенностями возбудителя. В случае ГЗТ доказано важное значение в выборе этого варианта иммунного ответа наличия в составе микроорганизма липидных компонентов. Типичным примером внутриклеточных возбудителей, при которых неэффективен стандартный вариант клеточного иммунного ответа являются микобактерии. Именно на их примере представляется целесообразным разобрать защитную роль ГЗТ.

При попадании микобактерии туберкулеза через слизистые они поглощаются и обрабатываются дендритными клетками (через кожу - клетки Лангерганса). Дендритные клетки транспортируют пептидные фрагменты антигена в составе мембранных молекул ГКГС II класса в ближайший лимфоузел, где презентируют этот антиген Тх0. В ответ на антигенный стимул они активируются, продуцируют ИЛ-2, способствующий их пролиферации и дифференциации в сенсибилизированные к данному антигену Тх1. Эти лимфоциты, которые еще называются предактивированными Тх1, покидают лимфоузел и расселяются в разные отделы иммунной системы. На этом заканчивается первичный контакт с антигеном, главным следствием которого является появление сенсибилизированных к конкретному антигену Тх1.Смысл сенсибилизации заключается в формировании бластных форм лимфоцитов (предактивированные Тх1). Эти лимфоциты практически не секретируют цитокины, которые играют основную роль в развитии иммунного воспаления.

Проведя аналогию с ГНТ, сенсибилизированные Тх1 можно назвать клетками-реагинами, поскольку они непосредственно не осуществляют эффекторную функцию, но инициируют реагирование других компонентов иммунной системы, завершающееся ориентированным на конкретный возбудитель иммунным воспалением.

Повторное попадание антигена реализует следующую цепь событий. В месте повторного внедрения антиген поглощается макрофагами, которые презентируют антиген сенсибилизированным Тх1 клеткам. Результатом повторного контакта этих клеток с антигеном является завершение их дифференциации в так называемые "воспалительные" Тх1, которые и начинают активную продукцию цитокинов - индукторов иммунного воспаления (ИЛ-2, интерферон-гамма, лимфотоксин, ФНО-альфа, ГМ-КСФ). Эти цитокины, особенно интерферон-гамма, вызывают выраженную активацию макрофагов и стимуляцию их способности разрушать возбудитель. В своя очередь, цитокины, секретируемые активированными макрофагами вызывают миграцию в место локализации патогена моноцитов, которые инфильтрируют это место и активно присоединяются к макрофагам в их попытке уничтожить и элиминировать патоген. Если совместные усилия достигают цели, на этом реакция ГЗТ заканчивается, инфильтрат рассасывается, иммунное воспаление ликвидируется. Однако, достаточно часто, особенно в рассматриваемом нами случае возбудителя туберкулеза, этих усилий бывает недостаточно и начинается образование гранулемы. Очень точную характеристику гранулемы дал А. А. Ярилин (1999): "Фактически гранулема представляет собой новообразованную морфологическую структуру, предназначенную для изоляции возбудителя или иного чужеродного объекта, разрушение и элиминация которого оказываются невозможными".

Гранулема - это морфологическая структура, в центре которой возбудитель, инфицированные макрофаги, слившиеся макрофаги (гигантские клетки), клеточный детрит, а по периферии - клеточный барьер в основном из Т-лимфоцитв, отграничивающий арену борьбы с патогеном от здоровой ткани. Дальнейшая эволюция гранулемы - деструкция, начинающаяся с центра, которая в случае легочного туберкулеза формирует каверну.

В завершение описания защитной роли ГЗТ следует обратить внимание на два важных момента, которые позволят более конкретно определиться в тех ситуациях, когда эта реакция является единственным вариантом выбора в защите организма от патогена. Это миграция моноцитов к месту локализации возбудителя и наличие гигантских клеток (слившиеся макрофаги). ГЗТ и ее эффекторный механизм - иммунное воспаление реализуются лишь в тех случаях, когда "убойная сила" одного или нескольких макрофагов недостаточна для разрушения и элиминации патогена. В этом и заключается смысл иммунного воспаления - привлечение специфически ориентированных дополнительных сил (моноцитов) для коллективной ликвидации патогена. Причем, попытки уничтожения - это не только совместные усилия многих макрофагов направленные на патоген, но и слияние их в одну большую клетку для усиления литического потенциала. Координирующую роль здесь, по-видимому, осуществляют Т-хелперы. Знаменательно в связи с этим формирование клеточного барьера вокруг гранулемы чаще за счет Т-лимфоцитов.

3.2. Повреждающая роль ГЗТ.

Специфика ГЗТ - иммунное воспаление и является повреждающим механизмом. В отличие от ГНТ - это не фактор риска, который при определенных условиях или дефектах в иммунной системе может стать повреждающим. Для реализации повреждающего действия иммунного воспаления необходима лишь безуспешность попыток разрушения и элиминации патогена.

Таким образом, повреждающее действие ГЗТ связано не с определенными дефектами в иммунном реагировании или наследственностью, а с особенностями самого антигена и его устойчивостью к эффекторным механизмам иммунной системы.

Другой механизм повреждения - это место расположения самих гранулем, которые, оказывая механическое воздействие на ткани и органы могут вызывать повреждения и функциональные дефекты.

Определение понятия гиперчувствительность замедленного типа.

ГЗТ - это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе иммунного воспаления. Повреждающий эффект ГЗТ полностью связан с особенностями антигеннго раздражения.

4. Аллергия и иммунитет.

Одним из обязательных условий аллергических реакций является повторный контакт антигена с сенсибилизированными к этому антигену структурам организма. Вместе с тем, именно повторный контакт также составляет и суть иммунитета (вторичный иммунный ответ). Очень четко это сформулировал А. А. Ярилин (1999): "Слово иммунитет, давшее название науке иммунология, означает не иммунные процессы, противостоящие инфекционным агентам, а состояние устойчивости к их действию, не допускающее развития инфекции". Именно в этом суть иммунологической памяти, формирующейся после первичного иммунного ответа и по существу представляющей собой высокую чувствительность (сенсибилизацию) и немедленную готовность к реакции на повторное внедрение этого конкретного антигена.

Существуют следующие варианты иммунного ответа:

1. Гуморальный иммунный ответ.

2. Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ).

3. Клеточный иммунный ответ.

4. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Хотим подчеркнуть - именно четыре варианта ответов иммунной системы, зависящих от количества и качества антигенного раздражения, предназначенные для защиты от чужеродных антигенов и сохранения телесной свободы жизни. Гуморальный иммунитет - защита от бактериальных инфекций и чужеродных белков; ГНТ - вариант гуморального иммунитета при необходимости на завершающем этапе внеклеточного цитолиза; клеточный иммунитет - защита от вирусных инфекций и чужеродных клеток; ГЗТ - вариант клеточного иммунного ответа при необходимости на завершающем этапе иммунного воспаления.

Защитная аллергическая реакция возникает тогда, когда иммунная система с первой попытки не в состоянии обезвредить патоген. Именно для таких случаев несрабатывания иммунитета и предназначена аллергия, которую еще можно назвать вторым эшелоном иммунной защиты, поскольку ее эффекторные механизмы реализуются только на повторный контакт с антигеном.

Таким образом, принципиальных различий между иммунитетом и аллергией нет. Понятие аллергия отражает исторический этап развития иммунологии; тот этап, когда имеющаяся сумма знаний не позволяла осмыслить это явление как один из типичных вариантов иммунного ответа, что и предопределило появление термина аллергия (другое действие). Вместе с тем, не следует отказываться от терминов аллергия, аллергены и сенсибилизация, как ориентирующих врача на те варианты иммунного ответа, которые значительно чаще, чем другие сопровождаются развитием патологических процессов - аллергических заболеваний.

Представляется целесообразным дать, как нам кажется, современную трактовку понятия аллергия.

Аллергия - это варианты иммунного ответа, в основе которых ГНТ или ГЗТ и которые в силу своих особенностей, при повторном контакте с

антигеном, значительно чаще по сравнению с другими сопровождаются структурными и функциональными повреждениями клеток, тканей, органов.

Вместе с тем, если под аллергией понимать патологическую ориентацию не только ГНТ и ГЗТ, но и клеточного и гуморального иммунных ответов, тогда классификация Gell и Coombs будет правомочна, однако такое трактование нам представляется нецелесообразным в силу следующих обстоятельств. Во-первых, в практической медицине достаточно четко сформировался круг нозологий, входящих в группу аллергических заболеваний и нет смысла эти традиции менять. Во-вторых, аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания также традиционно сложившийся круг нозологий, ориентирующий врача в совершенно определенной диагностической и лечебной тактике и нет смысла объединять их с аллергией. В-третьих, и это самое главное, анафилактический (ГНТ), цитотоксический, иммунокомплексный, клеточно-опосредованный (ГЗТ) и антирецепторный типы иммунного повреждения - это принципиально разные механизмы, каждый из которых требует своих диагностических, лечебных и профилактических подходов. Именно на этом пути видятся реальные возможности прогресса лечения заболеваний, связанных с этими механизмами.

Представляется целесообразным дать краткую характеристику вариантов иммунного ответа и основных этапов защиты от антигенной агрессии для более четкой ориентации в механизмах иммунного повреждения.

Эволюция создала совершенную и глубоко эшелонированную систему обороны для защиты собственного антигенного постоянства и обеспечения телесной свободы жизни.

Как правило, первый контакт с антигеном происходит на коже и слизистых. Состояние этих барьеров и особенности антигена определяют состоятельность или несостоятельность этой первой линии защиты и необходимость в реализации остальных этапов иммунного ответа. Это очень важный этап, предопределяющий правильную ориентацию иммунного ответа или возможность развития его повреждающих вариантов. По мнению И. С. Гущина (2000) "состояние гистогематических барьеров (а именно кожи и слизистых) является фактором, делающим ненужным или, напротив, вынуждающим отреагировать аллергическим ответом". Ранее уже упоминались особенности антигена, которые делают его аллергеном - малый размер молекулы и низкая доза. Такие характеристики антигена обусловливают возможность его беспрепятственного проникновения через слизистые и ориентацию дифференцировки Тх0 в Тх2 с доминированием секреции IgE.

Однако вернемся к первому этапу иммунной защиты - коже и слизистым и их лимфатической системе. В зависимости от особенностей антигена и состояния этого барьера возможны два варианта дальнейшего развития событий. Если антиген повреждает тканевые структуры - развивается типичная защитная воспалительная реакция; если повреждения не происходит - антиген проникает в ближайшие лимфатические структуры.

4.1. Иммунный ответ при воспалении.

Воспаление - это первая линия иммунной защиты и реализуется клетками и гуморальными факторами, для которых стимулом их функциональной активности является само повреждение. Однако не только повреждение инициирует воспаление. Нельзя исключить участие в этом процессе бактериальных липополисахаридов и пептидогликанов, которые несвойственны нормальным клеткам. Однако нам представляется, что наиболее универсальной мишенью для ориентации иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов на реализацию воспалительной реакции являются концевые сахара (манноза) мембранных гликопротеинов и гликолипидов, освобождающиеся в результате повреждения, трансформации, усиленной пролиферации или старения клетки. Это, так называемое "универсальное чужое" без дифференциации на индивидуальные антигены. Совершенно прав А. А. Ярилин (1999), который говорит, что "на уровне первой линии защиты понятие антиген не имеет смысла". Мы не будем останавливаться на деталях и этапах воспалительного процесса, которые достаточно хорошо описаны и всем известны. Выделим только главное, необходимое для понимания логики иммунитета и возможных механизмов его участия в повреждении.

Основными действующими лицами воспаления являются нейтрофилы, макрофаги/моноциты, NK-клетки, иногда эозинофилы, система комплемента, воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, интерфероны), белки острой фазы, БАВ (кинины, гистамин, гепарин, простагландины, лейкотриены и др.). В своем взаимодействии они способствуют локализации и уничтожению патогена. Главный удар на себя в этом процессе берут нейтрофилы и макрофаги/моноци- ты. Нейтрофилы не только фагоцитируют, но и могут осуществлять внеклеточный цитолиз, а также секрецию цитокинов и других БАВ. Благодаря возможности развития внеклеточного цитолиза, длительно существующее воспаление может способствовать повреждению собственных тканей и приобретать все черты локального аутоиммунного процесса, особенно если для участия в ликвидации патогена привлекаются эозинофилы, известные своим приоритетом в реализации внеклеточного цитолиза.

Чрезвычайно важным является участие в воспалении макрофагов/моноцитов. Становится понятной столь значимая роль этих клеток в презентации антигена и запуске специфичного иммунного ответа. Первично контактируя с патогеном макрофаги/моноциты не только участвуют в его ликвидации, но и презентируя его антигены инициируют присоединение следующего более мощного этапа, включающего весь арсенал иммунной системы (клеточный, гуморальный иммунитет, ГНТ, ГЗТ) уже специфически ориентированный на данные антигены. Естественно, что это относится к тимусзависимым антигенам, однако в последнее время появились данные о существовании презентации и при тимуснезависимых антигенах. Специфический этап - это не только более мощный, но и более качественный этап защиты, поскольку специфическая ориентация практически исключает возможность повреждения нормальных структур организма, существующую при обычном воспалении. Специфический этап лимитирует возможности повреждения организма патогеном. Надо думать, что подключение специфического этапа снимает необходимость в воспалительной реакции, а время развертывания этого этапа определяет длительность существования клинической картины заболевания. Логическим завершением этого этапа является не только полноценная и качественная санация от патогена, но и создание иммунологической памяти, обеспечивающей оперативную защиту при повторном попадании антигена без какого-либо ущерба для организма.

Таким образом, длительное существование воспалительного процесса (хроническое воспаление) однозначно свидетельствует о несостоятельности специфического этапа иммунного ответа, связанного со структурными или функциональными дефектами в иммунной системе и всегда является риском развития иммунопатологии.

Приведенные данные позволяют более четко представить логику взаимосвязи неспецифического и специфического в обеспечении рационального и качественного иммунного ответа. Вместе с тем, нет единого мнения о центральной роли макрофагов/моноцитов, участвующих в воспалительной реакции, в инициации специфического этапа. А. А. Ярилин (1999) считает, что эти клетки не могут значимо участвовать в презентации антигена, поскольку они не мигрируют в лимфатические узлы и в активированном состоянии делят антиген на слишком мелкие фрагменты. Однако известный факт более качественного иммунитета после перенесенной болезни по сравнению с вакцинацией позволяет считать, что презентация антигена из очага воспаления обеспечивает лучший иммунный ответ по сравнению с другими источниками. По крайней мере, для кожи такие клетки известны - это клетки Лангерганса или белые эпидермиоциты, которые, захватывая в очаге поражения антиген, мигрируют в лимфоузлы по пути трансформируясь в дендритные клетки. Что касается слизистых - требуются дальнейшие исследования, однако не считаться со значимостью макрофагов/моно- цитов в этом процессе в настоящее время нельзя.

4.2. Иммунный ответ при отсутствии воспаления.

Отмеченные особенности антигена или нарушение барьерной роли кожи и слизистых способствуют транзиту патогена в лимфатические структуры, где и происходит встреча его с иммунокомпетентными клетками. Такой путь существенно более опасен и значимо усиливает риск формирования иммунопатологии. Это связано с рядом условий и обстоятельств. Разберем некоторые из них. Дело в том, что лимфатические структуры - это место где происходит формирование полноценных вариантов иммунного ответа. Если можно так выразится - это тот "интим" куда вход посторонних нежелателен. Контакт с посторонними (антигенами) осуществляется через презентацию, т.е. в виде удобном для работы. Контакт "дикого" антигена со всем репертуаром иммунокомпетентных клеток, находящихся в лимфатическом узле может вызвать нарушение привычной и наиболее рациональной логики взаимодействия иммунокомпетентных клеток и стать риском формирования иммунопатологии, в том числе аллергии. С этих позиций понятно, почему низкая молекулярная масса антигена, способствующая его транзиту через слизистые в лимфатические структуры является одним из условий аллергенности этого антигена. Прямой контакт низких доз такого антигена с Т-клетками может вызвать формирование к нему иммунологической толерантности, поскольку хорошо известно, что для индукции толерантности Т-клеток требуется в 100-1000 раз меньшие дозы антигена, чем для зрелых Б-клеток (G.W. Siskind, 1988).

Особенно опасен прямой контакт с лимфатическими структурами патогенов, поскольку их повреждающий потенциал реализуется в месте формирования иммунного ответа и наряду с нарушением логики взаимодействия иммунокомпетентных клеток, может ломать эту логику непосредственно повреждая их. Хорошо известна опасность для человека заболеваний, где присутствует подобный механизм (сифилис, туберкулез, бруцеллез, токсоплазмоз, лимфопролиферативные заболевания и др.). Вместе с тем, трудно представить себе свободные от контроля антигенпредставляющих (АПК) клеток участки кожи и слизистых, которые создавали бы возможность контакта антигена в необработанном виде с лимфатическими структурами. Скорее всего, это возможно при определенных условиях: 1) существенные дефекты или длительное раздражение кожи и слизистых; 2) особенности антигена, позволяющие ему "ускользнуть" от АПК клеток; 3) интенсивный или часто повторяющийся контакт антигена с АПК, исчерпывающий их антигенпредставляющие возможности; 4) функциональные или структурные дефекты АПК.

Завершая этот раздел можно сделать вывод о том, что наиболее опасным для организма в плане возможности развития иммунопатологии и аллергических заболеваний является непосредственный контакт антигена с иммунной системой, минуя защитную воспалительную реакцию. Вместе с тем и наиболее оптимальная двухэтапная реакция иммунной системы (воспаление - специфический иммунный ответ) также несет в себе возможность иммунного повреждения. Центральным звеном при этом, как нам кажется, являются количество и качество антиген представляющих клеток, осуществляющих запуск и ориентацию иммунного ответа, адекватного антигенному раздражению. Качество первич-

ного контакта определяет и качество иммунного ответа. Наиболее доступны для контроля из этой группы клеток являются моноциты. Думается, что изучение взаимосвязей иммуноглобулинов (в частности, IgE) и моноцитов может дать косвенную, но ценную информацию о качестве механизма представления антигенов и послужит дополнительным критерием диагностики и прогноза аллергических заболеваний (иммунопатологии), а также разработки на этой основе новых возможностей лечения аллергии.

4.3. Псевдоаллергия.

Последующее рассмотрение принципов клинической диагностики аллерги-

ческих заболеваний и вытекающей из нее патофизиологически обоснованной терапии невозможно без краткого упоминания о так называемой "псевдоаллергии". Появление данного термина связано с выделением А. Д. Адо в 1969 г. в дополнение к рассмотренным нами истинным аллергическим реакциям ложных аллергических реакций. По внешним проявлениям псевдоаллергические реакции напоминают истинные, но развитие клинической картины при них происходит без предшествующей сенсибилизации к патогенному фактору. Иными словами, в патогенезе ложной аллергии нет присутствия иммунологических механизмов, что и является важным отличием истинных аллергических реакций от ложных. То есть, в основе возникновения псевдоаллергического состояния лежит определяющая клинику неспецифическая либерация медиаторов из клеток-мишеней аллергии, индуцированная прямым контактом определенных веществ с клеточными мембранами (Л.В.Лусс, 1999). Однако в настоящее время наравне с указанным основным клеточным механизмом ложной аллергии рассматривается и ряд других.

В связи с этим можно выделить три группы механизмов развития псевдоаллергических реакций.

Первая группа механизмов собственно и связана с гиперпродукцией главного медиатора аллергии гистамина. Неспецифическая либерация гистамина из клеток-мишеней аллергии может осуществляться при разрушении клеток под действием рентгеновских лучей, инфекционных агентов, химических веществ (цитотоксическое освобождение) или через активацию рецепторного аппарата клетки (нецитотоксическое освобождение) "освободителями" медиатора к которым относятся ионы кальция, трипсин, нейропептиды, рентгеноконтрастные вещества и др.

Следует иметь в виду, что псевдоаллергическая симптоматика у человека развивается при условии нарастания в плазме крови концентрации свободного гистамина. При этом нормальное плазменное содержание гистамина чрезвычайно мало (1 наногр/мл).

Повышение уровня гистамина в крови может быть связано с патологией процесса его инактивации. Нарушение инактивации гистамина может иметь место при длительном употреблении некоторых богатых этим веществом продуктов, приеме ряда медикаментов, заболеваниях печени и кишечника, снижении активности гистаминазы.

Вторая группа механизмов псевдоаллергических реакций связана с активацией системы комплемента. Это может быть, например, при приобретенном дефиците некоторых ингибиторов данной системы. Характерный пример - появление "аллергической" симптоматики при стрессе.

И третья патогенетическая группа может иметь место в случаях расстройства метаболизма арахидоновой кислоты. Действие некоторых образующихся в этом

случае соединений может вызвать ряд эффектов, имеющих место в клинико-физиологическую стадию анафилактического шока.

ГЛАВА 2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

1. Классификация.

В соответствии с определением понятия аллергия к группе аллергических заболеваний относятся такие заболевания, механизм повреждающего действия при которых связан с ГНТ, ГЗТ или их сочетаниями. Это несколько суживает привычный круг аллергических заболеваний, однако, с точки зрения патогенеза, такое ограничение оправданно, поскольку предусматривает совершенно конкретную лечебно-диагностическую и профилактическую тактику, связанную с доминированием конкретного механизма повреждения. Совершенно очевидно, что ГНТ, ГЗТ, цитотоксический, иммунокомплексный и антирецепторный механизмы повреждения предусматривают разные диагностические, лечебные и профилактические приоритеты.

В группу ГНТ (IgE-реагины) относятся следующие заболевания: атопическая бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма у детей, анафилактический шок, поллинозы, крапивница, отек Квинке, аллергические риниты и конъюнктивиты, значительная часть лекарственной и пищевой аллергии.

В группу ГЗТ (Тх1-реагины) относятся: аллергический контактный дерматит, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма у взрослых, некоторые формы лекарственной и пищевой аллергии.

2. Общие принципы диагностики аллергических заболеваний.

2.1. Анамнез.

Аллергические заболевания относятся к числу полигенных заболеваний - в развитии их имеют значение и наследственные факторы, и факторы внешней среды. Очень четко это сформулировал И. И. Балаболкин (1998): "По соотношению роли средовых и наследственных факторов в патогенезе аллергические заболевания относят к группе болезней, этиологическим фактором, для которых является окружающая среда, но при этом на частоту возникновения и тяжесть их течения существенное влияние оказывает наследственное предрасположение".

В связи с этим при аллергических заболеваниях стандартная схема истории болезни дополняется разделом "Аллергологический анамнез", который условно можно разделить на две части: 1) генеалогический и семейный анамнез и 2) анамнез повышенной чувствительности к внешним воздействиям (аллергенный анамнез).

1) Генеалогический и семейный анамнез.

Здесь необходимо выяснить наличие аллергических заболеваний в родословной матери и отца, а также среди членов семьи больного. Для клиницистов существенны следующие ориентиры: наследственная отягощенность со стороны матери в 20-70% случаев (в зависимости от диагноза) сопровождается аллергическими заболеваниями; со стороны отца - значительно меньше, лишь в 12,5-44% (И. И. Балаболкин, 1998). В семьях, где оба родителя страдают аллергическими заболеваниями, показатели аллергической заболеваемости детей 40-80%; только один из родителей - 20-40%; если больны братья и сестры - 20-35% (Л. Йегер, 1990).

Иммуногенетические исследования подвели базу под наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям (атопию). Доказано существование генетической системы неспецифической регуляции уровня IgE, осуществляемой генами избыточного иммунного ответа Ih-генами (immune hyperresponse). Эти гены ассоциированы с антигенами главного комплекса гистосовместимости А1, А3, В7, В8, Dw2, Dw3 и высокий уровень IgE связан с гаплотипами А3, В7, Dw2 (Marsh D.C. et al., 1982).

Имеются данные о предрасположенности к конкретным аллергическим заболеваниям, причем эта предрасположенность курируется разными антигенами системы HLA в зависимости от национальной принадлежности. Так, например, высокая предрасположенность к поллинозам у европейцев связана с антигеном HLA-B12; у казахов - с HLA-DR7; у азербайджанцев - с HLA-B21 (И. И. Балаболкин, 1998).

Вместе с тем, иммуногенетические исследования при аллергических заболеваниях еще не могут быть конкретными ориентирами для клиницистов и требуют дальнейшего развития.

2) Аллергенный анамнез.

Это очень важный раздел диагностики, поскольку позволяет получить информацию о наиболее возможной причине развития аллергического заболевания у конкретного больного. Одновременно - это наиболее трудоемкая часть анамнеза, поскольку связана с большим количеством разнообразных факторов внешней среды, могущих выступать в качестве аллергенов. В связи с этим, представляется целесообразным привести определенный алгоритм опроса на основе классификации аллергенов.

Пищевые аллергены. Особенно тщательно зависимость от пищевых аллергенов следует выяснять при аллергических заболеваниях кожи и желудочно-кишечного тракта. Следует также помнить, что пищевая аллергия наиболее распространена у детей, особенно в возрасте до 2-х лет.

"Как и при других видах аллергии, при пищевой аллергии решающее значение имеет качество аллергена, однако у пищевых аллергенов нельзя недооценивать и их количество. Предпосылкой для развития реакции является превышение пороговой дозы аллергена, что случается при относительном избытке продукта по отношению к переваривающей способности желудочно-кишечного тракта" (Л. Йегер, 1990). Это важный тезис, поскольку позволяет выделить в группу риска лиц с различными нарушениями пищеварения и коррекцию нарушений пищеварения использовать в лечебных и профилактических программах при пищевой аллергии.

Практически любой пищевой продукт может быть аллергеном, однако, наиболее аллергенны коровье молоко, куриные яйца, морепродукты (треска, кальмары и др.), шоколад, орехи, овощи и фрукты (томаты, сельдерей, цитрусовые), приправы и пряности, дрожжи, мука.

В последнее время достаточно широкое распространение получили аллергены, связанные с добавками и консервантами, увеличивающими срок хранения пищевых продуктов зарубежного производства. Если эти добавки использовались в отечественных продуктах, они также вызывали аллергическую реакцию у чувствительных к ним лиц, и эти люди служили как бы индикаторами наличия зарубежных примесей в отечественной пище. Мы дали этому виду аллергии условное название "патриотическая аллергия".

По данным М. Я. Студеникина и И. И. Балаболкина (1998) возможна перекрестная аллергия в пределах одного ботанического семейства: цитрусовых (апельсины, лимоны, грейпфруты); тыквенных (дыни, огурцы, кабачки, тыквы); горчициевых (капуста, горчица, цветная капуста, брюссельская капуста); пасленовых (томаты, картофель); розовых (земляника, клубника, малина); сливовых (слива, персики, абрикосы, миндаль) и др. Следует также остановиться на мясных продуктах, особенно на мясе птицы. Хотя эти продукты и не обладают большой сенсибилизирующей активностью, однако, в рацион птиц перед забоем включаются антибиотики и именно они могут вызвать аллергические заболевания связанные уже не с пищевой, а с лекарственной аллергией. Что касается муки, то чаще мука становится аллергеном при вдыхании, а не при попадании через рот.

Важным в сборе этого анамнеза являются указания на термическую обработку, поскольку термическая обработка существенно снижает аллергенность пищевых продуктов.

Аллергены домашней пыли. Эти аллергены наиболее значимы для аллергических заболеваний органов дыхания, в частности, бронхиальной астмы. Основными аллергенами домашней пыли являются хитиновый покров и продукты жизнедеятельности домашних клещей Dermatophagoides pteronyssimus и Derm. Farinae. Эти клещи широко распространены в постелях, коврах, мягкой мебели, особенно в старых домах и старых постельных принадлежностях. Вторыми по значимости аллергенами домашней пыли являются аллергены плесневых грибов (чаще Aspergillus, Alternaria, Penicillium, Candida). Эти аллергены чаще всего связаны с сырыми непроветриваемыми помещениями и теплым временем года (апрель - ноябрь); они являются также составной частью аллергенов библиотечной пыли. Третьими по значимости в этой группе являются аллергены домашних животных, причем наибольшей сенсибилизирующей способностью обладают аллергены кошек (перхоть, шерсть, слюна). И, наконец, к домашней пыли относятся аллергены насекомых (хитиновый покров и экскременты тараканов); дафнии, используемые в виде сухого корма для рыб; перо птицы (подушки и перины, особенно с гусиными перьями; попугаи, канарейки и др.).

Растительные аллергены. Они, прежде всего, связаны с поллинозами, и основное место здесь принадлежит пыльце, причем, чаще всего этиологическим фактором поллинозов является пыльца амброзии, полыни, лебеды, конопли, тимофеевки, ржи, подорожника, березы, ольхи, тополя, орешника. По данным М. Я. Студеникина и И. И. Балаболкина (1998) общими антигенными свойствами (перекрестная аллергия) обладает пыльца злаковых, мальвовых, полыней, амброзии, подсолнечника; пыльца березы, ольхи, орешника, тополя, осины. Эти авторы отмечают также антигенное родство между пыльцой березы, злаковых и яблок.

Аллергены насекомых. Наиболее опасны яды насекомых (пчелы, осы, шершни, рыжие муравьи). Однако нередко аллергические заболевания связаны со слюной, экскрементами и секретами защитных желез кровососущих насекомых (комары, гнус, слепни, мухи). Чаще аллергические заболевания, связанные с этими аллергенами реализуются в виде кожных проявлений; однако (особенно яд пчел, ос, шершней, муравьев) могут вызывать тяжелые состояния (отек Квинке, тяжелый бронхоспазм и др.), вплоть до анафилактического шока и смертельного исхода.

Лекарственные аллергены. Очень тщательно должен быть собран анамнез в этом направлении, поскольку это не только диагноз аллергического заболевания, но, прежде всего - это профилактика возможного летального исхода в свя-

зи с неожиданным развитием анафилактического шока. Думаю, нет необходимости убеждать в том, что этот вид аллергологического анамнеза должен стать обязательным инструментом всех клиницистов, поскольку хорошо известны случаи анафилактического шока и летальных исходов при введении новокаина, рентгеноконтрастных веществ и др.

Поскольку лекарственные препараты, как правило, относительно простые химические соединения, они выступают в роли гаптенов, соединяясь с белками организма до полного антигена. В связи с этим, аллергенность лекарственных веществ зависит от ряда условий: 1) способность препарата или его метаболитов к конъюгации с белком, 2)образование прочной связи (конъюгата) с белком, следствием чего является образование полного антигена. Очень редко неизмененный препарат может образовывать прочную связь с белком, чаще это связано с метаболитами в результате биотрансформации лекарственного препарата. Именно это обстоятельство определяет довольно частую перекрестную сенсибилизацию лекарственных веществ. Л. В. Лусс (1999) приводит такие данные: пенициллин дает перекрестные реакции со всеми препаратами пенициллинового ряда, цефалоспоринами, сультамициллином, нуклеинатом натрия, ферментными препаратами, рядом пищевых продуктов (грибы, дрожжи и продукты на дрожжевой основе, кефир, квас, шампанское); сульфаниламиды перекрестно реагируют с новокаином, ультракаином, анестезином, антидиабетическими средствами (антидиаб, антибет, диабетон), триампуром, парааминобензойной кислотой; анальгин перекрестно реагирует с нестероидными противовоспалительными средствами, производными ацетилсалициловой кислоты и салицилатами, пищевыми продуктами содержащими тартразин и др. В этой связи важно и другое обстоятельство. Одновременное назначение двух и более лекарств может взаимовлиять на метаболизм каждого из них, нарушая его. Нарушение метаболизма препаратов, не обладающих сенсибилизирующими свойствами может вызвать аллергические реакции на них. Л. Йегер (1990) приводит такое наблюдение: применение антигистаминных препаратов у части больных вызывало аллергическую реакцию в виде агранулоцитоза. Тщательный анализ этих случаев позволил установить, что эти больные одновременно принимали медикаменты, нарушающие метаболизм антигистаминных препаратов. Таким образом, - это один из веских доводов против полипрагмазии и повод для выяснения в аллергологическом анамнезе взаимовлияния на метаболизм применяемых препаратов. Глубоко убежден, что в современных условиях для профилактики аллергических заболеваний врач должен знать не только названия препаратов, показания и противопоказания, но и знать фармакодинамику и их биотрансформацию.

Довольно часто с применением лекарственных средств связано развитие эффектов, которые А. Д. Адо выделил в отдельную группу, названную им псевдоаллергией или ложной аллергией. Как уже было показано, принципиальным отличием псевдоаллергии от аллергии является отсутствие предварительной сенсибилизации, связанной с антителами-реагинами (IgE). В основе клинических эффектов псевдоаллергии лежит взаимодействие химических веществ либо непосредственно с мембранами тучных клеток и базофилов, либо с рецепторами клеток к IgE, что, в конечном счете, приводит к дегрануляции и выбросу БАВ, прежде всего гистамина со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Представляется важным дать клинические ориентиры, позволяющие провести дифференциальную диагностику лекарственной аллергии и псевдоаллергии. Псевдоаллергия чаще возникает у женщин после 40 лет на фоне заболеваний нарушающих метаболизм гистамина или чувствительность рецепторов к БАВ (патология печени и желчевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта,

нейроэндокринной системы). Фоном для развития псевдоаллергии являются

также полипрагмазия, пероральное применение лекарств при язвенном,

эрозивном, геморрагическом процессах в слизистой желудочно-кишечного

тракта; доза препарата не соответствующая возрасту или весу больного, неадек-

ватная терапия по поводу текущего заболевания, изменения рН среды и темпе-

ратуры растворов, вводимых парентерально, одновременное введение несовме-

стимых препаратов (Л.В. Лусс, 1999). Характерными клиническими признаками

псевдоаллергии являются: развитие эффекта после первичного введения

препарата, зависимость тяжести клинических проявлений от дозы и способа

введения, достаточно частое отсутствие клинических проявлений при повтор-

ном введении этого же препарата, отсутствие эозинофилии.

В заключение раздела лекарственных аллергенов приводим перечень лека-

рственных препаратов наиболее часто провоцирующих развитие аллергичес-

ких заболеваний. В данном перечне, который составлен на основании данных

приведенных в работах Л. В. Лусс (1999) и Т. И. Гришиной (1998), использован

принцип от большего к меньшему: анальгин, пенициллин, амидопирин, суль-

фаниламиды, ампициллин, напросен, бруфен, ампиокс, аминогликозиды, ново-

каин, ацетилсалициловая кислота, лидокаин, поливитамины, рентгеноконтраст-

ные препараты, тетрациклины.

Химические аллергены. Механизм сенсибилизации химическими аллергенами сходен с лекарственными. Наиболее часто аллергические заболевания вызываются следующими химическими соединениями: соли никеля, хрома, кобальта, марганца, бериллия; этилендиамин, продукты производства резины, химических волокон, фотореактивов, ядохимикатов; моющие средства, лаки, краски, косметические средства.

Бактериальные аллергены. Вопрос о бактериальных аллергенах возникает при так называемой инфекционно-аллергической патологии слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта и, прежде всего, при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. Традиционно бактериальные аллергены подразделяют на аллергены возбудителей инфекционных заболеваний и аллергены условно-патогенных бактерий. Вместе с тем, по мнению В. Н. Федосеевой (1999) "имеет место определенная условность в понятиях патогенный и непатогенный микроб. Понятие патогенность должно включать более широкий спектр свойств, в том числе и аллергенную активность штамма". Это очень принципиальная и правильная позиция, поскольку хорошо известны заболевания аллергический компонент при которых играет ведущую роль в патогенезе: туберкулез, бруцеллез, рожа и др. Такой подход позволяет наполнить конкретным смыслом понятие условно-патогенные микробы, которые являются обитателями слизистых (стрептококки, нейссерии, стафилококки, кишечная палочка и др.).

Эти микробы при наличии определенных условий (генетическая предрас-

положенность, иммунные, эндокринные, регуляторные, метаболические

нарушения; воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и др.)

могут приобретать аллергенные свойства и стать причиной аллергических заболеваний. В связи с этим В. Н. Федосеева (1999) подчеркивает, что "бактериальная аллергия играет важнейшую роль в этиопатогенезе не только особо опасных инфекций, но, прежде всего при очаговых респираторных заболеваниях, патологиях желудочно-кишечного тракта, кожи".

Ранее бактериальную аллергию ассоциировали с гиперчувствительностью замедленного типа, поскольку была установлена высокая аллергическая активность нуклеопротеиновых фракций микробной клетки. Однако еще в 40-х годах Swineford O. и Holman J. J. (1949) показали, что полисахаридные фракции микробов могут вызывать типичные IgE-зависимые аллергические реакции. Таким образом, для бактериальной аллергии характерно сочетание реакций замедленного и немедленного типов и это послужило основанием для включения в комплекс лечения аллергических заболеваний бактериальной природы специфической иммунотерапии (СИТ). В настоящее время выделяют "нейссериальную" бронхиальную астму, "стафилококковый" инфекционно-аллергический ринит и др. Практический врач должен знать, что недостаточно установить инфекционно-аллергическую природу заболевания (например, бронхиальной астмы), необходимо расшифровать также какой вид условно-патогенной флоры определяет аллергизацию. Лишь тогда, применяя в комплексе лечения СИТ данной аллерговакциной, можно получить хороший терапевтический эффект.

В настоящее время установлена существенная роль дисбактериоза в формировании иммунодефицитов и иммунной недостаточности. С нашей точки зрения, дисбиозы слизистых являются также одним из значимых факторов в этиопатогенезе аллергических заболеваний. В руках клиницистов должна быть не только методика оценки дисбактериоза кишечника, но и методы позволяющие оценить норму и дисбиоз других слизистых, в частности, респираторного тракта.

Наиболее часто этиопатогенетическими факторами заболеваний инфекционно-аллергической природы являются: гемолитический и зеленящий стрептококки, стафилококки, катаральные микрококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, протей, непатогенные нейссерии.

2.2. Жалобы.

В этом разделе мы сочли необходимым фиксировать внимание на наиболее типичных субъективных ощущениях, ориентирующих врача на возможность развития аллергических заболеваний и дающих начало диагностическому процессу в этом направлении.

Прежде всего, необходимо отметить, что эти субъективные ощущения появляются либо у совершенно здорового человека, либо, если у больного, то не могут быть объяснены особенностями имеющейся у него патологии.

Эти субъективные ощущения могут быть общего и местного характера.

Общие проявления: озноб, повышение температуры, возбуждение, слабость, головокружение, мигренеподобный синдром, бледность кожных покровов, понижение артериального давления, зуд, жжение, чихание, увеличение лимфоузлов.

Местные проявления. Чаще всего они проявляются жалобами со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, слизистых носоглотки, бронхиального дерева, ротовой полости, суставов.

Кожные проявления: покраснение и сухость щек, зуд, жжение, фоточувствительность, чувствительность к холоду, кожные высыпания (эритема, папулы, волдыри, пятнисто-папулезные высыпания, макулопапулезные высыпания,

кореподобные, скарлатиноподобные и др.). Высыпания нередко сливаются в виде разнообразных гирлянд, резко отграниченных от нормальной кожи (исключая аллергический дерматит), отечные иногда буллезные. Аллергическая папула в отличие от инфекционной имеет слегка фиолетовый цианотичный оттенок. Зоны гиперемии возвышаются над поверхностью кожи, имеют овальную форму. Все кожные высыпания чаще всего сопровождаются зудом и жжением, однако, не обязательно. В типичном варианте это напоминает ожег крапивой.

Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта: метеоризм, боли и жжение в животе, неустойчивый или частый жидкий стул, запоры, тошнота, рвота, желудочные или кишечные колики, реактивный панкреатит.

Глазная симптоматика: ощущение инородного тела в глазу, зуд, жжение, слезотечение, отечность век, дерматит век, блефарит, конъюнктивит, кератит, увеит, склерит и др.

Симптоматика со стороны слизистых носоглотки, бронхиального дерева и ротовой полости: першение в горле, зуд, жжение, чихание, подкашливание или сухой кашель, обильные водянистые нередко пенистые выделения из носа, отечность слизистой носа, носоглотки, носоглоточной железы; затруднения дыхания, бронхоспазм, географический язык (надежный признак аллергического заболевания).

Боли в суставах и мышцах достаточно тревожный симптом, поскольку свидетельствуют о системности аллергических заболеваний. Достаточно часто эти жалобы встречаются при лекарственной и пищевой аллергиях.

2.3. Клиническая картина.

Прежде всего, следует отметить, что в клинической картине гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) различают две фазы - раннюю и позднюю.

Ранняя фаза клинически проявляется через несколько минут (до 30 минут) после контакта с аллергеном и также быстро прекращается (не более часа). В основе этой фазы, описанные выше механизмы ГНТ связанные с выбросом БАВ и развитием патофизиологических расстройств (расширение сосудов, повышение их проницаемости, отек, гиперпродукция слизи, спазм гладкой мускулатуры), которые клинически проявляются эритемой, кишечными коликами, бронхоспазмом, отеками, волдырями, слизистым отделяемым, зудом, жжением и др.

Поздняя фаза начинается через 2-6 часов и длиться 1-2 суток. В основе этой фазы, так называемое, "аллергическое воспаление", где главными действующими лицами являются нейтрофилы и эозинофилы, инфильтрирующие очаг поражения, выделяющие протеолитические ферменты (внеклеточный цитолиз) под влиянием которых образуются кинины, активируется система комплемента с образованием анафилотоксинов, активируется свертывающая система крови, нарушается ее агрегатное состояние (микротромбы). Продукция активированными тучными клетками и лейкоцитами-мигрантами цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОальфа, хемокины, ГМ-КСФ) способствует инфильтрации лейкоцитами и поддержанию воспаления (А. А. Ярилин, 1999).

С точки зрения классических механизмов воспаления, если раннюю фазу аллергических реакций можно охарактеризовать как экссудативно-деструктив- ную, то позднюю фазу - как продуктивно-деструктивную.

С позиции клинических данных - аллергические заболевания в большей степени функциональные расстройства. Органические (структурные) изменения формируются только при длительном хроническом течении их с частыми рецидивами. Диагностика аллергических заболеваний преимущественно основывается на жалобах, анамнезе и параклинических исследованиях. Однако, как и при любой нозологии, объективные критерии диагностики имеют место и при аллергических заболеваниях.

Условно аллергические заболевания можно разделить на системные и локальные.

Основное место локализации тучных клеток - серозные оболочки, селезенка, эпителий и подслизистый слои желудочно-кишечного, дыхательного и урогенитального трактов; кожа, соединительная ткань капиллярных муфт. Если клиническая симптоматика при аллергическом заболевании происходит из нескольких мест локализации тучных клеток, то говорят о системном аллергическом заболевании. Клинически это проявляется симптоматикой в различном сочетании со стороны носоглотки, кожи, желудочно-кишечного тракта и др. При локальных аллергических заболеваниях клиническая симптоматика происходит только из отдельных локусов фиксации тучных клеток (ринит, конъюнктивит, крапивница, гастрит и др.).

Исключение составляет клиническая симптоматика, исходящая из места локализации тучных клеток в соединительной ткани капиллярных муфт. Это всегда системное аллергическое заболевание, поскольку в его основе васкулит, в максимальном выражении проявляющийся анафилактическим шоком.

Нет смысла кроме анафилактического шока относить те или иные аллергические заболевания к системным или локальным, поскольку это чисто условное деление, и каждый врач производит такую дифференциацию в каждом конкретном случае. Эта дифференциация необходима клиницисту для оценки распространенности и тяжести течения патологического процесса и правильности построения лечебной тактики на основании этой оценки.

В литературе имеются данные об излюбленной локализации тех или иных аллергенов. Так, например, пищевая аллергия - это желудочно-кишечный тракт и кожа; лекарственная аллергия - кожа и системные проявления; инсектная аллергия - чаще системные проявления (анафилактический шок).

Однако вернемся к объективным данным. Очень часто первыми признаками аллергического заболевания являются изменения на коже, основная часть которых уже описана в разделе "Жалобы". К этому следует добавить, что особенно тревожным при наличии клинических признаков аллергии является бледность кожных покровов, отражающая нарушение тканевой перфузии, лежащей в основе анафилактического шока.

Нередкими объективными признаками аллергических заболеваний являются гиперемия век и отек их кожи, отек и гиперемия конъюнктивы, глазных яблок.

Почти обязательными объективными признаками аллергических заболеваний являются отек и набухание слизистых; а также серозные или пенистые выделения (чаще из носа). Изменения слизистых при аллергических заболеваниях достаточно типичны: слизистые отечны, набухшие с мраморным оттенком, нередко цианотичны, отечность задних дужек, язычка, задней стенки глотки с множественными скоплениями лимфоидной ткани. Для слизистых нижних и средних носовых раковин характерно наличие белых пятен (пятна Воячека). Важно помнить, что на первом году жизни не может быть гипертрофии аденоидов - их увеличение в этот период является следствием отека сопровождающего аллергические заболевания. Еще раз следует фиксировать внимание на "географическом" языке - надежном признаке аллергических заболеваний.

Объективные признаки со стороны бронхо-легочной системы: чаще сухие иногда мелко- и среднепузырчатые хрипы, легкий коробочный оттенок перкуторного звука.

При пальпации брюшной полости чаще болезненность в верхней половине живота, спазмированная тощая кишка, поскольку гастроинтестинальные варианты аллергии чаще проявляются еюнитом, дуоденитом, гастритом, бульбитом, эзофагитом.

Снижение артериального давления, тахикардия, повышенная температура тела также частые объективные проявления аллергических заболеваний.

Следует еще раз подчеркнуть, что эти клинические признаки имеют значение в диагностике аллергических заболеваний лишь в случаях появления их у здоровых лиц или когда эти клинические признаки не могут быть объяснены имеющимся у больного заболеванием.

Следует помнить, что клиническая картина аллергических заболеваний очень многообразна и не исчерпывается приведенными клиническими данными, однако в основе всех клинических признаков лежит выброс БАВ, отек, усиленная секреция, спастическое сокращение полостных структур (кишечник, бронхи, сосуды, желчевыводящие и мочевыводящие пути). Сочетание этих патогенетических моментов и определяет особенности клинической картины аллергических заболеваний и многообразие их нозологических форм. В связи с этим, мы сочли возможным не приводить детальную характеристику нозологических форм, входящих в группу аллергических заболеваний, за исключением тех из них, которые можно расценить как неотложные состояния: анафилактический шок, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, астматический статус.

2.4. Анафилактический шок. Следует подчеркнуть неотложность диагностики и экстренность помощи при шоке. "По существу терминальный период любого тяжелого заболевания сопровождается локальными или распространенными нарушениями гемодинамики в системе микроциркуляции, поэтому возникла закономерная тенденция рассматривать шок как один из вариантов терминального состояния" (Н.К.Пермяков, 1979). Известный реаниматолог Г. А. Рябов (1979) считает, что "шок является синдромом характеризующимся критическим снижением кровотока в тканях".

В процессе умирания выделяют два этапа: 1) начальный обратимый период - преобладание компенсаторно-приспособительных изменений над патологическими; 2) необратимый период - преобладание патологических изменений. В основе компенсаторных реакций лежит попытка имеющимися средствами предотвратить необратимое повреждение центральной нервной системы (ЦНС). Для этого служит возникающая, прежде всего централизация кровообращения. Замыкание кровообращения в треугольнике сердце-легкие-мозг значительно повышает оксигенацию ЦНС. Именно этот механизм - вазоконстрикция периферии лежит также в основе шока. Длительная вазоконстрикция периферии приводит к переходу тканей вместо высокоэффективного окислительного фосфорилирования на менее эффективный, однако, временно компенсирующий энергетический дефицит анаэробный гликолиз, что, в конечном счете, заканчивается тяжелым метаболическим ацидозом, лежащим в основе следующего, необратимого периода умирания.

Таким образом, шок любой этиологии, а особенно анафилактический шок - это внезапный переход от жизни к начальному периоду умирания. Именно неотложность диагностики и экстренность помощи при шоке являются гарантом возврата к жизни, а при их отсутствии шок заканчивается обязательным переходом в необратимую стадию умирания.

Итак, шок - это неотложное состояние, в основе которого периферическая вазоконстрикция с последующей вазодилятацией, резкое уменьшение тканевого кровотока, метаболические расстройства. Однако причины этих нарушений могут быть разными (кровотечения, обезвоживание, токсины, травма, острая сердечная недостаточность, БАВ при аллергии и др.). В связи с этим, клиническая картина шока достаточно типична при разных видах шока, однако эффективность лечения (особенно на ранних стадиях) напрямую связана с установлением причины шока, поскольку нейтрализация причинного фактора может полностью блокировать развитие дальнейших стадий шока.

Со времен Н. И. Пирогова в клинической картине шока выделяют две фазы: эректильную и торпидную.

Эректильная фаза шока, которая длится 20-30 минут проявляется в виде двух синдромов - церебрального и кардио-васкулярного (А. Монов, 1982). Церебральный синдром проявляется в виде возбуждения, эйфории, повышения рефлексов, гиперчувствительностью, расширением зрачков. Больной в сознании, возбужден, беспокоен, реагирует на любые прикосновения. Кардиоваскулярный синдром характеризуется нормальным или повышенным А.Д., тахикардией или замедленным пульсом; бледностью, реже гиперемией кожных покровов, лица.

Торпидная фаза знаменует присоединение всех основных патогенетических механизмов шока (истинный шок), длится несколько часов и заканчивается летально при отсутствии помощи извне. В торпидной фазе выделяют три степени шока (В. И. Покровский, 1976; А. Монов, 1982).

Шок I степени, компенсированный, доминирует вазоконстрикция: тяжелое общее состояние, бледность, цианоз губ и ногтевых фаланг, дыхание поверхностное, признаки гипотермии. Симптоматика со стороны ЦНС: слабость, замедленная реакция, сужение зрачков. Кардиоваскулярные проявления: слегка понижено или нормальное А.Д., замедленный пульс.

Шок П степени, субкомпенсированный, доминирует вазодилятация: состояние очень тяжелое, нарастает цианоз (разлитой цианоз), дыхание частое поверхностное, гипотермия, сильная жажда, олигоанурия. Церебральный синдром: заторможенность, легкое помрачнение сознания, расширение зрачков с медленной их реакцией на свет. Кардиоваскулярный синдром: глухость сердечных тонов, гипотония (систолическое А.Д. 80-60 мм. рт. столба), тахикардия (свыше 100 ударов в мин.), экстрасистолия, пульс плохо пальпируется, спавшиеся периферические вены. В крови метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипоксия.

Шок Ш степени, декомпенсированный, доминирует вазоатония: состояние крайне тяжелое, тотальный цианоз, гипотермия, дыхание поверхностное, частое типа Чейна-Стокса, анурия. Церебральный синдром: сознание отсутствует, полная адинамия, зрачки широкие на свет не реагируют, потеря чувствительности. Кардиоваскулярный синдром: не определяющийся или нитевидный пульс, систолическое А.Д. ниже 50 мм. рт. столба, глухие сердечные тоны, аритмия. В крови выраженный метаболический ацидоз, тяжелая гипоксемия и, как следствие, их - вторичные необратимые изменения в тканях и органах.

Существенно помогает в дифференциации стадий шока критерий Аллговера - соотношение между частотой пульса и систолическим А.Д. В норме критерий Аллговера - 0,5; при шоке I степени - до 1,0; П степени - от 1,0 до 1,5;

Ш степени - выше 1,5.

Как видно из приведенной клинической картины, шок - это динамический процесс, который обязательно приводит к умиранию без эффективной помощи извне. Максимально эффективна эта помощь на ранних стадиях развития шока (эректильная фаза и первая степень торпидной фазы). В основе эффективной помощи при шоке, помимо воздействия на основные патогенетические звенья его, лежит установление и устранение причины шока. В связи с этим, представляется целесообразным дать характеристику основных отличий анафилактического шока от других видов шока.

Прежде всего, надо помнить, что анафилактический шок чаще развивается у практически здоровых лиц или в стадии ремиссии хронического заболевания. Остальные виды шоков чаще являются следствием обострения хронической или

остро возникшей патологии (кровотечение, обезвоживание, интоксикация, травма, острая сердечная недостаточность, инсульт, заболевания щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы и др.).

В принципе, любой аллерген с любыми путями проникновения может вызвать анафилактический шок, однако чаще - это укусы насекомых и парентеральное введение лекарственных препаратов. С учетом того положения, которое в настоящее время сложилось в нашем обществе, подразумевая под этим бесконтрольное и нередко необоснованное применение лекарственных препаратов и которое можно охарактеризовать термином "лекарственная интервенция",

подавляющее число случаев анафилактического шока связано с медикаментами.

В связи с этим, скрупулезно и тщательно собранный аллергологический анамнез у каждого больного, которому предполагается назначение лекарственных препаратов, особенно парентеральное введение их, является обязательным условием лечебного процесса и эффективным средством профилактики анафилактического шока. При этом надо учитывать, что сенсибилизация к лекарственным препаратам может быть связана не только с приемом их, но и с приемом этих лекарств матерью при кормлении ребенка грудью и с вдыханием аэрозолей лекарств (посещение медицинских учреждений, нахождение вблизи фармацевтических предприятий).

При парентеральном введении лекарств шок развивается сразу после инъекции или через несколько минут после нее. Может быть молниеносный вариант, заканчивающийся летально в течение первой минуты после инъекции.

При пероральном приеме лекарств или накожном применении шок развивается через несколько часов, иногда даже через сутки после применения.

Анафилактический шок, как правило, начинается с продромального периода, который при внимательности медперсонала может быть зафиксирован и быстро купирован. Это, прежде всего, озноб, онемение конечностей, отечность в месте введения препарата или на слизистых, появление высыпаний или гиперемии. Продромальный период может быть очень кратким (парентеральное введение) или продолжительным (пероральный прием иди накожное применение), но знать и искать его проявления надо всегда, поскольку это именно та стадия шока, которая быстро, эффективно и без последствий для больного купируется. Если продромальный период пропущен, дальнейшая клиническая картина анафилактического шока соответствует описанным выше фазам и стадиям.

Вместе с тем, эта классическая картина при анафилактическом шоке имеет характерную окраску, связанную с тем, что анафилактический шок - это аллергическое заболевание. Проявления аллергии при анафилактическом шоке следующие: зуд кожи (особенно ладоней), слизистых или конъюнктив; отек гортани, ангионевротический отек; проявления типа крапивницы или другие виды сыпи. Достаточно типичными являются эритемно-уртикарный комплекс,

представляющий собой покрасневший участок кожи с центрально расположенным пузырем или пузырьками и муко-эдематозный синдром, проявляющийся покраснением, повышенной секрецией, отечностью и зудом различных слизистых: конъюнктивы, полости рта, анального отверстия, половых органов, уретры и др. (А. Монов, 1982). Аллергические проявления позднего типа при анафилактическом шоке проявляются геморрагически-петехиальными или эритемно-инфильтративными изменениями кожи, увеличением лимфатических узлов, суставным синдромом (А. С. Сметнев, Л. И. Петрова, 1977; А. Монов, 1982).

2.5. Синдром Лайелла.

Это самый тяжелый вариант медикаментозного аллергического поражения кожи с развитием некролиза всех слоев эпидермиса и его отслоением. В основе заболевания ГЗТ, но нередко и ГНТ. Наиболее часто синдром Лайелла связан с приемом сульфаниламидов, тетрациклинов (вибрамицин, морфоциклин, рондомицин), левомицетина, производных пиразолона (бутадион, амидопирин, анальгин), барбитуратов, оксикама (пироксикам, ксефокам, хотемин). Особенно опасны сочетания антибиотиков и сульфаниламидов, а также длительное или частое назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Чаще клинические проявления развиваются через 10-14 дней после начала

приема медикаментов (ГЗТ), однако могут появиться и в течение первых

часов (ГНТ). Заболевание начинается остро с высокой температуры, резкой слабости, адинамии, нередко болей в горле. На этом фоне, в течение нескольких часов, на коже появляются большие резко болезненные эритематозные пятна, имеющие синюшный оттенок. В течение последующих нескольких часов или первых двух дней происходит трансформация эритематозных участков в пузыри с повреждением всех слоев эпидермиса. Эпидермис отслаивается и образуются обширные эрозивные поверхности из которых выделяется серозно-геморрагическая жидкость. Процесс быстро распространяется, и отслойка эпидермиса может произойти почти на всей поверхности кожи, кроме волосистой части головы. Аналогичные изменения появляются на слизистых рта, глотки, гортани, глаз, половых органов и нередко на всем протяжении слизистой желудочно-кишечного тракта с образованием эрозий и язв. Характерным для синдрома Лайелла является то, что поражение слизистых предшествует некрозу кожи. Клиническая картина очень похожа на ожог II-III степени. Столь обширное поражение кожи и слизистых определяет общее очень тяжелое состояние больного и напоминает древний вид казни, когда с живого человека сдирали кожу. Больной синдромом Лайелла практически лишен основных защитных барьеров - кожи и слизистых. Тяжесть общего состояния определяется следующими факторами: 1) выраженным болевым синдромом, 2) резкой интоксикацией, 3) значительными нарушениями водно-электролитного баланса и КОБ, 4) развитием тромбо-геморрагическолго синдрома, 5) нарушением гемодинамики и микроциркуляции, 6) резко выраженной гипопротеинемией, 7) частым присоединением сепсиса. В своей совокупности эти факторы достаточно быстро приводят к развитию поражения печени, почек, миокарда, ЦНС с последующим развитием острой почечной, печеночной недостаточности, коматозного состояния. Дополнительным фактором усугубляющим состояние больного является затруднение дыхания и нарушение питания в связи с поражением слизистых.

Существенным подспорьем дифференциальной диагностики синдрома Лайелла от других сходных по клинической картине заболеваний, помимо тяжести состояния, является симптом Никольского, который резко положителен при синдроме Лайелла: при оттягивании пинцетом стенки пузыря происходит отслоение эпидермиса за границами пузыря (I степень); если потереть кожу между двумя пузырями, появляется эрозия (II степень); если потереть кожу на месте, где нет высыпаний, появляется эрозия (III степень). Чаще всего синдром Лайелла приходится дифференцировать с синдромом Стивенса-Джонсона и "стафилококковым синдромом обожженной кожи". Характеристика синдрома

Стивенса-Джонсона далее будет приведена. Относительно "стафилококкового синдрома обожженной кожи" или поверхностного стафилококкового эпидермолиза, то для него характерно развитие некроза только поверхностного слоя эпидермиса, отрицательный симптом Никольского и гораздо меньшая тяжесть состояния больного.

2.6. Синдром Стивенса-Джонсона. Характеризуется как воспалительное лихорадочное заболевание с преимущественным поражением кожи и слизистых.

Большей частью это медикаментозная аллергия на прием сульфаниламидов, ан-

тибиотиков тетрациклинового ряда, левомицетина, нестероидных противовос-

палительных средств; однако, есть данные, что причиной синдрома Стивенса-

Джонсона может быть вирусная и микоплазменная инфекция. Поражение кожи,

в отличие от синдрома Лайелла, никогда не сопровождается поражением всех ее

слоев. Чаще образование пузырей связано с внутриэпидермальным нарушением

сцепления кератоцитов (интраэпидермальные пузыри) или нарушением сцепления между эпидермисом и дермой в связи с поражением дермы (подэпидермальные пузыри).

Синдром Стивенса-Джонсона начинается как острое инфекционное заболе-

вание: слабость, отсутствие аппетита, головные боли, высокая (40-41оС) температура постоянного типа. Начиная с 4-5-го дня болезни появляются изменения

на слизистых, затем с небольшим перерывом или одновременно изменения кожи. Изменения слизистых начинаются с ротовой полости (афтозный стоматит),

затем глаз, полости носа, уретры, желудочно-кишечного тракта. На слизистых

появляются пузыри, которые быстро вскрываются с образованием обширных

резко болезненных эрозий и язв. Поражение слизистой глаза может привести к

прободению роговицы и слепоте. Вслед за поражением слизистых или одновременно с ним возникают изменения на коже: на лице, затылке, предплечьях, голенях, туловище, лобке, наружных половых органах появляются обширные болезненные эритематозные участки, на месте которых через несколько часов образуются пузырьки и крупные пузыри, быстро вскрывающиеся с образованием

эрозий и язв. Характерно поражение ладоней и подошв - эритема с геморрагическим компонентом. Из осложнений чаще всего бронхит и развитие аспирационной пневмонии. СОЭ при этом нередко нормальная, однако, характерен сдвиг

лейкоцитарной формулы влево.

Клиническая картина очень напоминает синдром Лайелла, однако, заболевание протекает легче, без участия паренхиматозных органов и нередко разрешается самостоятельно через 10-14 дней. Главным отличительным признаком от

синдрома Лайелла является отрицательный симптом Никольского.

2.7. Отек Квинке (ангионевротический отек). Существует несколько вариантов ангионевротического отека: аллергический - в основе которого ГНТ; псевдоаллергический - в связи с применением высвобождающих гистамин лекарственных веществ и наследственный ангионевротический отек, связанный с недостаточностью C1q ингибитора, которая приводит к активации С4 и С2 компонентов комплемента, образованию кининоподобного фактора, повышению сосудистой проницаемости и развитию ангионевротического отека. При всех трех вариантах ангионевротического отека патогенез сходен и связан с дилатацией и повышением проницаемости сосудов глубоких слоев дермы и подслизистого слоя.

Клиническая картина достаточно типична и проявляется внезапным развитием выраженных локальных отеков на любом участке тела. Чаще отек развивается на лице, конечностях, наружных половых органах. Характерно острое тестообразное припухание, чувство онемения, нередко умеренный зуд. Кожа на месте отека плотно-эластичная на ощупь, белого, иногда розоватого цвета. Часто наблюдается тошнота, рвота, понос, головная боль. После исчезновения острых явлений - полиурия.

Особенно опасен отек гортани, который может привести к асфиксии и необходимости интубации или трахеотомии. Фактором риска развития отека гортани является отек Квинке губ, поскольку при такой локализации отек быстро охватывает язык, слизистую щек, надгортанник, гортань, голосовые связки и подсвязочное пространство. Клиническая картина отека гортани: внезапное появление болезненных спазмов в горле, боли при глотании, ощущение затруднения при вдохе, грубый кашель нередко непрекращающийся с кровохарканьем, сиплый голос, лицо синюшное, набухание шейных вен. Особенно опасен диффузный отек гортани или локальный отек голосовых связок и подсвязочного пространства. При ларингоскопии - диффузная гиперемия и отек слизистой всей гортани (диффузная форма), либо отечные волдыри желто-серого цвета (локальная форма). Голосовые связки напоминают толстые полупрозрачные желтоватые валики (А. С. Сметнев, Л. И. Петрова, 1977). При тяжелом течении отек быстро нарастает, затруднен не только вдох, но и выдох; напоминающее звук пилы стридорозное дыхание, проводящееся в легкие и выслушиваемое при аускультации; диффузный цианоз, в дыхании участвуют вспомогательные мышцы, тахикардия, снижение артериального давления, больной мечется в постели, возможны судороги, нарушения сознания и кома. При легком течении - быстрое обратное развитие, оставляющее на недолгое время ощущение неловкости при дыхании и осиплость голоса. Основным отличительным признаком отека Квинке гортани от других подобных состояний (дифтерия, инородное тело, опухоль гортани и др.) являются наличие аллергологического анамнеза, внезапное начало чаще на фоне других клинических проявлений аллергии (крапивница), большая динамичность, склонность к рецидивам, возникновение подобных приступов или других аллергических реакций в прошлом у больного или членов его семьи.

2.8. Астматический статус (АС) - состояний тяжелой асфиксии вследствие затянувшегося приступа бронхиальной астмы (БА), не купируемого обычными для данного больного бронходилататорами в течение суток.

Пусковым механизмом АС является блокада бета-адренергических рецепторов, обусловленная частыми обострениями БА вследствие массивных воздействий аллергенов, воспалительными процессами бронхо-легочной системы, психоэмоциональными нагрузками, неоправданной или быстрой отменой глюкокортикостероидов, частым и бесконтрольным применением симпатомиметиков (адреномиметиков). Важно помнить, что симатомиметики в процессе своей деградации могут накапливаться в виде промежуточных продуктов, которые не стимулируют, а блокируют бета-адренорецепторы и приводят в последующем к их бронхоспастическому, а не бронходилатирующему эффекту. Частое применение производных пуринов - метилксантанов (эуфиллин, теофиллин и др.) также может привести к развитию резистентности к ним и АС, однако здесь нет блокады бета-адренергических рецепторов, поскольку механизм действия их связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплению в тканях цАМФ. Накопление цАМФ тормозит способность миозина соединяться с актином, следствием чего является уменьшение сократительной активности гладкой мускулатуры и расслабление бронхов.

Длительно не купируемый бронхоспазм приводит к резкому нарушению дренажной функции бронхов и обструкции вследствие отека, воспаления, дискинезии мелких дыхательных путей и закупорке их вязкой мокротой.

Таким образом, главным отличием приступа БА от АС является то, что при

АС основой его является не бронхоспазм, а отек слизистой бронхиол и механи-

ческое закрытие их вязким секретом. Дополнительным компонентом бронхооб-

струкции является экспираторное закрытие дыхательных путей: при вдохе

бронхи несколько расширяются, пропуская в легкие больше воздуха, чем боль-

ной может выдохнуть через забитые вязкой мокротой дыхательные пути; боль-

ной пытается сделать активный выдох, напрягая мышцы выдоха, повышается

внутригрудное давление, и бронхи еще больше сдавливаются (А. П. Зильбер,

1984). Надо также учитывать, что чем более затруднен выдох вследствие высо-

кого внутригрудного давления и чем активнее попытки больного этот выдох со-

вершить, тем большая вероятность отслоения слизистой трахеи и крупных

бронхов от хрящевого каркаса, выпячивания ее в просвет дыхательных путей и

развития экспираторного стеноза, резко усиливающего дыхательную недоста-

точность (А. П. Зильбер, 1984). На этом фоне обязательно присоединяется пра-

вожелудочковая недостаточность, поскольку правому желудочку приходится

преодолевать высокое внутригрудное давление.

Основные патогенетические компоненты АС следующие: блокада бетаадре-

норецептров или резистентность к производным пурина, обструкция дыха-

тельных путей, правожелудочковая недостаточность, комбинированная гипок-

сия, метаболические расстройства.

В зависимости от присоединения или степени выраженности этих патогене-

тических компонентов в клинической картине АС выделяют три стадии (А. С.

Сметнев, Л. И. Петрова, 1977; А. А. Бунатян, Г. А. Рябов, А. З. Маневич, 1977;

А. Г. Чучалин, А. В. Третьяков, 1997 и др.):

Первая стадия (относительная компенсация). В ее основе бронхоконстрикция

связанная с блокадой бета-адренорецепторов или с резистентностью к производным пуринов и начало формирования обструкции дыхательных путей. Главным в клинической картине является: резкая дыхательная недостаточность, не купируемая привычными для больного бронходилататорами; несоответствие между малым количеством и звучностью хрипов выслушиваемых при аускультации и большим количеством выраженных и звучных хрипов слышных на расстоянии; отсутствие мокроты; затруднение вдоха и, главное, выдоха. Для клинической картины первой стадии АС характерно: беспокойство, страх, одышка (свыше 60 в минуту), бледный цианоз, эмфизема легких, относительная сердечная тупость не определяется, сердечные тоны глухие, акцент и расщепление второго тона над легочной артерией, тахикардия (свыше 100 ударов в минуту), умеренное повышение АД, сокращение мышц брюшного пресса и набухание шейных вен при выдохе; втягивание межреберных промежутков, яремной вырезки, напряжение грудинно-ключично-сосцевидных мышц, движение рта хватающее воздух при вдохе; время форсированного выдоха более 10 секунд. В крови гипоксемия, гипокапния, респираторный алкалоз, полицитемия.

Вторая стадия (декомпенсация). В ее основе обструкция дыхательных путей, острая правожелудочковая сердечная недостаточность, комбинированная гипоксия, метаболические расстройства. Главным в клинической картине является: "немое легкое" (хрипы не выслушиваются, резко ослаблены дыхательные шумы), практическое отсутствие дыхательной экскурсии грудной клетки, отсутствие мокроты. Для клинической картины второй стадии АС характерно: больной не может сказать несколько слов подряд не переводя дыхание, дыхание поверхностное, очень частое, грудная клетка находится в состоянии максимально глубокого вдоха с едва заметным впадением межреберных пространств и отсутствием видимых дыхательных экскурсий, разлитой бледный цианоз, тахикардия, слабого наполнения или нитевидный пульс, низкое АД, глухие сердечные тоны, экстрасистолия. На электрокардиограмме признаки перегрузки правого предсердия и правого желудочка, диффузные изменения в миокарде. В крови полицитемия, выраженная гипоксемия, смешанный (респираторный и метаболический) ацидоз.

Третья стадия (гипоксическая кома). В ее основе комбинированная гипоксия, метаболические расстройства (респираторный и метаболический ацидоз, гипогидратация, надпочечниковая недостаточность). Главным в клинической картине является нарушение сознания. Для клинической картины третьей стадии АС характерно: двигательное беспокойство, нередко судороги и затем потеря сознания, исчезновение рефлексов, диффузный цианоз, тахипноэ сменяется брадипноэ, "немое легкое", пульс не прощупывается, АД не определяется.

3. Диагностика аллергических заболеваний.

Можно выделить три направления в диагностике аллергических заболеваний

- нозологическая диагностика, или клиническая идентификация аллергического заболевания;

- патогенетическая диагностика, или определение характерных особенностей ГНТ или ГЗТ;

- этиологическая диагностика, или определение причинного фактора ГНТ или ГЗТ

3.1. Нозологическая диагностика.

Что касается нозологической диагностики, то этот вопрос уже был обсуж-

ден в предыдущих разделах. Следует лишь подчеркнуть, что в подавляющем

большинстве случаев это чисто клиническая диагностика, однако, клинических

данных, как правило, недостаточно для правильной и эффективной терапии и,

особенно, для профилактики рецидивов заболевания, поскольку даже остро

возникшие аллергические заболевания - это хронический процесс, который может повториться через годы, и поэтому диагностика патогенетических особенностей данного конкретного заболевания у конкретного больного и выяснение причинных факторов лишь в своей совокупности могут дать базу для эффективного лечения.

Особое значение в клинической практике при любых нозологических формах имеет выделение групп риска развития этих заболеваний. Это значимо, прежде всего, для аллергических заболеваний, поскольку именно в группе риска очень осторожно должен решаться вопрос о медикаментозной терапии, особенно связанной с парентеральными манипуляциями в связи с возможностью развития описанных неотложных состояний (анафилактический шок, отек Квинке и др.). В настоящее время проблема выделения групп риска аллергических заболеваний не получила достойного ее развития и клинические ориентиры выделения групп риска довольно скудные:

- генеалогический анамнез;

- семейный анамнез;

- неонатальная патология.

Что касается генеалогического и семейного анамнеза - они описаны в раз-

деле аллергологического анамнеза. Относительно неонатальной патологии, то в принципе всех этих детей можно отнести в группу риска развития аллергических заболеваний, однако наиболее часто аллергические заболевания развиваются у детей, перенесших родовую травму (48%) и асфиксию (45%).

3.2. Патогенетическая диагностика.

Прежде всего, следует отметить, что все тесты, используемые в патоге-

нетической диагностике ГНТ или ГЗТ не имеют самостоятельного диагностического значения, поскольку диагностика аллергических заболеваний - это чисто клиническая диагностика, но являются существенным подспорьем в дифференциальной диагностике их с другими клинически сходными патологиями, а также могут служить критериями выделения групп риска у здоровых лиц. Однако наибольшее значение тесты патогенетической диагностики имеют для составления программы эффективной терапии, поскольку ориентируют врача в тех доминирующих нарушениях, которые актуальны для данного больного в данный момент. Особенно значима патогенетическая диагностика в межрецидивный период, поскольку позволяет сформировать обоснованную программу профилактики обострения.

В патогенетической диагностика можно выделить два направления: 1) иммунологическое и 2) биохимическое или патохимическое. Эти направления диагностики отражают этапы патогенеза аллергических заболеваний, которые сформулировал в свое время А. Д. Адо.

3.2.1. Иммунологическая патогенетическая диагностика.

На сегодняшний день для диагностики и дифференциальной диагностики ГНТ и ГЗТ можно предложить определение следующих показателей: эозинофилы, моноциты, базофилы, CD4, CD8, CD20, CD23, IgA, IgE, IgG, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12, интерферон-гамма (ИФгамма), фактор некроза опухолей альфа (ФНОальфа), ФНОбета или лимфотоксин.

Не вдаваясь в методические детали определения этих показателей, которые хорошо известны лабораторным иммунологам, считаем целесообразным дать краткую клиническую характеристику каждого из перечисленных показателей в диагностике ГНТ и ГЗТ, варианты комплексной оценки в диагностике аллергических заболеваний и возможность дифференциальной диагностики ГНТ и ГЗТ.

Эозинофилы. Эозинофилия является надежным индикатором ГНТ. Различают эозинофилию небольшую (до 10%), умеренную (до 20%) и выраженную (более 20%). Небольшая и умеренная эозинофилия, как правило, сопровождает повреждающую ориентацию ГНТ; выраженная - защитную (паразитарная инвазия).

Базофилы. Этим клеткам незаслуженно мало уделяется внимания по сравнению с их тканевыми аналогами тучными клетками. Однако наличие на их поверхности высокоафинных и низкоафинных рецепторов для IgE и внутри их базофильных гранул, содержащих большое количество БАВ, в том числе гистамина, позволяют отнести их к основным клеткам - участникам ГНТ. Наличие базофилии, особенно в сочетании с эозинофилией однозначно свидетельствует в пользу ГНТ.

Моноциты. Мононуклеарные фагоциты (макрофаги) в процессе развития проходят три стадии: костномозговую (монобласт, промоноцит); циркулирующую (моноцит) и тканевую (макрофаг, многоядерная гигантская клетка). Циркулирующие моноциты обладают практически всеми свойствами присущими макрофагам и являются главными действующими лицами в реализации иммунного воспаления, составляющего основу ГЗТ. Таким образом, моноцитоз при наличии клинических признаков аллергического заболевания свидетельствует в пользу ГЗТ.

CD4. Это преимущественно хелперная субпопуляция лимфоцитов. Увеличение этой фракции наблюдается как при ГНТ, так и при ГЗТ. В свете представлен-

ных данных о роли Тх2 и Тх1 в ГНТ и ГЗТ, наибольшую диагностическую ценность представляет определение доминирования Тх2 или Тх1 в суммарной субпопуляции CD4 клеток. Существенную помощь в этом может оказать определение секреторных маркеров Тх1 (ИЛ-2, ИФгамма) и Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-5). Таким образом, повышение уровня ИЛ-2 и ИФгамма в сочетании с определением CD4 будет свидетельствовать в пользу ГЗТ; повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-5 в сочетании с CD4 будет свидетельствовать в пользу ГНТ. Дополнительную информацию может дать определение ИЛ-12, ФНОальфа и ФНОбета, повышенное содержание которых индуцирует дифференцировку CD4 в сторону Тх1 (ГЗТ).

CD8. Вначале клетки с этими рецепторами относили к супрессорам. В настоящее время установлен их преимущественно цитотоксический эффект (Т-киллеры), однако им присущ и супрессорный эффект. В частности, эти клетки вырабатывают фактор с молекулярной массой 30000, который подавляет выработку IgE. Таким образом, уменьшение количества CD8 клеток является фактором риска аллергических заболеваний, связанных с ГНТ, а при наличии

клинических признаков, свидетельствуют в пользу ГНТ.

CD20. Клетки, идентифицируемые этим маркером относятся к Б-лимфоцитам. При наличии клинических признаков аллергии увеличение CD20 свидетельствует больше в пользу ГНТ. Однако наибольшую ценность имеет совместное определение CD20 и CD23 клеток, поскольку CD23-клетки продуцируют факторы молекулярной массой 60000 и 15000 усиливающие выработку IgE. Вместе с тем, не фиксированный на поверхности клеток рецептор CD23 (растворимая форма) взаимодействуя с рецепторным комплексом Б-клеток, в частности с CD19, запускает сигнал к усилению пролиферации IgE+-Б-клеток и секреции ими IgE. Таким образом, определение CD23-клеток и, особенно, растворимой формы CD23 рецептора могут играть существенную роль в диагностике ГНТ, однако в настоящее время эти показатели не могут быть использованы в широкой клинической практике, поскольку в таком аспекте они еще не прошли клиническую апробацию.

IgE. Известно, что этот иммуноглобулин является главным действующим лицом в ГНТ. При определении IgE различают общее его содержание и специфический IgE (к конкретному антигену). В данном разделе речь пойдет об общем IgE. Повышение уровня IgE свидетельство наличия ГНТ, однако не всегда указывает на наличие аллергического заболевания, поскольку ГНТ, как уже говорилось, является защитной реакцией. В своем руководстве для практических врачей

Л. Йегер (1990) приводит диагностические ориентиры вероятности развития аллергических заболеваний в зависимости от уровня IgE. В таблице 1 представлены эти данные.

Существенную помощь может оказать также определение IgE в секретах.

IgA. Этот иммуноглобулин также как и IgE секретируется преимущественно в слизистых. Отмечены антагонистические взаимоотношения IgA и IgE. Снижение уровня IgA сопровождается компенсаторным увеличением уровня IgE.

Возможен еще один механизм этого антагонизма - дефицит IgA служит

причиной усиления проницаемость слизистой способствующей проникнове-

нию аллергена. Таким образом, снижение уровня IgA служит косвенным признаком увеличения IgE и доминированием ГНТ при наличии клинических признаков аллергического заболевания. Снижение уровня IgA у здоровых лиц может служить критерием отнесения в группу риска развития аллергических заболеваний. Желательно одновременное определение величин IgA и IgE, поскольку сочетание повышенного уровня IgE со сниженным уровнем IgA гораздо более надежно, чем каждый из этих тестов в раздельности свидетельствует в пользу ГНТ.

Таблица 1.

Прогностическая роль определения уровня IgE у детей и взрослых

(по Humburger).

Возраст

Уровень IgE в МЕ/л

Вероятность развития аллергических заболеваний в %.

До 2-х недель

< 0,5

12

> 0,5

45

До 3-х лет

6

5

6 - 15

20

16 - 60

35

> 60

~100

Дети и взрослые

60

8

61- 210

22

211- 450

39

> 450

~100

IgG. Уже упоминалось о том, что уровень IgG, особенно IgG4 конкурирует с IgE по отношению к аллергену (блокирующие антитела) на чем, собственно, и основана специфическая иммунотерапия (СИТ). С одной стороны, этот факт позволяет использовать снижение IgG для определения роли ГНТ при наличии клинических признаков аллергических заболеваний и при сочетанном снижении IgA и IgG отнести здоровых лиц с подобными изменениями в группу риска развития аллергических заболеваний; с другой стороны - повышение уровня IgG в процессе СИТ позволяет прогнозировать ее эффективность.

Мы представили клиническую характеристику иммунологических тестов, наиболее приемлемых с нашей точки зрения для патогенетической диагностики аллергических заболеваний, однако следует подчеркнуть, что каждый из них имеет ограниченное диагностическое значение и поэтому их надо использовать в комплексе. В таблице 2 представлен вариант комплексной оценки с точки

зрения дифференциальной диагностики ГНТ и ГЗТ.

Одновременное изучение этих параметров и выявление указанных в таблице сдвигов позволяет достаточно надежно установить приоритет ГНТ или ГЗТ в патогенезе аллергического заболевания и назначить корректную терапию.

С точки зрения выделения групп риска аллергических заболеваний и с

учетом трудоемкости и доступности лабораторных тестов мы предлагаем опре-

деление количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, IgA, IgG, IgE.

3.2.2. Биохимическая патогенетическая диагностика.

Она, прежде всего, связана с определением уровня БАВ и имеет значение преимущественно для диагностики ГНТ. В идеале желательно определение основных БАВ, участвующих в реализации ГНТ (гистамин, серотонин, брадикинин, медленно реагирующая субстанция и др.), однако в реальной жизни это достаточно трудоемкие и дорогие исследования, используемые в настоящее время преимущественно для исследовательских целей. Поэтому, как и раньше, основное место в патохимической патогенетической диагностике принадлежит гистамину. Ориентиром в диагностике может быть повышенное содержание гистамина в крови. Однако наиболее оправданным как с диагностических, так и с экономических точек зрения является определение ряда феноменов связанных с гистамином.

Таблица 2.

Дифференциальная диагностика ГНТ и ГЗТ на основании комплексной оценки иммунологических тестов.

Иммунологические тесты

ГНТ

ГЗТ

Количество эозинофилов

?

Количество базофилов

??????

Количество моноцитов

?

CD4

??

?

CD8

?

CD20

?

??

CD23

?

IgA

?

IgE

?

IgG

?

IgG4

?

ИЛ-2

?

ИЛ-4

?

ИЛ-5

?

ИЛ-12

?

ИФ-гамма

?

ФНО-альфа

?

ФНО-бета

?

? - повышение показателя

??- снижение показателя

В 1952 г. Parrot и Urquia выявили способность сыворотки крови здоровых людей связывать свободный гистамин и назвали это свойство гистаминопексией. Ими был предложен способ количественного учета этого явления, названный ими гистаминопексическим индексом (ГПИ) и установлено, что снижение ГПИ ниже 30% свидетельствует о наличии аллергического состояния. В дальнейшем их данные были подтверждены многочисленными исследователями и ГПИ стал широко использоваться в диагностике аллергических заболеваний.

В 1961 г. Mikol, Renoux, Merklen открыли антигистаминовый фактор (АГФ), который отражал еще одну сторону связывания сывороткой крови гистамина, поскольку гистаминопексическая способность сыворотки терялась при нагревании в течении двух часов при температуре 56оС; в то время как способность сыворотки крови агглютинировать нагруженные гистамином частички латекса, лежащая в основе определения АГФ, полностью сохранялась. Титр АГФ ниже 1/160 был характерен для аллергических заболеваний.

В настоящее время эти два параметра патохимической патогенетической диагностики ГПИ и АГФ незаслуженно забыты, и мы сочли необходимым привести детальное описание методики их определения.

Гистаминопексический индекс (ГПИ).

Принцип метода: к диализированной (для удаления свободного гистамина) сыворотке крови добавляют известную концентрацию гистамина. В опытную пробирку гистамин добавляют до осаждения белков трихлоруксусной кислотой (ТХУК); в контрольную - после осаждения. Сравнивают экстинкцию опыта и контроля на спектрофотометре. Разность между экстинкциями, выраженная в процентах позволяет учесть процент связывания гистамина сывороткой крови.

Реактивы: физиологический раствор, 5% ТХУК, эфир, 0,01% раствор гистамина, 5Н серная кислота, 4% раствор азотнокислого натрия, 25% раствор Na2CO3, 0,5Н раствор едкого натра, 10% раствор азотнокислого натрия, раствор сульфаниловой кислоты (0,9 г. сульфаниловой кислоты растворяют в смеси 9,0 концентрированной соляной кислоты и 100,0 бидистиллированной воды).

Диализ: 0,5 мл. сыворотки крови помещают в целлофановый мешочек, который погружают в 0,5 литровую колбу с физиологическим раствором. Диализ длится 24 часа с трехкратной сменой физиологического раствора.

Ход реакции: диализированную и разведенную в 20 раз сыворотку разливают по 2,0 мл в 2 пробирки (контроль и опыт). В первую пробирку добавляют 0,25 мл 0,01% раствора гистамина, выдерживают при комнатной температуре 3 минуты, затем в обе пробирки прибавляют 2,25 мл 5% ТХУК. После 30 минут стояния обе пробирки центрифугируют 20 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования надосадочную жидкость осторожно переливают в чистые сухие пробирки, в контрольную пробирку добавляют 0,25 мл 0,01% раствора гистамина и обе пробы подкисляют 0,15 мл 5Н серной кислоты, затем экстрагируют эфиром (3 раза по 3,0 мл) в делительной воронке. По 2,0 мл водной фракции переносят в чистые сухие пробирки (сохраняя нумерацию пробы и контроля), добавляют по 1,0 мл 4% раствора азотнокислого натрия и помещают в кипящую водяную баню на 3 минуты, затем охлаждают 5 минут на льду. К этому времени нужно приготовить диазореактив: к 1,25 мл охлажденного на льду 10% раствора азотнокислого натрия прибавляют 0,5 мл сульфаниловой кислоты и доводят до 10,0 мл бидистиллированной водой. После охлаждения в обе пробы добавляют 1,0 мл диазореактива и 1,75 мл 25% раствора углекислого натрия; через 1 минуту добавляют 0,3 мл 0,5Н раствора едкого натра. Экстинкцию полученного раствора розового цвета тотчас же измеряют спектрофотометрически при длине волны 484 миллимикрон. Сравнивают экстинкции опыта и контроля. Экстинкция контроля должна быть выше опыта. Одинаковые величины наблюдаются при нулевой гистаминопексии. Расчитывают по формуле: ГПИ= (К - О): К\*100, где К - экстинкция контроля; О - экстинкция опыта.

Антигистаминовый фактор (АГФ).

Принцип реакции: частички латекса нагружаются гистамином (антигенный реактив), после добавления антигенного реактива к испытуемой сыворотке инактивируется гистаминопексическая способность сыворотки крови нагреванием пробы в течение 2-х часов при температуре 56оС. После выдерживания пробы в течение 24-х часов при комнатной температуре и центрифугирования учитывается агглютинация частичек латекса. Реакция оценивается тем наибольшим разведением сыворотки крови (титром), в котором еще есть агглютинация.

Реактивы: латекс (можно заменить дерматолом), хлористый натрий, борная кислота, 0,1Н раствор едкого натра, 2% раствор дихлоргидрата гистамина.

Приготовление натрий-боратного буфера: 8,5 г хлористого натрия + 3,1 г борной кислоты + 59,0 мл 0,1Н раствора едкого натра на 1 литр бидистиллированной воды, рН буфера точно доводят до 8,2 на рНметре.

Приготовление суспензии латекса (дерматола): к 10,0 г. латекса прибавляют 250,0 мл натрий-боратного буфера, смесь тщательно взбалтывают и оставляют при комнатной температуре на 1 час. Надосадочную жидкость осторожно отсасывают в центрифужные пробирки и центрифугируют 10 минут при 3000 об/мин. Полученный после центрифугирования осадок разводят в 10,0 мл натрий-боратного буфера. Суспензию хранят в холодильнике 2-3 месяца при температуре +4оС.

Приготовление антигенного реактива: к 5,0 мл натрий-боратного буфера добавляют 1,0 мл приготовленной суспензии латекса и 0,5 мл 2% раствора гистамина. Смесь помещают в аппарат для встряхивания на 30 минут, после чего выдерживают при комнатной температуре в течение 24-х часов.

Ход реакции: приготавливают ряд последовательных разведение испытуемой сыворотки (1:10; 1:20; 1:40; 1:80; 1:160; 1:320; 1:640). К 10 каплям каждого разведения сыворотки прибавляют 3 капли антигенного реактива, встряхивают и помещают в водяную баню при 56оС на 2 часа. Пробы после нагревания выдерживают при комнатной температуре 20-24 часа, после чего центрифугируют при 2300 об/мин в течение 3-х минут. Реакцию оценивают непосредственно в пробирках после предварительного встряхивания над вогнутым зеркалом. Критерием положительной реакции является наличие отчетливых хлопьев агглютинатов.

Возможные источники ошибок: неточное определение рН буферного раствора, колебания температуры при выдерживании в водяной бане ниже 54о и выше 58оС, недостаточно точное приготовление антигенного реактива. При постановке каждой реакции ставятся следующие контроли: цельная сыворотка крови + суспензия латекса; сыворотка крови в разведении 1:10 + латекс; антигенный реактив + буферный раствор; антигенный реактив + физиологический раствор; буферный раствор + латекс. Все контроли должны быть отрицательными.

3.3. Этиологическая диагностика.

В основе этиологической диагностики попытка с помощью параклиниче-

ских тестов установить конкретный антиген причинно значимый для развития данного конкретного аллергического заболевания. Все параклинические тесты, используемые для этих целей можно разделить на две большие группы:

1) Тесты диагностики in vivo;

2) Тесты диагностики in vitro.

Мы отдаем предпочтение последним. Однако прежде чем дать краткую характеристику этим тестам, следует подчеркнуть, что краеугольными камнями этиологической диагностики являются аллергологический анамнез и клинические данные. Именно тщательно и качественно собранный аллергологический анамнез позволяет выбрать из чрезвычайно большого количества аллергенов те из них, которые необходимо использовать для параклинической диагностики. Так, например, возникновение обострения аллергического заболевания в сезон цветения растений требует использования для параклинической диагностики пыльцевых аллергенов; круглогодичные обострения свидетельствуют в пользу аллергенов домашней пыли; связь с сырыми помещениями - аллергены плесневых грибов; связь развития заболевания с возникновением или обострением инфекций свидетельствует в пользу бактериальных аллергенов; усиление симптомов аллергического заболевания в вечерние и ночные часы чаще связано с аллергенами клещей постельного белья; связь заболевания с употреблением пищевых продуктов - пищевые аллергены и др.

Также необходимо помнить о том, что результаты параклинических исследований лишь тогда имеют диагностическую ценность, если они подтверждаются клиническими данными.

3.3.1. Тесты диагностики in vivo.

К ним относятся кожные тесты и провокационные пробы, которые проводятся непосредственно у больного.

Кожные тесты подразделяются на накожные (аппликационные, компрессные, капельные и др.), скарификационные, тесты уколом, модифицированный тест уколом prick-тест, кожное окошко по Ребуку, внутрикожные тесты.

Общие условия для проведения всех тестов диагностики in vivo - они должны проводиться профессионалами в специально оборудованных кабинетах, по-

зволяющих обеспечить оказание неотложной помощи. Поэтому мы не будем останавливаться на технике проведения их и т.д., поскольку данная работа рассчитана на врача общей практики.

С точки зрения врача общей практики необходимо знать, что кожные тесты проводятся только в период ремиссии аллергического заболевания; они противопоказаны в острый период любого другого (неаллергического) заболевания, во время беременности, кормления грудью, в первые 2-3 дня менструального цикла; при отсутствии убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих о наличии аллергического заболевания.

Накожные аппликационные, компрессные и капельные пробы чаще используются для выявления чувствительности к химическим и лекарственным антигенам, особенно в случае аллергического дерматита. К достоинствам их следует отнести минимальную вероятность осложнений; к недостаткам - малую чувствительность. В связи с этим, всегда, когда врач предполагает высокую степень сенсибилизации, этиологическую диагностику следует начинать с накожных (эпикутанных) проб.

Скарификационные пробы, тест уколом и prick-тест чаще применяются при средней степени выраженности сенсибилизации. В настоящее время наибольшее распространение среди этих проб получил prick-тест. Отличие его от обычной пробы уколом состоит в том, что после введения иглы под косым углом через каплю аллергена в поверхностные слои кожи, они приподнимаются острым концом иглы. Разновидностью prick-теста является проведение этой пробы с помощью покрытых аллергеном ланцетов (фазеты). Кожное окошко по Ребуку является модификацией скарификационной пробы с тем лишь различием, что насечки на поверхности кожи после нанесения аллергена накрываются покровным стеклом, которое удаляют через 24 часа для идентификации мигрировавших на него клеток. Показателем аллергической реакции служит эозинофилия превышающая 5%.

Внутрикожные пробы гораздо более чувствительны по сравнению с предыдущими, однако они гораздо чаще сопровождаются осложнениями связанными с обострением основного заболевания, вплоть до развития анафилактического шока. В связи с этим, показаниями для проведения внутрикожных проб являются отрицательные или сомнительные результаты предыдущих проб (эпикутанные, prick-тест, скарификационные и др.). Наиболее целесообразно с позиций "не навреди" вначале постановка prick-теста и лишь при отрицательном или сомнительном его результате проведение внутрикожных проб, конечно при условии, что есть достаточно клинических данных подтверждающих наличие аллергического заболевания.

По характеру реакций кожи на аллерген они могут быть немедленными ранними (через 15-20 минут); немедленными поздними (через 8 часов после исчезновения ранней реакции); замедленными (через 12-48 часов после постановки пробы) и артюсоподобными (через 3-6 часов после проведения пробы). Немедленные ранние реакции характеризуются гиперемией и отеком (волдырь). Немедленные поздние и замедленные реакции характеризуются гиперемией, инфильтрацией и папулой. Артюсоподобные реакции характеризуются гиперемией, инфильтрацией и геморрагиями, нередко с сосудистым некрозом.

По степени выраженности немедленные реакции оцениваются следующим образом: отрицательная реакция (-) - отсутствие отличия от контроля; сомнительная (+-) - эритема меньше 10 мм, волдырь в центре меньше 5 мм; слабо положительная (+) - эритема более 10 мм, волдырь в центре 5-9 мм; умеренно положительная (++) - эритема и волдырь в центре более 10 мм; резко положительная (+++) - эритема и волдырь с псевдоподиями 15-19 мм; очень резко положительная (++++) - эритема и волдырь с псевдоподиями более 20 мм, лимфангоит, периферические волдыри, общие реакции.

Немедленные поздние и замеленные реакции оцениваются по диаметру эритемы и инфильтрата (папулы): сомнительная - до 7 мм; положительная - 8-19 мм; умеренно положительная - 20-29 мм; резко положительная - не менее 30 мм в диаметре.

При назначении кожных проб врачу надо помнить о том, что они могут быть ложноотрицательными и ложноположительными.

К ложноотрицательным результатам могут привести следующие обстоятельства:

- сосудистые нарушения в холодное время года (необходимо согревание до нормальной температуры;

- суточные биоритмы (оптимально следует проводить пробы в 11 часов);

- возраст (у детей младшего возраста кожные пробы менее выражены, чем у взрослых);

- лекарственные средства: антигистаминные препараты следует отменить за 3-7 дней до постановки проб. Эуфиллин и кортикостероиды в дозе < 30 мг в перерасчете на преднизолон влияния на результаты проб не оказывают.

- постановка проб непосредственно после реакций вызванных массивными дозами аллергена;

- превышение сроков годности аллергена.

Ложноположительные реакции могут быть связаны с:

- большой концентрацией аллергена:

- раздражающим действием аллергена;

- излишней травматизацией кожи при постановке проб;

- повышенной чувствительностью кожи.

Л. Йегер (1990) предлагает следующие варианты оценки кожных проб в со-

четании с клиническими данными:

1) Если кожная проба положительна и аллерген известен (по данным аллергологического анамнеза), то факт сенсибилизации не вызывает сомнения.

2) Если кожная проба отрицательна и в анамнезе аллерген не установлен, то используемые для кожной пробы аллергены вряд ли служат причиной заболевания.

3) Если кожная проба положительна, а в анамнезе отсутствуют сведения об аллергенах, давших положительный результат в кожной пробе, следует пересмотреть результаты аллергологического анамнеза и удостоверится в истинной причине положительного результата пробы.

Провокационные пробы. Они используются для подтверждения причинной значимости аллергена в случаях расхождения анамнеза и кожных проб.

Категорически противопоказано проведение провокационных проб неспециалистам и в условиях отсутствия возможности оказания неотложной медицинской помощи, особенно при ингаляционных провокациях.

Чаще всего используют следующие варианты провокационных проб: конъюнктивальные, назальные, ингаляционные, пероральные. Индикатором положительной пробы является обострение симптомов соответствующего аллергического заболевания.

Противоположной провокационной является проба с исключением предполагаемого аллергена, установленного на основании аллергологического анамнеза. Этот тест должен проводить каждый врач, поскольку уменьшение клинических проявлений аллергического заболевания при исключении предполагаемого аллергена не только подтверждает его этиологическую роль при данном заболевании, но и служит прогнозом эффективности лечения.

3.3.2. Тесты диагностики in vitro.

С нашей точки зрения это наиболее эффективные и безопасные тесты этиологической диагностики аллергических заболеваний, которые в будущем должны заменить тесты in vivo кроме пробы с исключением предполагаемого аллергена.

Наибольшее распространение среди этих тестов получил радиоаллергоадсорбентный тест (РАСТ). РАСТ позволяет измерить уровень специфических по отношению к аллергенам антител. Сущность метода заключается в том, что если в крови присутствуют аллергенспецифические IgE-антитела, то они связываются с соответствующими аллергенами, фиксированными на инертной матрице. После добавления радиоактивных анти-IgE-антител они связываются с образовавшимися комплексами аллерген-IgE-антитело и учет радиоактивности дает уровень специфических к данному аллергену IgE-антител. РАСТ позволяет проводить аллергодиагностику и в острой стадии заболевания; на результаты теста на влияют фармпрепараты и другие факторы; отмечается хорошая корреляция теста с тяжестью течения заболевания. Основным недостатком РАСТ является его достаточно высокая стоимость. Однако появление различных модификаций РАСТ (энзимный аллергоадсорбентный тест, флюоресцентный аллергоадсорбентный тест, комбинированный аллергоадсорбентный тест, иммунопероксидазная система и др.) позволяет надеяться на преодоление этого недостатка.

Тест Шелли или непрямой тест дегрануляции базофилов также получил широкое распространение. В основе реакции связывание базофилами животных Fc-фрагментов IgE-антител при добавлении к этим клеткам сыворотки крови больных аллергическими заболеваниями. После добавления специфических к этим IgE-антителам аллергенов наступает дегрануляция сенсибилизированных таким образом базофилов и выделение БАВ. Индикатором реакции является процент дегранулированных базофилов.

Помимо этих наиболее распространенных тесов применяют реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), реакцию преципитации, непрямой тест дегрануляции базофилов человека, метод иммуноблоттинга, определение аллергеннейтрализующей активности сыворотки крови, реакцию аллергенспецифического повреждения гранулоцитов и др.

Этиологическая диагностика имеет первостепенное значение не для диагностики аллергических заболеваний, а для терапии, поскольку только при адекватной этиологической диагностике возможна эффективная специфическая иммунотерапия (СИТ), позволяющая рассчитывать на длительную ремиссию.

4. Лечение аллергических заболеваний.

Фактически каждый врач сталкивается с этой проблемой, однако, у боль-

шинства из них результаты лечения аллергических заболеваний оставляют чувство неудовлетворенности. Мы проанализировали достаточно литературы, посвященной этой проблеме и с сожалением вынуждены констатировать, что общая тенденция всех рекомендаций по лечению аллергических заболеваний укладывается в попытки получить максимальный результат с минимальными затратами труда, против чего в свое время предостерегал молодых врачей А. Ф. Билибин. Основная масса врачей по окончанию ВУЗ-а достаточно четко представляет, что при встрече с аллергическими заболеваниями надо применять антигистаминные препараты или другие нейтрализаторы БАВ, и это представление закрепляется, как правило, на всю оставшуюся жизнь. Действительно, нейтрализация БАВ, составляющих основу патохимической стадии ГНТ, дает быстрый и яркий клинический эффект, предотвращая патофизиологические расстройства, лежащие в основа клинических проявлений большей части аллергических заболеваний, однако это лишь часть патогенеза, следствие, а не причина аллергических заболеваний и дает больному лишь передышку, а не лечение. Отсутствие патогенетического мышления при встрече с аллергическими заболеваниями и ориентация лечения на патохимическую стадию, по всей вероятности является одним из факторов широкого распространения аллергических заболеваний, наблюдаемого в настоящее время. В определенной мере эту тенденцию поддерживают фармацевтические фирмы, ориентирующие свои разработки в сторону создания новых поколений антигистаминных препаратов или комплексного воздействия на БАВ и усиленно их рекламирующих.

Вместе с тем, лечение аллергических заболеваний - это сложный и трудоемкий процесс, требующий от лечащего врача значительных усилий и времени и основанный, прежде всего, на патогенетическом мышлении. Лишь при таком подходе можно рассчитывать на реальные результаты при лечении аллергических заболеваний.

С другой стороны, нельзя одинаково лечить аллергические заболевания, в основе которых ГНТ и ГЗТ. Это разные патогенезы и разные в связи с этим терапевтические подходы.

Именно с этих позиций - позиций патогенетического мышления, комплексности и дифференцированной терапии ГНТ и ГЗТ мы хотим представить основные направления лечения аллергических заболеваний.

4.1 Общие принципы лечения аллергических заболеваний (ГНТ и ГЗТ).

4.1.1. Иммунокоррекция.

Прежде всего, надо совершенно четко представлять, что аллергические заболевания никогда не развиваются у совершенно здорового человека - обязательно нужна исходная иммунокомпрометация, которая может клинически не проявляться (иммунодефицит) либо иметь клинические маркеры (иммунная недостаточность). И в первом и во втором случае необходима иммунокоррекция, которая может иметь самостоятельное значение в лечении данного аллергического заболевания. Однако иммунокоррекцию не следует понимать только как применение иммуноактивных препаратов на основе определения иммунограммы. Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев иммунодефициты и иммунная недостаточность вторичны и требуют выяснения вызвавшей их причины. Именно выяснение причины иммунокомпрометации и воздействие на нее являются главным условием эффективной иммунокоррекции. Наш клинический опыт позволяет выделить следующие основные причины, лежащие в основе иммунокомпрометации:

- нарушения пищеварения, связанные, прежде всего с дисбактериозом, фер-

ментными и дискинетическими расстройствами;

- регуляторные расстройства, связанные с частыми стрессами или низкой толерантностью к ним, повышенной эмоциональностью или лабильностью нервной системы, нейрососудистыми нарушениями;

- метаболические расстройства, связанные с нарушениями количества и качества питания (прежде всего, белкового питания), патологией печени, эндокринными нарушениями.

Наверное, нет необходимости детализировать средства и методы, направлен-

ные на ликвидацию этих причин, поскольку это индивидуальное творчество каждого врача, однако, есть настоятельная необходимость подчеркнуть, что только этим путем можно реально помочь больным аллергическими заболеваниями. Так, например, у части больных атопическим дерматитом коррекция дисбактериоза приводила к нормализации клинических данных, стойкой и длительной ремиссии. Мы наблюдали больных бронхиальной астмой, у которых применение ноотропов позволило отказаться от ингаляторов и глюкокортикостероидов. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что выяснение причин иммунокомпрометации - достаточно длительный и трудоемкий процесс, связанный с обследованиями, консультациями специалистов, тщательным сбором анамнеза и др.,

однако когда истинная причина найдена, можно реально рассчитывать на эффективную помощь.

Воздействие на причину можно сочетать с применением иммунотропных препаратов на основании и под контролем изменений иммунограммы, однако, самостоятельного значения иммунотропные препараты в коррекции иммунодефицитов и иммунной недостаточности не имеют. Из иммунотропных препаратов при аллергических заболеваниях предпочтение следует отдать действующим на макрофагально-фагоцитарную систему (ликопид, нуклеинат натрия, метилурацил, пентоксил и др.), поскольку одним из главных условий качества специфического иммунного ответа является количество и качество антигенпредставляющих клеток.

4.1.2. Воздействие на другие причины и условия, способствующие формированию аллергических заболеваний.

Ранее отмечалось, что принципиальное значение для развития аллергических заболеваний имеет состояние кожи и, особенно, слизистых. В связи с этим, диагностика и лечение патологических процессов с ними связанных играет существенную роль в эффективном лечении аллергических заболеваний. Особое значение это направление приобретает при пищевой аллергии, поскольку сенсибилизация может быть связана не только с качеством аллергена, но и с избыточным его количеством, поступающим при превышении пищеварительного лимита желудочно-кишечного тракта в связи с панкреатитами, холециститами, гастритами, дуоденитами и др. Лечение этих нозологий одновременно является и патогенетическим лечением аллергических заболеваний. Немаловажное значе-

ние в лечении аллергических заболеваний имеет уход за кожей и гигиена ротовой полости и других слизистых (регулярность питания и физиологических отправлений, борьба с запорами, поносами, метеоризмом и др.).

Ориентация иммунной системы на ГНТ или ГЗТ, лежащая в основе аллергических заболеваний, определяется особенностями антигена. В связи с этим, значительное место в программе лечения аллергических заболеваний должны иметь попытки установления этих антигенов и при их наличии - санация от них. При ГНТ это, прежде всего, паразитарные инвазии (гельминты, лямблии и др.), хламидийная инфекция, вирусная инфекция (респираторно-синцитиальный вирус, герпесвирусная инфекция и др.).

При ГЗТ - микроорганизмы, имеющие в своем составе липидные комплексы (туберкулезная инфекция, микоплазменная инфекция, бруцеллы и др.).

Тщательное исключение паразитарных, вирусных и других инфекционных заболеваний, а при их наличии - качественное лечение, являются непременным условием патогенетического лечения аллергических заболеваний.

4.1.2. Исключение причинного фактора.

Наряду с предыдущими, это одно из наиболее действенных направлений лечения аллергических заболеваний, однако, и одно из наиболее трудоемких, поскольку лишь точная идентификация причинного фактора (аллергена) и наличие условий для исключения контакта с ним больного, могут дать клинический эффект. Чаще исключение причинного фактора возможно при лекарственной аллергии; нередко этого можно достичь при пищевой аллергии, однако практически невозможно исключить контакт с аллергеном, если причина аллергического заболевания связана с аллергенами атмосферного воздуха при экологическом неблагополучии. Вместе с тем, попытки лечащего врача идентифицировать и исключить причинный аллерген должны быть настойчивыми и систематическими.

Основой исключения причинного фактора является аллергологический анамнез, подтвержденный этиологической диагностикой in vitro или in vivo.

Это в идеале, однако, его не всегда можно достичь, поэтому клинический опыт позволяет реализовать ряд приемов или способов, позволяющих ограничить контакт с наиболее частыми и агрессивными аллергенами и факторами, провоцирующими обострение аллергических заболеваний.

Наиболее часто они связаны с жилищем больного, его питанием и неспецифической элиминацией аллергенов из организма.

Жилище больного аллергическим заболеванием. В спальне не должно быть мягкой мебели, ковров, тяжелых портьер - всего, что может способствовать накоплению пыли. Мебель и все остальные предметы в комнате должны быть моющимися, подушки должны быть из дакрона или поролона, влажная уборка 1-2 раза в неделю. Во время уборки и еще 3-4 часа после нее больной не должен находиться дома. Не рекомендуется держать в доме животных, пользоваться спреями с резким запахом. Нельзя устраивать резкие перепады температур в помещении. Температура должна быть постоянная и ровная не выше 22оС, влажность не выше 50%. Желателен в спальне больного кондиционер или любое другое комнатное устройство для очистки воздуха. Категорически запрещается в доме курить. Не следует проветривать комнату во время цветения растений. На кухне желательна вытяжка.

Питание больного аллергическим заболеванием. При идентификации аллергена он исключается из пищевого рациона. Разработаны специальные диеты при аллергии к коровьему молоку, яйцам, пшенице; при непереносимости глютена, сои, кукурузы и др. При реализации этих диет следует помнить о том, что нельзя употреблять не только сами продукты в натуральном виде, но и производные их и примеси, которые могут содержаться в совершенно других по названию продуктах, поэтому надо тщательно изучать состав применяемых у больного аллергическим заболеванием пищевых продуктов, который обычно приводится на упаковке. Однако чаще точная идентификация невозможна и применяются так называемые неспецифические гипоаллергенные диеты. Приводим одну из них, которая рекомендуется для больных с крапивницей и отеком Квинке, но может быть использована и при любом другом аллергическом заболевании с не установленным причинным фактором.

Гипоаллергенная диета.

Из рациона следует исключить:

- цитрусовые (апельсины, мандарины, лимоны, грейпфруты и др.);

- орехи всех видов;

- рыбу и рыбные продукты

- крабы, раки, креветки и продукты их содержащие;

- птицу (курица, гусь, утка, индейка и др.);

- шоколад и шоколадные изделия;

- кофе;

- копченые изделия;

- уксус, горчицу, майонез и прочие специи;

- хрен, редьку, редис;

- томаты;

- грибы;

- яйца;

- свежее молоко;

- клубнику, землянику, дыню, ананас;

- сдобное тесто;

- мед;

- все алкогольные напитки, включая пиво;

- безалкогольные газированные сладкие напитки (пепси-кола, фанта и др.).

В пищу можно употреблять:

- мясо говяжье нежирное отварное;

- супы крупяные или овощные вегетарианские или на вторичном говяжьем бульоне;

- масло сливочное, оливковое, подсолнечное;

- картофель отварной;

- кашу гречневую, овсяную, рисовую;

- молочнокислые продукты (творог, кефир, простокваша);

- свежие огурцы, петрушку, укроп;

- яблоки печенные, арбуз;

- чай;

- сахар;

- компоты из яблок, сливы, смородины, вишни, сухофруктов;

- белый несдобный хлеб.

Пищевая ценность должна составлять 2800 ккал. В состав пищи должны

входить полноценные белки (не менее 160 г), углеводы (200 г.), жиры (140 г.) а также витамины, микроэлементы и аминокислоты в соответствии с суточными потребностями, указанными в разделе лечения синдрома Лайелла.

Неспецифическая элиминация аллергенов. Это направление лечения в последнее время привлекает все больше внимания клиницистов, поскольку является одним из действенных и эффективных компонентов комплексного лечения аллергических заболеваний, особенно лекарственной и пищевой аллергии.

Медицина начиналась с эфферентной терапии (кровопускания, пиявки, мочегонные, желчегонные, слабительные и др.), однако двадцатый век стал веком афферентной медицины: каждый врач и сам больной стараются что-нибудь назначить или ввести любыми доступными путями и способами. Эти постоянные попытки что-то ввести в организм дошли до уровня, справедливо называемого рядом клиницистов медицинской интервенцией. Однако хорошо известно, что элиминационные возможности организма не беспредельны и им периодически надо давать передышку. Необходимость таких передышек дошла к нам из глубины веков в виде периодических постов, присутствующих во всех религиях.

Однако "медицинских постов" при лечении хронических заболеваний у врачей не существует. Нам представляется, что вариантом "медицинского поста" является обязательное включение в терапевтический арсенал эфферентных методов лечения, направленных на удаления из организма различного рода балластов и шлаков; а рациональное сочетание афферентных и эфферентных методов лечения должно стать обязательным терапевтическим базисом двадцать первого века.

Первостепенное значение это сочетание имеет при лечении аллергических заболеваний, поскольку удаление причинного фактора (аллергена) является основой лечения, В этом плане неспецифическая элиминация аллергена с помощью методов эфферентной терапии является наиболее доступной для широкой клинической практики.

В основе неспецифической элиминации аллергенов лежит сочетание сорбционных методов с активацией естественных механизмов удаления.

Суть методики такой элиминации следующая: в течение двух недель ежедневно 2-3 раза в день назначают адсорбенты; на их фоне два раза в неделю применяют слабительные. В случае если адсорбенты провоцируют задержку стула, слабительные надо применять ежедневно.

Из адсорбентов наиболее доступны Полисорб МП, Полифепан и активированный уголь. ПОЛИСОРБ МП - разовая доза 2-3 г. разводится в 100 мл воды (суспензия) и принимается внутрь за 1 час до еды или приема лекарств.

ПОЛИФЕПАН - 1 столовая ложка полифепана (детям до года - чайная ложка) разводится в 100 мл воды и принимается за 1 час до еды. АКТИВИРОВАННЫЙ УГОЛЬ (лучше таблетки угля активированного КМ, содержащие активированный уголь, белую глину и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы) 4-6 таблеток по 0,5 г. (разовая доза) внутрь за полчаса до еды.

Из слабительных предпочтение следует отдать МОРШАНСКОЙ СЛАБИТЕЛЬНОЙ СОЛИ из минеральной воды курорта Моршан и КАРЛОВАРСКОЙ СОЛИ (естественной или искусственной). Оба этих слабительных принимаются перед ужином за 1 час до еды, 1 чайную ложку растворив в половине стакана воды.

Целесообразно также при аллергических заболеваниях применять желчегонные, мочегонные, отхаркивающие. В своем справочнике М. Д. Машковский (1985) приводит рекомендации о применении верошпирона при инфекционно-аллергической бронхиальной астме, особенно в сочетании с правожелудочковой недостаточностью. СПИРОНОЛАКТОН (верошпирон, альдактон) применяется по 0,1-0,2 г (4-8 таблеток) 2-4 раза в день. Из желчегонных мы предпочитаем НИКОДИН (гидроксиметилникотинамид) по 0,5-1,0 г (1-2 таблетки) 3 раза в день за полчаса до еды, запивая половиной стакана воды. Помимо желчегонного у никодина выражен противовоспалительный эффект и он обладает гепатопротективными свойствами. Из отхаркивающих мы рекомендуем СИНУПРЕТ, обладающий отхаркивающим, секретолитическим, противовоспалительным и противовирусным эффектами. Назначается по 2 драже или 50 капель 3 раза в день. Очень неплох АМБРОКСОЛ: снижает вязкость секрета, стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, улучшает мукоцилиарный транспорт; назначение возможно в виде таблеток, капсул, ингаляций, инъекций. Назначают 2-3 дня по 1 таблетке 3 раза в день, затем по 0,5 таблетки 3 раза в день.

При тяжелом течении аллергических заболеваний, а также в случае их рефрактерности к терапии мы рекомендуем применение ГЕМОСОРБЦИИ, ПЛАЗМАФЕРЕЗА, ЛИМФОСОРБЦИИ. При этом, мы рассматриваем эти методы не как самостоятельно лечебные, а как методы, создающие оптимальные условия для последующей комплексной терапии аллергических заболеваний. Особенно показана гемосорбция при исходно высоких уровнях иммуноглобулинов (IgA, IgE). Нами установлено, что клинический эффект гемосорбции при бронхиальной астме наиболее выражен при высоких цифрах этих иммуноглобулинов и сопровождается их нормализацией, но в течение месяца после гемосорбции иммуноглобулины вновь возвращаются на свои исходные значения, поэтому мы не рекомендуем подряд несколько сеансов гемосорбции, но считаем наиболее оправданным это выигранное время использовать для максимально активной комплексной терапии.

4.2. Лечение аллергических заболевание на основе ГНТ.

Базис лечения этой группы аллергических заболеваний составляют общие принципы только что описанные. Дополнительно к ним выделяют воздействие на иммунологическую стадию ГНТ или анти-IgE-терапия, воздействие на патохимическую стадию и воздействие на патофизиологическую стадию ГНТ. Вместе с тем, каждый лечащий врач должен совершенно четко представлять, что только воздействие на иммунологическую, патохимическую или патофизиологическую стадии самостоятельного лечебного эффекта не имеет и это воздействие должно применяться только в комплексе с описанными ранее общими принципами терапии аллергических заболеваний. Самостоятельное значение воздействие на эти стадии играет роль только в случае необходимости снятия острых явления, и облегчить состояние больного на время лечения.

4.2.1. Воздействие на иммунологическую стадию ГНТ.

Основные усилия лечащего врача должны быть направлены на снижение продукции IgE и увеличение синтеза IgG и IgA.

4.2.1.1. Угнетение продукции IgE.

С учетом ранее описанных механизмов гиперпродукции IgE при ГНТ, оптимальным было бы иметь в руках препараты, так называемой "точечной иммунокоррекции" - способствующих селективному повышению или понижению уровня конкретных цитокинов или иммунокомпетентных клеток и ориентирующих дифференциацию наивных хелперов в сторону Тх1. Для угнетения продукции IgE в связи с преобладанием Тх1 необходимо увеличение популяции CD8 клеток, снижение CD23, увеличение уровня ИЛ-2, ИЛ-12, ИФ-гамма, ФНО, ГМ-КСФ; снижение уровня ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10.

В настоящее время этим арсеналом практическая медицина не располагает,

однако есть ряд иммунотропных препаратов, которые своим спектром действия захватывают клетки и цитокины, участвующие в гиперпродукции IgE и ориентации дифференцировки наивных хелперов в сторону Тх1. Эти препараты могут и должны быть использованы в комплексном лечении аллергических заболеваний на основе ГНТ, поскольку они позволяют воздействовать на иммунологическую стадию ГНТ и значительно уменьшают вероятность развития последующих стадий.

К препаратам способствующим угнетению продукции IgE за счет сдвига дифференциации наивных хелперов в сторону Тх1 можно отнести следующие: ликопид, циклоферон, амиксин, препараты эхинацеи. Дополнительно, в зависимости от клинических данных и характера изменений иммунограммы, с этой целью могут назначаться препараты тимуса, полиоксидоний и тонзильгон.

ЛИКОПИД - активирует макрофаги-моноциты, повышает синтез ИЛ-1, ФНО, гамма-интерферона; применяется по 1 мг (1 таблетка) под язык 2 раза в день, курс лечения 10 дней. Ликопид практически не имеет побочных эффектов.

ЦИКЛОФЕРОН - стимулирует продукцию альфа-, бета- и гамма-интерферона; рост числа CD4 и CD8 клеток, обладает противовоспалительным и противовирусным эффектами, отличается низкой токсичностью, не кумулирует: применяется 0,3-0,6 г (в таблетке 0,15 г) за полчаса до еды 1 раз в сутки по схеме (дни) 1-2-4-6-8-11-14-17-20-23-26-29. Препарат также можно вводить внутримышечно и внутривенно.

АМИКСИН (тилорон)- индуцирует образование интерферонов, в том числе гамма-интерфрона, повышает продукцию IgA, IgG, IgM; нормализует соотношение супрессорных и хелперных субпопуляций Т-лимфоцитов, обладает противовирусным эффектом, повышает общий тонус; применяется 0,125-0,25 г

1 раз в сутки (в таблетке 0,125 г) два дня подряд, а затем через 48 часов еще 1-4 недели. Препарат не применяется в возрасте до 14 лет.

ПРЕПАРАТЫ ЭХИНАЦЕИ (Echinacea purpurea, pallida, angustifolia) - активируют макрофагальное звено, усиливает выделение ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, интерферонов альфа и гамма; обладают противовирусной и антибактериальной активностью. Наиболее доступен препарат ИММУНАЛ (содержит сок эхинацеи

пурпурной) - применяется по 20 капель 3 раза в день, продолжительность курса лечения не менее 1 и не более 8 недель. Препараты эхинацеи противопоказаны при туберкулезе, ВИЧ-инфекции, рассеянном склерозе, аутоиммунных заболеваниях.

ПОЛИОКСИДОНИЙ - может одновременно влиять на иммунологическую и патохимическую стадии ГНТ. Воздействие на иммунологическую стадию связано с усилением продукции цитокинов и антителообразования; воздействие на патохимическую стадию связано с повышением устойчивости клеточных мембран к цитотоксическим воздействиям. Препарат применяется внутримышечно, внутривенно и ректально по 6 мг 1 раз в день три дня подряд, затем через день еще 5-10 дней. Полиоксидоний обладает также дезинтоксикационным эффектом.

ПРЕПАРАТЫ ТИМУСА (тактивин, тимоген и др.) при аллергических заболеваниях назначаются при лабораторно подтвержденном снижении CD8 клеток. Для получения максимального эффекта рекомендуется за 7-14 дней до применения препаратов тимуса назначать стимуляторы лейкопоеза (нуклеинат натрия, метилурацил и др.). ТИМОГЕН назначается внутримышечно по 100 мг 1 раз в сутки

3-10 дней в вечернее время (17-19 часов).

ТОНЗИЛЬГОН - комплексный препарат из лекарственных растений и трав, повышает фагоцитарную активность макрофагов, продукцию интерферонов, снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек слизистых. Фактически тонзильгон воздействует на иммунологическую (продукция интерферонов) и патофизиологическую (уменьшение отека) стадии ГНТ. Помимо этого, тонзильгон обладает противовоспалительным, противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Применяется по 25 капель или 2 драже 5-6 раз в сутки при острой стадии заболевания и 3 раза в день для стабилизации эффекта еще 2-3 недели.

4.2.1.2. Увеличение продукции IgG и IgA.

Ранее отмечалось, что IgE и IgG одинаково специфичны по отношению к вызвавшему их продукцию антигена (аллергену). В связи с этим, избыток IgE и преимущественная связь их с антигеном будет ориентировать иммунный ответ в сторону ГНТ; при доминировании IgG и преимущественной связи с ними антигена произойдет типичный гуморальный иммунный ответ. В силу этих причин, наряду с попытками угнетения синтеза IgE, одним из направлений патогенетической терапии аллергических заболеваний является увеличение продукции специфичных к данному аллергену IgG, которые, конкурируя с IgE за аллерген и преимущественно связывая его (блокирующие антитела) уменьшат или даже снимут клинические проявления аллергических заболеваний на основе ГНТ. Относительно IgA ранее было отмечено их антагонистическое взаимоотношение с IgE.

Такой вариант патогенетической терапии аллергических заболеваний существует и называется специфической иммунотерапией (СИТ) или десенсибилизацией. Вместе с тем, механизмы лечебного действия СИТ до конца не изучены, поскольку наряду с IgG блокадой здесь возможно развитие иммунологической толерантности, увеличения синтеза IgA, снижение способности базофилов и тучных клеток к дегрануляции, снижение пролиферативной и секреторной активности Т-лимфоцитов и др.

Считаем возможным не приводить детальное описание методики проведения СИТ, поскольку она должна реализоваться только специалистом (аллерголог-иммунолог) при наличии соответствующих условий, описанных в разделе этиологической диагностики аллергических заболеваний, однако следует фиксировать внимание на ряде положений и условий, которые врачу общей практики необходимо знать.

Основными показаниями для проведения СИТ являются: поллинозы, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая бронхиальная астма, инсектная аллергия. Проведение СИТ возможно лишь при четко доказанной причинной значимости конкретных аллергенов и невозможности их устранения из окружающей больного среды, а также в случаях неэффективного медикаментозного лечения. СИТ проводится только в период ремиссии.

Противопоказаниями для проведения СИТ являются: коллагенозы, туберкулез в активной стадии; почечная, печеночная и сердечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагический васкулит, психические заболевания, присоединение к аллергическому заболеванию инфекционного процесса.

СИТ - это длительное лечение и клинический эффект начинает проявляться только через 3-6 месяцев от начала лечения. Существуют предсезонный и круглогодичный варианты СИТ. Предсезонный вариант реализуется у больных поллинозами и начинается не позднее 3-х месяцев до начала цветения растений. В сезон цветения СИТ прекращается из-за риска возникновения системных аллергических реакций и возобновляется на следующий год. Круглогодичная СИТ применяется при аллергических заболеваниях не связанных с цветением растений, проводится до достижения максимально переносимой дозы аллергена с последующим постоянным введением поддерживающей дозы не реже одного раза в месяц.

При назначении СИТ следует учитывать и то обстоятельство, что

нередко после хорошего клинического эффекта может наступить резкое ухудшение в связи с расширением спектра сенсибилизации, поэтому СИТ ни в коей мере нельзя рассматривать как самостоятельный метод лечения аллергических заболеваний, а только как один из компонентов комплексной терапии. Мы считаем, что показания для СИТ, трудоемкой и обременительной для больного методики, будут сужаться по мере углубления знаний о патогенезе аллергических заболеваний и расширения спектра препаратов для патогенетической фармакотерапии.

Необходимо также помнить о том, что поскольку СИТ предполагает целенаправленное увеличение синтеза иммуноглобулинов, для получения максимального эффекта СИТ необходимо создание ряда условий обеспечивающих оптимальную реализацию этой задачи. Они следующие: полноценное белковое питание, активация метаболизма и стимуляция Б-клеточного звена иммунной системы.

Не менее чем за две недели до начала СИТ больному необходимо обеспечить усиленное и полноценное белковое питание в сочетании с умеренными анаболиками, например, оротатом калия. Одновременно с началом СИТ рекомендуется применение миелопида (старое название Б-активин).

ОРОТАТ КАЛИЯ (оротовая кислота) - обладает анаболическим и стимулирующим регенерацию действием, обеспечивая синтез пиримидиновых нуклеотидов входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в образовании белковых молекул. Оротат калия назначается взрослым 0,5-1,0 г (детям 0,25 - 0,3 г) 2-3 раза в день за 1 час до еды. Из побочных эффектов возможны диспепсические расстройства и аллергические реакции.

МИЕЛОПИД - стимулирует антителообразование; обладает нейротропной активностью (в частности, анальгезирующим эффектом), иммунокорригирующим и противоопухолевым действием, стимулирует функциональную активность макрофагов и клеточную дифференцировку. Миелопид назначается по 3-6 мг 1 раз в сутки подкожно, 5 инъекций ежедневно или через день.

4.2.2. Воздействие на биологически акимвные вещества.

Еще раз следует подчеркнуть, что воздействие на патохимическую стадию, в основе которого нейтрализация эффектов БАВ, не имеет самостоятельного значения в лечении аллергических заболеваний и должно применяться лишь для купирования острой стадии аллергических заболеваний с целью выигрыша времени и создания условий для комплексного лечения. Следующее условие - воздействие на патохимическую стадию должно применяться только в случае доминирования ГНТ в патогенезе данного аллергического заболевания.

Среди препаратов, воздействующих на патохимическую стадию, наибольшее распространение получили антигистаминные препараты. Теоретически блокировать эффекты гистамина можно следующими путями: 1) ингибировать биосинтез гистамина через угнетение фермента гистидиндекарбоксилазы, 2) стимулировать его деградацию через активацию ферментов гистаминазы, метилтрансферазы и моноаминоксидазы, 3) ингибировать его высвобождение, 4) блокировать доступ гистамина к его рецепторам (И. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, 1982). Однако в настоящее время в клинической практике в основном используются препараты, блокирующие гистаминовые рецепторы и доступ к ним, в связи с этим, гистамина. Существуют блокаторы Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов. Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов у практических врачей более известны как антигистаминные препараты; блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов - как противоязвенные, поскольку они очень активны в отношении секреции соляной кислоты желудком. Однако такой подход не совсем правильный, поскольку через Н2-гистаминовые рецепторы осуществляются механизмы иммунорегуляции и, прежде всего, активация супрессорной активности Т-лимфоцитов. Наряду с этим, воздействие на Н2-рецепторы ингибирует цитотоксическую и хелперную активность Т-лимфоцитов, угнетает выброс БАВ из тучных клеток и базофилов, лизосомных ферментов нейтрофилов и др. Ранее повышенную проницаемость капилляров связывали с активацией Н1-гистминовых рецепторов, однако позже было установлено, что эффект повышенной проницаемости капилляров можно устранить только с помощью блокаторов Н1- и Н2-гистминовых рецепторов.

Таким образом, наиболее оправданным является сочетанное применение блокаторов Н1- и Н2-гистаминовых рецепторов.

Блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов. Они подразделяются на блокаторы первого поколения и второго поколения. Основное отличие их заключается в том, что блокаторы первого поколения обладают снотворным и М-холинблокирующим эффектами (повышение внутриглазного давления, расширение зрачка, снижение секреции желез, тахикардия, гипертензивный эффект, снижают тонус и перистальтику кишечника, расслабляют мочевой пузырь и др.). Помимо описанных возможен еще ряд побочных эффектов блокаторов первого поколения: эпилептические припадки, особенно у больных с очаговыми поражениями головного мозга; тошнота, рвота, аллергические реакции, слабость, снижение внимания, нарушение координации, головокружение, головная боль и др. Наиболее часто из первого поколения блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов применяются: ДИМЕДРОЛ (дифенгидрамин), ПИПОЛЬФЕН (прометазин), СУПРАСТИН (хлорпирамин), ТАВЕГИЛ (клемастин, ривтагил), ПЕРИТОЛ (ципрогептадин), ДИМЕБОН, ДИМЕТИНДЕН, АКРИВАСТИН, ТРАНИЛАСТ, ФЕНСПИРИД (эреспал), ДИАЗОЛИН (мебгидролин).

В отличие от блокаторов первого поколения, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов второго поколения не вызывают сонливости и не обладают М-холинблокирующим эффектом. Однако это не значит, что они не обладают побочными эффектами. Достаточно перечислить побочные эффекты лоратадина (кларитин, кларотадин) значительная часть которых в большей или меньшей степени присуща и другим блокаторам второго поколения, чтобы желание назначать их повсеместно явно снизилось: ангионевротический отек, боль в спине, астения, нарушения зрения, боль в груди, глазах, ушах; лихорадка, судороги икроножных мышц, озноб, инфекции верхних дыхательных путей, увеличение массы тела, нарушение слезоотделения и саливации, потливость, жажда, гипертензия-гипотензия, сердцебиение, головная боль, утомляемость, возбудимость, гиперкинезия, парастезия, тремор, головокружение, тошнота, рвота, сухость во рту, изменение вкуса, анорексия, запор-понос, диспепсия, гастрит, метеоризм, зубная боль, амнезия, беспокойство, депрессия, бессонница, снижение либидо, бронхоспазм, изменение цвета мочи, дисменоррея, меноррагия, вагинит, боль в молочных железах, артральгии, миальгия, дерматит, фотосенсибилизация, зуд, крапивница и др. Из блокаторов второго поколения чаще применяются следующие: ЛОРАТАДИН (кларитин, кларотадин), ЦЕТИРИЗИН (цетрин), ТЕРФЕНАДИН, ФЕКСОФЕНАДИН, АСТЕМИЗОЛ (гисталонг, стемиз), АЗЕЛАСТИН (аллергодил).

Еще раз следует подчеркнуть необходимость применения блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов только для снятия острых проявления аллергических заболеваний, короткими курсами (не более 7 дней) и только при доминировании в патогенезе данного аллергического заболевания ГНТ.

Относительно необходимости коротких курсов мы владеем экспериментальными данными, установившими наличие кровоизлияний и ателектазов в легких, кровоизлияний в паренхиму печени при введении крысам блокаторов гистаминовых рецепторов свыше 7 дней. Не исключено, что в условиях блокады гистаминочувствительных рецепторов и отсутствия влияния на образование (гистидиндекарбоксилаза) и деградацию (гистаминаза) гистамина, накопление гистамина в этих условиях может вызвать самостоятельный повреждающий эффект у человека, подобный полученному в эксперименте. Поэтому мы настаиваем на краткосрочности применения блокаторов гистаминовых рецепторов, только для купирования острых проявлений и ни коей мере не использовать их для базисного лечения. Антигистаминные препараты - это лишь эпизод в лечении, но не лечение.

При необходимости назначения блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов лучше использовать те из них, которые одновременно блокируют рецепторы и к другим БАВ. Очень интересен в этом плане препарат фенспирид (эреспал), который наряду с антигистаминной активностью блокирует антисеротониновые и антибрадикининовые рецепторы, снижает продукцию провоспалительных цитокинов и дериватов арахидоновой кислоты. Ципрогептадин обладает антисеротониновой и антибрадикининовой активностью. Димебон и диметинден обладают антисеротониновой и антибрадикининовой активностью соответственно.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. Обоснование целесообразности применения этих препаратов для воздействия на патохимическую стадию ГНТ-опосредованных аллергических заболеваний ранее было приведено. Однако в доступной нам литературе среди препаратов этой группы мы не встретили показаний для использования их при аллергических заболеваниях. С определенной "натяжкой" можно рекомендовать лишь "Ранитидин Седико", поскольку в механизме его действия указывается на противоязвенный и антигистаминный эффекты. У всех остальных препаратов фиксируется внимание только на противоязвенном эффекте. Это позволяет считать, что в настоящее время мы еще не располагаем блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, предназначенными для воздействия на патохимическую стадию аллергических заболеваний.

Более физиологичны по сравнению с блокаторами рецепторов к БАВ являются препараты, механизм действия которых связан с противодействием выхода свободного гистамина и других БАВ из клеток, где они преимущественно депонируются (тучные клетки, базофилы, тромбоциты и др.). По механизму действия эти препараты можно разделить на две группы: 1) препараты стимулирующие образование цАМФ, угнетающие фосфодиэстеразу и снижающие транспорт кальция через мембрану (цАМФ-активные) и 2) препараты нормализующие свободнорадикальные процессы восстановлением свободных радикалов в стабильную молекулярную форму (антиоксиданты).

цАМФ-активные препараты. Эти препараты препятствуют дегрануляции тучных клеток и IgE-опосредованному высвобождению БАВ. К препаратам этой группы относятся: кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен, глюкокортикоиды, теофиллин и др.

Вряд ли есть необходимость останавливаться подробно на применении теофиллина и глюкокортикоидов при лечении аллергических заболеваний, поскольку эти препараты хорошо известны и широко применяются. Следует лишь предостеречь от такого широкого и зачастую необоснованного применения глюкокортикоидов, поскольку они должны применяться лишь по жизненным показаниям (неотложные состояния) и в единичных случаях при отсутствии эффекта от настойчивой и корректной комплексной терапии. Необходимо лишний раз подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев обоснованная и корректная комплексная терапия решает все вопросы, связанные с лечением аллергических заболеваний и необходимость в применении глюкокортикоидов - это действительно эксвизитные случаи; тем более ни в коем случае нельзя начинать лечение аллергических заболеваний с применения глюкокортикоидов. Что касается теофиллина и других препаратов из группы метилксантинов, то основная сфера применения их при аллергических заболеваниях - бронхиальная астма.

КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА (интал, кромгексан, кромогексал комби, кромоген, кромоглин, кромосол, лекролин, хай-кром). Препараты кромоглициевой кислоты чаще применяются при бронхиальной астме в виде аэрозолей, требуют систематического и длительного применения, поскольку они предупреждают клинические проявления аллергических заболеваний, но не устраняют уже имеющиеся симптомы. Из всех лекарственных форм кромоглициевой кислоты лишь она сама выпускается в капсулах для перорального применения; остальные в виде спреев и капель. Кромоглициевая кислота применяется внутрь в возрасте старше 13 лет по 200 мг (2 капсулы) 4 раза в сутки за полчаса до еды или сна, детям от 2-х до 12 лет по 1 капсуле (100 мг). Из побочных эффектов при пероральном применении наблюдаются боли в суставах, ощущение абдоминального дискомфорта, тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь. Клинический эффект развивается через 2-6 недель от начала приема.

КЕТОТИФЕН (задитен, зетифен, кетаф). Препарат назначают внутрь 2 раза в день до еды по 1 мг (1 таблетка); детям ? - 1/3 таблетки c постепенным уменьшением после стойкого клинического эффекта еще в течение 2-4 недель. Побочные эффекты: сухость во рту, головокружение, сонливость, тромбоцитопения, увеличение массы тела, кожные аллергические реакции.

НЕДОКРОМИЛ (недокромил натрия, тайлед, тайлед минт, тиларин) используется при бронхиальной астме, ингаляционно 4-6 раз в сутки, терапевтический эффект в конце первой недели, затем поддерживающая доза по 2 ингаляции 2 раза в сутки. Побочные эффекты: головная боль, кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, боли в животе.

Антиоксиданты. Эти препараты либо непосредственно связывают свободные радикалы (прямые антиоксиданты), либо стимулируют антиоксидантную систему (непрямые антиоксиданты). К ним относятся препараты на основе витамина Е, бета-каротина, димефосфон, цитохром С, антоксинат, гипоксен, окситекс, тыквеол и др. Антиоксиданты в связи с отсутствием выраженного побочного действия и хорошим клиническим эффектом за счет мембраностабилизирующего действия следует шире использовать в лечении аллергических заболеваний. Более подробно см. раздел 4.3. "Лечение аллергических заболеваний на основе ГЗТ".

Однако по-прежнему остается актуальной проблема создания антигистаминовых препаратов влияющих на метаболизм гистамина.

Одним из механизмов нейтрализации свободного гистамина является связывание его с белками плазмы крови. Этот феномен впервые описан Parrot и Urquia и назван гистаминопексией (см. раздел 3.2.2. Патохимическая патогенетическая диагностика). Повышают гистаминопексическую способность препараты кальция и гистаглобулин. Именно эти препараты, как прошедшие испытание временем и хорошо показавшие себя, мы, прежде всего, рекомендуем для воздействия на патохимическую стадию аллергических заболеваний как лечебные, и очень осторожно относимся к перечисленным ранее блокаторам антигистаминовых рецепторов. При назначении препаратов кальция и гистаглобулина нельзя одновременно использовать препараты калия, которые угнетают гистаминопексию.

Считаем целесообразным привести простую и эффективную схему лечения препаратами кальция и гистаглобулином. Наиболее приемлемы для лечения аллергических заболеваний кальция глицерофосфат, кальция глюконат и кальция хлорид, особенно последний. Общим противопоказанием для назначения препаратов кальция является гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам. ХЛОРИД КАЛЬЦИЯ назначается взрослым 10-15 мл (1 столовая ложка) детям 5-10 мл (1 чайная ложка) 5-10% раствора, 3 раза в день после еды в течение месяца. Одновременно с препаратами кальция назначают ГИСТАГЛОБУЛИН по следующей схеме: 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,5 - 1,0 - 2,0 - 2,0 - 2,0 - 2,0 - 2,0. Всего 10 инъекций, детям до 12 лет максимальная доза 1,0 мл. Каждую инъекцию строго подкожно делают через 2 дня на 3-й. Если на введение начальных доз возникает реакция в виде умеренного обострения аллергического заболевания, то эту дозу пролонгируют до исчезновения реакции. Например: 0,1 - 0,1 - 0,2 - 0,3.........; или 0,1 - 0,2 - 0,3 - 0,3 - 0,3 - 0,5........, однако общий курс должен быть не более 10 инъекций. Врачу следует помнить, что эффект может наступить уже после первого курса лечения, однако максимальный и стойкий эффект проявляется, как правило, после третьего курса. Перерывы между курсами должны быть месячными, а поскольку каждый курс лечения длится также месяц, то общая продолжительность лечения составит 5-6 месяцев. Еще раз следует подчеркнуть, что эта схема лечения является максимально безвредной и эффективной, но только при достаточной продолжительности, поэтому вне зависимости от хорошего клинического эффекта после первого курса, врач должен настаивать на проведении еще двух циклов.

4.2.3. Воздействие на патофизиологические проявления.

В основе воздействия на эту стадию патогенеза - попытка купирования эффектов БАВ, связанных со спазмом гладкомышечной мускулатуры (прежде всего, бронхоконстрикция) и отеком. Чаще для этих целей применяют альфа-адреномиметики (адреналин, норадреналин, нафтизин, санорин, називин, тетризолин, фенилэфрин и др.), бета-2-адреномиметики (сальбутамол, тербуталин; более подробно см. в разделе 4.8. "Лечение астматического статуса"), М-холинолитики (атропин, платифиллин, баралгин и др.), а также миотропные спазмолитики (но-шпа, спазмол, папаверин и др.). Данное направление терапии следует рассматривать лишь как симптоматическое, хотя с сожалением приходится констатировать, что зачастую все лечение бронхиальной астмы или вазомоторного ринита сводится только к поиску эффективных бронхолитиков или сосудосуживающих препаратов. Это недопустимо и вредно. Лечение любого аллергического заболевания должно быть только комплексным.

4.3. Лечение аллергических заболеваний на основе ГЗТ.

Это один из наиболее сложных и не разработанных вопросов, поскольку основная литература, посвященная лечению аллергических заболеваний, ориентирует лечащего врача на отсутствие различий в лечении ГНТ и ГЗТ, и мы не нашли в литературе существенных отличий в лечении этих двух принципиально разных патологических процессов. Вместе с тем, мы глубоко убеждены в том, что лишь дифференцированная терапия в зависимости от особенностей патологического процесса даст возможность реального лечения аллергических заболеваний.

Ранее уже было отмечено, что при ГЗТ, в отличие от ГНТ, отсутствуют патохимическая и патофизиологическая стадии, поскольку в основе ГЗТ иммунное воспаление. В связи с этим, антигистаминные препараты и другие варианты фармакотерапии ГНТ существенного значения в терапии ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний иметь не будут.

В принципе, главным в терапии ГЗТ являются воздействие на иммунологическую стадию, противовоспалительная терапия и воздействие на возбудителя. Надобность в вариантах лечения, описанных при ГНТ возникает лишь в случаях, когда в генезе данного аллергического заболевания присутствуют ГЗТ и ГНТ.

Однако начинать лечение аллергических заболеваний на основе ГЗТ следует с общих принципов, описанных в начале раздела "Лечение аллергических заболеваний", поскольку они также возникают, как правило, на фоне имеющейся иммунной недостаточности; хроническая воспалительная патология, в том числе желудочно-кишечного тракта, также является фактором риска и провоцирует развитие ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний; а варианты неспецифической элиминации и гипоаллергенной диеты также должны присутствовать в комплексе лечения ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний.

Особое место в лечении этой группы аллергических заболеваний имеет этиологическое лечение, поскольку именно особенности антигена, в частности наличие в его составе липидного комплекса, играет решающую роль в развитии ГЗТ. С этих позиций существенную помощь для лечащего врача может оказать дифференциация ГЗТ на контактную, туберкулиновую и гранулематозную, предложенная R. Bernetson, W. Britton и D. Gawkrodger (2000).

Контактная ГЗТ проявляется экзематозной реакцией в месте воздействия антигена и чаще возникает при контакте с химическими веществами (никель, бихлорид ртути, перуанский бальзам, катализаторы применяемые в резиновой промышленности, дихромат калия, кобальт, древесные смолы, динитрохлорбензол), лекарствами (бензокаин, неомицин), ядовитыми растениями (сумак укореняющийся, плющ ядовитый, дуб ядовитый) и др.

Наряду с описанными общими принципами, в основе лечения контактной ГЗТ прекращение контакта с причинно-значимыми факторами, местная и общая противовоспалительная терапия; ультрафиолетовое облучение, инактивирующее клетки Лангерганса, играющих ключевую роль в запуске контактной ГЗТ. Из местных противовоспалительных средств показаны компрессы с охлажденным раствором БУРОВСКОЙ ЖИДКОСТИ в разведении 1:20 по 25 минут 3 раза в день; ТЫКВЕОЛ - смазывать пораженные участки 2-3 раза в день; ФИТОСТИМУЛИН - марлевые повязки или крем 2-3 раза в день; при отсутствии эффекта можно применять местные глюкокортикостероиды. Из общего действия противовоспалительных средств показано применение ТИОСУЛЬФАТА НАТРИЯ внутривенно (30% раствор 10-50 мл, на курс 10 инъекций) или per os 0,5 -1,0 г 2 раза в день после еды; ПОЛИОКСИДОНИЙ, ТОНЗИЛЬГОН, глюкокортикостероиды при распространенности процесса и устойчивости к терапии.

Туберкулиновый вариант ГЗТ возникает на введение туберкулина и других сходных антигенов (M. Leprae, Leishmania tropica и др.). Это, в основном, диагностический вариант ГЗТ и существенного значения в лечебной практике не имеет.

Гранулематозный вариант ГЗТ - наиболее важный для клиницистов, поскольку именно с ним связаны основные ГЗТ-опосредованные аллергические заболевания: проказа, туберкулез, бруцеллез, туляремия, иерсиниоз, псевдотуберкулез, саркоидоз, болезнь Крона, лейшманиоз. Следует подчеркнуть, что данный перечень, который со временем будет расширен, необходимо рассматривать именно как ГЗТ-опосредованные аллергические заболевания и считать воздействие на ГЗТ при них как одно из приоритетных направлений патогенетической терапии.

Поскольку в основе гранулематозного варианта ГЗТ неадекватность санационного эффекта иммунной системы, связанная с особенностями возбудителя, которая требует развития иммунного воспаления и ограничения арены сражения от здоровых тканей с помощью гранулемы, в основе лечения этого варианта аллергических заболеваний максимально активное и эффективное воздействие на возбудителя. Вместе с тем, известные трудности лечения этой группы заболеваний, в частности туберкулеза, и отсутствие при ряде нозологий сведений об этиологии (саркоидоз, болезнь Крона) позволяют считать, что воздействие на иммунологическую фазу ГЗТ должно также быть приоритетом в комплексном лечении ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний.

С точки зрения патогенеза - основными действующими лицами ГЗТ являются Т-клетки и макрофаги-моноциты, причем активация Тх1 и макрофагов является одним из ключевых звеньев запуска ГЗТ. В связи с этим, вряд ли целесообразна, как в случае ГНТ, ингибиция цитокинов способствующих этому процессу. Также, по всей вероятности, нет необходимости в дополнительной активации макрофагов, поскольку гиперактивированные макрофаги избыточно продуцируя провоспалительные цитокины, могут ухудшить течение аллергического заболевания и усилить выраженность интоксикации. С этих позиций наиболее приемлемым воздействием на иммунологическую фазу ГЗТ является такое воздействие, которое наряду с нейтрализацией гиперактивации макрофагов способствовало бы увеличению их литического потенциала по отношению к антигену. Целесообразно также применение препаратов, увеличивающих популяцию основных клеточных компонентов ГЗТ (Т-клетки, макрофаги-моноциты) при документированном на основании иммунограммы их снижении.

Наибольшего внимания в этом плане заслуживают следующие препараты.

ГАЛАВИТ - обладает противовоспалительным и иммунокорригирующим эффектами, ингибирует избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов, что способствует нормализации их функций, восстановлению антиген представляющей и регулирующей функций макрофагов; восстановлению функций Т-лимфоцитов. Одновременно галавит способствует физиологической дилятации сосудов, предотвращает тромбообразование, стимулирует микробоцидную систему нейтрофильных гранулоцитов. Применяется в остром периоде 200 мг, затем 100 мг 2-3 раза в день внутримышечно до исчезновения признаков воспаления.

ГЛУТОКСИМ - стимулирует эндогенную продукцию цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-4; ИЛ-6; ИЛ-8; ИЛ-10; ФНО; ИФ; эритропоэтин и др.), воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством экспрессии его рецепторов; оказывает дифференцированное воздействие на нормальные (стимулирует пролиферацию и дифференциацию) и трансформированные (индуцирует апоптоз) клетки; стимулирует костномозговое кроветворение; восстанавливает в периферической крови уровень нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, функциональную способность тканевых макрофагов; оказывает системный цитопротективный эффект. Применяется внутривенно, внутримышечно, подкожно 1 раз в день по 5-40 мг в зависимости от характера заболевания; на курс 50-300 мг; повторный курс через 1-6 месяцев.

Эти два препарата, особенно глутоксим, наиболее приемлемы для воздействия на иммунологическую стадию ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний и наряду с воздействием на возбудителя, должны войти в комплекс их этиопатогенетического лечения.

Дополнительно (самостоятельно или вместе с ними) под контролем иммунограммы могут применяться: ПОЛИОКСИДОНИЙ, ЛИКОПИД, ПРЕПАРАТЫ ТИМУСА, НУКЛЕИНАТ НАТРИЯ, МЕТИЛУРАЦИЛ, ТОНЗИЛЬГОН,

НЕОВИР (снижает продукцию ФНО, нормализует баланс CD4/CD8 клеток; применяется по 250 мг через 48 часов, 5-7 инъекций на курс лечения),

ЛЕЙКИНФЕРОН (лекарственная форма комплекса цитокинов, обеспечивает активацию эффекторов иммунного ответа; способствует нормализации индуцированной продукции цитокинов; нормализует количество эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов; обладает противовоспалительным эффектом; применяется по 1-3 млн. МЕ внутримышечно 2 раза в неделю до устойчивого клинического эффекта).

Значительно усилить эффект иммунокоррекции ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний может препарат ВОБЭНЗИМ - сбалансированный комплекс ферментов, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и антиаггрегационным эффектами. Применяется внутрь за полчаса до еды, не раскусывая таблетки запивая их стаканом воды, 3-10 таблеток 3 раза в день в течение 2-3 недель; затем снижая дозу (3-5 таблеток) еще 2-3 месяца.

Показано также в комплексном лечении ГЗТ-опосредованных аллергических заболеваний применение антиоксидантов, прежде всего для мембраностабилизирующего эффекта.

ДИМЕФОСФОН - мембраностабилизирующее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксическое и радиопротекторное действие. Применяется внутрь из расчета 1 мл 15% раствора на 5 кг массы тела 1-4 раза в сутки, запивая водой, 7-10 дней; внутривенно - содержимое 1-2 ампул растворить в 200 мл 5% глюкозы или физрастворе, капельно (40-60 капель в минуту), 1-4 раза в день, 7-10 дней. ЦИТОХРОМ С - антигипоксическое, цитопротективное действие, активация клеточного метаболизма. Применяется внутривенно, 10-100 мг разводят в 200 мл 5% глюкозы или физраствора, медленно (30-40 капель в минуту) 1-2 раза в сутки в течение 10-14 дней; внутримышечно 5-20 мг, 1-2 раза в сутки, 10-14 дней; внутрь 20 мг 4 раза в сутки, 5-10 дней. АНТОКСИНАТ - таблетки содержат бета-каротин, витамин С, витамин Е, цинк, медь, марганец, селен. Применяют по 1 таблетке 2 раза в сутки. ГИПОКСЕН - антиоксидант, антигипоксант. Применяют внутрь 0,5-1,0 г 3 раза в сутки в течение 3-14 дней; внутривенно 7% раствор 2,0 мл растворяют в 200 мл 5% глюкозы или физрастворе, вводят капельно (40-60 капель в минуту), 1-3 раза в сутки, 3-5 дней.

4.4. Лечение анафилактического шока.

Как уже отмечалось, в основе любого шока лежит резкое уменьшение объема циркулирующей крови, либо за счет ее потери, либо вследствие депонирования (секвестрирования). Именно эти два механизма и определяют особенности лечения различных видов шока. Анафилактический шок - типичный представитель второго механизма (депонирования), который связан с действием БАВ на микроциркуляторное русло (периферическая вазоконстрикция - вазодилатация).

В связи с этим, неотложная помощь при анафилактическом шоке должна быть реализована по нескольким направлениям:

1) Ограничение контакта с аллергеном;

2) Антигипоксическая защита ЦНС;

3) Восстановление гемодинамики;

4) Супрессия иммунного ответа;

5) Нейтрализация БАВ;

6) Коррекция метаболического ацидоза;

7) При необходимости, коррекция отечного и спастического синдромов;

8) Реанимационные мероприятия.

Вначале представляется целесообразным дать характеристику действий и медикаментов в соответствии с этими направлениями, а затем их реализацию в зависимости от фазы и стадии шока.

1) Ограничение контакта с аллергеном: прекращение введения лекарства или

удаление его с поверхности кожи, наложение жгута выше места введения препарата (жгут накладывается не более чем на 25 минут), обкалывание места инъекции 0,1% раствором адреналина гидрохлорида или 0,18% раствором адреналина гидротартарата (0,5 мл в 4,5 мл. физиологического раствора), холод на место инъекции. Все эти мероприятия обеспечивают ограничение резорбции в месте введения причинного фактора. Если анафилактический шок вызван пенициллином, показано внутримышечное введение пенициллиназы в дозе 1000000 ЕД.

2) Антигипоксическая защита ЦНС: положение Тренделенбурга с опущенным

головным концом (при нарушении сознания - повернуть голову в сторону и выдвинуть нижнюю челюсть для профилактики западания языка и аспирации рвотных масс), адекватная кислородотерапия - постоянная подача увлажненного (аппарат Боброва) кислорода через носовые катетеры, введенные на глубину равную расстоянию между козелком уха и кончиком носа (кислородные подушки малоэффективны и служат источником оксигенации помещения, в котором находится больной); применение антигипоксантов из группы транквилизаторов (сибазон) и ГАМКергических (оксибутират натрия). Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум) оказывает противосудорожный и умеренный седативный эффекты, способствует стабилизации гемодинамики, обладает выраженным антигипоксическим эффектом (снижение потребности в кислороде от 7 до 38%); вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 0,3 мг/кг массы тела. Выпускается в ампулах по 2,0 мл. 0,5% раствора - в 2,0 мл. раствора содержится 10 мг. сибазона. При внутривенном введении разовую дозу следует развести в 20,0 мл. 5-10% глюкозы, вводить медленно (1-2 мл. в минуту). Оксибутират натрия (ГОМК) оказывает седативный и противосудорожный эффекты, в больших дозах вызывает сон и наркоз; выраженный антигипоксант, способствует нормализации и повышению А.Д., центрального венозного давления, увеличению объема циркулирующей крови. При шоке ГОМК способствует улучшению гемодинамики в течение 40-60 минут даже в условиях отсутствия коррекции гиповолемии, что незаменимо при транспортировке больного; положительно влияет на показатели кислотно-основного баланса (коррекция ацидоза). ГОМК вводится внутривенно 50-100 мг. на кг. массы тела. Выпускается в ампулах по 10,0 мл 20% раствора (ампула содержит 2 г. оксибутирата натрия). Содержимое ампулы вводят медленно (1-2 мл/мин) или разводят в 500,0 мл. 5% глюкозы и вводят капельно. Следует помнить, что при быстром введении все препараты этих групп могут вызвать остановку дыхания.

3) Восстановление гемодинамики: согревание больного (теплое одеяло, грелка

к ногам, горячий чай), реополиглюкин 400,0 мл. внутривенно, 5% глюкоза 500,0 мл. внутривенно, раствор Рингера или трисоль 500,0 мл. внутривенно. Начинают инфузии с 5% глюкозы струйно под контролем А.Д. Если под влиянием вливания 5% глюкозы систолическое давление повысилось до 80-90 мм. ртутного столба, переходят на капельное вливание. Инфузии прекращают при подъеме систолического давления до 110 мм. ртутного столба. При отсутствии эффекта переходят на струйные инфузии реополиглюкина с последующим переходом на кристаллоидные растворы с соблюдением описанных условий контроля.

В большинстве рекомендаций по лечению анафилактического шока содержатся указания на необходимость применения адреналина, однако, его применение должно быть строго регламентировано стадией шока, поскольку на ранних стадиях шока доминирует вазоконстрикция и применение адреналина или норадреналина может ухудшить состояние больного. Для экстренной ориентации в динамике шока следует учитывать следующие клинические признаки:

Продромальный период - гиперемия кожных покровов (действие БАВ) -

адреналин не показан.

Эректильная фаза - бледность, иногда гиперемия кожи (начало вазоконст-

рикции) - адреналин противопоказан.

Шок I степени - бледность кожных покровов, цианоз губ и ногтевых фа-

ланг (выраженная вазоконстрикция) - адреналин не показан.

Шок II степени - разлитой цианоз (доминирует вазодилятация) - адреналин

показан.

Шок III степени - тотальный цианоз (доминирует вазоатония) - эффект ад-

реналина сомнителен.

Таким образом, при появлении цианоза в 5% раствор глюкозы для инфузий

следует добавить 1,0 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и проводить инфузию как было описано выше.

Инфузионная терапия должна быть настойчивой, но корректной: контроль за А.Д., центральным венозным давлением (ЦВД), диурезом. Если объем необходимых для нормализации гемодинамики инфузий превышает 1,5 литров, необходимо подключение салуретиков (лазикс), или осмотиков (маннитол), или их сочетания. Этот вариант инфузионной терапии, который называется форсированный диурез, должен проводиться только специалистами в условиях реанимационного отделения и должен быть обязательно обеспечен очень жестким контролем за диурезом, кислотно-основным балансом (КОБ), электролитами, свертывающей системой крови.

Действенным средством нормализации гемодинамики, прежде всего микроциркуляции, является применение гепарина. Препарат вводится внутривенно 5-10 тысяч ЕД. Дополнительным доводом в пользу обязательного использования гепарина при анафилактическом шоке является наличие у гепарина иммуносупрессивного и антигистаминового эффектов. Повторно гепарин вводится через 4-5 часов под контролем за свертывающей системой крови.

Показано также введение сердечных гликозидов. Предпочтение следует отдать коргликону. Вводится в вену 0,2-0,5 мл. 0,06% раствора предварительно разведенного в 20,0 мл. 20% глюкозы или эта доза коргликона добавляется в капельницу с 5% глюкозой, используемой для инфузионной терапии.

Для уменьшения сосудистой проницаемости показано введение аскор-

биновой кислоты. Вводится внутривенно 5% раствор 5-10 мл. Лучше эту дозу добавить в 5% раствор глюкозы для инфузий.

После стабилизации систолического А.Д. не ниже 110 мм. ртутного столба, показано введение эуфиллина (расслабляет мускулатуру бронхов, снижает сопротивление кровеносных сосудов и давление в системе легочной артерии, увеличивает почечный кровоток и диурез). Вводится внутривенно в дозе

5-10 мл. 2,4% раствора вместе с 20 мл 20% глюкозы медленно (в течение 4-6

минут). Наличие у эуфиллина возможности снижать А.Д. позволяет рекомендовать его применение только после стабилизации гемодинамики.

4) Супрессия иммунного ответа. Наиболее эффективно с этой целью экстрен-

ное внутривенное введение глюкокортикостероидов. Предпочтение следует отдать дексаметазону (дексазон, дексавен) и гидрокортизону (солу-кортеф). Дексаметазон оказывает гораздо больший по сравнению с преднизолоном противовоспалительный и антигистаминовый эффекты, не вызывает задержку натрия и воды в организме, что делает его препаратом выбора при отечных синдромах, в частности, при отеке-набухании головного мозга. Вводится внутривенно в дозе 8-12 мг (в ампуле 1,0 мл содержится 4 мг дексаметазона), разведя разовую дозу в 10,0 мл. 5% глюкозы (можно использовать раствор глюкозы любой концентрации). При отсутствии эффекта разовую дозу повторяют через 15-20 минут. Гидрокортизон гемисукцинат или солу-кортеф вводят в дозе 100-500 мг (в зависимости от тяжести состояния) внутривенно, растворив непосредственно перед введением в 10,0 мл. теплой (35-37оС) воды для инъекций. При отсутствии этих препаратов вводят преднизолон в разовой дозе 60-90 мг, или метипред в дозе 80-120 мг, или урбазон в дозе 250-500 мг. Кратность введения препаратов аналогична описанной для дексматазона.

5) Нейтрализация БАВ. К сожалению, это направление реализуется только

введением антигистаминных препаратов, поскольку препараты комплексной нейтрализации БАВ для парентерального введения в настоящее время не

выпускаются. Из антигистаминных препаратов предпочтение следует отдать тавегилу (клемастин), который в отличие от других антигистаминных препаратов уменьшает проницаемость капилляров и является действенным противоотечным средством. Тавегил вводят 2,0 мл (2 мг) внутривенно в 10,0 мл. 5% глюкозы или физиологического раствора. Повторные инъекции возможны через 12 часов. Для детей разовая доза тавегила - 1 мг (1,0 мл). При отсутствии тавегила возможно введение димедрола (1% - 1,0 внутримышечно), пипольфена (2,5% - 1,0 внутривенно), супрастина (2% - 1,0 внутривенно). Особо следует остановиться на препаратах кальция (кальция хлорид и кальция глюконат). В свое время кальция хлорид был основным препаратом, применявшимся при аллергии, однако, механизм его противоаллергического эффекта неясен до сих пор. Вместе с тем, в практике хорошо известно улучшение эффекта антигистаминных препаратов при совместном их применении с препаратами кальция. Поэтому при анафилактическом шоке следует применять внутривенное введение хлористого кальция вместе с антигистаминными препаратами. Относительно механизма противоаллергического действия препаратов кальция в последнее время появились данные о том, что внеклеточный кальций вызывает повышенную утилизацию его клетками супрессорного ряда с увеличением их популяции и усиливает супрессию иммунного ответа. Возможно, именно с этим связан его противоаллергический эффект. Следует помнить еще один механизм действия солей кальция - они вызывают возбуждение симпатической нервной системы и усиливают выделение надпочечниками адреналина. Таким образом, хлорид или глюконат кальция наиболее показан в сочетании с антигистаминным препарата-

ми при шоке II степени. Хлорид или глюконат кальция вводят строго внутривенно медленно 10,0 мл. 10% раствора.

6) Коррекция метаболического ацидоза. Это традиционно трудная задача осо-

бенно в условиях нарушенной при шоке микроциркуляции. Наиболее действенным способом лечения ацидоза является восстановление гемодинамики с помощью адекватной инфузионной терапии. Эффективна для коррекции метаболического компонента нарушений КОБ кокарбоксилаза в дозе 250 мг. внутривенно с интервалами 6 часов. Что особенно важно, так то, что кокарбоксилаза корригирует внутриклеточный ацидоз (Крю Ж., 1979; Мецлер Д., 1980; Машковский М. Д.) и применение кокарбоксилазы не требует жесткого контроля за показателями КОБ. Таким образом, кокарбоксилаза в начальной дозе 250 мг должна стать обязательным компонентом лечения анафилактического шока. Остальные препараты, применяемые для коррекции ацидоза (4% или 8,4% растворы бикарбоната натрия, 3,66% раствор трисамина) должны применяться под контролем за показателями КОБ в условиях реанимационного отделения.

7) Коррекция отечного и спастического синдромов. В условиях применения

перечисленных медикаментов, особенно достаточно больших доз глюкокор-тикостероидов, нет необходимости для дополнительных назначений с целью

коррекции спастического синдрома. Если возникает необходимость, можно

дополнительно вводить спзмолитики (аминофиллин, бриканил, но-шпа, папаверин). При наличии отечного синдрома (отек-набухание головного мозга, отек легких, отек гортани и др.) инфузионная терапия проводится методом форсированного диуреза по, так называемому, дегидратационному типу. При этом инфузии предваряются введением салуретиков (лазикс) и при необходимости осмотиков (маннитол). С учетом естественных потерь жидкости (перспирация, кишечник) 20,0 мл. на 1 кг веса в час, при методике форсированного диуреза по дегидратационному типу объем инфузий за 1 час должен точно соответствовать количеству выделенной за 1 час мочи.

Однако следует еще раз напомнить, что эта методика должна реализоваться

только специалистами в отделении реанимации и интенсивной терапии с соответствующим контролем (ЦВД, КОБ, электролиты, часовой диурез, свертывающая система крови). Врачу общей практики следует помнить о необходимости введения 20 мг. лазикса (фуросемида) внутривенно или внутримышечно (2,0 мл. 1% раствора) и 20,0 мл. 40% глюкозы (осмотический эффект) при наличии отечного синдрома и вызвать реаниматолога.

8) Реанимационные мероприятия. Это, прежде всего, интубация или трахео-

стомия и перевод на искусственную вентиляцию легких, которые реализуются в реанимационном отделении. До прихода реаниматологов - воздуховод и вентиляция мешком АМБУ или рот в рот; при необходимости - непрямой массаж сердца.

В заключение этого раздела представляется целесообразным привести схему или определенный алгоритм действий в зависимости от фазы и степени шока (таблица 3).

Таблица 3.

СХЕМА ДЕЙСТВИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ

АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

Фазы

Действия

Продромаль-

ный период

Эректильная

фаза шока

Шок 1

степени

Шок 11

степени

Шок 111

степени

Ограничение

контакта с

антигеном

Жгут, обкалывание, холод

Жгут, обкалывание, холод

Жгут, обкалывание, холод

Жгут, обкалывание, холод

Антигипок-

сическая защита ЦНС

Положение Тренделенбу-рга, кислород

Положение Тренделенбу-рга, кислород

седуксен

Положение Тренделенбу-рга, кислород

седуксен или

ГОМК

Положение Тренделенбу-рга, кислород

седуксен +

ГОМК

Кислород,

Седуксен +

ГОМК

Восстановле-ние гемоди-

намики

Согревание

Согревание

Согревание, инфузии, гепарин, аскорбинка, эуфиллин

Согревание, инфузии, гепарин, аскорбинка, эуфиллин, коргликон, адреналин

Согревание, инфузии, гепарин, аскорбинка, эуфиллин, коргликон, адреналин

Супрессия иммунного ответа

Дексазон 8 мг однократно

Дексазон

12 мг однократно

Дексазон

12 мг через 15-20 минут до получения эффекта

Дексазон

12 мг через 15-20 минут до получения эффекта

Дексазон

12 мг через 15-20 минут до получения эффекта или летального исхода

Нейтрализация БАВ

Тавегил

Тавегил

Тавегил

Тавегил, хлористый кальций

Тавегил, хлористый кальций

Коррекция ацидоза

Кокарбокси-лаза

Кокарбокси-лаза, бикар-

бонат натрия, трисамин

Кокарбокси-лаза, бикар-

бонат натрия, трисамин

Коррекция синдромов

Фуросемид, 40% глюкоза

Фуросемид, 40% глюкоза

Форсирован-ный диурез по дегидра- тационному типу

Форсирован-ный диурез по дегидра- тационному типу

Форсирован-ный диурез по дегидра- тационному типу

Реанимация

ИВЛ при нарушении дыхания

ИВЛ

4.5. Лечение синдрома Лайелла.

Прежде всего, следует подчеркнуть, что лечение синдрома Лайелла должно быть комплексным с учетом описанных ранее патогенетических моментов. Направления лечения синдрома следующие:

1. Создание условий для лечения.

2. Ограничение контакта с аллергеном.

3. Антигипоксическая защита ЦНС и обезболивание.

4. Дезинтоксикационная терапия с коррекцией гиповолемии, гемодинамики, микроциркуляторных расстройств и тромбогеморрагического синдрома.

5. Супрессия иммунного ответа, антигистаминные препараты.

6. Антибактериальная терапия при наличии обширных эрозий.

7. Местное лечение.

8. Создание условий для лечения. Больной должен находиться на противо-

пролежневом матрасе или в кровати типа гамака, под каркасом, обеспечивающим стерильные условия. При обширном поражении слизистых желудочно-кишечного тракта и невозможности самостоятельного питания, нельзя применять введение пищи через зонд - рекомендуется переход на полное парентеральное питание. При этом надо учитывать, что полное парентеральное

питание должно включать обязательный минимум, который на 1 кг массы

тела в сутки составляет: воды - 30 мл; белка - 0,7 г; углеводов - 2,0 г; жиров - 2,0 г; натрий -1,0 ммоль; калий - 0,7 ммоль; кальций - 0,11 ммоль; магний -

0,04 ммоль; железо - 1,0 мкмоль; марганец - 0,6 мкмоль; цинк - 0,3 мкмоль; медь - 0,07 мкмоль; хлор - 1,3 ммоль; фосфор - 0,15 ммоль; фтор - 0,7 мкмоль; йод - 0,015 мкмоль; тиамин - 0,02 мг; рибофлавин- 0,03 мг; никотиновая кислота - 0,2 мг; пиридоксин - 0,03 мг; фолиевая кислота - 3,0 мкг; цианкобаламин - 0,03 мкг; пантотеновая кислота - 0,2 мг; биотин - 5,0 мкг; аскорбиновая кислота - 0,5 мг; ретинол - 10,0 мкг; эргокальциферол - 0,04 мкг; витамин К - 2,0 мкг; альфатокоферол - 1,5 мкг.

Питание - это очень важный этап, создающий базу для успеха всей терапии, поэтому внимание к нему лечащего врача должно быть постоянным. Надо помнить, что недостаточно вводить только растворы аминокислот, жировые эмульсии и растворы углеводов. Их обязательно следует дополнять минеральными веществами водо- и жирорастворимыми витаминами в соответствии с приведенным обязательным минимумом. Потребность в акцентировании внимания на питании связана с отсутствием такого акцента в большинстве руководств, посвященных проблемам интенсивной терапии.

Поскольку у больных с синдромом Лайелла предполагается массивная инфу-

зионная терапия (включая парентеральное питание) им показана катетеризация

центральных вен (чаще - подключичная).

2. Ограничение контакта с аллергеном. Отмена лекарственных препаратов

спровоцировавших развитие синдрома, гипоаллергенная диета, щелочное питье,

энтеросорбенты (полифепан, энтеродез, активированный уголь), ферментные

препараты, слизистые, обволакивающие отвары.

3. Обезболивание и антигипоксическая защита. Это направление соответствует

описанному для анафилактического шока (кроме положения Тренделенбурга).

Седуксен и ГОМК в описанных дозировках обладают достаточным аналгези-

рующим эффектом. Если требуется дополнительная анальгезия, предпочтение

следует отдать препарату тилидин (валорон), который может применяться в ви-

де капель (детям одна капля на год жизни, взрослым - 20 капель 4 раза в день),

капсул, свечей, подкожно.

5. Дезинтоксикационная терапия с коррекцией гиповолемии, гемодинами-

ки, микроциркуляторных расстройств и тромбогеморрагического синдрома.

Обязателен, описанный в разделе лечения анафилактического шока, интенсив-

ный контроль. Дезинтоксикационная терапия должна быть комплексной (кри-

сталлоидные и коллоидные растворы в соотношении 2:1). В основе дезинтоксикационной терапии растворы 5% глюкозы, трисоль или раствор Рингера, реополиглюкин, 10% раствор альбумина. Дезинтоксикация проводится по регидрата-

ционному типу форсированного диуреза, смысл которого заключается в том,

что с учетом естественных потерь (перспирация, кишечник), количество вводи-

мой жидкости за 1 час должно на 10-20 мл. превышать количество мочи за 1

час. Такая методика позволяет эффективно корригировать гиповолемию, гемодинамические и микроциркуляторный расстройства. Важным компонентом де-

зинтоксикационной и патогенетической терапии является использование альбумина под контролем за показателями белкового обмена, поскольку гипопротеинемия обязательный спутник синдрома Лайелла в связи с большими потерями

белка эрозивными поверхностями.

Существенное значение в процессе инфузионной терапии имеет контроль

за электролитами и КОБ, поскольку эти нарушения лежат в основе патогенеза

болезни и их коррекция имеет решающее значение. С целью коррекции электролитных и КОБ нарушений рекомендуется применять не чистую 5% глюкозу, а глюкозо-калий-инсулиновый раствор (раствор Соди-Поларес или поляризующая смесь), раствор Лабори, лактасол, кокарбоксилазу по описанной в разделе

лечения анафилактического шока методике, а также трисамин и бикарбонат натрия. Показано также внутривенное введение панангина, калия хлорида.

При отсутствии эффекта от дезинтоксикационной терапии в течение первых

суток, на исходе их или в начале следующих, показано применение плазмафереза.

Обязательно включение в комплекс терапии гепарина из расчета суточной

дозы 400-500 ЕД/кг. с интервалом между разовыми введениями не более 4-х часов под обязательным контролем за свертывающей системой крови.

Показано применение трентала из расчета 0,6 мг на 1 кг массы в час. Суточная доза для человека вестом 70 кг рассчитанная этим способом составит: 0,6 мг

х 70 х 24 = 1008 мг или 1 г в сутки. Данная доза разводится в 500,0 мл 5% глюкозы и вводится капельно медленно в течение 24-х часов.

6. Супрессия иммунного ответа, антигистаминные препараты. Глюкокортико-

стероиды являются обязательным компонентом лечения синдрома Лайелла, однако, ряд авторов (J. B. Sneddon, D. MacC. Jakson, 1984) ставят под сомнение их

эффективность. Препаратом выбора является целестон (бетаметазон) в дозе 17-

250 мг/кг в сутки. Разовая доза разводится в 20,0 мл изотонического раствора

хлорида натрия при внутривенном введении или в 200,0 мл при капельном введении. Повторные введения через 12 часов. При отсутствии целестона используют варианты иммуносупрессии, описанные в разделе лечения анафилактического шока. Дозировка и методика введения антигистаминных препаратов и

препаратов кальция соответствует описанным при анафилактическом шоке.

На фоне глюкокориткостероидной терапии показано применение ингибиторов протеолиза (трасилол, гордокс, контрикал). Суточная дозировка трасилола и

гордокса 25 000 - 30 000 КИЕ на 1 кг массы в сутки (дозировка контрикала в

10 раз меньше). Одна КИЕ (калликреин ингибирующая единица) соответствует

прежним обозначениям для этих препаратов АЕ и ЕД. Разовые дозы ингибиторов протеолиза вводятся внутривенно с интервалом не более 3-х часов. Следует

подчеркнуть обязательность применения ингибиторов протеолиза при синдроме

Лайелла на фоне глюкокортикостероидов, поскольку у этих препаратов присутствует аллергизирующий эффект.

6. Антибактериальная терапия. Предпочтение следует отдать цефалоспоринам

третьего (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и др.) и, особенно, четвертого (цефметазол, цефпирон и др.) поколений, поскольку наряду с высокой бактерицидной антистафилококковой и антистрептококковой активностью, характерной для цефалоспоринов первого и второго поколений, они активны в отношении эшерихий, клебсиелл, протеев и других грамотрицательных бактерий, а также проявляют высокую активность в отношении практически всех анаэробов и бактероидов. Препараты группы цефалоспоринов вводятся внутривенно или внутримышечно с интервалом 8-12 часов. Суточная доза для детей 50-100 мг/кг. Для взрослых разовая доза 1-2 г.

7. Местное лечение. Наиболее оптимальный открытый способ лечения с ис-

пользованием клинетрона (кровать для лечения ожоговых больных на воздушной подушке с регулируемой температурой) или установка серии АТУ (аэротерапевтическая установка), позволяющих отказаться от дополнительных манипуляций и лекарств. При отсутствии возможности использования этих устройств, больного помещают под стерильную палатку и применяют аэрозольные аппликации глюкокортикостероидов, кератопластических средств, масла шиповника или облепихи, не раздражающих антисептических средств. Для улучшения процессов заживления эрозивных поверхностей показано также парентеральное применение актовегина или солколсерила. Данное лечение лучше проводить в условиях ожогового центра.

При развитии печеночной, почечной, печеночно-почечной недостаточности,

коматозного состояния соответствующие программы лечения в условиях отде-

ления реанимации и интенсивной терапии.

4.6. Лечение синдрома Стивенса-Джонсона аналогично описанному для синдрома Лайелла с поправкой на особенности клинической картины и тяжесть течения.

4.7. Лечение отека Квинке гортани. Ограничение контакта с аллергеном, антигипоксическая защита ЦНС (кроме положения Тренделенбурга), супрессия иммунного ответа, нейтрализация БАВ проводятся в соответствии с рекомендациями, описанными в соответствующих разделах лечения анафилактического шока. При отеке Квинке показано применение адреналина парентерально и местно в виде аэрозоля. Обязательно применение диуретиков: лазикс взрослым 40 мг внутривенно, при необходимости повторное введение той же дозы через час (детям 1-2 мг/кг/сутки); маннитол (маннит) - 0,5 - 1,5 г/кг внутривенно, растворив в 5% растворе глюкозы.

Стридорозное дыхание, диффузный цианоз, участие в дыхании вспомогательных мышц, появление судорог и нарушения сознания являются показанием для трахеотомии или интубации.

4.8. Лечение астматического статуса.

Любая классификация не самоцель, а повод к действию. В полной мере это относится и к дифференциации стадий АС, поскольку интенсивная терапия должна быть направлена на патогенетическую доминанту, характерную для каждой стадии АС.

Для проведения терапии больного необходимо госпитализировать в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Первая стадия АС. Главными патогенетическими компонентами этой стадии являются бронхоконстрикция связанная с блокадой бетаадренэргических рецепторов или резистентностью к производным пурина метилксантинам, тяжелая гипоксическая гипоксия и нарушенный дренаж как начальная стадия обтурации дыхательных путей. Экстренные мероприятия, в связи с этим, должны быть направлены на снятие бронхоконстрикции, компенсацию гипоксии и восстановление дренажной функции бронхов. В этой стадии особенно важно выяснить обусловлена ли бронхоконстрикция применением симпатомиметиков или резистентностью к метилксантинам. Точный ответ на этот вопрос лежит в основе эффективного купирования первой стадии АС, поскольку применение метилксантинов при синдроме "рикошета" в связи с приемом симпатомиметиков и наоборот, позволяет эффективно купировать бронхоспазм и предотвратить дальнейшее прогрессирование АС. Для этой цели мы приводим наиболее часто применяемые при лечении БА симпатомиметики и метилксантины.

Симпатомиметики (адреномиметики, бета-2-агонисты): сальбутамол (саламол, сальгим, сальтос, стеринеб саламол), салметерол (сальметер), гексопреналин (гинипрол), изопреналин, кленбутерол, орципреналин, тербуталин (айронил седико, бриканил, бриканил турбухалер), фенотерол (беротек, беротек Н, партусистен), формотерол (оксис турбухалер), беродуал, бамбутерол, волмакс, эфедрин, эпинефрин.

Метилксантины: эуфиллин (аминофиллин), дипрофиллин, пентоксифиллин, теофиллин (теостат, теотард), теопэк, теодур, тео-24, унифиллин, теоплюс, этифиллин, эуфилонг, ретафиллин.

В настоящее время для лечения БА чаще применяют бета-2-агонисты. В этом случае для купирования бронхоспазма показано внутривенное введение эуфиллина (аминофиллина) в начальной дозе 5-6 мг/кг. При отсутствии эффекта через 1-2 часа повторное введение в дозе 0,6-1,0 мг/кг. Суточная доза не должна превышать 2,0 г. Эуфиллин вводят струйно медленно (4-6 минут) или капельно в обеих случаях разведя в глюкозе. Если врач убедился, что бронхоконстрикция не связана с приемом бета-2-агонистов и является следствием резистентности к метилксантинам, препаратом выбора является тербуталин (бриканил). Препарат вводится подкожно в дельтовидную латеральную область 0,25 мг., при отсутствии эффекта повторно в той же дозе через 15-30 минут. Следующее введение тербуталина может быть не ранее чем через 4 часа. Можно тербуталин применять ингаляционно двукратно с интервалом 1 минута между первой и второй ингаляциями. Повторный сеанс ингаляций - только через 4-6 часов.

По-прежнему препаратами №1 при АС являются глюкокортикостероиды, которые используются во всех стадиях АС. Чучалин А. Г. (1997) рекомендует гидрокортизон в начальной дозировке 600-1200 мг/сутки или пульс-терапию метипредом (1000 мг разовая доза) в случае крайне тяжелого состояния больного при быстро развивающейся генерализованной бронхоконстрикции. Наш опыт свидетельствует о хорошей эффективности схемы введения глюкокортикостероидов, описанной в разделе "Супрессия иммунного ответа" лечения анафилактического шока, где приоритет отдается дексаметазону. Тем более, что в случае применения бета-2-агонистов как причины АС всегда надо думать о возможности гипокалиемии.

Одновременно с применением глюкокортикостероидов и бронхолитиков приступают к инфузионной терапии кристаллоидами и коллоидами, поскольку тахипноэ приводит к выраженной гипогидратации, нарушению реологии, кислотно-щелочного и электролитного балансов, сгущению крови, результатом чего является характерная для АС полицитемия. Инфузионная терапия является также надежным средством нормализации дренажной функции бронхов. Инфузионная терапия проводится в соответствии с методикой и препаратами, описанными в разделе "Дезинтоксикационная терапия" лечения синдрома Лайелла.

Компенсация гипоксии предусматривает кислородотерапию и применение антигипоксантов в соответствии с методикой и препаратами, описанными в разделе "Антигипоксическая защита ЦНС" лечения анафилактического шока. Дополнитальным обоснованием целесообразности применения антигипоксантов является высокая цена дыхания при АС, резко ухудшающая состояние больного.

Базисом восстановления дренажной функции бронхов является адекватная инфузионная терапия в сочетании с муколитиками. Одним из наиболее эффективных, но, к сожалению, забытых муколитиков является йодид натрия. Применяют 10% раствор 5-10 мл. внутривенно. Можно использовать 1-3% раствор йодида калия 3-5 раз в день по столовой ложке обильно запивая теплой водой. Из современных муколитиков предпочтение следует отдать амброксолу и ацетилцистеину (АЦЦинъект). Амброксол может применяться внутривенно, внутримышечно, подкожно в суточной дозе 1,2-1,6 мг/кг с интервалом между разовыми введениями 8 часов. Ацетилцистеин (АЦЦинъект) вводится внутримышечно взрослым 300 мг 1 раз в сутки; детям 150 мг 1 раз в сутки; детям грудного возраста 10-15 мг/кг 2 раза в сутки. Важным в комплексе мероприятий по улучшению дренажа является проведение вибрационного массажа. Вибрационный массаж выполняется вибрирующими (встряхивающими) движениями рук, приложенными к грудной клетке поочередно во всех ее отделах с выполнением этой процедуры в разных положениях тела через каждые 30-40 минут (А. П. Зильбер, 1984). При вибрационном массаже нарушаются внутренние связи и контакт мокроты со стенкой дыхательных путей, что делает мокроту более жидкой и способствует ее лучшему отхождению. При проведении вибрационного массажа следует помнить, что чрезмерное встряхивание может спровоцировать бронхоспазм, пневмоторакс и легочное кровотечение, поэтому при АС его надо проводить на фоне применения глюкокортикостероидов и бронхолитиков, не прилагая чрезмерные усилия. При отсутствии кашля, все процедуры связанные с улучшением отхождения мокроты должны заканчиваться отсасыванием ее из верхних дыхательных путей.

При отсутствии эффекта от описанных процедур и медикаментов в течение суток, но до появления "немого легкого" показано проведение гемосорбции.

Вторая стадия АС. Главными патогенетическими компонентами ее являются обструкция дыхательных путей, правожелудочковая недостаточность, комбинированная гипоксия, метаболические расстройства. Вместе с тем, следует себе четко представлять, что ведущим здесь является обструкция дыхательных путей, а все остальные компоненты лишь ее производное. В связи с этим, главные усилия должны быть сконцентрированы на ликвидации дыхательной обструкции и единственно эффективным способом здесь является лаваж (промывание) бронхиального дерева с помощью лечебной бронхоскопии. Особенно показана при АС инжекционная бронхоскопия с использованием бронхоскопа с вмонти-

рованной в него иглой через которую большим потоком подается кислород. С помощью такой бронхоскопии удается тщательно провести лаваж и деблокирование мелких и средних бронхов.

Естественно, что бронхоскопия и лаваж являются лишь компонентами комп- лексной терапии, описанной выше (первая стадия АС). Особенностями медикаментозной терапии второй стадии являются увеличение дозы глюкокортико- стероидов в 1,5-2 раза и коррекция метаболического ацидоза под контролем показателей КОБ и электролитов, а также агрегатного состояния крови под кон- тролем свертывающей системы.

Третья стадия АС - гипоксическая кома требует перевода на искусственную вентиляцию легких и максимальной активности лечебной тактики, описанной в двух предыдущих стадиях.

5. Профилактика аллергических заболеваний.

Можно выделить два направления в профилактике: 1) предупреждение возникновения аллергических заболеваний; 2) предупреждение обострения аллергических заболеваний.

5.1. Предупреждение возникновения аллергических заболеваний.

Надо совершенно ясно себе представлять, что клинические проявления аллергического заболевания, вне зависимости от возраста в котором оно возникло, являются следствием воздействия различных причин и факторов, действие которых может начинаться еще внутриутробно. Наш клинический опыт позволяет утверждать, что большинство аллергических заболеваний взрослых берет свои истоки в детском возрасте. Поэтому наиболее реальной профилактикой возникновения аллергических заболеваний является выяснение факторов риска их развития и нейтрализация этого риска, начиная с беременности и раннего детского возраста. Некоторые из этих факторов известны, однако большинство из них еще предстоит изучить. Следует также подчеркнуть, что профилактика возникновения аллергических заболеваний, также как и любых других - это не столько медицинская, сколько социальная проблема.

5.1.1. Факторы риска при беременности.

- работа во время беременности в производственных цехах химических производств;

- перенесенные во время беременности вирусные инфекции;

- лечение во время беременности антибиотиками пенициллинового ряда;

- избыточное во время беременности употребление продуктов с высокой аллергенной активностью (яйца, молоко, морепродукты, шоколад и др.);

- применение у беременных с угрозой выкидыша прогестерона;

- поздние токсикозы беременности;

- гипоксия плода при наличии у беременной хронической патологии бронхо-легочной системы и сердечно-сосудистой патологии;

- активное и пассивное курение.

Меры профилактики связаны с воздействием на представленные факторы

риска: прекращение во время беременности работы в производственных цехах "вредных" производств, профилактика вирусных инфекций, назначение антибиотиков у беременных только по жизненным показаниям, диета беременных с учетом аллергенности продуктов; исключение курения как активного, так и пассивного; адекватная терапия осложнений беременности, профилактика гипоксии плода на основе полноценной и своевременной коррекции дыхательной и гемодинамической недостаточности при их наличии и др.

5.1.2. Факторы риска связанные с родами.

К ним, прежде всего, следует отнести родовую травму и асфиксию новорожденных, которые в 48% и 45% соответственно сопровождаются аллергической патологией. В связи с этим правильное ведение родов, профилактика родовой травмы и асфиксии являются наиболее действенными способами профилактики возникновения аллергических заболеваний. Вместе с тем, все варианты перинатальной и неонатальной патологии также можно отнести к факторам риска развития аллергических заболеваний.

5.1.2. Факторы риска раннего детского возраста.

- прекращение грудного вскармливания до 6 месяцев;

- рождение ребенка во время цветения растений (весна, лето);

- ранний прикорм смесями на основе коровьего молока, а также гидролизатов белков сыворотки коровьего молока;

- включение в рацион кормящей матери высокоаллергенных продуктов (коровье молоко, яйца, цитрусовые и др.);

- раннее (до 6 месяцев) применение в прикорме твердой пищи;

- лечение антибиотиками, особенно пенициллинового ряда;

- нарушения пищеварения, особенно дисбактериоз;

- частые ОРВИ;

- пассивное курение;

- экологическое неблагополучие.

Среди мер профилактики особенно следует рекомендовать полноценное

грудное вскармливание, подразумевая под этим грудное вскармливание свыше 6 месяцев. По нашим данным около 50% матерей прекращают грудное вскармливание до 3-х месяцев. В связи с этим, настойчивая пропаганда полноценного грудного вскармливания является одной из наиболее действенных мер предупреждения возникновения аллергических заболеваний.

5.1.3. Факторы риска детского возраста.

- экологическое неблагополучие;

- частые ОРВИ;

- лечение антибиотиками;

- нарушения пищеварения (дисбактериоз);

- вакцинация на фоне иммунокомпрометации;

- проживание в сырых и плохо вентилируемых помещениях;

- преимущественное использование в питании блюд на основе коровьего молока (каши и др.);

- избыточное употребление высокоаллергенных продуктов;

- эмоциональная лабильность;

- пассивное курение;

- мягкие игрушки;

- домашние животные (кошки, морские свинки и др.).

Особо следует подчеркнуть роль вакцинации как фактора риска аллергиче-

ских заболеваний у детей. Дело в том, что применение вакцинных антигенов при неспособности иммунной системы к ответу на них, в лучшем случае не даст планируемого защитного эффекта, но чаще приводит к трансформации иммунного ответа в аллергическое заболевание. С учетом практически поголовной вакцинации детей, этот фактор становится одним из главных факторов риска возникновения аллергических заболеваний. Лишь определение наличия иммунокомпрометированности, коррекция выявленных нарушений (профилактическая иммунокоррекция) и затем вакцинация могут способствовать выходу из этой тупиковой ситуации.

5.1.4. Факторы риска взрослого периода.

Основная часть перечисленных факторов риска имеет место и у взрослых. К ним добавляются факторы, связанные с профессиональной деятельностью (химическая промышленность, микробиологическая промышленность, производство лаков и красок, резиновая промышленность, производство лекарств, производство моющих средств и стиральных порошков, производство косметики, пестицидов и т.д.).

Таким образом, профилактика возникновения аллергических заболеваний - это целый комплекс социальных и медицинских мер, направленный на оздоровление окружающей среды, формирование здорового образа жизни и нейтрализацию факторов риска, начиная с внутриутробного периода.

Вместе с тем, наибольшая вероятность возникновения аллергических заболеваний в случаях, когда факторы риска воздействуют на группы риска - чувствительные к возникновению аллергических заболеваний группы людей. Мы уже отмечали, что проблема выделения групп риска возникновения аллергических заболеваний еще не получила достойного ее развития и основное место в формировании групп риска в настоящее время отводят наследственности. Роль наследственности в формировании аллергических заболеваний отражена в "Генеалогическом и семейном анамнезе" раздела "Общие принципы диагностики аллергических заболеваний". Однако наследственность - не единственный критерий отнесения в группу риска. Как уже отмечалось, аллергические заболевания возникают, как правило, на фоне компрометированной иммунной системы, поэтому иммунокомпрометацию, наряду с наследственностью, мы также относим к критериям выделения групп риска развития аллергических заболеваний. Из лабораторных критериев аллергической иммунокомпрометации мы предлагаем определение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, IgA, IgG, IgE. Более подробно обоснование именно этих критериев приведено в разделе "Иммунологическая патогенетическая диагностика".

Наиболее реальным выделение групп риска возможно при скрининговых исследованиях детского и взрослого населения в условиях действующей иммунологической службы.

5.2. Предупреждение осложнений аллергических заболеваний.

Профилактика в этом направлении связана, прежде всего, с попытками прекращения или ограничения контакта с аллергенами и описана в разделе "Общие принципы лечения аллергических заболеваний" (иммунокоррекция, воздействие на другие причины и условия, способствующие формированию аллергических заболеваний, исключение причинного фактора).

В основе профилактики неотложных состояний, связанных с аллергическими заболеваниями лежит обязательно и качественно собранный у каждого больного аллергологический анамнез, особенно если в программе медицинской помощи планируется парентеральное введение лекарственных и диагностических средств.

ГЛОССАРИЙ

терминов, использованных в тексте "Аллергия и аллергические заболевания".

Агранулоцитоз - резкое снижение количества гранулоцитов, прежде всего, нейтрофилов в периферической крови. Чаще встречается миелотоксический (прием цитостатиков) и иммунный (аллергический) агранулоцитоз.

Анаэробный гликолиз - вспомогательный путь энергообеспечения, при котором расщепление углеводов заканчивается образованием молочной кислоты с развитием тяжелого метаболического ацидоза при длительном существовании.

Антиген - вещество, несущее признак генетической чужеродности и вызывающее развитие специфического иммунного ответа.

Антигенпредставляющие клетки (АПК) - клетки, способные к частичному расщеплению антигена, связыванию его пептидных фрагментов с молекулами главного комплекса гистосовместимости II-го класса и экспрессии образующегося комплекса на своей поверхности (дендритные клетки, макрофаги, моноциты, Б-клетки).

Антигенспецифические цитотоксические клетки - Т-киллеры, основные эффекторы клеточного иммунного ответа, осуществляющие специфический контактный цитолиз клеток-мишеней. В настоящее время основную популяцию этих клеток относят к CD8+ - клеткам.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность - цитолиз клеток-мишеней, опсонизированных преимущественно IgG-антителами с помощью K-клеток.

Апоптоз - программированная гибель клеток ("самоубийство"). Апоптоз развивается вследствие реализации внутриклеточной программы гибели клеток или при поступлении сигналов извне (например, от Т-киллеров), не сопровождается распадом клетки.

Базофилы - разновидность гранулоцитов, имеют базофильные гранулы, содержащие биологически активные вещества и ряд ферментов. На поверхности базофилов имеются высоко- и низкоафинные рецепторы к IgE, что наряду с тучными клетками (тканевыми аналогами базофилов) делает их основными участниками аллергических реакций.

Белки острой фазы - белки класса альфа- и бета-глобулинов, обнаруживаемые в сыворотке крови в острой фазе воспаления (С-реактивный белок, гаптоглобулин, альфа-1-антитрипсин и др.).

Бета-адренорецепторы - подразделяются на бета-1-адренорецепторы, которые локализуются преимущественно в миокарде и при возбуждении их приводят к тахикардии и усилению сердечного выброса и бета-2-адренорецепторы, которые локализуются преимущественно в бронхах и их возбуждение сопровождается бронхорасширяющим эффектом.

Б-клетки - тимусзависимые лимфоциты, которые при связывании антигена и наличии дополнительных сигналов трансформируются в плазматические клетки - продуценты антител. Б-клетки выполняют также функцию антигенпредставляющих клеток.

Биологически активные вещества (БАВ) - вещества, которые имеют эндогенное происхождение, служат носителями определенной информации и имеют свои рецепторы, эффект их ограничен в пределах клетки или группы клеток, обладают чрезвычайно высокой физиологической активностью. Многие из них (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, ацетилхолин и др.) имеют сходные спектры физиологической активности: изменяют тонус кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры, влияют на проницаемость капилляров, воздействуют на функции секреторных органов, опосредуют ноцицептивные реакции.

Внеклеточный цитолиз - вариант эффекторных реакций, при котором клетки-эффекторы выделяют цитолитические субстанции во внеклеточные пространства, вызывая разрушение находящихся там антигенов. Внеклеточный цитолиз оказывает защитный эффект при реализации в межтканевых пространствах (просвет кишечника, бронхов, мочевыводящих путей и др.). При реализации реакции внутри ткани - повреждает собственные клетки. Основные эффекторные клетки, осуществляющие внеклеточный цитолиз - эозинофилы.

Воспалительные цитокины - цитокины, секретируемые преимущественно макрофагами и моноцитами. Этим цитокинам принадлежит основная роль в инициации воспалительной реакции. Основные воспалительные цитокины:

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, альфа- и бета-хемокины, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), ИЛ-12, ИФН-гамма, ИЛ-4.

Вторичный иммунный ответ - развивается в ответ на повторный контакт антигена, гораздо более эффективный по интенсивности, специфичности клеточных и гуморальных компонентов, скорости развития и длительности существования, требует меньших доз антигена. В основе этих эффектов вторичного иммунного ответа иммунологическая память, которая реализуется клетками памяти (Т- и Б-лимфоциты). Особенностями клеток памяти является способность их к рециркуляции и большая продолжительность жизни, а также то, что они находятся в стадии G1 (пресинтетической), чувствительной к воздействию внешних и внутренних факторов, что способствует более быстрому выходу этих клеток в пролиферацию.

Гаптен - низкомолекулярные вещества небелковой природы, не способные вызывать иммунный ответ, но могущие вступать в реакции с антителами. При соединении гаптена с носителем (чаще белком) образуется полный антиген.

Гемосорбция - метод активной терапии, основанный на контакте крови с сорбентом, в результате чего из крови удаляются вещества, захватываемые этим сорбентом. Вариант гемосорбции - иммуносорбция, когда сорбентом являются нагруженные антигенами или антителами пластинки, в результате чего можно удалять конкретные антигены или антитела.

Гистамин - один из главных представителей БАВ, участвующих в патохимической стадии аллергических реакций. Физиологические эффекты гистамина: сокращение гладких мышц, гипотензивное действие, увеличение сосудистой проницаемости, участие в желудочной секреции, участие в воспалительной реакции.

Гистогематические барьеры - основной функцией барьеров является поддержание относительного постоянства состава и свойств внутренней среды организма. Различают внешние (кожа, слизистые) и внутренние барьеры. Гистогематические относятся к внутренним барьерам. Синонимы - гематопаренхиматозные, гистиоцитарные, тканевые барьеры. Гисто-гематические барьеры располагаются между кровью и тканевой (межклеточной) жидкостью.

ГКГС II класса - чаще употребляют "МНС" II класса (Major Histocompatibility Compiex). Антигенный пептид может представляться CD4+-клеткам (хелперам) вместе с ГКГС II класса. Молекулы ГКГС II класса экспрессируются лишь на антигенпредставляющих клетках. ГКГС II класса обеспечивают гуморальный иммунный ответ. ГКГС I класса обеспечивают клеточный иммунный ответ. В отличие от ГКГС II класса молекулы ГКГС I класса присутствуют практически на всех клетках организма и фактически любая клетка может стать мишенью для CD8+-лимфоцитов-киллеров, если она экспрессирует измененные антигены, которые встраиваются в имеющиеся на поверхности клетки молекулы ГКГС I класса. Экспрессия измененных антигенов может быть связана с инфицированием клетки вирусом, в связи с мутациями, трансформацией и др.

Главный щелочной белок - основной компонент крупных гранул эозинофилов. Выбрасываясь наружу при дегрануляции является основным фактором внеклеточного цитолиза. В гранулах эозинофилов находится в кристаллическом состоянии, выбрасывается в растворимой форме.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) - образуется в костном мозге, поддерживает пролиферацию общих гранулоцитарно-макрофагальных предшественников, юных эритроидных, эозинофильных и мегакариоцитарных предшественников, участвует в активации зрелых моноцитов-макрофагов, гранулоцитов и эозинофилов в процессе воспалительной реакции.

Дегрануляция - исчезновение цитоплазматических гранул (эозинофилы, базофилы, тучные клетки и др.) и выброс их содержимого из клетки.

Дендритные клетки - наиболее известны из них клетки Лангерганса или белые отросчатые эпидермиоциты, локализуются в эпидермисе, при повреждении могут мигрировать в дерму или ближайший лимфоузел. К дендритнам клеткам относятся также клетки стромы лимфоидных органов, а также интердигитальные клетки тимуса. Все дендритные клетки практически не способны к фагоцитозу, но обладают очень выраженной антигенпредставляющей активностью, значительно превышающей эту функцию у макрофагов-моноцитов.

Единая система лимфоидной ткани слизистых - близкое строение лимфоидной ткани слизистых дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта, желез; а также способность сенсибилизации в каком либо из участков этих слизистых быстро отражаться на других участках (например, сенсибилизация дыхательных путей очень быстро отражается на состоянии слизистых желудка, кишечника и др.), позволили объединить их в представление о единой системе лимфоидной ткани слизистых.

ИЛ-1 - интерлейкин (цитокин) продуцируется макрофагами-моноцитами, Б-лимфоцитами, стромальными и эпителиальными клетками, обусловливает пусковые реакции иммунитета, играет ключевую роль в инициировании воспаления, участвует в регуляции гемопоэза, является медиатором взаимодействия иммунной и нервной систем.

ИЛ-2 - продуцируются Тх1, NK-клетками, представляет собой фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и NK-клеток, основной медиатор клеточного иммунитета.

ИЛ-3 -продуцируется Тх1, Тх2, тучными клетками, эпителиальными клетками, активирует эозинофилы, тормозит развитие NK-клеток, является ростовым фактором для тучных клеток и способствует усилению продукции ими гистамина.

ИЛ-4 - продуцируется Тх2, тучными клетками, стимулирует дифференцировку наивных хелперов в Тх2, обусловливает пролиферацию и дифференцировку Б- и Т-лимфоцитов, способствует развитию гиперчувствительности немедленного типа, обладает противовоспалительным и противоопухолевым эффектами.

ИЛ-5 - продуцируется Тх2, ростовой и дифференцировочный фактор Б-лимфоцитов и эозинофилов, усиливает синтез IgA, способствуя местному иммунитету слизистых, стимулирует эозинофилы к защите от паразитарных инвазий.

ИЛ-6 - продуцируется моноцитами-макрофагами, Тх2, стромальными и эпителиальными клетками, участвует в развитии воспаления, регуляции кроветворения, служит ростовым фактором плазматических клеток, стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов.

ИЛ-10 - продуцируется моноцитами-макрофагами, Тх2, подавляет активность макрофагов и Тх1, обеспечивает реализацию эффектов Тх2.

ИЛ-12 - продуцируется макрофагами-моноцитами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, Б-клетками, способствует повышению активности Тх1 и цитотоксических клеток, играет ведущую роль в обеспечении противовирусной и противоопухолевой защиты.

Интерферон-гамма - продуцируется Тх1, цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками, является ключевым цитокином клеточного иммунного ответа, ингибирует гуморальный иммунный ответ, обладает противоопухолевым и противовирусным действием.

Интерфероны - интерферон-альфа (макарофагальный), интерферон-бета (фибробластный), интерферон-гамма (лимфоцитарный). Механизм действия всех интерферонов схож.

Иммунное воспаление - эффекторная реакция гиперчувствительности замедленного типа, вариант воспалительной реакции, специфически ориентированной на патоген, реализуемый преимущественно моноцитами-макрофагами, ИФН-гамма, ФНО-альфа, ИЛ-2, ГМ-КСФ.

Иммунная недостаточность - клиническое проявление нарушений функций иммунной системы. Иммунная недостаточность может быть относительной - суммарное количество антигена или его агрессивность превышают функциональные возможности иммунной системы; и абсолютной - повреждение структурных компонентов иммунной системы или функциональные повреждения.

Иммунная система - функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей, клеток, специфических белков и регуляторных компонентов, обеспечивающих сохранение антигенного постоянства организма и защиту от чужеродных антигенов.

Иммунодефицит - снижение количества структурных компонентов иммунной системы, выявляемое лабораторным путем. Иммунодефицит не всегда сопровождается клиническими проявлениями (иммунной недостаточностью), поскольку при отсутствии восстребованности нарушенного звена, человек может быть здоров неопределенно долгое время. Иммунодефицит отражает иммунокомпрометированность данного человека (иммунокомпрометированный хозяин). Определение наличия иммунодефицита играет ведущую роль в выделении групп риска и обосновании на этой основе действенной профилактики, поскольку при прочих равных условиях риск развития патологии у иммунокомпрометированного хозяина больше по сравнению с человеком, у которого иммунокомпрометация отсутствует. Выделяют иммунодефициты первичные (чаще врожденные), связанные с генетически детерминированными дефектами одного или нескольких механизмов иммунного ответа; и вторичные (приобретенные), связанные с повреждающим действием факторов внешней среды или эндогенных инициатив.

Иммунологическая память - см. Вторичный иммунный ответ

Иммунопатология - повреждение органов и тканей, являющееся следствием иммунного ответа. В отличие от иммунной недостаточности, клиническую картину которой определяет антигенное повреждение в связи с дефицитом функций иммунной системы; при иммунопатологии - извращение функций иммунной системы, которая сама оказывает повреждающее действие на организм хозяина. К иммунопатологии следует отнести аутоиммунные и аллергические заболевания.

КОБ - кислотно-основной баланс (прежнее название кислотно-щелочный баланс - КЩР) один из наиболее важных и жестких параметров внутренней среды организма, отражает соотношение активных масс водородных и гидроксильных ионов. От этого соотношения зависят активность ферментов, направленность и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, чувствительность рецепторов к медиаторам, проницаемость мембран и др. Малейшее изменение этого соотношения вызывает выраженные нарушения физиологических процессов, а при существенных сдвигах - гибель организма. КОБ характеризуется обратным логарифмом концентрации водородных ионов (рН) и в норме находится в очень узких пределах 7,35- 7,45. Цифры ниже 7,35 свидетельствуют о закислении; выше 7,45 о защелачивании внутренней среды. Иммунологам следует помнить, что как закисление, так и защелачивание вызывает нарушение или блокаду рецепторных взаимодействий участников иммунных реакций. В связи с этим, нормализация КОБ является непременным и главным условием любой иммунокорригирующей терапии и имеет самостоятельное значение при лечении иммунной недостаточности, поскольку нарушения КОБ могут быть причиной функциональных нарушений иммунной системы.

К-клетки - разновидность NK-клеток (натуральные киллеры). В отличие от NK-клеток для реализации К-клетками своего цитотоксического потенциала нужна предварительная опсонизация клеток-мишеней антителами, преимущественно IgG (IgG1, IgG3).

Клетки-эффекторы - клетки, участвующие в завершающей фазе иммунного ответа - разрушение и элиминация антигена. Основные из них: гранулоциты, макрофаги, моноциты, CD8+-клетки (Т-киллеры), NK-клетки (натуральные киллеры), эозинофилы. Эти клетки осуществляют следующие эффекты, направленные на уничтожение (разрушение) антигена: фагоцитоз (гранулоциты, макрофаги, моноциты), клеточно-опосредованный контактный цитолиз (CD8+, NK), внеклеточный цитолиз (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги), а также фагоцитоз и цитолиз опсонизированных антителами и/или комплементом антигенов.

Клетки Лангерганса - см. Дендритные клетки.

Лимфосорбция - механизм аналогичен гемосорбции, однако, с сорбентом контактирует не кровь, а лимфа, для чего дренируют грудной лимфатический проток.

Лейкотриены - продукты превращения арахидоновой кислоты под действием фермента липооксигеназы. Участие в метаболизме арахидоновой кислоты фермента циклооксигеназы приводит к образованию простагландинов и тромбоксанов. Лейкотриены и простагландины по своим физиологическим эффектам во многом альтернативны. И лейкотриены и простагландины образуются при активации макрофагов, моноцитов, базофилов, тучных и эндотелиальных клеток. Основные эффекты лейкотриенов: спазм гладкой мускулатуры и регуляция локального кровотока, снижение АД, хемотаксическое действие, инициаторы медленной фазы бронхоспазма, подавляют пролиферацию лимфоцитов и способствуют их дифференцировке, активируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки.

Основные эффекты простагландинов: могут вызывать расслабление и сокращение мускулатуры бронхов, повышают АД, хемотаксическое действие, регулирующее действие при воспалении, подавление иммунного ответа и аллергических реакций, снижают цитотоксическую активность макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов; снижают пролиферативную активность лимфоцитов и продукцию цитокинов, способствуют дифференциации незрелых лимфоцитов и других клеток кроветворных рядов, подавляют агрегацию тромбоцитов.

Лимфотоксин - фактор некроза опухоли бета (ФНО-бета) продукт активации Т-лимфоцитов. Существует еще ФНО-альфа. Оба эти цитокина выделяют в отдельную группу "Факторы некроза опухолей". ФНО-бета продуцируется только Т-лимфоцитами; ФНО-альфа - моноцитами, макрофагами, эндотелиальными, тучными, миелоидными клетками, ЛАК-клетками, клетками нейроглии. ФНО-бета при действии на Т-клетки антигенов и митогенов образуется значительно позже, чем ФНО-альфа. Биологические эффекты ФНО-альфа и ФНО-бета схожи, но эффект ФНО-альфа более выражен: способность индуцировать апоптоз, генерируют в клеточной мембране образование активных форм кислорода и оксида азота, способны лизировать опухолевые клетки, клетки инфицированные вирусом и инвазированные паразитами; участвуют в альтерации при воспалении, являются причиной кахексии, вызывают лихорадку и синтез белков острой фазы, подавляют гиперчувствительность замедленного типа, препятствуют развитию иммунологической толерантности, угнетают эритро- , миело- и лимфопоэз; участвуют в качестве кофакторов ростовых цитокинов, вызывающих пролиферацию Т- и Б-лимфоцитов.

Лимфатические структуры - в своей совокупности составляют лимфатическую систему, являющуюся одним из базисов функционирования иммунной системы. К лимфатическим структурам относятся: лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, лимфатические узлы, коллекторы и лимфатические протоки, впадающие в крупные венозные сосуды шеи. Помимо лимфатических выделяют еще лимфоидные структуры. Различие их в том, что лимфатические структуры функционируют преимущественно в системе лимфотока, в то время как лимфоидные структуры функционируют в системе кровотока. К лимфоидным структурам относятся: тимус (вилочковая железа), селезенка и, в определенной степени, костный мозг, поскольку, с одной стороны - это орган кроветворения; с другой - выполняет функции периферического лимфоидного органа, являясь местом развития вторичного гуморального ответа. Особое место занимает лимфоидная ткань естественных барьеров: единая система лимфоидной ткани слизистых и лимфоидная ткань кожи. В системе лимфоидной ткани слизистых выделяют структурированные и диффузные компоненты. К структурированным компонентам относят единичные некапсулированные фолликулы, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), а также миндалины и аппендикс. Лимфоидная ткань кожи представлена диффузными компонентами. В своей совокупности лимфатические и лимфоидные структуры, система лимфоидной ткани слизистых и кожи составляют морфологическую основу функционирования иммунной системы.

Макрофаги - объединяют группу клеток моноцитарного ряда и представлены в крови моноцитами; в ткани - макрофагами. Единым предшественником их является монобласт, затем стадия промоноцита, который после дальнейшей дифференциации поступает в кровоток в виде моноцита. Моноциты через 2-4 суток мигрирует в ткани, где превращаются в резидентные и подвижные макрофаги. Макрофаги в зависимости от места расположения разделяют на альвеолярные, печеночные (звездчатые клетки Купфера), нейроглиальные, плевральные, перитонеальные, гистиоциты соединительной ткани, остеокласты, хондрокласты, фиброкласты, макрофаги пищеварительного тракта, мезангиальные клетки почек и др. Моноциты и макрофаги - крупные одноядерные клетки - функционально схожи. Основные их функции: фагоцитоз, включая цитофильные антигены с участием кослородзависимого и кислороднезависимого (в частности NO) киллинга; процессинг (обработка) и презентация (представление) антигена; регуляторная роль в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа. Последнее обусловлено особенностями секреторной функции макрофагов: отсутствие связи секреции с дегрануляцией, способность к синтезу секретируемых белков и пептидов и формированию новых гранул.

Микрофаги - к ним относятся гранулоциты, преимущественно нейтрофилы. Нейтрофилы несут основную нагрузку связанную с фагоцитозом, могут осуществлять внеклеточный цитолиз, осуществляют запуск механизмов воспаления и ранних защитных реакций, осуществляют секреторную функцию.

Митогены - вещества бактериального или растительного происхождения стимулирующие лимфоциты к синтезу ДНК, бласттрансформации и пролиферации. Митогены действуют поликлонально, однако селективны: липополисахариды стимулируют Б-лимфоциты; конкавалин А - Т-лимфоциты.

Моноциты - см. Макрофаги.

"Наивные" Т-хелперы (Тх0) - неактивированные CD4+-клетки (хелперы), покинувшие тимус и вступившие в рециркуляцию. Дальнейшая их дифференцировка зависит от особенностей антигенной стимуляции, тканевого микроокружения, антигенпредставляющих клеток (АПК), цитокинового профиля. Дифференцировка "наивных" Т-хелперов идет в двух направлениях: в сторону Тх1, обеспечивающих клеточный иммунный ответ; и в сторону Тх2, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ. Еще нет четкого представления о факторах инициирующих дифференцировку Тх0 в сторону Тх1 или Тх2, однако есть ряд данных, позволивших предположить несколько уровней контроля этой дифференцировки. Первый уровень - особенности тканей в которые мигрируют Тх0: микроокружение лимфатических узлов способствует дифференцировке в Тх1; микроокружение слизистых - в Тх2. Второй уровень - особенности цитокинового профиля вследствие контакта антигена с АПК. Так, например, контакт дендритных клеток и макрофагов с внутриклеточными патогенами индуцирует выработку ИЛ-12, направляющего дифференцировку в сторону Тх1. Полагают, что таким фактором может быть секреция NK-клетками интерферона-гамма (Тх1). Дифференцировка в сторону Тх2 может быть связана с выполнением функции АПК Б-клетками, секрецией тучными клетками ИЛ-4 или клетками микроокружения слизистых оболочек трансформирующего фактора бета. Существенное значение для второго уровня контроля дифференцировки Тх0 имеют качество и количество антигена: микобактерии, вирус гриппа - Тх1; аллергены - Тх2; высокие и низкие дозы антигена - Тх1; промежуточные дозы - Тх2; высокая плотность антигенных пептидов на АПК - Тх1; низкая плотность антигенных пептидов - Тх2. Третий уровень - продукция самими Тх1 и Тх2 цитокинового профиля, склоняющего дифференцировку Тх0 в свою сторону. Ключевые цитокины Тх1: интерферон-гамма, ИЛ-2, ФНО-бета. Ключевые цитокины Тх2: ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10.

Нейропептиды - органические соединения, состоящие из остатков аминокислот, связанных пептидной связью, обладающие нейротропной активностью. В последнее время установлено, что иммунокомпетентные клетки могут синтезировать и отвечать на большинство нейропептидов. В свою очередь, клетки нейроэндокринной системы продуцируют и отвечают на многие цитокины. Так, например, миелопептиды, играющие ведущую роль в гуморальном иммунном ответе, оказывают анальгетический и седативный эффекты; ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6 могут выполнять функции нейромедиаторов. Нейропептид кортикотропин релизинг фактор вызывает значительное повышение цитолитической активности NK-клеток. Субстанция Р - пептид, состоящий из 11 аминокислот, обладает нейротрансмиттерным и иммунорегуляторным свойствами. Открытие тесных регуляторных взаимодействий нервной и иммунной систем способствовало появлению нового направления в иммунологии - нейроиммунологии.

Нейтрофилы - см. Микрофаги.

Неонатальная патология - патология связанная с неонатальным периодом (от рождения до 28 дней). Различают еще антенатальный (дородовый) период и, соответственно, антенатальную патологию (пороки развития, первичные иммунодефициты и др.); интранатальный период (роды) и, соответственно, интранатальную патологию (асфиксия, родовая травма и др.); а также перинатальную патологию - патологию детского возраста причинно связанную с одними или несколькими ранее перечисленными периодами.

Низкоафинный - афинитет характеризует прочность связи между антигенной детерминантой (эпитоп) и комплементарной структурой антитела (паратоп). Низкоафинный - низкая прочность этой связи; высокоафинный - высокая прочность связи.

Патоген - обобщающее название инициаторов внешней среды, способных вызвать повреждение тканей, органов и систем и развитие заболевания. Чаще под этим термином подразумеваются инфекционные возбудители.

Пептидогликаны - угеводно-белковые комплексы. Углеводно-белковые комплексы подразделяются на гликопротеиды и протеогликаны или пептидогликаны. Гликопротеиды содержат до 95% белка и 5% углеводов, которые относятся к простым сахарам. Гликопротеиды на мембранах клеток и в крови (основная часть белков крови - гликопротеиды) являются обязательными участниками и инициаторами иммунных реакций. В отличие от них, протеогликаны (пептидогликаны) содержат до 95% углеводов и лишь 5% белка. Углеводы, входящие в состав протеогликанов являются сложными гетерополисахаридами, входящие в группу гликозоаминогликанов (гиалуроновая кислота, хондриотинсерная кислота, кератинсульфат, гепарин и др.) и составляют основу межклеточного вещества. Так, например, глюкуроновая кислота, обладая высокой вязкостью "склеивает" отдельные тканевые элементы и клетки, играя важную роль в проницаемости тканей и создавая препятствие проникновению антигена.

Плазмаферез - метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови больного компонентами, или препаратами крови, или кровезаменителями. Плазмаферез обычно сочетают с цитаферезом (плазмацитаферез). В основе цитафереза выведение определенных клеточных компонентов крови. Различают следующие варианты цитафереза: эритроцитаферез, тромбоцитаферез, лимфоцитаферез, гранулоцитаферез стемаферез (выведение стволовых клеток).

Презентация антигена - пусковой этап, определяющий качество и количество иммунного ответа, поскольку в основе иммунного ответа лежит реакция иммунной системы не на чужое, а на измененное свое. Это достигается путем встраивания пептидов антигена (чужое) в молекулы ГКГС (свое) и представлением этого комплекса иммунной системе. Поскольку щели в молекулах ГКГС имеют определенные размеры, для встраивания туда антигена необходимо предварительное его фрагментирование (процессинг), который и является первым этапом презентации (представления) антигена. Презентация при клеточном и гуморальном иммунном ответе существенно различается. Поскольку молекулы ГКГС I класса, отвечающего за клеточный иммунный ответ, имеются практически на всех клетках организма, процессинг и встраивание фрагментов антигенных пептидов в молекулы ГКГС I класса осуществляется самой клеткой, после чего эта клетка становится доступной для атаки Т-лимфоцитов, осуществляющих эффекторные механизмы клеточного иммунитета. При гуморальном иммунном ответе процессинг и презентация осуществляются антигенпредставляющими клетками (АПК), поскольку молекулы ГКГС II класса, обеспечивающие гуморальный иммунный ответ, имеются только на АПК. АПК представляют комплекс антигенные пептиды - молекулы ГКГС II класса Т-хелперам, которые активируют Б-лимфоциты и секрецию ими через стадию плазматических клеток специфических данному антигену антител (иммуноглобулинов).

Простагландины - см. Лейкотриены.

Протеогликаны - см. Пептидогликаны.

Протеолитические субстанции - с иммунологических позиций, это субстанции, содержащиеся в гранулах или секретируемые эффекторными клетками, способные вызывать протеолиз (разрушение) белков (главный щелочной белок, протеиназы, гидролазы, эластаза, миелопероксидаза, супероксиддисмутаза, лизоцим, катионные белки и др.).

Санация - систематическая ликвидация начальных признаков, предупреждение возникновения и развития патологических процессов. Этот термин предусматривает, прежде всего, врачебную профилактическую деятельность. Однако в последнее время в литературе употребляется расширенное трактование этого термина, в частности, под ним подразумевают "эндогенную санацию" - очищение организма от чужеродных и балластных веществ, образовавшихся вследствие естественных процессов жизнедеятельности или в связи с заболеванием. Ведущая роль в "эндогенной санации" принадлежит иммунной системе.

Сенсибилизация - приобретение специфической повышенной чувствительности к чужеродным веществам. Различают сенсибилизацию на уровне организма, которая является основой гиперчувствительности немедленного типа и сенсибилизацию на уровне клеток иммунной системы - активация их в результате контакта с антигеном.

Серотонин - входит в группу биологически активных веществ (см. Биологически активные вещества). В значительных количествах находится в нервной системе, тромбоцитах. Оказывает возбуждающее и/или тормозящее действие на структуры мозга, вызывает сокращение гладких мышц, активирует свертывающую систему крови, увеличивает проницаемость капилляров, стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта, вызывает одышку, бронхоспазм; в зависимости от концентрации снижает или повышает АД. С нарушением метаболизма серотонина в головном мозгу связывают его участие в патогенезе шизофрении. Серотонин участвует в развитии различных видов отека, значительно превосходя в этом отношении эффект гистамина.

Симпатомиметики (адреномиметики) - агонисты (активаторы) адренорецепторов. Разделяются на альфа- и бета-адреномиметики. С позиций аллергологии преимущественное значение имеют альфа-адреномиметики - адреналин, норадреналин и их аналоги, вызывающие сосудосуживающий эффект (лечение анафилактического шока) и, особенно, селективные бета-2-адреномиметики - сальбутамол, беротек и др., расслабляющие мышцы бронхов и снимающие бронхоспазм (лечение бронхиальной астмы).

Система комплемента - комплекс белков сыворотки крови, вырабатываемых преимущественно макрофагами и гепатоцитами, реализующих эффекторные реакции иммунитета (комплементзависимый лизис бактериальных клеток, комплементзависимый цитолиз, опсонизация). Различают классический и альтернативный пути активации комплемента. Компоненты комплемента, участвующие в начальной стадии классического пути активации: C1q, C1r, C1s, C2, C4. Компоненты комплемента, участвующие в начальной стадии альтернативного пути активации: фактор В, фактор D, пропердин. Компоненты комплемента, участвующие в дальнейшей активации обеих путей: С3, С3b, C5, C6, C7, C8, C9. Результатом завершения процессов активации является образование литического комплекса (C5+C6+C7+C8+C9), который прикрепляется к мембране клетки, прошивает ее, формирует цилиндрический комплекс образующий поры в мембране, вследствие чего клетка открывается для ионов H+, Na+ и воды, вызывающих разрыв мембраны и гибель клетки-мишени.

Система HLA (Human Leukocyte Antigens) - комплекс генов гистосовместимости у человека, локализованный на коротком плече хромосомы 6, который индуцирует продукцию молекул (антигенов) HLA. Поскольку ранее были обнаружены сходные комплексы у мышей (Н-2), крупного рогатого скота (BoLA) и др., и они играют центральную роль в совместимости тканей, этим комплексам было дано общее название MHC (Major Histocompatibility Complex) или ГКГС (главный комплекс гистосовместимости) в русской интерпретации. Система HLA (МНС, ГКГС) ответственна за сохранение биологической индивидуальности, определяя возможность и выраженность иммунного ответа на каждое конкретное антигенное воздействие (см. Презентация антигена). Ключевая роль системы HLA в иммунном ответе позволила дать еще одно функциональное название этой системе - система генов иммунного ответа. Иммуногенетика, возникшая на этой основе имеет существенное значение для практики (пересадка органов и тканей, прогнозирование ряда заболеваний, управление иммунным ответом, лечение наследственной патологии и др.).

Тимусзависимые антигены - антигены, иммунный ответ на которые развивается через посредничество Т-хелперов с обязательным процессингом и презентацией им этих антигенов. Большинство антигенов принадлежит к тимусзависимым.

Тимуснезависимые антигены - антигены, вызывающие гуморальный иммунный ответ без участия Т-хелперов. Различают тимуснезависимые антигены I класса, митогенные по отношению к Б-лимфоцитам (бактериальные липополисахариды, туберкулин, конъюгаты с гаптенами и др.) и тимуснезависимые антигены II класса, имеющие часто повторяющиеся антигенные детерминанты многоточечное взаимодействие с мембраной Б-лимфоцитов которых способствует перекрестному сшиванию рецепторов и активации Б-клеток (полисахариды пневмококков, Vi-антиген, поливинилпирролидон и др.). Обсуждается участие клеток-помощников при развитии иммунного ответа на тимуснезависимые антигены II класса. В этой роли могут выступать NK-клетки и макрофаги. При ответе на тимуснезависимые антигены преобладают IgM-антитела и не развивается или слабо выражена иммунологическая память. Полимеризация и агрегирование тимусзависимых антигенов, а также связь с полиэлектролитами делает их тимуснезависимыми.

Т-хелперы первого типа (Тх1) - см. Наивные Т-хелперы.

Т-хелперы второго типа (Тх2) - см. Наивные Т-хелперы.

ТТГ - тиреотропный гормон. Гормон передней доли гипофиза, гликопротеид, физиологический стимулятор щитовидной железы. Определение антител к рецепторам ТТГ имеет значение в диагностике аутоиммунного тиреоидита.

Тучные клетки - тканевые аналоги базофилов, основные участники гиперчувствительности немедленного типа, локализуются в слизистых пищеварительного, дыхательного и урогенитального трактов; соединительной ткани окружающей капилляры; в коже, серозных оболочках и селезенке. Тучные клетки имеют большое количество гранул (от 10 до 150), содержащих разнообразные биологически активные вещества и протеолитические субстанции, дегрануляция не сопровождается гибелью клеток. На поверхности тучных клеток присутствуют рецепторы I и II классов для IgE. Тучные клетки способны к секреции цитокинов, экспрессируют на своей поверхности молекулы ГКГС I и II классов, что сближает их с АПК, участвуют в дифференциации "наивных" Т-хелперов в сторону Тх2.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) - относится к медиаторам воспаления, продуцируется эозинофилами, базофилами, тучными клетками, нейтрофилами и макрофагами при их активации. ФАТ повышает проницаемость сосудов, вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов и расслабление сосудов, активирует нейтрофилы, способствует агрегации тромбоцитов. ФАТ обладает хемотаксическими свойствами, особенно ярко выраженными по отношению к эозинофилам, вызывая эозинофильную инфильтрацию. На основании выраженного бронхоконстрикторного действия ФАТ и его роли в эозинофильной инфильтрации выдвинуто предположение о ведущей роли ФАТ в патогенезе бронхиальной астмы. Интратрахеальное введение ФАТ человеку вызывает бронхиальную обструкцию, отек слизистой, усиление образования слизи, аккумуляцию эозинофилов в легких. У больных бронхиальной астмой находят значительное увеличение концентрации ФАТ. Ингибиторы ФАТ и рецепторов к нему уменьшают проявления поздней астматической реакции и эндотелиального повреждения.

Фактор некроза опухоли альфа - см. Лимфотоксин.

Хламидийная инфекция - относится к антропозоонозам, широко распространена среди домашних и диких животных, передается контактным (уход, убой, обработка животных) и алиментарным (молоко, мясо) путями. Больной человек также может быть источником инфицирования. Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами, обнаруживаются в макрофагах, клетках эпителия, печени, селезенки. Основные проявления: интоксикация, повышенная температура, эписклерит, конъюнктивит, поражение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, очаговый нефрит, неврологическая симптоматика (чаще вегетативный отдел), артралгии.

Хемотаксические факторы - факторы способствующие хемотаксису - направленному движению клеток. К хемотаксическим факторам относят продукты, выделяемые патогенами и активированными клетками в очаге воспаления, продукты расщепления компонентов комплемента, протеолитические ферменты факторов свертывания крови и фибринолиза, нейропептиды, фрагменты иммуноглобулинов, С-реактивный белок и др. Однако ведущую роль в хемотаксисе отдают хемокинам, которые подразделяются на альфа-хемокины (хемоаттрактанты для нейтрофилов) и бета-хемокины (хемоаттрактанты для моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов). Наряду с хемоаттрактантами имеются их ингибиторы (например, альфа-2-макроглобулин), а также факторы подавляющие реакцию клеток на хемоаттрактанты (ряд гормонов и микробных продуктов).

Цитотоксические реакции - реакции в основе которых повреждение клетки. К ним можно отнести индукцию апоптоза, внедрение в мембрану клетки цитолитических молекул, продукцию цитокинов с цитолитической активностью, воздействие протеолитических ферментов, нарушение целостности мембран и доступность клетки для ионов Н+, Na+ и воды; активация лизосом, реакции связанные с образованием активных форм кислорода и оксида азота и др.

Цитофильность - сродство к рецепторам клеточных мембран. Цитофильность конкретной молекулы или группы молекул определяется наличием рецепторов к ним на мембране клетки. При отсутствии таких рецепторов говорят о цитофобности данных молекул. Цитофильность или цитофобность к конкретным молекулам или их группам не являются константами. При блокаде рецепторов или "сбрасывании" их клеткой цитофильные факторы становятся цитофобными. Степень цитофильности конкретных молекул зависит от репертуара клеток, имеющих рецепторы к ним. Чем больше репертуар - тем большая цитофильность. Так, например рецепторы к IgE имеются на тучных клетках, базофилах, тромбоцитах, макрофагах, моноцитах, эозинофилах, лимфоцитах. В связи с этим, говорят о высокой цитофильности IgE.

цАМФ - относится к группе циклических нуклеотидов. Циклическим аденозинмонофосфату (цАМФ) и гуанозинмонофосфату (цГМФ) отводят роль вторичных мессенджеров (посредников) в реализации активности первичных мессенджеров (нейромедиаторы, гормоны, цитокины, биологически активные вещества и др.) по отношению к клетке. Для клеток ряда тканей установлена следующая последовательность событий. Первичные мессенджеры активируют ферменты-рецепторы аденилатциклазу и гуанилатциклазу встроенные в мембрану клетки, которые уже внутриклеточно в присутствии ионов Са++ индуцируют образование цАМФ и цГМФ из АТФ и ГТФ. Внутриклеточная концентрация и соотношение этих циклических нуклеотидов, вызывающих индукцию или ингибирование клеточных ферментных систем, определяет уровень метаболической активности клетки и реализацию ею своих функциональных возможностей. Возвращение клетки в исходное состояние после прекращения действия внеклеточного стимула достигается с помощью фермента фосфодиэстеразы, превращающего цАМФ и цГМФ в обычную форму (АМФ, ГМФ). Таким образом, всё разнообразие стимулов, доносимых до клетки первичными мессенджерами, на уровне клетки реализуется двумя системами циклических нуклеотидов: аденилатциклаза, гуанилатциклаза, ионы Са++, цАМФ, цГМФ, фосфодиэстераза. Есть данные об антагонистическом влиянии цАМФ и цГМФ на метаболическую и функциональную активность клетки, а также о том, что аденилатциклазный рецептор активируется преимущественно медиаторами адренэргических рецепторов; в то время как гуанилатциклазный рецептор - холинэргических. Открытие системы циклических нуклеотидов и их роли в функционировании клетки имеет принципиальное значение для медицинской науки и практики. Так, например, установлено, что механизм обезвоживания при холере связан с активацией аденилатциклазы и ингибицией фосфодиэстеразы эпителиальных клеток слизистой кишечника холерным токсином, вследствие чего эти клетки непрерывно секретируют кишечные соки, забирая для этого внутрисосудистую и внесосудистую жидкость (нажат "пуск" и заблокирован "выключатель" функциональной активности клетки).

Эозинофилы - основные эффекторы внеклеточного цитолиза (см. Клетки-эффекторы) являются, прежде всего, тканевыми клетками, поскольку через несколько часов после выхода из костного мозга они мигрируют в ткани. На один циркулирующий эозинофил приходится 100 в ткани. Основная локализация эозинофилов - бронхо-легочная система и желудочно-кишечный тракт. Эозинофильные гранулы (около 200 на одну клетку) содержат большое количество провоспалительных, биологически активных и цитотоксических веществ. Главным из них является большой основной белок (БОП) или главный щелочной белок. Высокая основность БОП и склонность прилипать к поверхностям определяют схожесть механизма его действия с токсинами змеиного яда. БОП является цитотоксическим для бронхиального эпителия. Хроническое эозинофильное воспаление слизистой бронхов считают основой патогенеза бронхиальной астмы. Эозинофилы играют ведущую роль в противопаразитарной защите и при необходимости на завершающем этапе иммунного ответа внеклеточного цитолиза (гиперчувствительность немедленного типа).

CD8-клетки - см. Антигенспецифические цитотоксические клетки и Клетки-эффекторы.

Fab-фрагмент - фрагмент иммуноглобулина, связывающийся с антигеном, имеет в своем составе вариабельные и константные области.

Fc-фрагмент - фрагмент иммуноглобулина взаимодействующий с клетками, имеющими Fc-рецептор; способный к связыванию комплемента, имеет в своем составе только константные области.

NK-клетки - естественные киллеры, лишенные маркеров Т- и Б-лимфоцитов, способны лизировать клетки-мишени без предварительного контакта, относятся к большим гранулоцитарным лимфоцитам, основным содержимым гранул являются белок перфорин (образование пор в мембране клетки-мишени) и гранзимы (индукция апоптоза после проникновения через поры в клетку). Клетками-мишенями для NK-клеток являются трансформированные (инфицированные вирусом, опухолевые) и быстро пролиферирующие клетки. ИЛ-2 и интерферон-гамма являются основными факторами пролиферации, созревания, дифференцировки и активации NK-клеток. Наибольшее количество NK-клеток в селезенке, лимфатических узлах и лимфоидных образованиях кишечника. Для реализации литической активности NK-клеток необходима их предварительная активация, которая осуществляется с помощью интерферонов альфа и бета и ИЛ-12, выделяемых макрофагами. Основная роль NK-клеток в противовирусной и противоопухолевой защите связана с цитолизом клеток-мишеней, сбросивших молекулы ГКГС I класса и ставших недоступными для CD8+-цитотоксических лимфоцитов. С NK-клетками связывают начальные этапы ориентации дифференцировки "наивных" Т-хелперов в сторону Тх1.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.

Основная

1. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания.

М., 1999.

2. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей / Под ред. М. Я. Студе

никина, И. И. Балаболкина - М., Медицина, 1998.

3. Ярилин А. А. Основы иммунологии. Учебник., М., Медицина, 1999.

Дополнительная

1. Клиническая иммунология и аллергология (3 тома). Пер. с нем. / Под ред. Л. Йе-

гера - 2-е изд. - М., Медицина, 1990.

2. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. Г. Лолор, Т. Фишера,

Д. Адельмана. М., Практика, 2000.

3. Хацкель С. Б. Аллергология в схемах и таблицах. Санкт-Петербург, 2000.

4. Клиническая иммунология. Учебник для студентов медицинских ВУЗов. / Под

ред. А. В. Караулова - М., Медицинское информационное агентство., 1999.

5. Клиническая иммунология. Руководство для врачей. / Под ред. Е. И. Соколова -

М,. Медицина, 1998.

1