

УДК: 616-092.19

**Патофизиология аллергии.**

**Русских И.С.<sup>1</sup>, Черемных А.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. Акад.*

*Е.А.Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия*

(614000, Пермь, ул.Петропавловская, 26), email: [russkikh.irina2015@yandex.ru](mailto:russkikh.irina2015@yandex.ru)

Русских И.С. (Russkikh I.S.) – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России

Черемных А.И. (Cheremnykh A.I.) – студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России

**Для корреспонденции: Русских Ирина Сергеевна, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26, email: [russkikh.irina2015@yandex.ru](mailto:russkikh.irina2015@yandex.ru), тел: 89617480731**

**Специальность 14.03.0 – Патологическая физиология.**

Аллергия – состояние повышенной и качественно измененной реакции на вещества с антигенными свойствами и даже без них. Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения, но при аллергии повреждение клеток и тканей вызывает комплекс аллерген-аллергическое антитело или аллерген-сенсibilизированный Т-лимфоцит. Аллергические реакции характеризуются строгой специфичностью, которая определяется иммунологической специфичностью антител или Т-клеточных рецепторов. Существуют две классификации типов аллергических реакций, основанные на их патогенезе. Первая классификация предложена Куком (R.A. Cooke) в 1930 г., который разделил все аллергические реакции на два типа – немедленный и замедленный. В последующем А.Д. Адо обозначил реакции немедленного типа как химергические, а замедленного как китергические, что в большей степени отражает участие антител или Т-лимфоцитов в их патогенезе. Вторая классификация предложена в 1963 г. Джеллом и Кумбсом (P.G.H. Gell и R.R.A. Coombs). По ней выделяют четыре типа аллергических реакций, из них I, II и III относятся к реакциям немедленного типа, а IV – к реакциям замедленного типа.

Ключевые слова: аллергия, иммунный ответ, реактивность организма, иммунология, патофизиология.

## Pathophysiology of allergy

Russkikh I.S.<sup>1</sup>, Cheremnykh A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Allergy is a state of increased and qualitatively altered reaction to substances with or without antigenic properties. Allergy differs from immunity in that the allergen itself does not cause damage, but in allergy, damage to cells and tissues causes an allergen-allergic antibody complex or an allergen-sensitized T-lymphocyte. Allergic reactions are characterized by strict specificity, which is determined by the immunological specificity of antibodies or T-cell receptors. There are two classifications of types of allergic reactions based on their pathogenesis. The first classification was proposed by R. A. Cooke in 1930, who divided all allergic reactions into two types – immediate and delayed. Subsequently, A. D. Ado designated the immediate type of reaction as chimeric, and the delayed type as cythergic, which largely reflects the participation of antibodies or T-lymphocytes in their pathogenesis. The second classification was proposed in 1963. P. G. H. Gell and R. R. A. Coombs. According to it, there are four types of allergic reactions, of which I, II and III are immediate type reactions, and IV-delayed type reactions.

Key words: allergy, immune response, body reactivity, immunology, pathophysiology.

**Аллергия** (allergia от allos - иной, ergon - действие) иное действие по сравнению с иммунными реакциями. Аллергия - состояние повышенной и качественно извращенной реакции к веществам с антигенными свойствами и даже без них (гаптен+белок организма → полноценный АГ).

Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения. При Алвызывает лергии повреждение клеток и тканей комплекс аллерген-аллергическое АТ.

**Классификация аллергенов:** экзоаллергены и эндоаллергены.

**Экзоаллергены:**

- 1) инфекционные: а) бактериальные, б) вирусы, в) грибки,
- 2) пыльца цветущих растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок,
- 3) поверхностные (или эпиаллергены),
- 4) бытовые - домашняя и библиотечная пыль, как продукт жизнедеятельности домашнего клеща, специфичны для конкретной квартиры,
- 5) пищевые продукты - особенно у детей - коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыбы, крабы, омары, злаковые,
- 6) лекарственные препараты - особенно лечебные сыворотки.
- 7) продукты химического синтеза.

**Эндоаллергены:**

- а) естественные (первичные): хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез,
- б) вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей под влиянием внешних воздействий: **инфекционные:**

- промежуточные поврежденная под действием микроба+ткань;
- комплексные микроб+ткань, вирус+ткань;

**неинфекционные:**

- холодовые, ожоговые, при облучении;

**Общая характеристика видов аллергических реакций:**

признаки	Реакция немедленного типа (РНТ), В-тип	Реакция замедленного типа (РЗТ), Т-тип
----------	--	--

1) клинический синдром	анафилактический шок, аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата, контактный дерматит.	бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, мигрень, сывороточная болезнь, атопии.
1) реакция на вторичное введение	несколько минут	ч/з 4-6 часов
3) АТ в сыворотке	есть	нет
4) пассивный перенос	с сывороткой	с лимфоцитами
5) местная клеточная реакция	полинуклеарная (зудящий волдырь)	моноклеарная (тестообразное возвышение)
6) цитотоксический эффект в культуре тканей	нет	есть
7) десенсибилизация	эффективна	неэффективна

**Общий патогенез аллергических реакций (3 стадии):**

1. **Иммунологическая** (образование АТ),
2. **Патохимическая** (выделение субстратов БАВ) и
3. **Патофизиологическая** (клинические проявления).

**Иммунологическая стадия** - при попадании аллергена вырабатываются и накапливаются аллергические АТ в течение 2-3 недель - активная сенсibilизация. И может быть пассивная (при введении готовых АТ с сывороткой нужно не менее двух часов для фиксации АТ на ткань), сохраняется 2-4 недели. Аллергия строго специфична.

Все АТ появляются одновременно - сначала IgE - "реагины"- основные аллергические АТ. IgE имеют большое сродство к коже и тканям. Блокирующие АТ - IgG - появляются в период выздоровления, легко соединяются с АГ в крови и блокируют его контакт с реакинами - выполняют защитную роль. По титру гемагглютининов IgG судят о титре реакинов, т.к. имеется определенная зависимость [1].

**Реагиновый тип повреждения тканей (I тип):**

**иммунологическая** стадия: Реагины своим концом Fc (constant fragment) фиксируются на соответствующих рецепторах тучных клеток и базофилов; нервных рецепторах сосудов, гладких мышцах бронхов кишечника и форменных элементах крови. Другой конец молекулы Fab antigen-binding fragment вариabельной части выполняет антительную функцию, связываясь с АГ, причем 1 молекула IgE может связать 2 молекулы АГ. Т.к. IgE синтезируются в лимфатической ткани слизистых оболочек и лимфоузлов (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные), поэтому при реагиновом типе повреждения *шоковыми органами* являются органы дыхания, кишечник, конъюнктивa = атипичная форма бронхиальной астмы, поллинозы, крапивницы, пищевая и лекарственная аллергии, гельминтозы. *Если в организм* поступает тот же антиген, или он находится после первичного попадания, то происходит связывание его с IgE-АТ как циркулирующими, так и фиксированными на тучных клетках и базофилах [3].

Происходит **активация** клетки и переход процесса в **патохимическую** стадию. Активация тучных и базофильных клеток (дегрануляция) приводит к высвобождению различных медиаторов.

**Медиаторы аллергии немедленного типа :**

1. Гистамин.
2. Серотонин.
3. Медленно реагирующая субстанция (медленно действующее вещество - МДВ).
4. Гепарин.
5. Тромбоцитактивирующие факторы.
6. Анафилотоксин.
7. Простагландины.
8. Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии и высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор.
9. Брадикинин.

**Патофизиологическая стадия.** Установлено, что в основе действия медиаторов имеется приспособительное, защитное значение. Под влиянием медиаторов повышается диаметр и проницаемость мелких сосудов, усиливается хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих **инактивацию и элиминацию аллергена**. Образующиеся медиаторы стимулируют выделение энзимов, супероксидного радикала, МДВ и др., что играет большую роль в противогельминтозной защите. Но медиаторы одновременно оказывают и повреждающее действие: повышение проницаемости микроциркуляторного русла ведет к выходу жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления с повышением содержания эозинофилов, падения артериального давления и повышения свертывания крови. Развивается бронхоспазм и спазм гладких мышц кишечника, повышение секреции желез. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда, диарреи.

Таким образом, с момента соединения АГ с АТ заканчивается 1-я стадия. Повреждение клеток и выброс медиаторов - 2-я стадия, а эффекты действия медиаторов 3-я стадия. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани [2].

**Анафилактический шок** протекает в целом стандартно: короткая эректильная стадия, через несколько секунд - торпидная.

- у морской свинки - преимущественно спазм бронхов (астматический тип шока),
- у собак - спазм сфинктеров печеночных вен, застой крови в печени и кишечнике - коллапс,
- у кролика - преимущественно спазм легочных артерий и застой крови в правой половине сердца,
- у человека - все компоненты: падение АД из-за перераспределения крови и нарушения венозного возврата, приступ удушья, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, кожные проявления: крапивница (urticaria), отек (oedema), зуд (pruritus).

**Атопия** - отсутствие места контакта, в естественных условиях встречается только у человека и имеет ярко выраженную наследственную предрасположенность. Здесь не нужен предварительный контакт с аллергеном, готовность к аллергии уже сформирована: бронхиальная астма, поллинозы, крапивница (к цитрусовым), отек Квинке, мигрень. Патогенез этих заболеваний сходен. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

**Бронхиальная астма** (asthma bronchiale)- приступ удушья с затруднением выдоха - спазм бронхов, отек слизистой, обильное выделение слизи и закупорка бронхов.

**Поллинозы** (pollinosis от pollen пыльца): аллергический ринит и конъюнктивит, отек слизистой, слезотечение, нередко зуд на пыльцу растений.

**Кожные проявления:** отек Квинке на косметику и пищевые аллергены (поражаются глубокие слои кожи лица) и крапивница (при поражении поверхностных слоев кожи - на кремы, мази, порошки).

**Мигрень** (hemicrania): периодическая сильная головная односторонняя боль - аллергический отек одной половины мозга на пищевые продукты, реже – лекарства [4].

**II тип повреждения – цитотоксический:** образовавшиеся к АГ клеток АТ присоединяются к клеткам и вызывают их повреждение или даже лизис, поскольку клетки организма приобретают аутоаллергенные свойства под действием различных причин, например химических веществ, чаще лекарств за счет:

- 1) конформационных изменений АГ клетки,
- 2) повреждения мембраны и появления новых АГ,
- 3) образования комплексных аллергенов с мембраной, в которых химическое вещество играет роль гаптена. Аналогично действуют на клетку лизосомальные ферменты фагоцитирующих клеток, бактериальные энзимы и вирусы.

Образующиеся АТ относятся к классам IgG или IgM. Они соединяются своим Fab концом с соответствующими АГ клеток. Повреждение может быть вызвано 3 путями:

- 1) за счет активации комплемента - комплементопосредованная цитотоксичность, при этом образуются активные фрагменты, которые повреждают клеточную мембрану,
- 2) за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых опсонинами-антителами G4,
- 3) через активацию антителозависимой цитотоксичности.

После соединения с клеткой происходят конформационные изменения в области Fc конце антитела, к которому присоединяются К-клетки (киллеры Т-лимфоциты и нулевые клетки).

В **патохимическую стадию** активируется система комплемента (система сывороточных белков). Лизис клеток-мишеней развивается при совместном действии компонентов от C<sub>56</sub> до C<sub>9</sub>. В процессе участвуют супероксидный анион-радикал и лизосомальные ферменты нейтрофилов.

**Патофизиологическая стадия.** В клинике цитотоксический тип реакции может быть одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, при аллергических гемотрансфузионных реакциях, при *гемолитической болезни новорожденных* в связи с образованием у резус-отрицательной матери резус-положительных IgG к эритроцитам плода.

Однако действие цитотоксических АТ не всегда заканчивается повреждением клеток - при малом количестве АТ можно получить феномен стимуляции (антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка А.А. Богомольца для стимуляции иммунных механизмов, панкреотоксическая сыворотка Г.П. Сахарова для лечения сахарного диабета). С длительным стимулирующим действием естественно образовавшихся *аутоантител* к щитовидной железе связывают некоторые формы тиреотоксикоза [5].

**Повреждение иммунными комплексами (АГ + АТ) – III тип** - (синонимы - иммунокомплексный, тип Артюса). На АГ, имеющий растворимую форму, в организме образуется АТ G и M - классов (преципитирующие) способные *in vitro* образовывать преципитат при соединении с АГ. В организме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплекса АГ+АТ, т.к. в организм постоянно попадают какие-то АГ извне или образуются эндогенно, но эти реакции являются выражением защитной или гомеостатической функции иммунитета и не сопровождаются повреждением. Однако при определенных условиях комплекс АГ+АТ может вызвать повреждение и развитие заболевания через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию супероксидного радикала и активацию калликреин-кининовой системы.

В образовании иммунных комплексов участвует множество экзо- и эндогенных антигенов и аллергенов: антибиотики, сульфаниламиды, антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины, пищевые продукты, ингаляционные аллергены, бактерии и вирусы. Образование иммунного комплекса зависит от места поступления или образования АГ. Повреждающее действие оказывают обычно комплексы, образованные в небольшом избытке антигена с молекулярной массой 900000 - 1 млн дальтон.

**Патохимическая стадия.** Под влиянием комплекса и в процессе его удаления образуется ряд медиаторов для фагоцитоза и переваривания комплекса: это комплемент, лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, катепсины, коллагеназа, эластаза); кинины, вызывающие спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышение проницаемости микроциркуляторного русла. Так же может происходить активация фактора Хагемана (XII) и (или) плазминовой системы и выделение гистамина, серотонина, тромбоцитарного фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

**Патологическая стадия :** циркулирующие иммунные комплексы откладываются всего в сосудах клубочков почек и вызывают различные виды гломерулонефритов, в легких - альвеолиты, в коже - дерматиты. В выраженных случаях воспаление может принимать альтеративный характер с некрозом тканей, частичного или полного тромбоза, геморрагии. Вначале в очаге преобладают нейтрофилы, активно фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяя при этом лизосомальные ферменты и факторы повышения проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Макрофаги накапливаются в очаге воспаления и фагоцитируют разрушенные клетки, очищая участок поражения. Воспаление завершается пролиферацией клеточных элементов.

Третий тип иммунного повреждения является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, ряда **аутоиммунных заболеваний** (красная волчанка, ревматоидный артрит). При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока [4].

**Сывороточная болезнь** - аллергическое заболевание немедленного типа, вызываемое введением гетерологичных или гомологичных сывороток или сывороточных препаратов и характеризуется преимущественным воспалительным повреждением сосудов и соединительной ткани, которое развивается через 7-12 дней после введения чужеродной сыворотки.

В ответ на введение АГ в организме образуются различные классы АГ, в основном, преципитирующие. Образуются иммунные комплексы, которые подвергаются фагоцитозу, как при обычной иммунной реакции. Но в силу определенных условий (определенная величина комплекса аллерген/АГ, небольшой избыток аллергена, и другие факторы), этот комплекс откладывается в сосудистой стенке, повышается ее проницаемость, активируется комплемент, выделяются медиаторы. Симптомы сывороточной болезни развиваются через 6-8-12 дней: начинается повышение температуры тела, появляются папуло-везикулярные высыпания на коже (крапивница) вплоть до геморрагических, чаще на месте введения АГ. Сыпь сопровождается сильным зудом, расстройством гемодинамики. Иммунные комплексы чаще откладываются в клубочках почек (гломерулонефрит) с набуханием и пролиферацией эндотелиоцитов и мезангиоцитов и сужением или облитерацией просвета клубочковых капилляров. Нередко увеличение селезенки, поражение сердца (от приступов стенокардии до ИМ), легких (эмфизема, острый отек). В крови - лейкопения с относительным лимфоцитозом, иногда тромбоцитопения, глипогликемия. Лечение зависит от формы заболевания: при тяжелом течении в виде анафилактического шока требуется неотложная помощь, назначают стероидные гормоны, антигистаминные препараты, при отеках - мочегонные и т.д.

**Характеристика ГЗТ - Т-тип** аллергического ответа (аутоиммунные заболевания, реакции туберкулинового типа и контактный дерматит). Стадии те же.

В **иммунологическую стадию** за 10-12 дней накапливается клон сенсibilизированных Т-лимфоцитов, в клеточную мембрану которых встроены структуры, выполняющие роль АТ, способных соединяться с соответствующим аллергеном. Лимфоцитам не нужно фиксироваться, они и есть хранилище медиаторов аллергии. При повторной аппликации аллергена Т-лимфоциты диффундируют из кровотока к месту аппликации и соединяются с аллергеном. Под действием комплекса иммуно-аллерго-рецептор+аллерген лимфоциты раздражаются (**патохимическая стадия**) и выбрасывают медиаторы ГЗТ:

- 1) фактор кожной реактивности,
- 2) фактор бласттрансформации лимфоцитов,
- 3) фактор переноса,
- 4) фактор хемотаксиса,
- 5) фактор торможения миграции макрофагов (MIF),
- 6) лимфотоксин,
- 7) интерферон,
- 8) фактор, стимулирующий образование макрофагами эндогенных пирогенов,
- 9) митогенные факторы.

Клинически **3-я стадия** - очаг аллергического экссудативного воспаления плотной консистенции. Ведущее место среди ГЗТ - аутоиммунные заболевания.

Патогенез аутоиммунных заболеваний на эндоаллергены:

Выделяют три возможных варианта:

1) образование аутоАТ на первичные аллергены, поступающие в кровь при повреждении соответствующего органа (т.к. внутриутробно при формирования иммунной системы они не контактировали с лимфоцитами, были изолированы гисто-гематическими барьерами или развились после рождения),

2) выработка сенсibilизированных лимфоцитов против чужеродной флоры, имеющей общие специфические АГ детерминанты с тканями человека (стрептококк группы А и ткань сердца и почек, кишечная палочка и ткань толстого кишечника, гликопротеиды тимофеевки и гликопротеиды ВДП),

3) снятие тормозного влияния Т-супрессоров растормаживание супрессированных клонов против собственных тканей, компонентов ядра клеток, вызывает генерализованное воспаление соединительной ткани – коллагенозы [3].

**Диагностика аллергических заболеваний** - поиск специфического аллергена, основана на серологических и клеточных реакциях на основании имеющихся у аллергика АТ или лимфоцитов.

Для выявления **реагинового типа** сенсibilизации:

- 1) радиоаллергосорбентный тест (RAST),
- 2) радиоиммуносорбентный тест (RIST),
- 3) прямой кожный тест,
- 4) реакция Праустница-Кюстнера,
- 5) тест Шелли.

Для выявления **цитотоксического типа**:

- а) различные варианты метода иммунофлюоресценции,
- б) Тест Кумбса,
- в) реакция Штеффена,
- г) радиоиммунологический метод.

Для выявления **иммунокомплексного типа**:

- а) различные методы определения циркулирующих иммунных комплексов,
- б) определение ревматоидного комплекса,

в) различные способы определения преципитирующих антител.

**Диагностика ГЗТ** - выявление эффектов медиаторов:

- 1) прямая кожная проба,
- 2) реакция бласттрансформации,
- 3) реакция торможения миграции макрофагов,
- 4) лимфотаксический эффект.

**Лечение аллергии - специфическое:**

1. **Этиотропное** - предупреждение, прекращение и элиминация аллергена: при лекарствах, пищевой, при поллинозах, бытовых аллергенах.

Специфическое для ГНТ - гипосенсибилизация (дробное, непрерывное длительное введение аллергена больному в возрастающих дозах).

**Патогенетическая терапия** - выявить ведущий тип аллергической реакции и оказать блокирующее действие на развитие каждой стадии.

В **иммунологическую** стадию применяют *левамизол* и гормоны тимуса, которые регулируют иммунный ответ.

В **патохимическую** стадию: при **реагиновом** типе блокада высвобождение медиаторов из тучных клеток: *интал*, *кетотифен*, антигистаминные препараты, *гистаглобулин* (гистаминопексия), антисеротонинные препараты.

При **цитотоксическом** и **иммунокомплексном** типах антиферментные препараты, ингибирующие активность протеолитических ферментов и тем самым блокирующие системы комплемента и калликреин и др.

В **патофизиологическую** стадию лечение зависит от типа аллергии.

2. **Десенсибилизация** - срочное снятие сенсибилизации с целью профилактики анафилактического шока.

Три вида:

- 1) **естественная** - после перенесенного анафилактического шока (на 2 недели),
- 2) **неспецифическая** - введение аллергена под защитой наркоза и антигистаминных препаратов,
- 3) **специфическая** по Безредко А.М. (повторные дробные дозы через 30 мин 2-3 раза). Первые малые дозы связывают основную массу АТ, проигрывая минимальную реакцию, а затем основная доза препарата.

3. **Неспецифическое** - симптоматическое: бронхолитики, антигистаминные препараты, противовоспалительные гормоны, антикоагулянты при 3 типе иммунного повреждения.

Список литературы:

1. Актуальные проблемы патофизиологии. - М.: Медицина, 2001. - 424 с.
2. Долгих, В. Т. Общая патофизиология / В.Т. Долгих. - М.: Феникс, 2007. - 160 с.
3. Зилбернагель, С. Клиническая патофизиология. Атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг. - М.: Практическая медицина, 2015. - 448 с.
4. Клиническая патофизиология. Учебное пособие. - М.: СпецЛит, 2015. - 472 с.
5. Крыжановский, Г. Н. Основы общей патофизиологии / Г.Н. Крыжановский. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 256 с.