

**РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ
НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА «ИММУНОЛОГИЯ И
АЛЛЕРГОЛОГИЯ**

**Учение об аллергии и механизмах развития
аллергических реакций немедленного типа**

**Е.А. Левкова профессор, д.м.н., профессор кафедры
«Иммунология»**

Аллергия

(др.-греч. ἄλλος — другой, иной, чужой + ἔργον — воздействие)

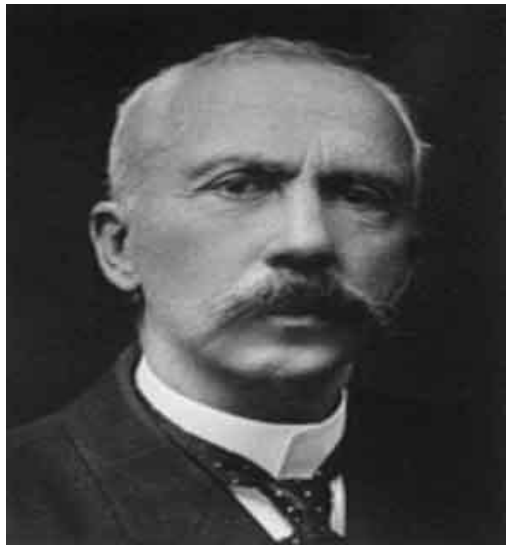
1906 год австрийский педиатр Клеменс фон Пирке предложил термин «Аллергия».

Он заметил, что некоторые симптомы у пациентов вызваны воздействием внешних агентов (позже названных аллергенами).

В настоящее время под термином аллергия понимают чрезмерную болезненную иммунную реакцию, направленную против экзогенных веществ (аллергенов).



Клеменс Фон Пирке
Термин «аллергия»
1906 г.



Шарль Рише, Пауль Портье
Термин «анафилаксия»
1902 г.

Артур Кока
Термин «атопия»
1922 г.

Атопия

(греч. Аtopia –необычное, странное, чужеродное)

В 1923 году Кока и Кук предложили термин «**атопия**».

Они описали наследственную предрасположенность к развитию экземы и **аллергической реакции I типа** в ответ на ингаляционные **аллергены**.

В настоящее время под термином «**атопические заболевания**» объединяют **аллергические заболевания**, протекающие по **гиперчувствительности немедленного типа** – **аллергическая астма**, **аллергический ринит**, **атопический дерматит** и др.

АНАФИЛАКСИИ

АТОПИИ

Введе
ние
АГ



ИСКУССТВЕННО
Е

ЕСТЕСТВЕННОЕ

Природа
АГ



БЕЛОК

ПЫЛЬЦА РАСТЕНИЙ
ХИМИЧЕСКИЕ
ВЕЩЕСТВА

Наследстве
нная
предраспол
о-
женность



Н Е Т

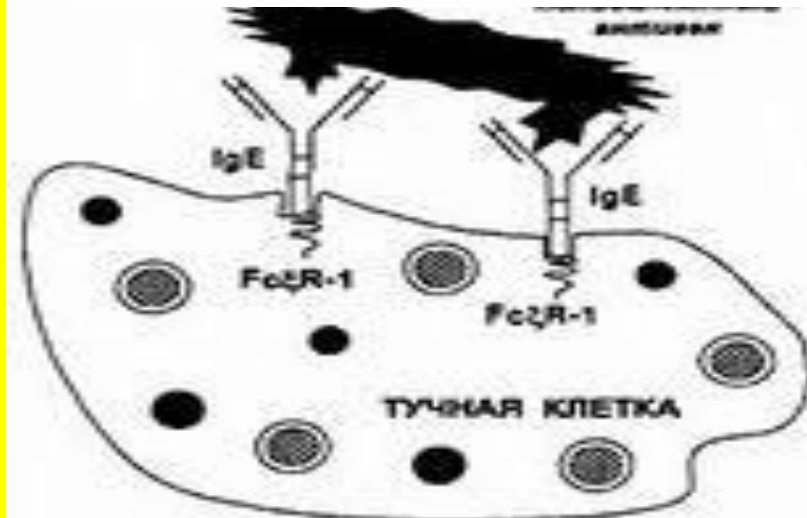
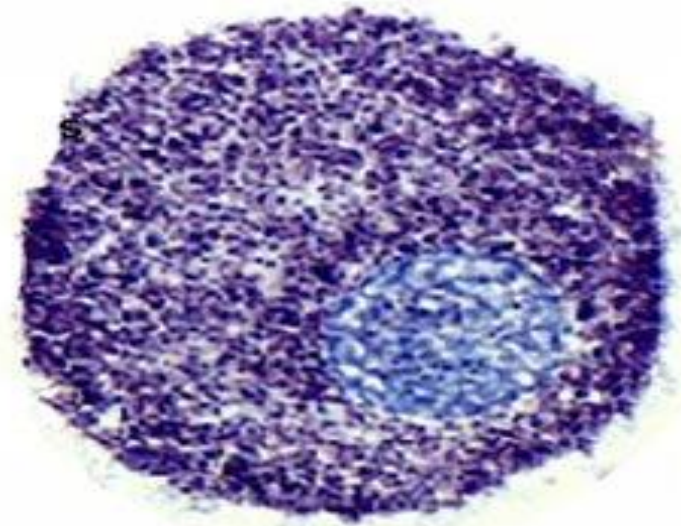
ЕСТЬ (\geq
70%)



Сенсибилизация (лат. *sensibilis* – чувствительный)

Специфическая чувствительность организма к аллергенам, в основе которой – процесс синтеза аллергенспецифических IgE

с последующим их связыванием с высокоаффинными IgE-рецепторами тучных клеток и базофилов.



Анафилаксия

Французский физиолог Шарль Рише (Нобелевская премия 1913 года): анафилаксия – состояние резко повышенной чувствительности организма к повторному попаданию в организм аллергена (лекарства, пища, яды насекомых и др.), развивается по IgE-опосредованному механизму.

(Рич и Портье первыми в 1902 году применили термин «анафилаксия» для описания системной реакции на сыворотку кролика).

Гиперчувствительность

Чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета.

Гиперчувствительность проявляется не при первом, а при повторном попадании антигена в организм.

- После первого попадания антигена развиваются иммунные ответы, клинические проявления пока отсутствуют.
- При повторном попадании антигена происходят эффекторные воспалительные реакции, проявляющиеся клинически (воспаление).

**Типы гиперчувствительности по классификации
британских иммунологов
Robin Coombs и Philip Gell 1963 год**

**В основе всех типов
гиперчувствительности –
разные виды иммунных
механизмов, приводящие к
повреждению тканей
организма
(патофизиологическая
классификация).**

**КЛАССИФИКА-
ЦИЯ ТИПОВ
ГИПЕРЧУВСТ-
ВИТЕЛЬНОСТИ
КУМБСА и ГЕЛЛА
1963 года
используется и в
настоящее время**

4 типа гиперчувствительности по Coombs и Gell (Кумбс и Джелл)

1 тип - реактивное или острое аллергическое воспаление, гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ).

2 тип – антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).

3 тип – иммунокомплексное воспаление (ИК).

4 тип – гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

1 тип гиперчувствительности по Coombs и Gell (Кумбс и Желл)

1 тип - реактивное или острое аллергическое воспаление, гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ).

К моменту создания классификации

иммуноглобулин Е еще не был открыт.

Ответ описывали как «реактивный».

При ГНТ основную роль играют IgE, синтезирующиеся против растворимых белков (аллергенов); самыми распространенными примерами являются пыльца, шерсть животных, пылевые клещи, пищевые продукты, антропогенные токсины.

Воздействие аллергена инициирует взаимодействие на мембранносвязанного IgE с тучными клетками или базофилами запуск типичной воспалительной реакции:

- высвобождение медиаторов немедленного ответа (например, гистамина)
 - образование простагландинов и лейкотриенов
 - синтез цитокинов – ИЛ-4, 5, 13, которые, в свою очередь, усиливают эту реакцию.
- Типичные клинические примеры ГНТ: аллергический ринит, аллергическая астма, аллергическая крапивница, анафилактический шок.

ТИП гиперчувствительности; время проявления	ТИП I 10-30 минут	ТИП II 3-8 часов	ТИП III 3-8 часов	ТИП IV 24-48 часов	
Иммунная реакция	Ig E антитела; Th 2	Ig G	Ig G	Th 1 макрофаги	Th 1 CD 8+ макрофаги
Антиген (АГ)	Растворимый АГ	АГ, связанный с клетками или матриксом	Растворимый АГ	Растворимый АГ	АГ, связанный с клетками
Эффекторный механизм	Активация тучных клеток	Комплемент и клетки с Fc γ R (фагоциты и NK)	Комплемент и клетки с Fc γ R (фагоциты и NK)	Активация макрофагов	Цитотоксичность
Примеры	Аллергический ринит; астма; анафилаксия	Гемолитическая анемия	Системная красная волчанка	Реакция на туберкулин	Контактный дерматит

Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

Механизм впервые описан в 1921 году (Praunitz, Kustner):

Сыворотку крови Кустнера, страдавшего аллергией к рыбе, ввели подкожно Праунитцу.

После чего подкожно в то же место ввели антигены рыбы. На коже Праунитца появились волдыри.

этот феномен используется в настоящее время в качестве метода диагностики аллергии *in vivo* - кожные пробы.



Стадии ГНТ

Первый контакт аллергена со слизистой оболочкой или кожей приводит к образованию IgE.

Местно продуцируемые IgE сначала сенсibiliзируют только местные тучные клетки, затем проникают в кровь и связываются с рецепторами тучных клеток в любой части тела.

На рецепторах тучных клеток IgE может сохраняться несколько месяцев (а в крови – только 2-3 суток).

Стадии ГНТ

При повторном попадании аллергена в организм он взаимодействует с IgE , связанным с рецепторами тучных клеток.

Такое взаимодействие приводит к дегрануляции тучных клеток и запуску **патохимической** и далее **патофизиологической** стадии аллергического воспаления.

Поскольку тучные клетки представлены повсеместно в организме, дегрануляция их может происходить в различных тканях и органах – кожа, легкие, глаза, желудочно-кишечный тракт и т. д.

Клетки-эффекторы ГНТ

- АПК (антиген представляющие клетки)
- Т – лимфоциты – хелперы 2 типа
- В - лимфоциты
- Плазматические клетки, синтезирующие IgE
- В - клетки памяти

- Тучные клетки и базофилы
- Эозинофилы
- Нейтрофилы

Тип поляризации иммунного ответа при ГНТ

- Для ГНТ характерна поляризация ответа по пути Th2.
- В микроокружении наивного Т лимфоцита присутствует IL-4, вырабатываемый ДК и тучными клетками.

- Т наивная клетка дифференцируется в Th2, синтезирующий:
 - IL-4,
 - IL-5,
 - IL-10,
 - IL-13.

Эффекторные клетки ГНТ: Th2 лимфоциты

Анализ цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа больных аллергической бронхиальной астмой показал, что Т-лимфоциты продуцируют не только IL-5, но также IL-4 – то есть цитокиновый профиль, типичный для Th2 клеток:

IL-3 Рост клеток - предшественников
GM-CSF Миелопоэз.

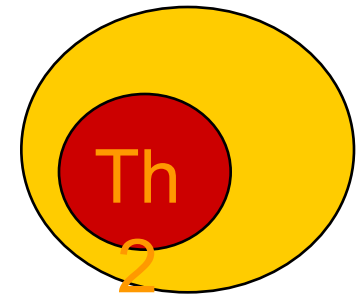
IL-4 Рост и активация В-клеток
Переключение изотипа на IgE.
Индукция молекул МНС II класса.

Ингибция макрофагов

IL-5 Рост эозинофилов

IL-6 В – клеточный рост,
освобождение белков острой фазы

IL-10 Ингибция активности макрофагов:
ингибция Th1 клеток



Стадии ГНТ: 1 стадия-иммунологическая

В ответ на попадание аллергена в организме происходит образование аллергенспецифических IgE ,

IgE связывается с IgE - рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, эти клетки становятся сенсibilизированными.

Повторное попадание аллергена приводит к его взаимодействию с Fab –фрагментом молекулы IgE , прочно связанной Fc-фрагментом с IgE – рецептором тучной клетки и базофила, начинается дегрануляция тучной клетки и базофила.

Гиперчувствительность I типа

взаимодействие аллергена с IgE R на поверхности тучных клеток вызывает освобождение медиаторов воспаления

BINDING OF IgE TO RECEPTORS ON MAST CELLS



Связывание IgE с рецепторами тучной клетки

Гранулы с медиаторами



mast cell

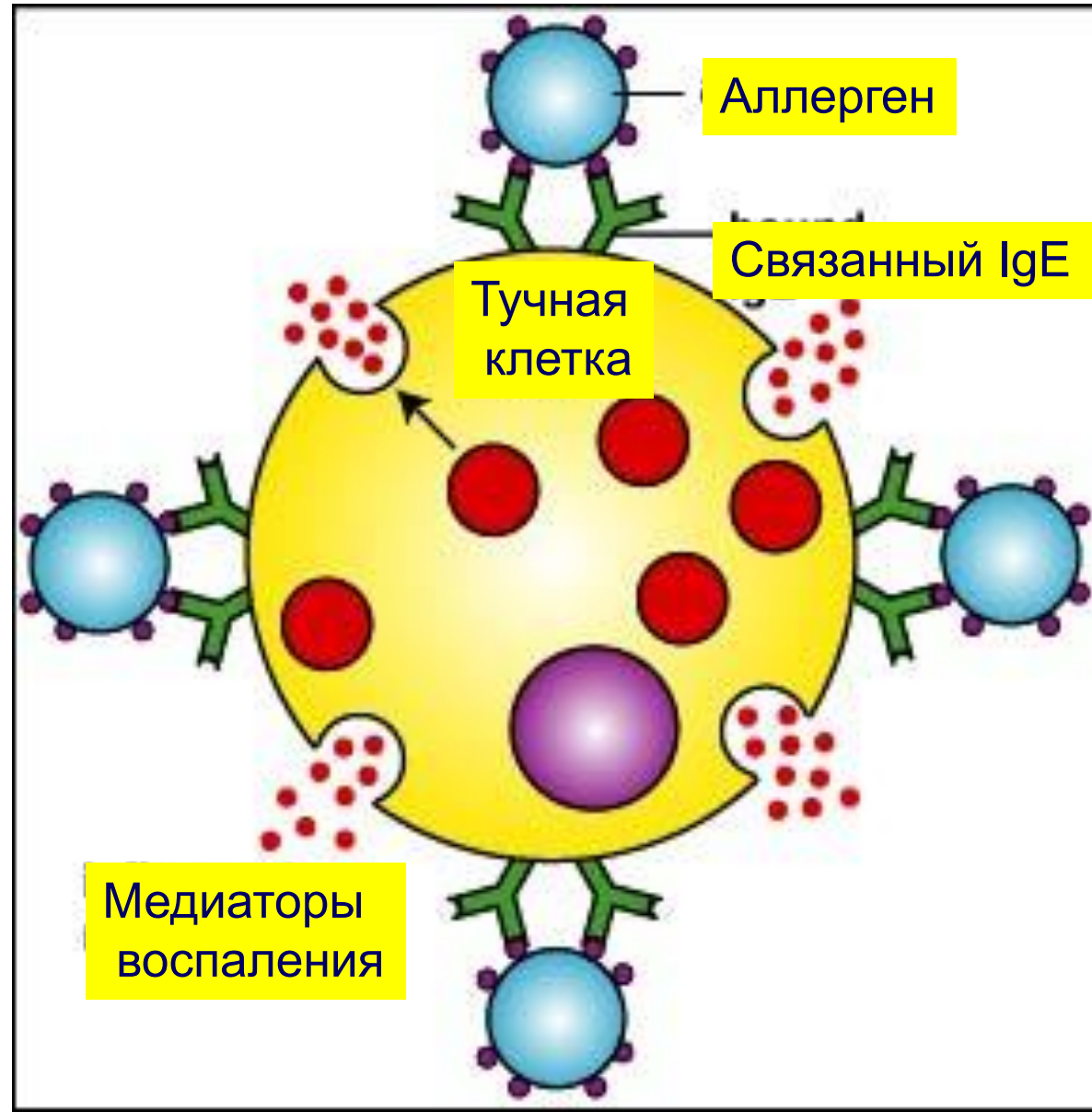


Тучная клетка

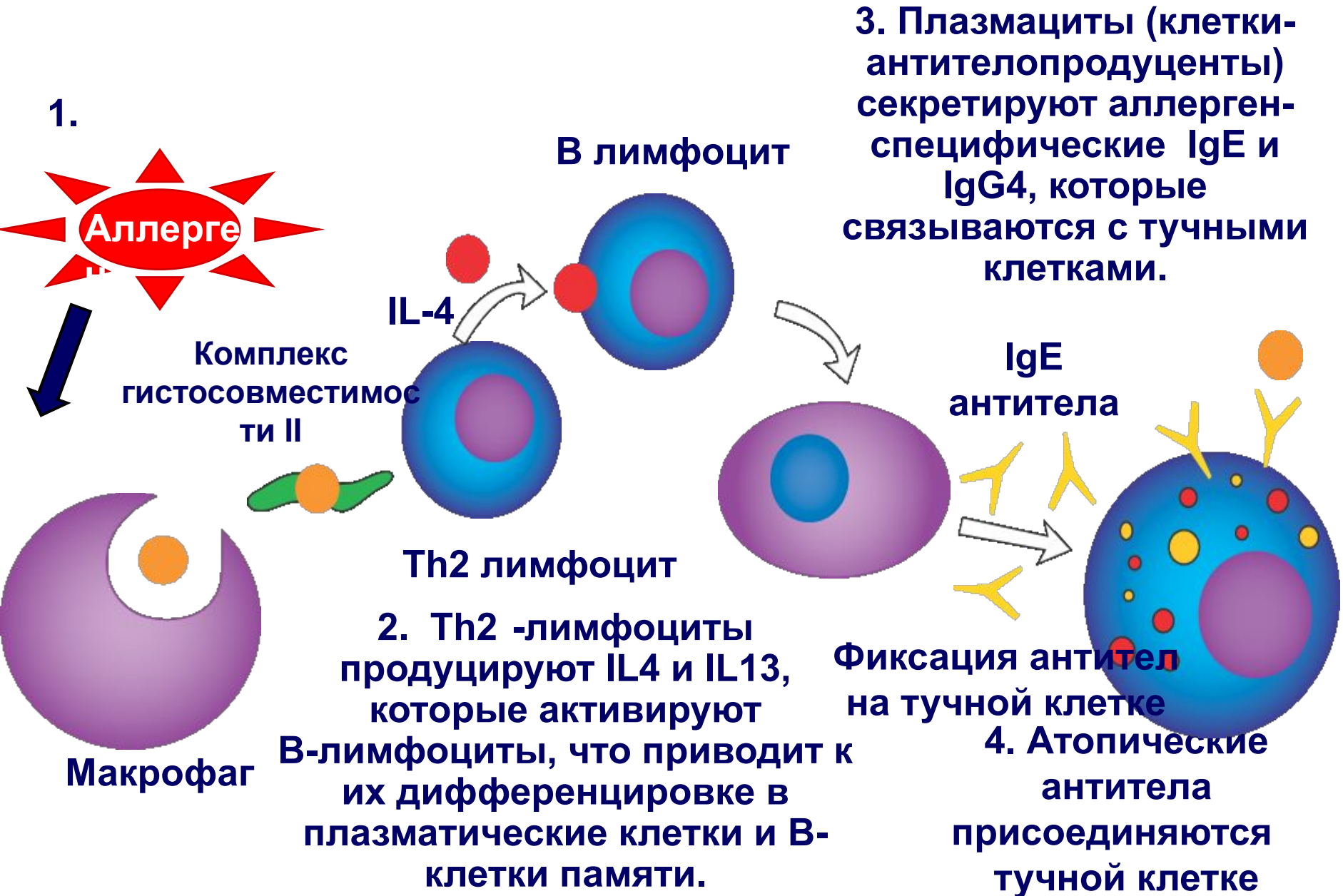


Гиперчувствительность I типа (ГНТ)

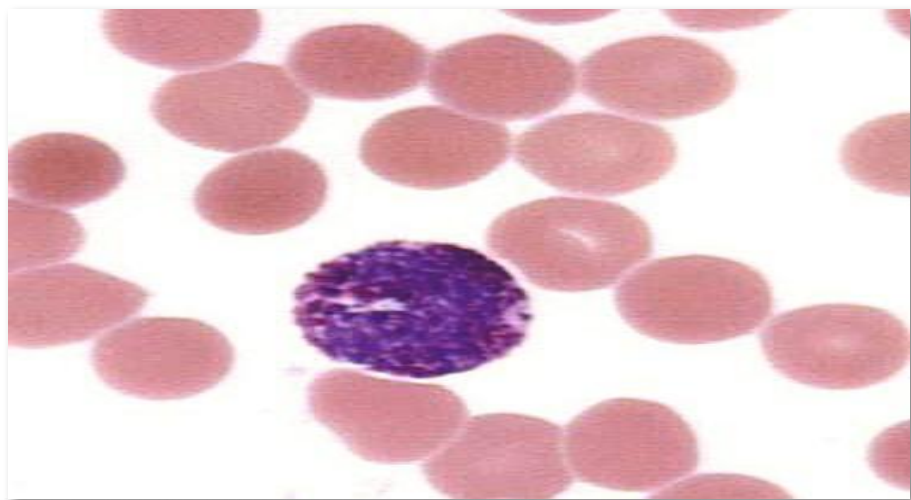
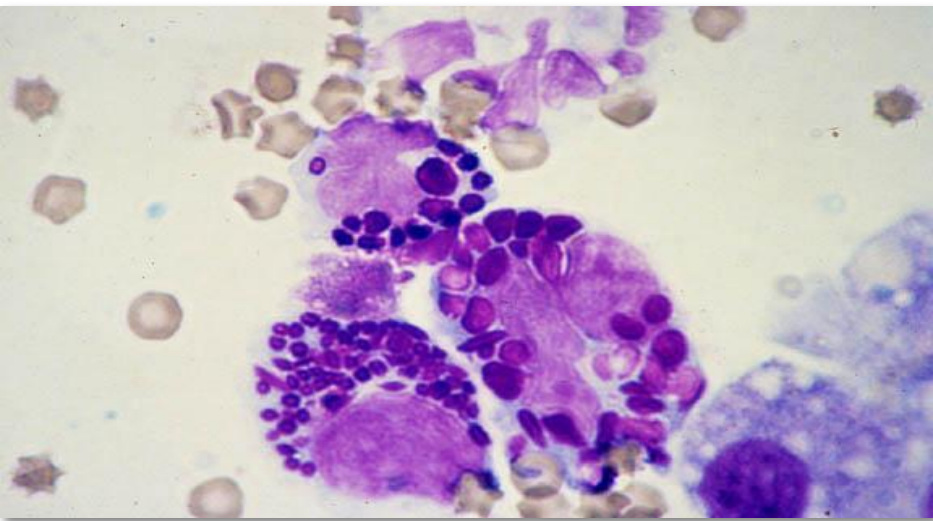
Иммунологическая стадия заканчивается дегрануляцией тучных клеток или базофилов – начинается патохимическая стадия, так как в окружающее пространство освобождаются медиаторы воспаления



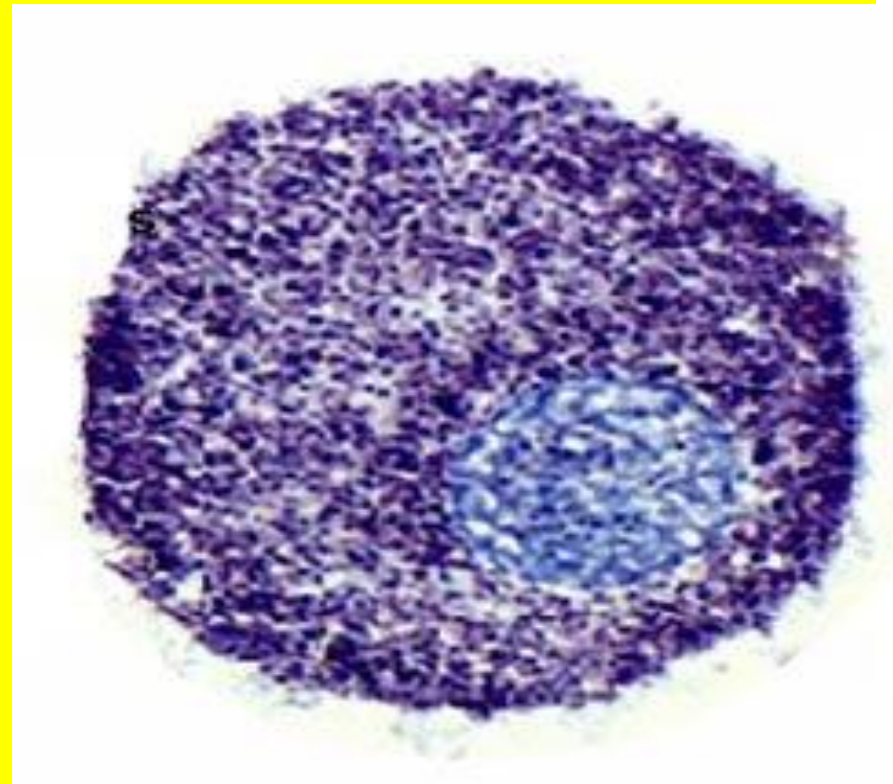
Иммунологическая стадия



Тучные клетки и базофилы



Пауль Эрлих –открытие тучных клеток (P. Ehrlich 1878 год)

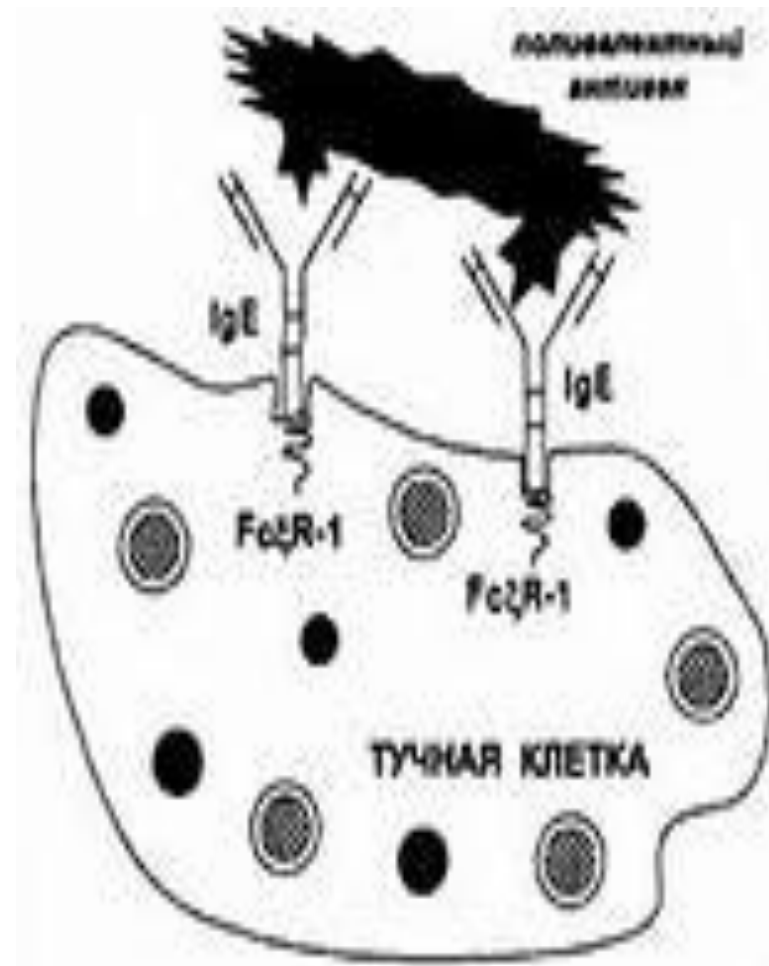
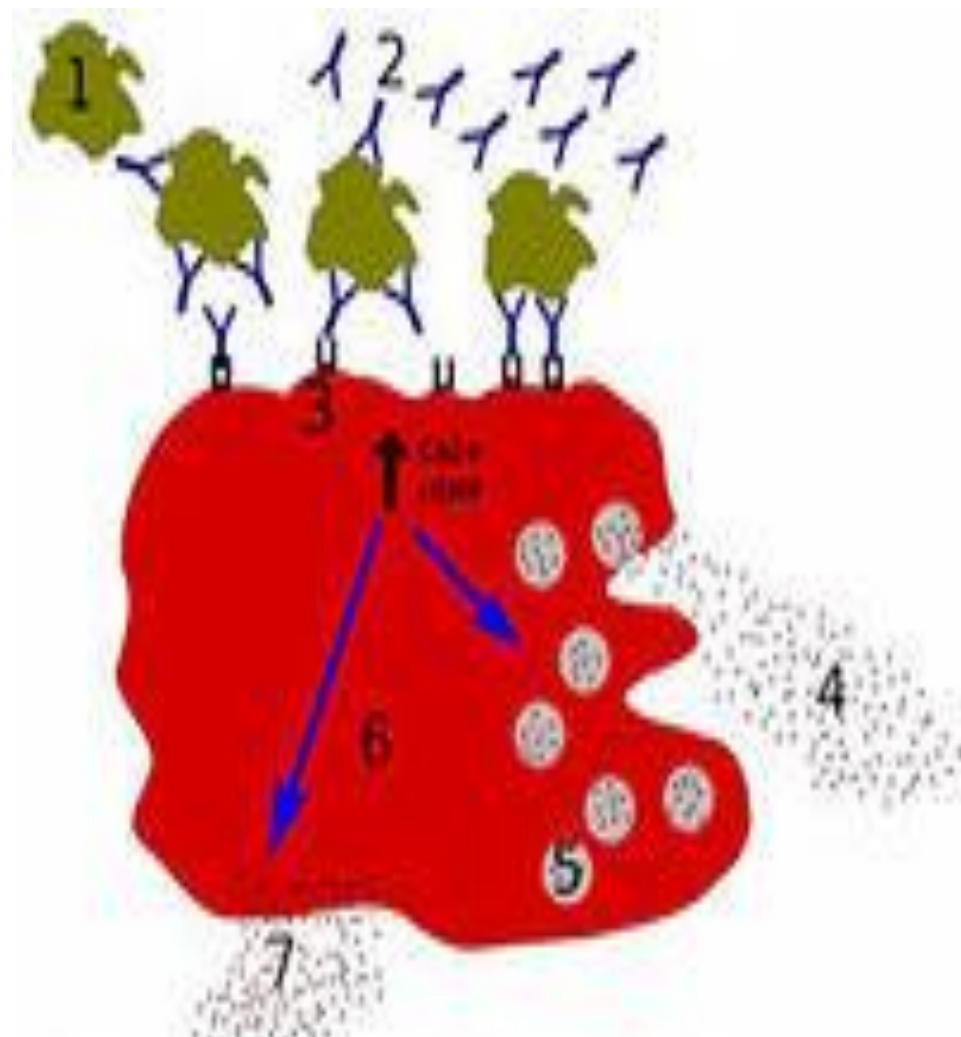


- Mastzellen
- Mast- «откорм».
- Сначала полагали, что тучные клетки «кормят» соседние с ними клетки.

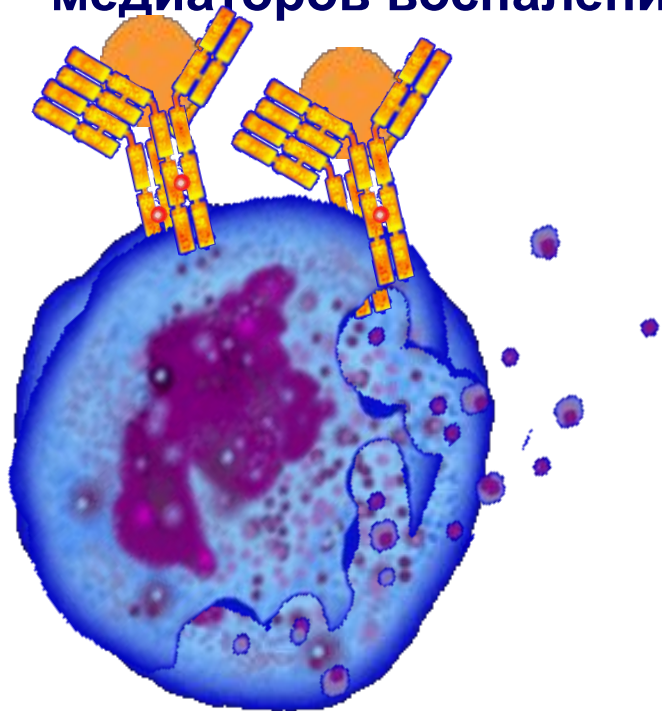
Стадии ГНТ: 2. Патохимическая стадия

- Дегрануляция тучных клеток и базофилов
 - Выделение в окружающее пространство предсуществующих в гранулах медиаторов воспаления
- Синтез de novo тучными клетками и базофилами медиаторов воспаления и хемоаттрактантов для эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов

Иммунный механизм дегрануляции тучных клеток:
аллерген взаимодействует с двумя молекулами IgE,
связанными с IgE-рецепторами на поверхности тучной клетки,



5. Происходит дегрануляция тучной клетки и высвобождение медиаторов воспаления...



Гистамин

...вызывает зуд и гиперемию в течение нескольких минут

Патохимическая стадия

Триптаза

Гепарин

IL-4

TNF- α

ICAM-1

6. Далее в процесс вовлекаются эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, которые, в свою очередь, продуцируют медиаторы поздней фазы, способствующие дальнейшему повреждению окружающих тканей (через 4-6 часов после попадания аллергена в нос, легкие, глаза ...).

PAF

Стадии ГНТ: 3.Патофизиологическая стадия

Стадия
манифестации
клинических
проявлений:
медиаторы
воспаления
действуют на
субстраты,
вызывая
ответные
реакции.

Клинические проявления,
обусловленные
действием медиаторов
воспаления:

- зуд
- гиперемия
- отек
- кожные высыпания
- удушье и др.

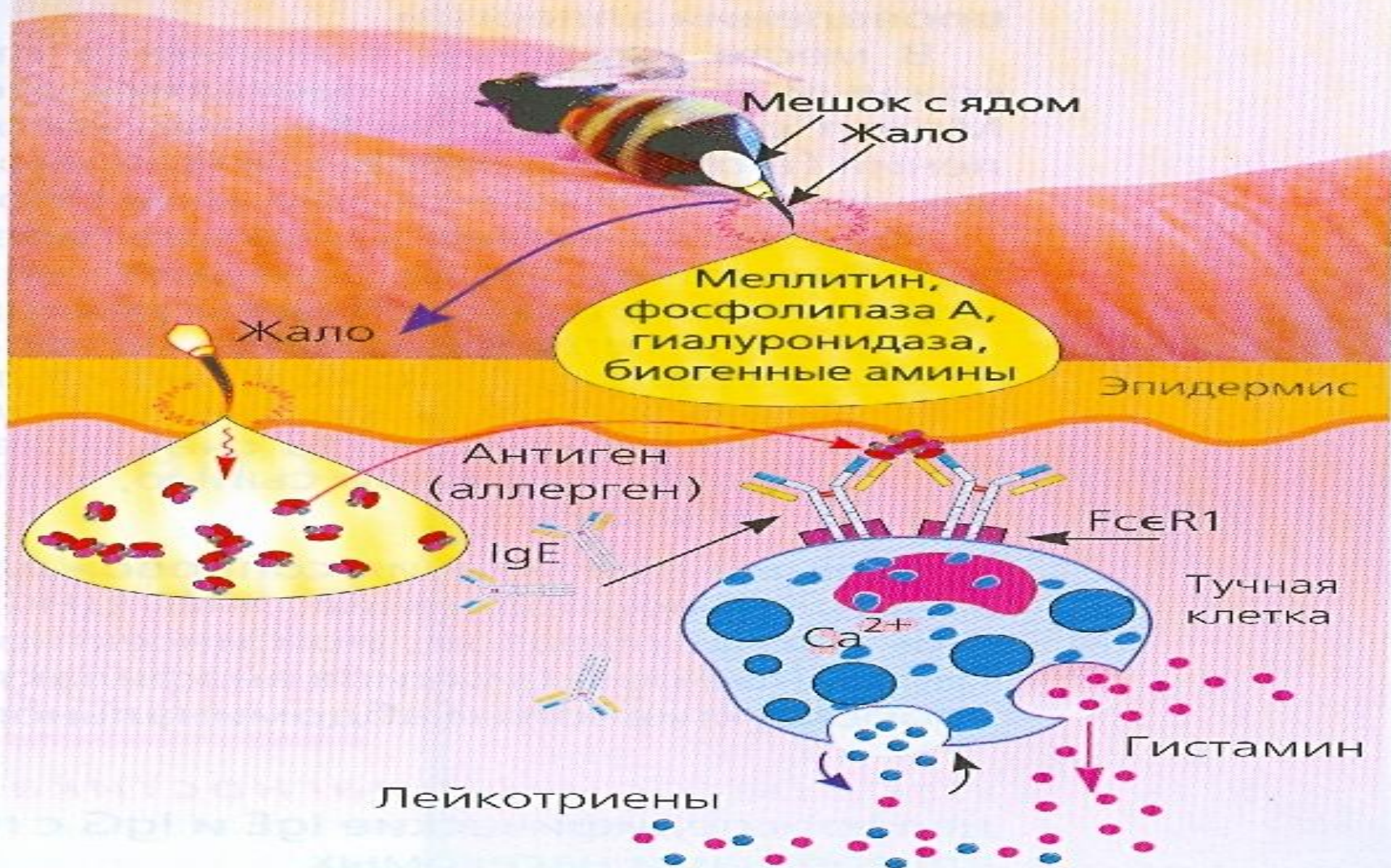


Рис. 5.20. IgE-зависимая аллергия I типа (по Джеллу и Кумбсу) в ранее сенсibilизированном организме к аллергенам пчелы

ГНТ (IgE –ответы) -патофизиология

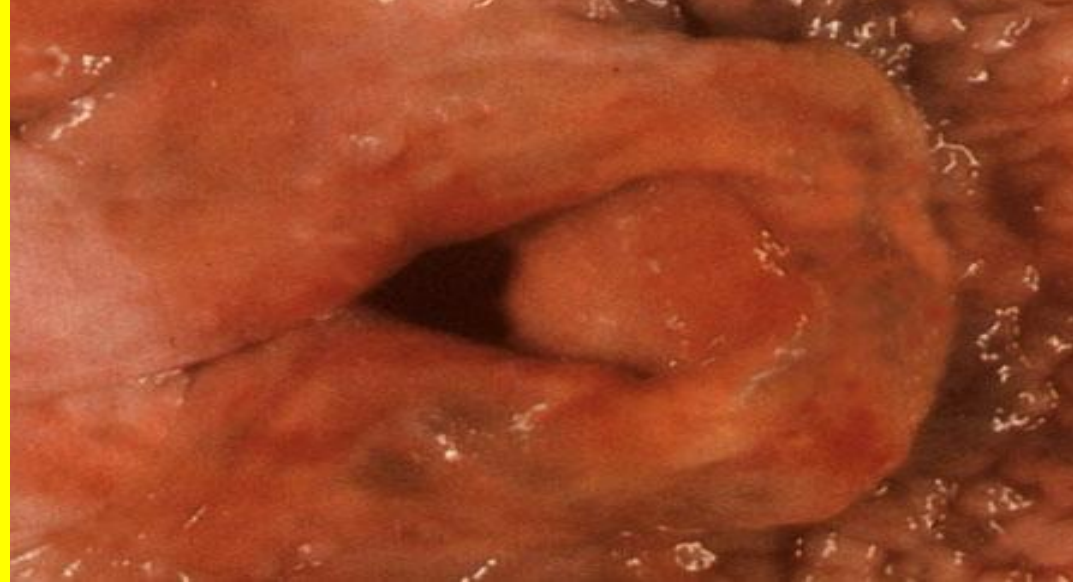
Орган-эффектор	Синдром	Аллергены	Путь	Ответ
Сосуды	Анафилаксия	Лекарства Сыворотка Яды	Внутривенный	Отек; повышенная проницаемость сосудов; окклюзия трахеи; коллапс сосудов; смерть
Кожа	Крапивница	Укусы пчел; аллерготесты	Внутрикожный	Локальное повышение кровотока и проницаемости сосудов.
Верхние дыхательные пути	Аллергический ринит	Пыльца растений Домашняя пыль	Ингаляционный	Отек и воспаление в назальной слизистой
Нижние дыхательные пути	Бронхиальная астма	Пыльца растений Домашняя пыль	Ингаляционный	Бронхоспазм Повышенная продукция слизи Воспаление в бронхах
ЖКТ	Пищевая аллергия	Продукты питания	Оральный	Тошнота, рвота, энтероколит аллергического характера крапивница анафилаксия

Воспаление : история

Внешние признаки
воспаления (Корнелий
Цельс):

1. **rubor** (краснота),
 2. **tumor** (опухоль в данном случае припухлость),
 3. **calor** (жар),
 4. **dolor** (боль).
- (Клавдий Гален 130 — 200 гг. н. э.)
5. **function laesa** (нарушение функции).

Проявления аллергического
воспаления



Распространенность аллергии

В мире – от 10 до 30%
В России – от 15 до 35%

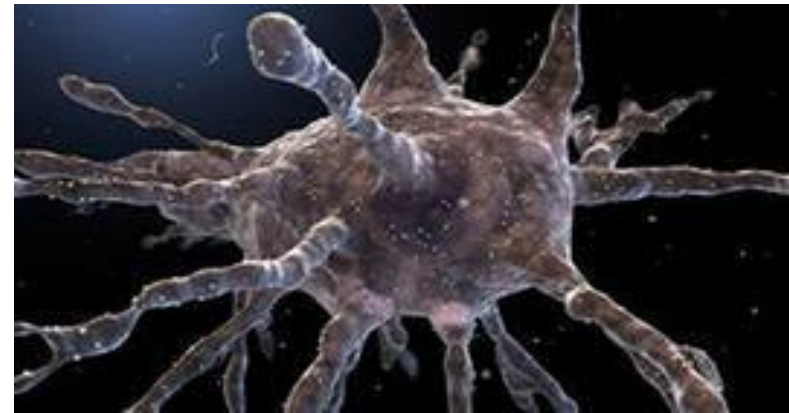
(Н. И. Ильина с соавт. 2007)

Т.о., у каждого 3-5 пациента может иметь место аллергия



Причины роста частоты аллергических заболеваний - явления, созданного руками человека.

- Значительное возрастание чужеродных веществ (ксенобиотиков) в окружающей среде
- «Гигиеническая теория» - искусственное органичение иммунной системы от контактов с патогенами



Гигиеническая теория

- В норме микробное окружение способствует «провоспалительной» ориентации иммунных процессов, основой которых является преобладание эффекта Th1 – продуцентов IFN γ
- При искусственном ограничении контактов иммунной системы с патогенами возникает «иммунное отклонение» в направлении Th2
- Искусственное угнетение Th1-ответа и невозможность реализации Th2 в физиологических условиях направление Th2-ответа против хозяина (аллергия, аутоиммунные заболевания)!

Вывод: изоляция ребенка, равно как и взрослого от микробного окружения и отказ от вакцинации ведет к серьезным «поломам» в иммунной системе

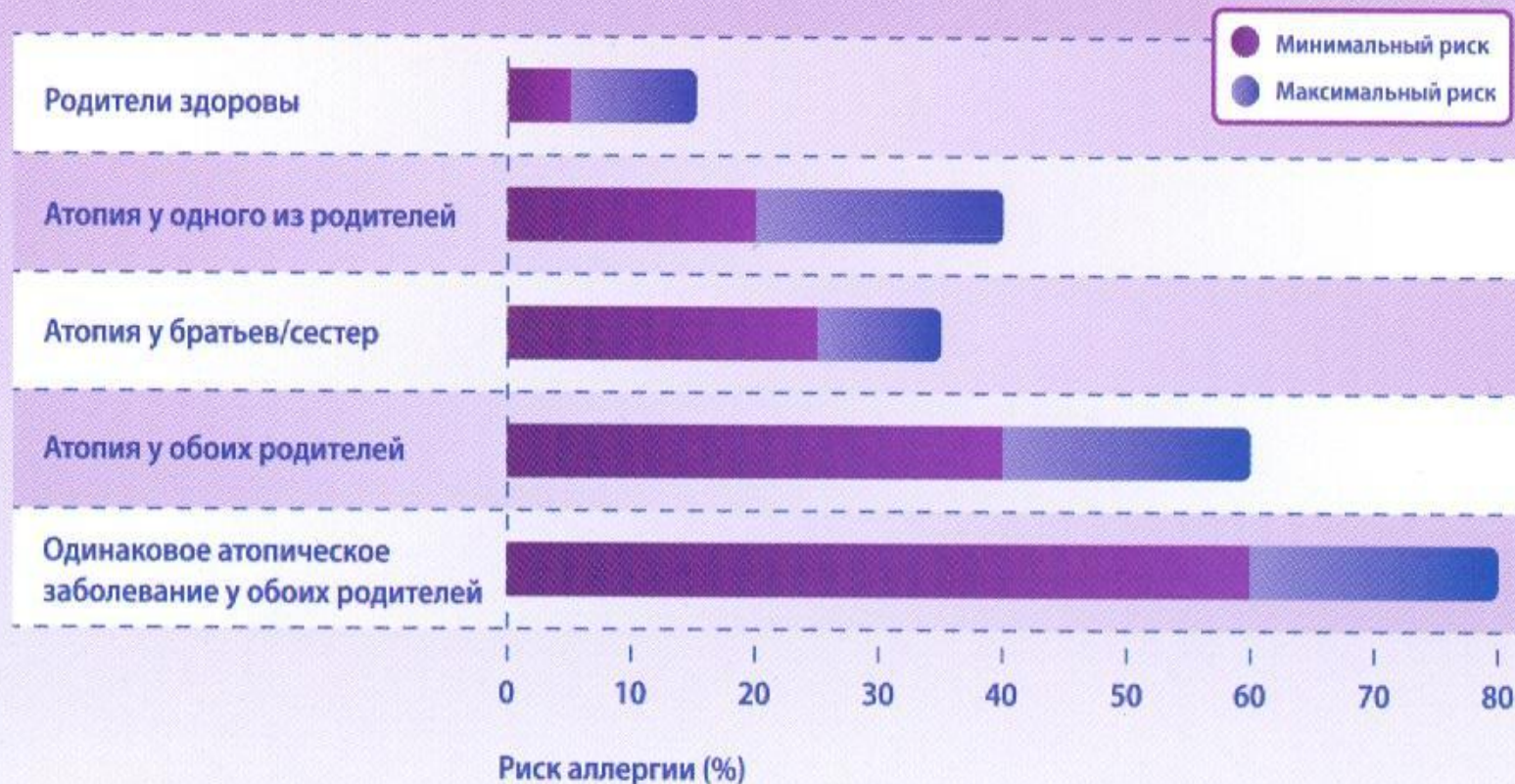
УСЛОВИЯ, БЛАГОПРИЯТСТВУЮЩИЕ АЛЛЕРГИИ

- 1. Малый размер молекулы аллергена (АГ): <5.000, что позволяет проникать через слизистую.**
- 2. Низкая доза АГ – формирование Th 2, способствующих продукции Ig E**
- 3. Поступление АГ через слизистые, где сосредоточена основная популяция тучных клеток.**
- 4. ИЛ-4 - регулирует выработку Ig E, так как активирует ген Ig E**
- 5. Ослабление Т-супрессоров в отношении Ig E.**
- 6. Дефицит sIgA**
- 7.Повышенная проницаемость слизистых барьеров**

Готовность к аллергическому ответу зависит от:

- Генетической предрасположенности (наличия аллергических заболеваний в семье)
- Питания матери (потребление жиров, свежих фруктов, витамина D и др.)
- Воздействия аллергенов и факторов окружающей среды на мать и ребенка
- Антибиотикотерапии и инфекционных заболеваний в раннем возрасте

Оценка риска развития аллергических заболеваний



Этиология аллергии

Вещества антигенной природы, вызывающие аллергию, называются **аллергенами**.

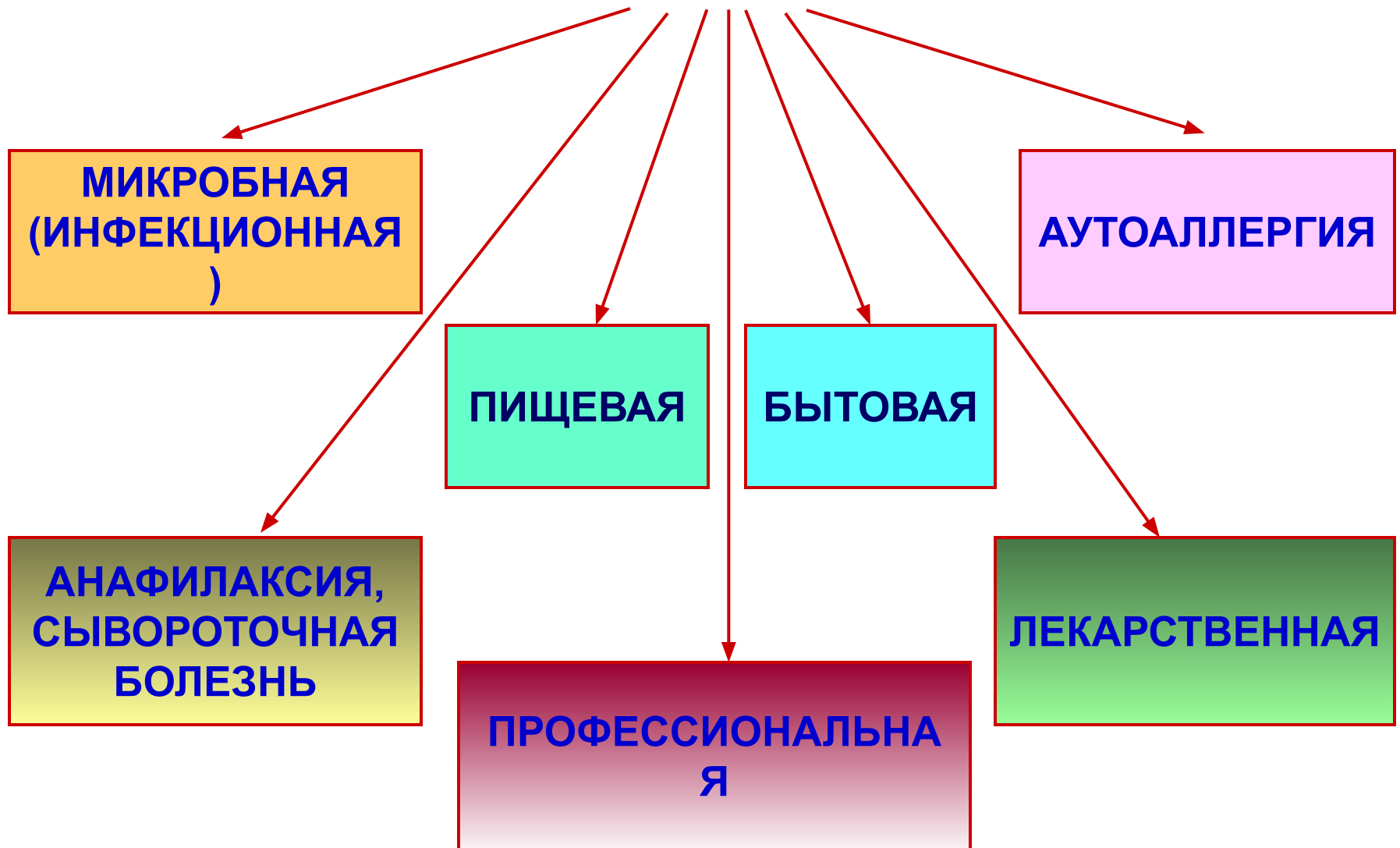
Аллерген - главный этиологический фактор аллергии.

Свойства аллергена:

- генетическая чужеродность
- макромолекулярность
- белковая природа
- иммуногенность



КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЙ ПО ВИДУ АЛЛЕРГЕНОВ



Виды аллергенов – низкомолекулярных белков или гаптенгов, вызывающих аллергические реакции

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ:	<p>а) растительного происхождения, например пыльца растений вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма</p> <p>б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.)</p> <p>в) бытовые аллергены (пыль и др.)</p>
ПИЩЕВЫЕ:	яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ:	антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
ИНФЕКЦИОННЫЕ:	антигены бактерий, грибов, простейших
ПРОМЫШЛЕННЫЕ:	полимеры, пестициды, металлы и др.

- **Гаптены** (неполные антигены) приобретают антигенные свойства в соединении с белками организма. Например, простые химические вещества (йод, бром), низкомолекулярные лекарственные препараты



Наиболее распространенные экзоаллергены

Пыл



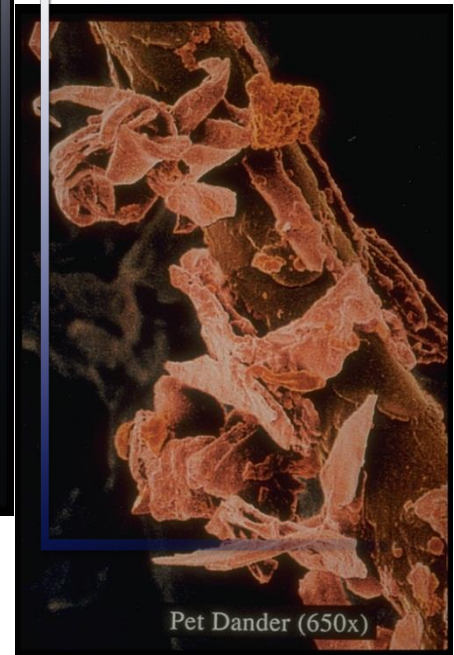
Пыльца луговых трав и
деревьев



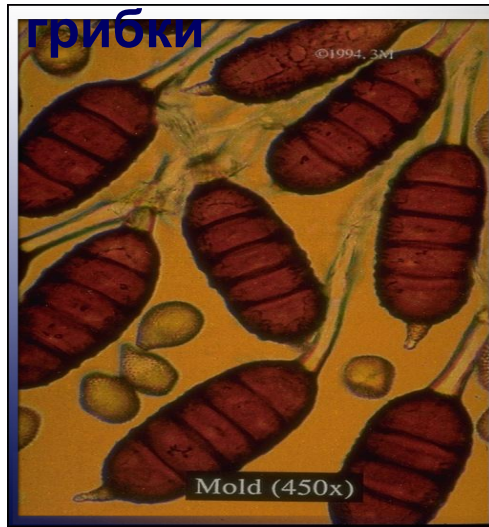
Бытовые
клещи



Перхоть
домашних
ЖИВОТНЫХ



Плесневые
грибки



Пыльцевые аллергены.

Поллиноз – классическое аллергическое заболевание.

Развивается при повторном контакте сенсibilизированного организма с пылью растений. Характеризуется острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи.



Бытовые аллергены. Клещ домашней пыли



- Симптомы аллергии проявляются круглый год при нахождении внутри помещений
- Высокая концентрация антигена
- Часто ассоциируется с аллергенами домашних животных

□ В 70% - 80% случаев БА связана с бытовыми клещами

- Клещи имеют размер 10-24 мкм
- 1 гр домашней пыли содержит 240 тыс. клещей

Эпидермальные аллергены. Шерсть и перхоть домашних животных



Пищевые аллергены



Проявления аллергии



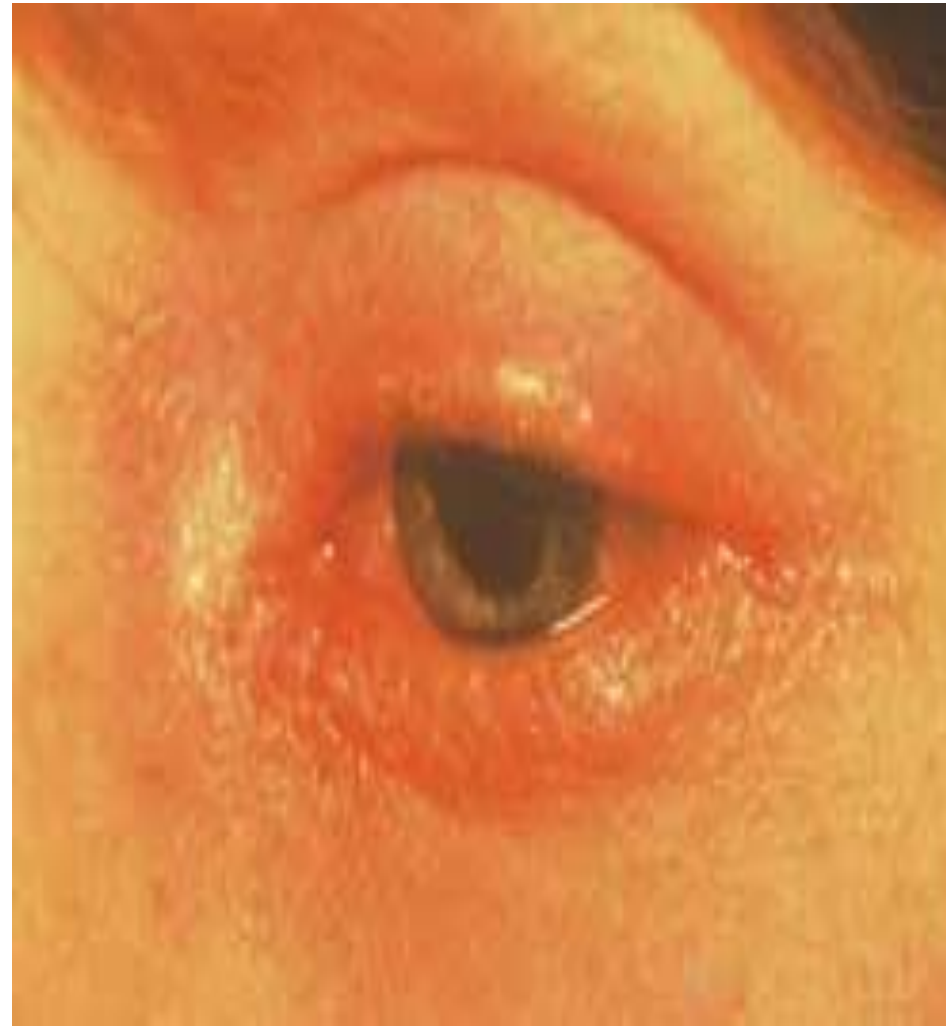
© Arhiv Katedre za Dermatovenerologijo in Dermatovenerološke klinike, Ljubljana, Slovenija

Отек Квинке



Аллергический конъюнктивит

Проявления аллергического воспаления



**Клинические проявления аллергической крапивницы (а),
гигантская крапивница (б).**

Крапивница – распространенная группа заболеваний, характеризующихся воспалительным изменением кожи и/или слизистых оболочек, появлением диффузной либо ограниченной сыпи в виде выраженных зудящих папул или волдырей различных размеров с зонами эритемы вокруг них.



Ранний ответ ГНТ

- На ранней стадии ГНТ (10-20 минут) происходит связывание аллергена со специфическим IgE, связанным с высокоаффинным рецептором тучных клеток и базофилов.
 - Происходит дегрануляция ТК и базофилов.
- Содержимое гранул – гистамин, триптаза, гепарин, а также наработанные метаболиты арахидоновой кислоты запускают воспалительный ответ (отек, покраснение, зуд).
 - ТК начинают синтезировать хемоаттрактанты для эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов.

Поздний ответ ГНТ

Если экспозиция аллергена (поступление в организм) продолжается, то **через 18-20 часов** в очаг воспаления из периферической крови мигрируют эозинофилы, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы – **стадия клеточной инфильтрации.**

Эозинофилы дегранулируют, освобождают основные катионные белки, нарабатывают активные соединения кислорода.
Воспаление усиливается.

Ранний ответ

Поздний ответ

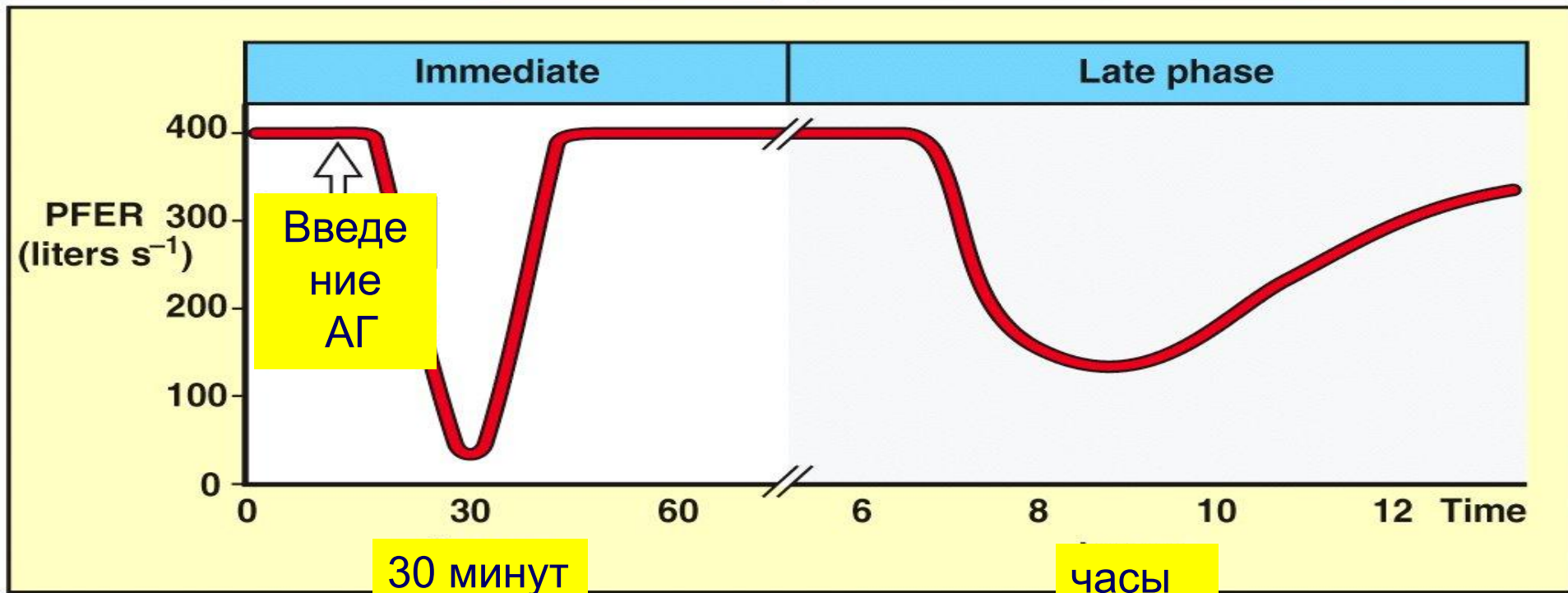


Figure 12-16 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

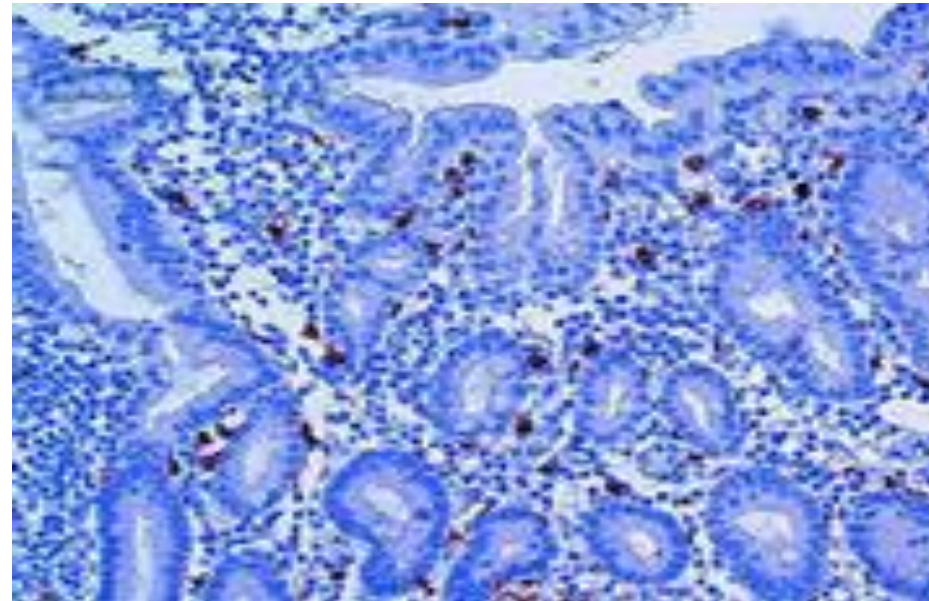
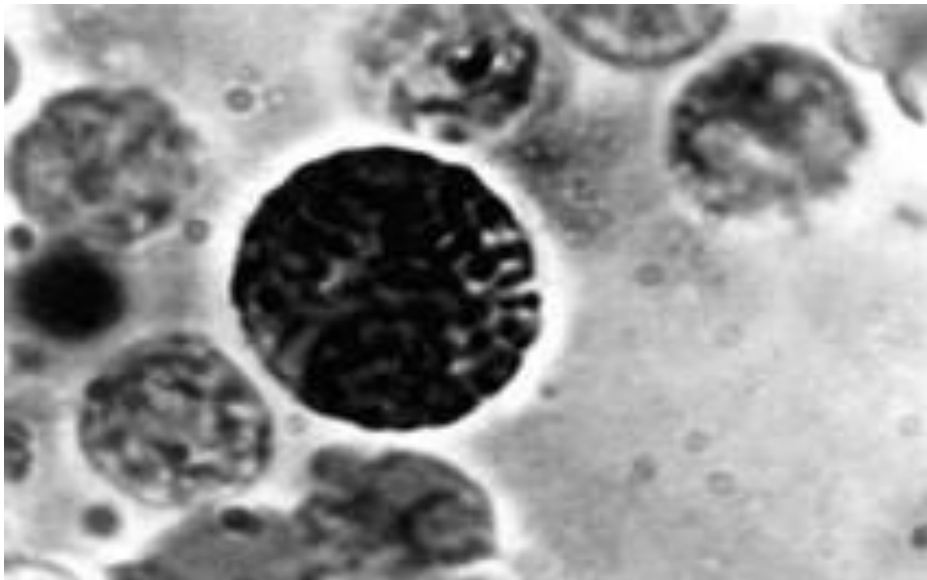
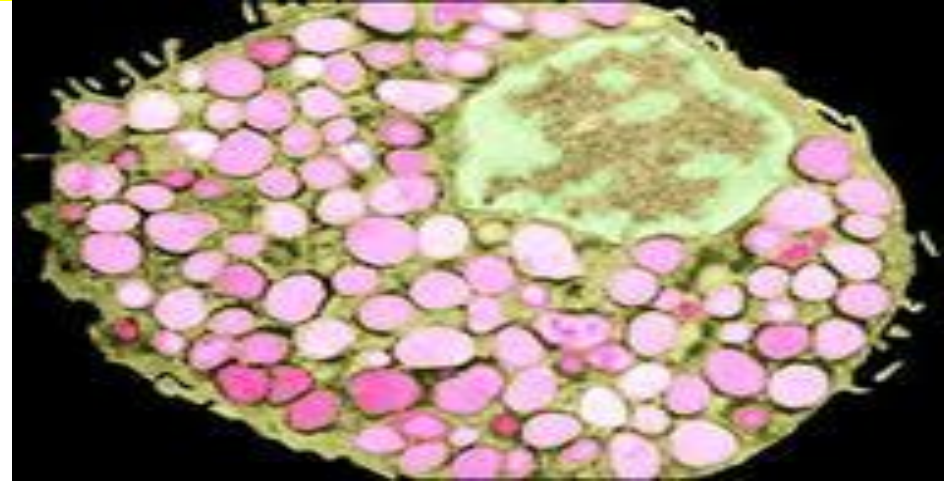
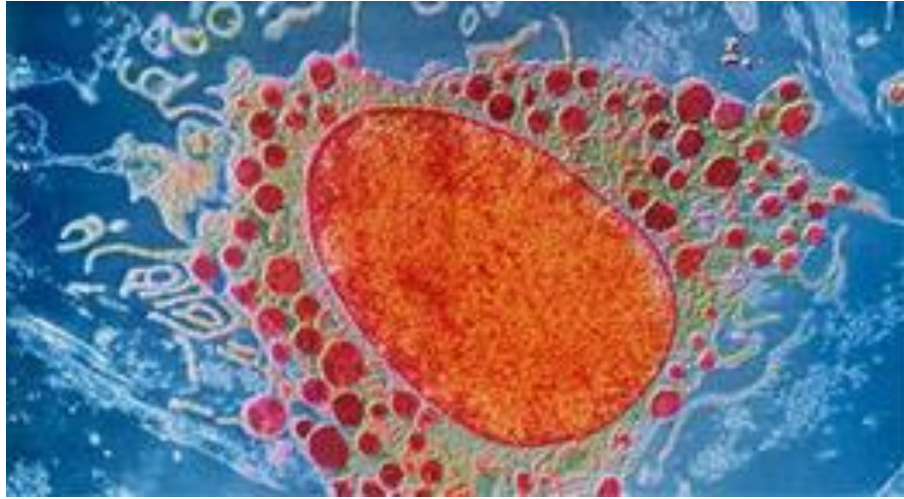
Псевдоаллергия - (греч. pseudēs ложный)

Патологический процесс, по клиническим проявлениям похожий на ГНТ, но не имеющий иммунологической стадии развития.
(«ложная аллергия»)

Конечные стадии истинной аллергии совпадают с псевдоаллергией :

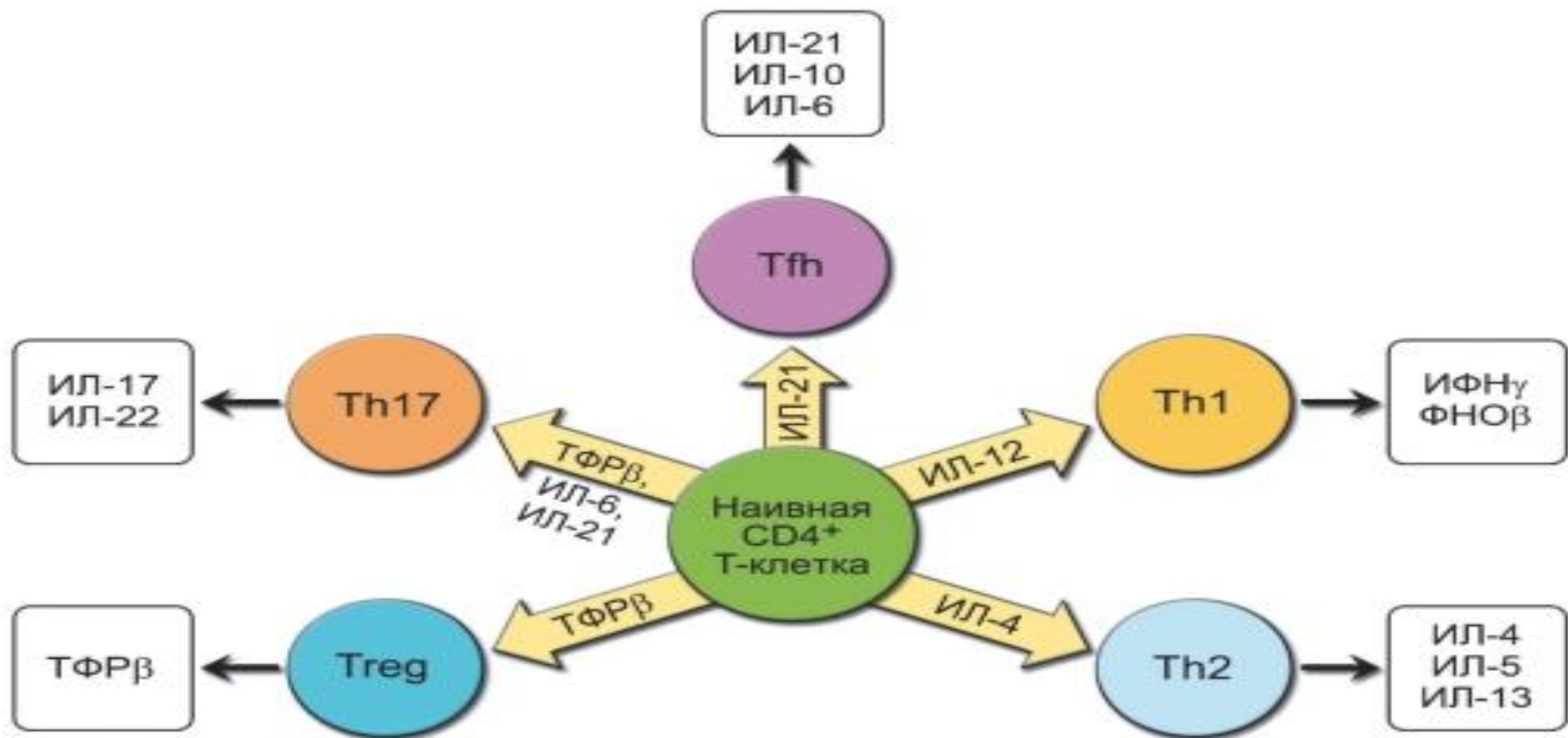
- **патохимическая стадия** - освобождение (и образование de novo) медиаторов;
- **патофизиологическая стадия** – реализация клинических СИМПТОМОВ

Неиммунные механизмы дегрануляции тучных клеток – факторы, приводящие к дестабилизации мембраны тучной клетки и к ее дегрануляции (лекарства, пищевые добавки, стабилизаторы и др.)



Сравнение ГНТ и ГЗТ

1. **ГНТ:** Th0 (наивные) мигрируют в лимфоузлы, где под влиянием IL-4, синтезируемого дендритными клетками, превращаются в Th 2 (Т хелперы 2 типа), синтезирующие ИЛ-4 и способствующие синтезу IgE.



Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - Th1 –опосредованный ответ

Иммунный ответ опосредован CD4+Th1-типа, ранее сенсибилизированными антигеном.

При повторном попадании этого же антигена, Th1 синтезируют цитокины, ответственные за развитие воспаления в течение 24-48 часов.

Гиперреактивированные интерфероном –гамма макрофаги разрушают собственные ткани.

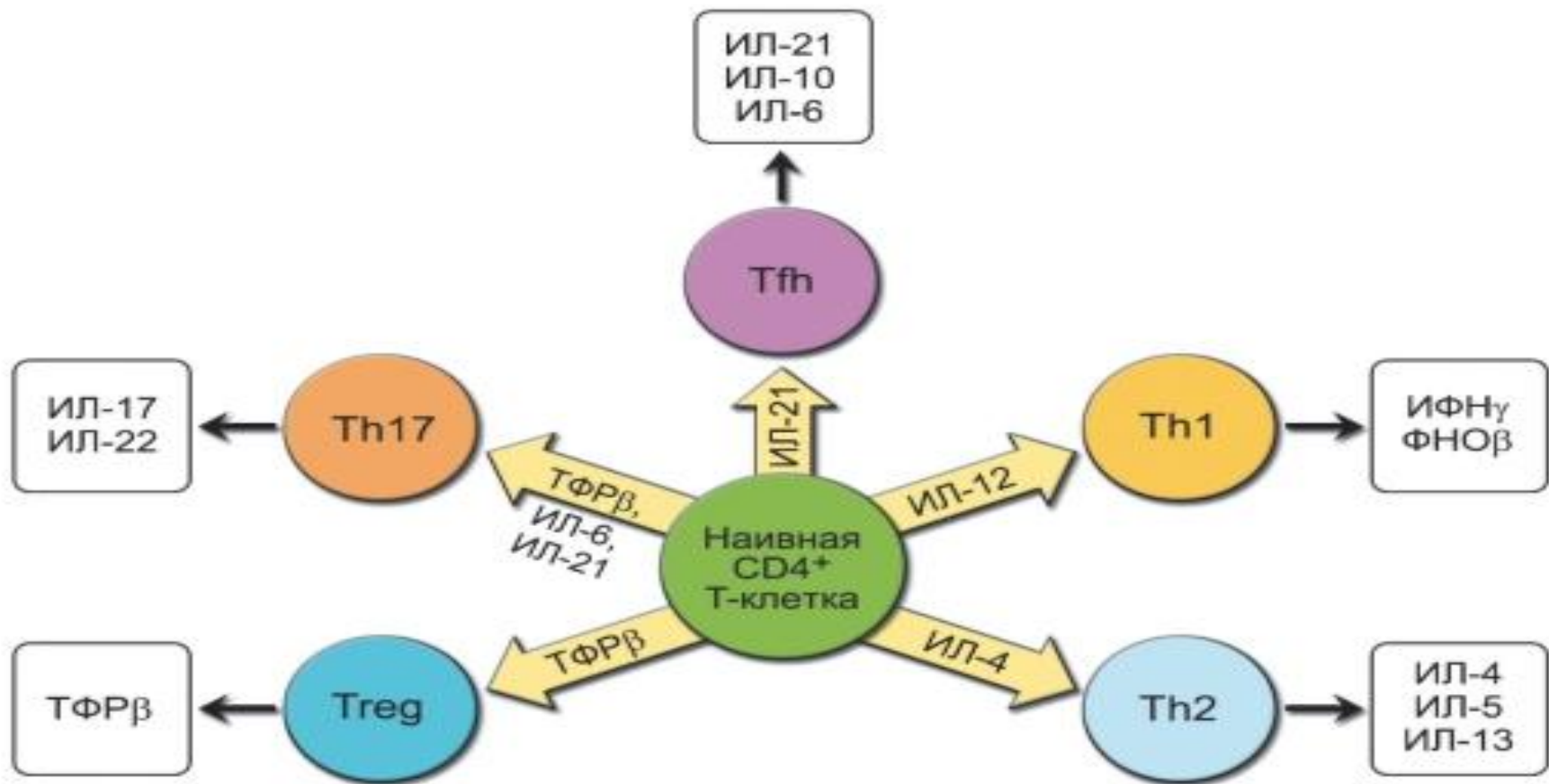
Активированные интерлейкином 2 и гамма-интерфероном CD8+Т-лимфоциты проявляют свои цитотоксические свойства.

Гистология: в условиях воспаления формируются гигантские клетки и особые образования - **гранулемы**.

Пример: туберкулез, саркоидоз, контактный дерматит и др.

Сравнение ГНТ и ГЗТ

2. ГЗТ: Th0 (наивные) мигрируют в лимфоузлы, где под влиянием IL-12, синтезируемого дендритными клетками, превращаются в Th 1 (Т хелперы 1 типа), синтезирующие интерферон –гамма и фактор некроза опухолей -альфа



ГЗТ - T h1 – опосредованный ответ

- В очаге инфицирования дендритные клетки поглощают патоген и или его фрагменты и транспортируют АГ в регионарный лимфоузел – в Т-зависимые зоны.
- ДК синтезируют хемокины, привлекающие Т наивные лимфоциты в ЛУ
- В Т-зависимые зоны ЛУ мигрируют Th 0 (наивные).
 - ДК презентируют им антигенный пептид в молекулах МНС II класса.
- Под влиянием цитокинов (ИЛ-12, 18,23,27 и ИФН-γ) Th 0 (наивные) дифференцируются в Th 1 типа.
- Th 1 типа вступают во взаимодействие с макрофагами, несущими на своей поверхности молекулы МНС II с антигенными пептидами.
- Th 1 типа активируются и начинают синтезировать ИФН-γ и ФНО-α, активирующие макрофаги.

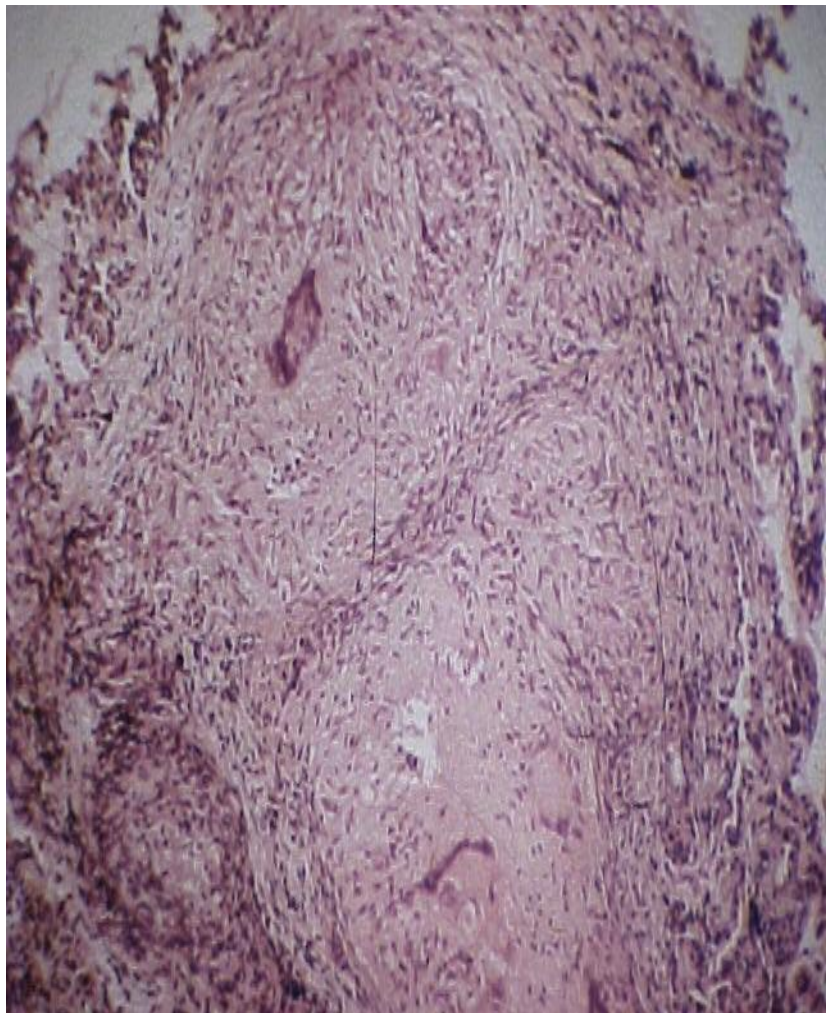
ГЗТ - T h1 –опосредованный ответ

- Под влиянием гамма-интерферона в макрофагах активируются гены, ответственные за активацию окислительного метаболизма и гены провоспалительных цитокинов
 - Макрофаги генерируют кислородные радикалы (оксид азота и др.); синтезируют цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, ИФН- α).
 - Происходит уничтожение внутриклеточных патогенов (а также возможна деструкция собственных тканей).

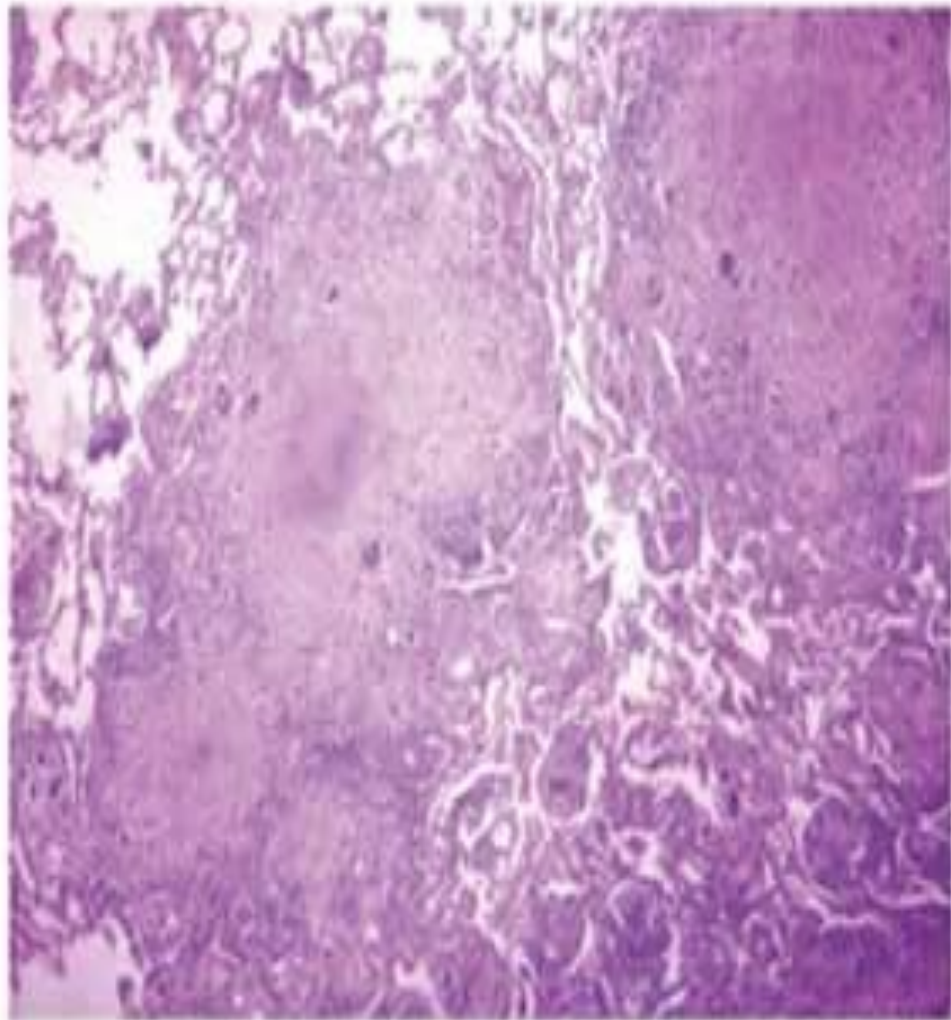
Для возможной локализации воспалительных и деструктивных процессов в тканях происходит процесс гранулемообразования

Гранулемы

При саркоидозе



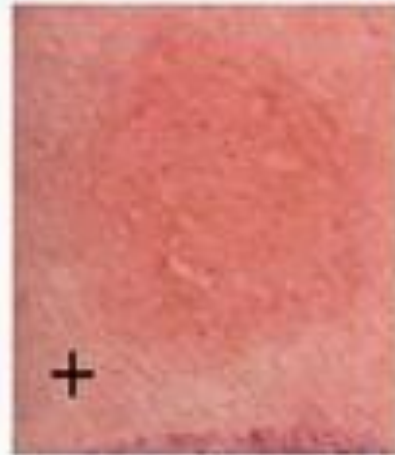
При туберкулезе(казеозная)



Патч-тесты (аппликационные кожные тесты) используются как диагностический метод при контактном дерматите.



Оценка реакции : при наличии сенсibilизации к контактным аллергенам, на участках кожи, контактировавших с ними, наблюдается местная реакция различной степени выраженности (оценка в «крестах»)

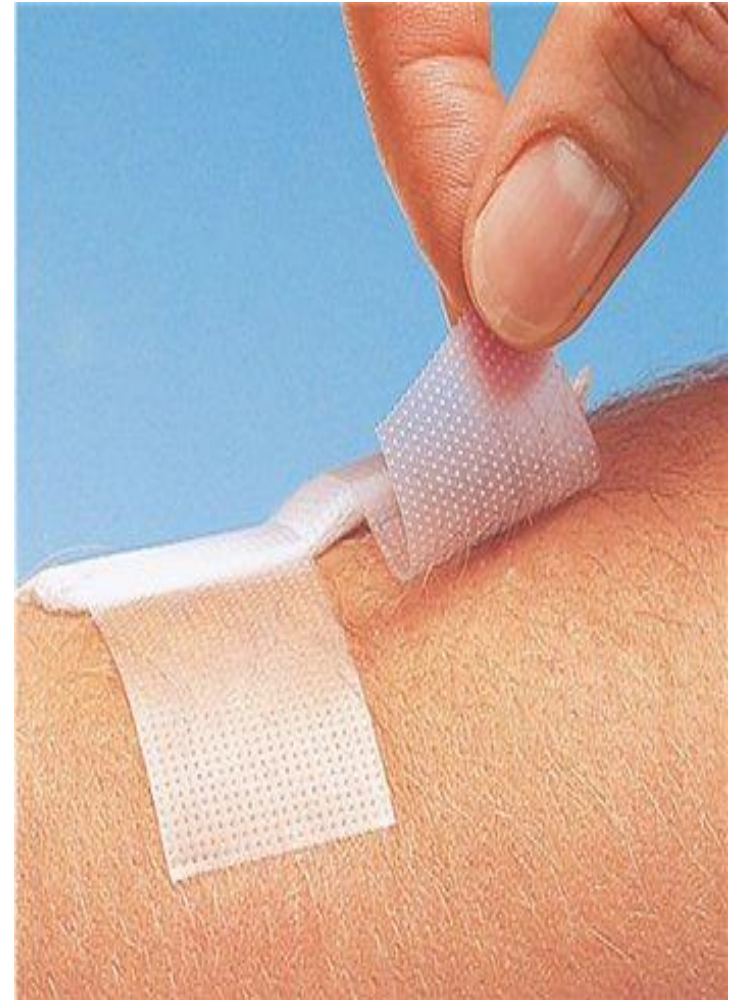


МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

- 1. Сбор аллергоанамнеза (анамнеза болезни и жизни пациента).
- 2. Объективное обследование больного.
- 3. Данные инструментальных методов обследования (рентген, спирометрия, эндоскопия и т. д.).
- 4. Данные аллергологического тестирования *in vivo*.
- 5. Данные лабораторных исследований.
- 6. Данные эффективности назначенной терапии.

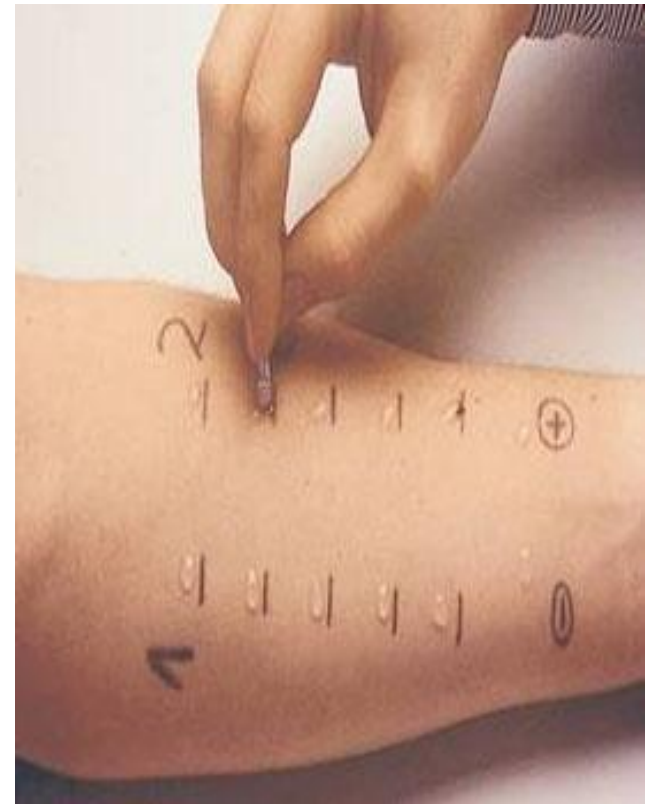
Аппликационные пробы

- *Аппликационные пробы* - способ проведения кожных проб, при котором растворы стандартизованных аллергенов наносят на специальный аппликатор (пластырь).
- Тесты выполняют на коже спины, предплечья.
- Результаты учитывают через 20–30 мин. Развивающаяся реакция оценивается по методу крестов.
- Аппликационные пробы можно применять для выявления аллергических реакций на пищевые, ингаляционные и др. аллергены, но чаще они используются для диагностики на лекарственные препараты.



Скарификационные пробы

- *Скарификационные пробы* - способ проведения кожных проб, при котором каплю испытуемого аллергена наносят на кожу внутренней стороны предплечья и повреждают эпидермис под каплей, путем нанесения двух насечек скарификатором (опыт). Одновременно аналогичным образом проводят пробы с гистамином и физиологическим раствором.
- Результат учитывают через 20–30 мин.
- Скарификационные пробы широко применяются для выявления сенсibilизации организма при ГНТ I типа.



Внутрикожные пробы

- *Внутрикожные пробы* - способ проведения кожных проб путем введения аллергена внутрь кожи. В основе лежит локальная ответная реакция на введение аллергена сенсibilизированному индивидууму, которая может развиваться по немедленному и замедленному типу. Результаты реакции ГНТ регистрируют через 20–30 мин, а ГЗТ - через 48–72 ч. Типичным примером является проба Манту.



Прик-тесты

- **Прик-тесты** - современный способ проведения внутрикожных проб для диагностики ГНТ. Специальную иглу с ограничителем погружают в раствор аллергена и прокалывают кожу на глубину 1 мм. В качестве позитивного контроля используют 10%-ный раствор гистамина, а негативного — растворитель. Результат учитывают через 15–20 мин путем измерения диаметра папулы в двух направлениях.



Оценка кожных проб

- **Оценка кожных проб** — Результат кожных реакций немедленного типа учитывают через 15–20 мин. Он может быть:
- а) отрицательным — аналогичен контрольному;
- б) сомнительным (\pm) — наличие только гиперемии (без волдыря);
- в) слабоположительным (+) — наличие волдыря размером 3 мм;
- г) положительным (++) — наличие четко выраженного волдыря (до 5 мм);
- д) резко положительным (+++) — наличие волдыря величиной не более 10 мм (с гиперемией и псевдоподиями);
- е) очень резко положительным (++++) — наличие волдыря величиной свыше 10 мм (с гиперемией и псевдоподиями).



Аллергические провокационные пробы

- *Аллергические провокационные пробы* — биологические пробы *in vivo*, позволяющие выявить у человека аллергию немедленного типа к определенному аллергену. Основаны на введении аллергена в организм. Являются более достоверными, чем кожные пробы и используются в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования.



Назальная проба

- проводится для диагностики аллергического ринита, сенной лихорадки: на слизистую одной из половин носа наносят каплю физиологического раствора (отрицательный контроль).
- Если через 15 мин на ней не возникает реакция, то на слизистую второй половины носа наносят каплю аллергена в концентрации, давшей сомнительный результат при кожном тестировании.
- Тест считается положительным при развитии отека слизистой, чихания.



Ингаляционная проба

- проводится при отрицательных результатах кожных проб для диагностики профессиональной бронхиальной астмы .
- Проба проводится на установке с замкнутым дыхательным контуром, которая создает небольшое избыточное давление на вдохе/выдохе. Это позволяет оценить степень и уровень спазма бронхолегочного дерева.
- Вначале проводят ингаляцию дистиллированной водой (контроль), а затем - испытуемым аллергеном.
- При появлении признаков бронхоспазма (система позволяет регистрировать их до развития симптомов астмы) аллерген выводится из дыхательной смеси, а больному оказывается необходимая помощь.



Сублингвальная проба

- используется для диагностики пищевой и лекарственной аллергии.
- Аллерген наносится на слизистую оболочку подъязычной области.
- Тест считается положительным при появлении в подъязычной области гиперемии, отека, зуда, а также при учащении пульса, чиханье, кашле.



Конъюнктивальная проба

- применяется для диагностики аллергического конъюнктивита.
Техника проведения: закапывают 1–2 капли тест-контрольной жидкости.
- При отсутствии изменений конъюнктивы через 15–20 мин переходят к исследованию с аллергеном.
- Аллерген (1–2 капли) закапывают в концентрации, которая дала слабоположительную кожную пробу.

При положительной реакции проявляются слезотечение, гиперемия конъюнктивы, зуд век.

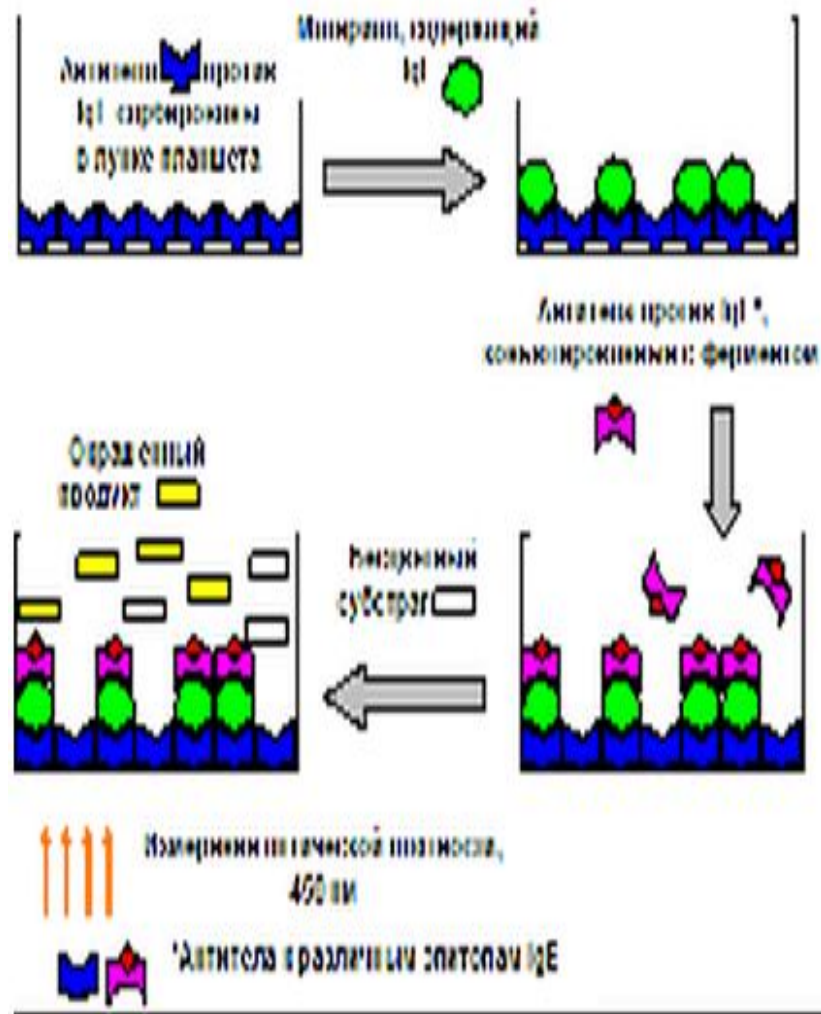


Методы диагностики *in vitro*

- При аллергических реакциях немедленного типа, как правило, отмечается повышение общего уровня IgE в сыворотке крови, поэтому методы *in vitro* основаны на определении точного количества иммуноглобулина.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

- 1. Иммуноферментный анализ (ИФА). Для количественного определения уровня общего IgE применяют твердофазный ИФА, при котором антитела к IgE сорбированы на твердом носителе.
- Образовавшийся при введении исследуемой сыворотки комплекс выявляют добавлением соответствующих им антител.
- После соединения антигена с меченой ферментом иммунной сывороткой в смесь добавляют субстрат/хромоген. Субстрат расщепляется ферментом и изменяется цвет продукта реакции; интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и меченых антител.



Хемилюминесцентный («сэндвич») анализ

- **Хемилюминесцентный («сэндвич») анализ**

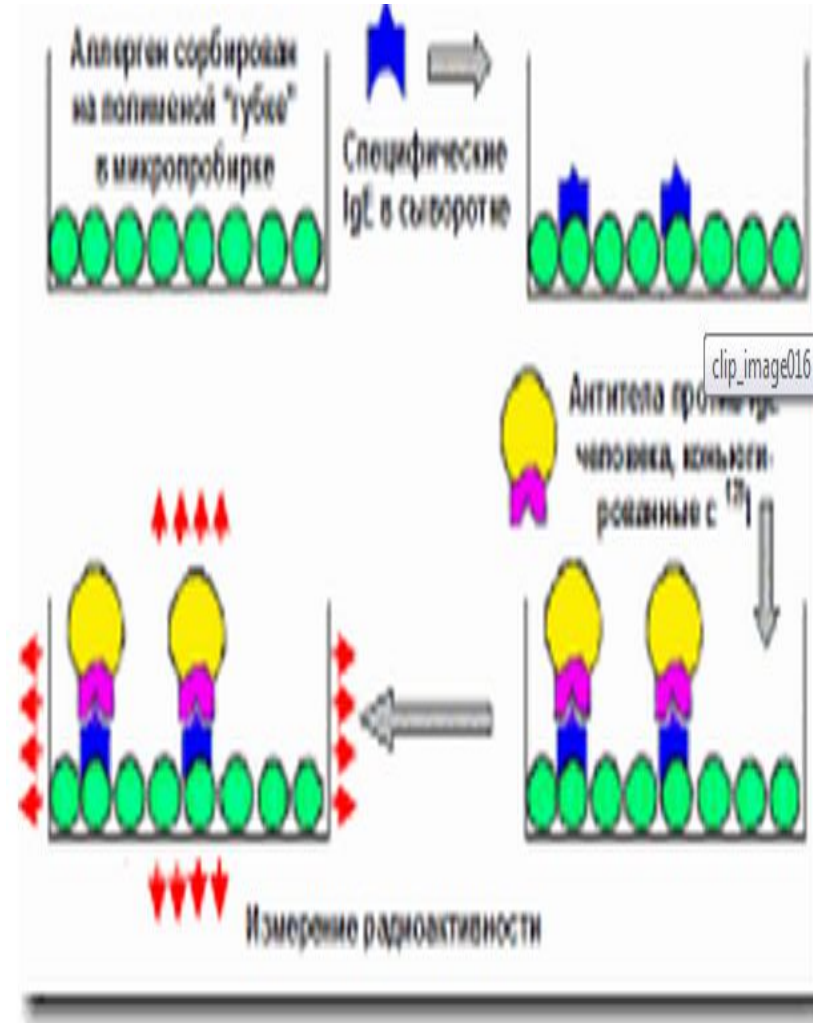
К сыворотке крови пациента добавляют IgE-АТ, меченные люминесцентной меткой .

После добавляют анти-IgE-антитела, связанные с парамагнитными частицами. Для учета необходимо специальное измерительное устройство, которое включает фотометр и электрод с магнитом.



РАСТ (радиоаллергосорбентный тест)

- **РАСТ (радиоаллергосорбентный тест)** - метод определения специфических IgE-антител в сыворотке крови пациента к аллергену, предварительно сорбированному на пористом носителе.
- В сыворотку больного вносится нерастворимый полимер - аллергенный конъюгат, который сорбирует на себе специфические по отношению к используемому аллергену антитела. Далее добавляют антиглобулиновую сыворотку (против IgE), меченную радиоактивным изотопом. После отмывки не связавшихся реагентов, результаты оценивают с помощью гамма-счетчиков по уровню радиоактивности образующихся иммунных комплексов в сопоставлении с контролем и стандартной кривой.



Вопросы

1. Дайте определение понятию «гиперчувствительность».
2. Какие виды гиперчувствительности вам известны.
3. Какой принцип лежит в основе классификации типов гиперчувствительности.
4. Дайте характеристику ГНТ
5. Опишите I тип гиперчувствительности.
6. Какие клетки участвуют в реализации I типа гиперчувствительности?

Тестовые вопросы

Основными типами реакций гиперчувствительности по Gell P., Coombs(1969), являются:

1. Гиперчувствительность I типа
2. Гиперчувствительность II типа
3. Гиперчувствительность III типа
4. Гиперчувствительность IV типа
5. Гиперчувствительность V типа

Срок развития реакции гиперчувствительности I типа:

1. 10-30 минут
2. 3-8 часов
3. 5-15 часов
4. 45-50 часов
5. 24-48 часов

Тестовые вопросы

Последовательность развития реакции гиперчувствительности I типа включает:

1. Наличие генетической предрасположенности к IgE –ответу на аллерген.
2. Аллерген индуцирует синтез IgE –антител.
3. IgE –антитела фиксируются на поверхностных рецепторах тучных клеток и базофилов.
4. Взаимодействие повторно попавшего в организм аллергена с IgE –антителами на поверхности тучных клеток и базофилов приводит к их дегрануляции..
5. Продукты дегрануляции вызывают ответ, который является неадекватным по интенсивности.

Последовательность развития реакции гиперчувствительности I типа включает:

1. Иммунологическую стадию.
2. Патохимическую стадию.
3. Патофизиологическую стадию.
4. Стадию активации естественных киллеров.
5. Стадию активации Т лимфоцитов хелперов 1 типа.

Тестовые вопросы

Основные клетки-эффекторы гиперчувствительности IV типа:

1. Дендритные клетки
2. Т-лимфоциты-хелперы 2 типа
3. Т-лимфоциты-хелперы 1 типа
4. Активированные макрофаги в роли эффекторов
5. Активированные плазматические клетки

Каковы типы гиперчувствительности чаще всего развиваются в полости рта при использовании протезных материалов?

1. Гиперчувствительность I типа
2. Гиперчувствительность II типа
3. Гиперчувствительность III типа
4. Гиперчувствительность IV типа
5. Гиперчувствительность V типа

благодарю за внимание!

