

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.В. ПАРАХИНА»

Факультет биотехнологии и ветеринарной медицины

Кафедра анатомии, физиологии и хирургии

КУРСОВАЯ РАБОТА

по дисциплине

«Патологическая физиология»

Тема: «Виды и механизмы гипосенсибилизации при аллергии немедленного типа»

Работу выполнил студент (ка) 3 курса, 381/2 группы

Специальность 36.05.01 - Ветеринария

Квалификация - ветеринарный врач

Гурова Ольга Сергеевна _____

Работа зарегистрирована: « ____ » _____ 20 __ г.

Лаборант: _____

Работа допущена к защите: « ____ » _____ 20 __ г.

Руководитель _____ к.в.н., зав. кафедрой, доцент Малахова Н.А

Курсовая работа защищена « ____ » _____ 20 __ г. с оценкой

Руководитель _____ к.в.н., зав. кафедрой, доцент Малахова Н.А.

Орел 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА	5
1.1. Аллергия у животных	5
1.2. Типы аллергических реакций	10
1.3. Патогенез гиперчувствительности немедленного типа	13
2. ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ	16
2.1. Виды гипосенсибилизации	16
2.2. Аллерген-специфическая иммунотерапия	20
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	26

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические реакции – это проявления, возникновение которых связано с иммунологическим конфликтом.

Так же, как и у людей, у животных может развиваться аллергия на компоненты пищи, лекарства, клеща домашней пыли, цветочную пыльцу, разные виды материи, металлы, на солнечный свет и на многое другое. Все эти вещества называются аллергенами.

Во время скрытого периода заболевания происходит реорганизация иммунной системы после первого контакта с аллергеном. Она заключается в образовании в организме животного специальных веществ и клеток, которые оказывают взаимное влияние друг на друга с аллергеном, если он снова попадает в организм. Данный период (период сенсibilизации организма) может занимать от нескольких месяцев до нескольких лет и начаться задолго до того, как вы заметите у вашей собаки какие-либо признаки заболевания.

Диагностика аллергических реакций требует выявления аллергена, его причинной связи с проявлениями и типа иммунологической реакции. Аллергические реакции часто возникают при повторном введении в организм аллергена, хотя известны случаи анафилактических реакций при первом введении в организм без предварительной сенсibilизации антибиотиков, поэтому при проведении внутрикожных проб необходимо соблюдать осторожность.

Симптомы аллергических реакций характеризует выраженный полиморфизм, с мобилизацией любых тканей и органов. Чаще всего аллергические реакции поражают кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, респираторные пути.

Аллергические реакции бывают в виде: местной аллергической реакции, аллергической токсикодермии, поллиноза, ангионевротического отека

Квинке, крапивницы, сывороточной болезни, гемолитического криза, аллергической тромбоцитопении, анафилактического шока.

Ранний период любой аллергической реакции отличается общим недомоганием, ознобом, тошнотой, иногда рвотой, одышкой. Появляется непрерывное чихание, кожный зуд, заложенность носа. Следует выделить анафилактический шок по тяжести клинических проявлений и неблагоприятности прогноза, поскольку летальность при этом поражении чрезвычайно высока.

Патогенетическую основу лечения аллергических форм иммунопатологических состояний составляет гипосенсибилизация, а именно снижение чувствительности организма к аллергену. Для эффективности гипосенсибилизации важно выявление ведущего типа аллергической реакции.

Цель работы – изучение механизмов гипосенсибилизации при аллергических реакциях немедленного типа.

В рамках данной цели решаются следующие **задачи**:

- изучить аллергические реакции немедленного типа;
- ознакомиться с понятием и видами гипосенсибилизации;
- выявить механизмы гипосенсибилизации при аллергических реакциях немедленного типа.

Объект исследования: аллергические реакции немедленного типа.

Предмет исследования: механизмы гипосенсибилизации при аллергических реакциях немедленного типа.

1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА

1.1. Аллергия у животных

Аллергия – повышенная реакция иммунной системы на различные вещества (аллергены). Аллергены делят на несколько групп, в зависимости от происхождения: бытовые (бытовая пыль, продукты переработки нефти и т.п.), лекарственные, инсектные (аллергены насекомых), пыльцевые (пыльцы растений), эпидермальные (шерсть, пух, перо, перхоть, слюна животных и т.п.), пищевые (любой пищевой продукт может быть аллергеном) и некоторые другие. Многие аллергические заболевания имеют наследственную предрасположенность. [1]

Аллергия специфична, проявляется строго на определенные аллергены и, в большинстве случаев, существенно не зависит от их количества, попавшего в организм.

У животных чаще всего встречается несколько аллергенов: слюна блох, вещества из окружающей среды и пищевая аллергия.

Аллергия на блох (блошиный дерматит) чаще встречается. Определить довольно сложно, так как в этом случае блох может не быть в животном. Достаточно одного укуса для развития аллергической реакции, и блоха может укусить, не оставаясь на животном во время прогулки. Именно аллергия на слюну блох объясняет тот факт, что часто животные, которые живут вместе и болеют блохами, чешутся по-разному: у одних аллергическая реакция, у других - нет. [10]

Аллергия на вещества внешней среды (аллергены бытовые, пыльцевые, лекарственные, грибковые и т.п.) по распространенности занимает второе место после блошиной. Первые проявления этой аллергии появляются в возрасте от 10 месяцев до 3 лет. Данный тип аллергии нуждается в пожизненном лечении, так как нет возможности оградить животное от внешней среды. Избавить животное от данной аллергии нельзя. Задачей врача-дерматолога является подбор лекарственных средств, которые, снизив

проявления аллергической реакции, могут сделать жизнь животного вполне комфортной.

Пищевая аллергия встречается редко. Иммуной системе для развития пищевой аллергии требуется время, поэтому неверно полагать, что пищевая аллергия появляется на новые продукты. Наоборот, абсолютно новые белки вызовут аллергическую реакцию у животного с наименьшей вероятностью, поэтому их применяют для диагностики.

Аллергия зачастую развивается на белок – мясо. Пищевая аллергия строго индивидуальна: у некоторых животных она может развиваться на говядину, у иных – на рыбу. [15]

«Золотым стандартом» в диагностике пищевой аллергии является отмена (исключение) диет, основанных на введении в рацион животного двух новых продуктов, белков и углеводов, на 6-8 недель вперед. После этого проводятся провокационные тесты, основанные на изменении диеты в течение 14 дней. Затем эти тесты оцениваются.

Если на фоне элиминационных диет клиническое состояние пациента улучшается, а на фоне провокации наоборот ухудшается, то в этом случае делается вывод о наличии у животного пищевой аллергии. В том случае, если клиническая ситуация не меняется или ухудшается во время пищевой провокации на фоне элиминационных диет, вероятно, возможной причиной зуда и вторичных кожных инфекций является непищевая аллергия, т.е. аллергия на аллергены воздуха.

У собак внутрикожный тест (тест на кожную аллергию) обычно используется для определения реакции в ответ на внутрикожную инъекцию аллергенов для окончательной диагностики непищевой аллергии и для выбора аллергенов для дальнейшего лечения. Если реакция положительная (появление эритемы и мочевого пузыря, свидетельствующее о наличии в коже аллергенспецифических IgE), ставится диагноз - непищевая аллергия. До недавнего времени у кошек использовались интрадермальные тесты. [2]

Но сейчас часто прибегают к иммуноферментному тесту (ИФА), который используется для определения концентрации аллерген-специфических IgE в крови из-за сложности интерпретации результатов внутрикожных тестов.

У собак тест ИФА также используется для определения концентрации IgE, специфичного для аллергена. Но чаще всего это случается редко и только тогда, когда внутрикожное тестирование технически невозможно (при тяжелом дерматите в зоне исследования, при наличии абсолютных противопоказаний к седации, при отказе хозяев от проведения теста).

Прогностическая ценность - важный критерий в диагностике аллергии. Важным показателем, который отмечается в дерматологической практике, является взаимосвязь между результатами, полученными в любом лабораторном тесте, и клиническими данными. И если определение уровня специфических иммуноглобулинов к аллергенам класса E (IgE) при диагностике аллергии, вызванной аэроаллергенами у собак и кошек, определяется важным тестом выбора следующей терапии (аллергические вакцины или иммунотерапия), то это далеко от ситуации с определением уровня специфических иммуноглобулинов при диагностике пищевой аллергии. [3]

Тогда высокая концентрация специфических иммуноглобулинов классов E и G может ничего не значить для данного пациента. Другими словами, скажем, например, у животного берется кровь, проводится серологический ИФА, определяется высокая концентрация специфических иммуноглобулинов (классы E и / или G) и, если допустимо, завышена при иммунном ответе на антигенное действие определенных продуктов. ... Более того, именно эти продукты могут вызывать аллергию. Затем эти продукты добавляют в рацион (пищевой вызов) и ответа нет - клинически ситуация не меняется. Это означает, что в этом случае нет прогностической ценности положительного теста.

Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что пищевую аллергию нельзя диагностировать путем измерения концентрации IgE и IgG в сыворотке крови. [11]

Многие исследования определяют низкую диагностическую ценность ELISA и внутрикожных тестов у собак с пищевой аллергией.

Тщательный план эксперимента, использование ключевых клинических тестов, изучение полученных данных и многие другие факторы - все это свидетельствует о правильности выводов исследователей.

Что касается определения уровня пищевых специфических антигенов иммуноглобулинов класса E методом ИФА, было получено много интересных данных: было отмечено, что на фоне пищевых провокаций наблюдался известный быстрый эффект повышения концентрации антигенспецифического IgE в сыворотке крови, но это не имело прогностического значения в отношении возможного развития клинических признаков гиперчувствительности в будущем, поскольку у многих собак на фоне пищевой провокации кукурузой одновременно наблюдалось повышение уровня Антиген-специфический IgE как для кукурузы, так и для сои. Это доказывает маловероятность перекрестной реакции между соей (бобовые) и кукурузой (зерновые). [4]

В результате была выдвинута гипотеза, что, когда антиген получен во время пищевого заражения, проявляется стимуляция Т-клеток иммунной памяти, следовательно, инициировано продуцирование нескольких типов IgE со специфическими различиями.

В медицине для человека исключение аллергена из диеты приводит к снижению антиген-специфического IgE в сыворотке крови и к улучшению клинических признаков, следовательно, определение уровня пищевых антиген-специфических IgE, было принято в качестве дополнительного метода диагностики пищевой аллергии у людей. Напротив, в этом эксперименте было отмечено повышение уровней антиген-специфического и общего IgE на фоне диеты без сои и кукурузы.

Причина этого до конца не изучена, и одним из объяснений этого может быть, по мнению исследователей, снижение образования комплексов IgE-IgG и анти-IgE, что также приводит к увеличению общего уровня IgE у собак, которые не имеют симптомов. Эта гипотеза, представленная исследователями как возможный сценарий развития подобных событий, требует обоснования. [19]

Таким образом, после первого пищевого заражения кукурузным крахмалом выявлено значительное увеличение общего сывороточного IgE. Несмотря на это повышение уровня общего IgE, прогностическое значение для развития аллергических заболеваний у собак не установлено. Таким образом, было обнаружено, что изучаемый генотип собак, предрасположенных к аллергии, может быть подвержен кумулятивному и хроническому воздействию аллергена.

Таким образом, обобщая данные ученых, можно сделать небольшое резюме и сделать несущественные выводы о ценности метода в конкретном тесте ИФА для выявления аллерген-специфических IgE при пищевой аллергии.

Если в рацион включен значительный аллерген, уровни общего IgE и антигенспецифического IgE могут повыситься. Но может увеличиваться и содержание других антигенспецифических IgE, хотя аллергенов, против которых вырабатываются эти иммуноглобулины, в рационе не было.

Вместо снижения уровня антиген-специфического IgE при элиминации пищевого аллергена произошло обратное: повысился уровень антиген-специфического IgE.

Общая продукция IgE может быть высокой в течение долгого времени после окончания пищевой нагрузки. Соответственно, повышение уровня общего IgE вряд ли указывает на наличие аллергического процесса у собак, в отличие от того, что происходит в медицине для людей.

1.2. Типы аллергических реакций

Основой аллергической реакции первого типа является реактивный механизм повреждения тканей, который обычно развивается на поверхности базофильных мембран и тучных клеток при участии иммуноглобулинов IgE, которые меньше иммуноглобулинов класса IgG. Ноябре вторгаются в кровь биологически активные вещества: гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин, интерстициальный отек, нарушение проницаемости клеточных мембран, повышенная секреция, спазм гладкой мускулатуры.

Наиболее распространенной причиной аллергических реакций типа I являются экзогенные агенты (компоненты пыльцы растений, цветы, травы, деревья, животные и растительные белки, некоторые лекарства, органические и неорганические химические вещества). [22]

Примерами реакций типа I являются экзогенная (приобретенная) бронхиальная астма, поллиноз, анафилактический шок. Он включает тот же тип псевдоаллергических реакций (включая идиосинкразию).

При так называемых псевдоаллергических реакциях подобные изменения наблюдаются при аллергических реакциях типа II.

Псевдоаллергические реакция развивается после энтерального или парентерального организма различных агентов: продукты питания (молоко, яичные белки, рыба и т. д.), лекарства, гербициды, пестициды и т. д. данная форма патологически высокой чувствительности, низкая-деятельность (как правило, наследуемая предрасположенность) имеет отдельное управление по контролю за продуктами и лекарствами специальное название «Генезис».

Важной особенностью является то, что они чаще выявляются при наличии печеночной недостаточности или при выборочно нарушенной печени fun-Qi для инактивации биогенных аминов (особенно гистамина) и иных вазоактивных веществ. [23]

Механизм развития обусловлен образованием специального типа антител с высоким сродством к определенным клеткам (например, тучным

клеткам, базофилам). Эти антитела называются гомоцитотропными, к ним относятся человеческие реагенты (IgE и IgG4). После попадания в организм аллерген представлен Th2-лимфоцитам. Клетки Th2, в свою очередь, активируя их, производят ряд лимфокинов, особенно IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, а также экспрессируют их на поверхностном лиганде для CD40, который обеспечивает необходимый сигнал для В-клеток. В результате аллергенспецифический IgE взаимодействует с ними с очень высоким сродством к специальным рецепторам FcεRI (жировые клетки, слизистые оболочки и соединительная ткань, базофилах), а также низкоаффинными FcεRIa (CD23; экспрессированы поверхность лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов). CD23 может отделяться от клеточных мембран и циркулировать, стимулируя производство IgE В-лимфоцитами. [10]

При повторном приеме аллерген связывается с антителами IgE, которые активизируют биохимические превращения мембранных липидов (патохимическая фаза), что приводит к секреции медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, сульфидопептидные лейкотриены: C4, D4, E4), и выходит возбуждение плазменных кининов. Медиаторы оказывают взаимное влияние друг на друга с рецепторами органов-мишеней, тем самым пробуждают патофизиологическую фазу атопической реакции: увеличение сосудистой проницаемости и отёк ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, возбуждение периферических нервных концов. Данные преобразования оформляют базу начальной фазы аллергической реакции, формирующейся за первые минуты после контакта с аллергеном. Организация миграции клеток из сосудов в ткани поддерживается изменениями кровотока в микрососудах и экспрессией молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Дальнейшее вовлечение в процесс молекул адгезии и хемокинов приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса.

После активации они также выделяют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, которые образуют последнюю фазу аллергической реакции. [1]

Аллергические реакции типа II – реакции цитотоксического типа, проходящие при участии иммуноглобулинов классов G и M, а также при активации системы комплемента, что приводит к травмированию плазмолеммы.

В этом типе реакции антитела взаимодействуют друг с другом с естественными антигенами на поверхности клетки или с антигенами, реабсорбированными на поверхности клетки. Повреждение и лизис клеток происходит из-за активации системы комплемента традиционно образованным комплексом антиген-антитело. Примером этого типа цитотоксической реакции являются реакции переливания крови, возникающие в результате несовместимости групп крови. Такая ситуация возникает при нефротоксическом нефрите, когда антитела взаимодействуют с антигенами на базальной мембране почечных клубочков. В других случаях (например, при тромбоцитопенической пурпуре препарата) антитела взаимодействуют с антигенами (препаратом или продуктами его метаболизма), расположенными на поверхности клетки.

Данный тип аллергической реакции встречается при лекарственной аллергии с развитием тромбоцитопении, лейкопении, гемолитической анемии, а также при гемолизе во время гемотрансфузий, гемолитической болезни новорожденных при резус-конфликте. [17]

Третий тип аллергической реакции (по типу феномена Артюса) характеризуется повреждением тканей иммунными комплексами, циркулирующими в кровеносном русле, проходит с участием иммуноглобулинов классов G и M. Через активацию комплемента и лизосомальных ферментов происходит повреждающее действие иммунных комплексов на ткани.

При этом виде гиперчувствительности растворимые антигены взаимодействуют между собой с антителами (преципитирующими

антителами) не на поверхности клеток, а в растворимой форме. В результате образуются иммунные комплексы, что приводит к активации комплемента и агрегации тромбоцитов, со всеми последующими событиями, ведущими к повреждению тканей.

Данный тип реакции определяется при гломерулонефрите, экзогенных аллергических альвеолитах, сывороточной болезни, аллергических дерматитах, ревматоидном артрите, отдельных видах лекарственной и пищевой аллергии, системной красной волчанке и др.

Аллергические реакции типа IV имеют разные симптомы. Наиболее часто реакции определяются как инфекционно-аллергические (бруцеллиновая, туберкулиновая, сальмонеллёзная), в виде диффузного гломерулонефрита (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергий – дерматита, конъюнктивита. [13]

Причины: составляющие микроорганизмов (возбудителей лепры, туберкулёза, бруцеллёза, стрептококков, пневмококков), грибов, одно- и многоклеточных паразитов, гельминтов, вирусов, а также клетки, которые содержат вирус; собственные, но изменённые (например, коллаген) и чужеродные белки (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения).

1.3. Патогенез гиперчувствительности немедленного типа

Общий патогенез гиперчувствительности немедленного типа - характеризуется формированием трех поочередных фаз: фазы иммунологических реакций, биохимической фазы (фаза патохимических нарушений), структурно-функциональной фазы (фаза патофизиологических нарушений).

Аллергические реакции немедленного типа, имеют непохожие внешние проявления, однако похожи по механизмам развития.

Фаза иммунологических реакций определяется сбором в организме специфических антител – данная фаза аналогична 1 фазы развития

иммунитета, а именно при попадании антигена (аллергена) в организм животного. Данная фаза также называется сенсibilизация (подготовка, чувствительность). [24]

Попадание антигена активизирует макрофаги, что высвобождают интерлейкины, возбуждающие Т-лимфоциты, последние в свою очередь запускают процессы синтеза и секреции в В-лимфоцитах, превращающихся в плазмоциты, больше всего вырабатывающие IgE. Наибольшая эксплицированность сенсibilизации проявляется после 15-21 дня. Когда аллерген вводят повторно его действие на антитело происходит на поверхности базофилов, тромбоцитов, тучных и иных клеток. Формирующиеся иммунные комплексы, изменяющие качества мембран клеток, начинают поток реакций, возбуждающих последующую фазу.

Биохимическая фаза (фаза патохимических нарушений) определяется формированием ансамбля антиген+антитело, что помогает формированию биологически активных медиаторов аллергии.

Медиаторы, которые высвобождаются из активированных тучных клеток и базофилов, возможно разбить на две группы. К первой группе можно отнести вещества, находящиеся в клетке перед её активацией, связанные с гранулярным матриксом. В ходе активации клетки происходит изгнание этих медиаторов с гранулярного матрикса и освобождение их во внеклеточную среду. По видам многофункциональных качеств медиаторы бывают веществами, которые обладают вазоактивным действием, возможностью возбуждать сокращение гладкой мускулатуры, а также периферические нервные окончания, ферментативной активностью, хемотаксическим и иммуностропным действием и др. Тот же самый медиатор может выражать много видов активности.

Гистамин – расширяет капилляры, увеличивает проницаемость сосудов через расширение терминальных артериол и посткапиллярных венул. Он снижает хелперную активность Т-лимфоцитов и инициирует Т-

супрессоры, уменьшает активность лизосомальных ферментов нейтрофилов.

Серотин - усиливает проницаемость и спазм сосудов сердца, мозга, почек, легких.

Брадикинин – меняет тонус и проницаемость кровеносных сосудов, уменьшает артериальное давление, увеличивает сократимость гладкой мускулатуры (спазм бронхов легких).

Гепарин – предупреждает коагулирующее воздействие тромбина, вызывает фагоцитоз.

Метаболиты кислорода – могут наносить вред микроорганизмам, а также клеткам тканей хозяина, помогают формированию перекиси водорода, которая в больших количествах токсична.

Небыстро реагирующая субстанция анафилаксии медленнее гистамина провоцирует спазм мускулатуры бронхов, не снимающийся даже применением антигистаминных средств. [18]

Структурно-функциональная фаза (фаза патофизиологических нарушений) формирует изменения в функциональности и структуре: подавление активности ферментов, распад ферментов, спазм кровеносных сосудов, спазм бронхов, увеличение проницаемости сосудов, сбой обмена веществ, формирование отеков, контрактуры и долгосрочный спазм мышц, обрастание суставов соединительной тканью.

2. ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ

2.1. Виды гипосенсибилизации

Гипосенсибилизация рассматривается как состояние пониженной чувствительности организма к аллергену, а также комплекс мероприятий, целью которых является снижение этой чувствительности. Ранее использовался термин «десенсибилизация», однако его нельзя считать точным, т.к. практически невозможно добиться полной нечувствительности к аллергену организма. [7]

Гипосенсибилизация может быть специфической и неспецифической. В основе специфической гипосенсибилизации лежит введение больному аллергена, который стал причиной данного заболевания, в постепенно возрастающих дозах, что вызывает изменение реактивности организма, нормализацию функции нейроэндокринной системы, обмена веществ, то становится факторами снижения чувствительности организма, т.е. развития гипосенсибилизации.

Патогенез специфической гипосенсибилизации является сложным и в настоящее время полностью еще не изученным. Имеет значение выработка к введенному аллергену блокирующих антител, которые осуществляют связывание попавшего в организм аллергена, предупреждение его реакции с реактивами (IgE), которые фиксированы на поверхности лаброцитов (тучных клеток). В процессе специфической гипосенсибилизации происходит снижение синтеза реактинов, нарастание количества Т-лимфоцитов, усиление функции коры надпочечников, повышение титра комплемента и пропердина, улучшение белкового обмена. [12]

Проведение специфической гипосенсибилизации требует выявления аллергена (или группы аллергенов), которые являются причиной данного заболевания, что осуществляется при помощи изучения аллергологического анамнеза, определения специфического иммуноглобулина класса E, кожных аллергических и провокационных проб. Если не представляется возможным

предотвратить контакт больного с аллергеном (при аллергии к микроорганизмам, домашней пыли, пыльце растений), используют специфическую гипосенсибилизацию, которая проводится во время ремиссии болезни (например, крапивницы), после санации очагов хронической инфекции.

Проведение специфической гипосенсибилизации может осложниться возникновением местных осложнений и системных реакций.

Местными осложнениями являются развитие достигающего иногда значительного размера отека в месте инъекции. Отек появляется сразу же или после инъекции аллергена через 10-40 минут. Он самостоятельно спадает через несколько часов или суток, или после приема антигистаминных препаратов. В подобных случаях требуется увеличение интервала между инъекциями аллергена и затем введение 2-3 раза дозы, не вызвавшей реакции.

Системные реакции (отек Квинке, крапивница, приступ бронхиальной астмы и др.) обычно регистрируются при быстром повышении доз аллергена, сокращении сроков между инъекциями или при игнорировании возникшей местной реакции. У таких пациентов продолжение специфической гипосенсибилизации возможно только после выздоровления; при этом гипосенсибилизации начинают с введения не вызывавших осложнения доз аллергена. [24]

Основанная на изменении реактивности организма и создании условий, при которых тормозится действие вызвавшего данное заболевание аллергена неспецифическая гипосенсибилизация достигается в результате применения препаратов аскорбиновой кислоты, салициловой кислоты и кальция, введения гистоглобулина, плазмы и др.

Неспецифическая гипосенсибилизация проводится путём назначения ряда лекарственных препаратов (иммуносупрессантов, глюкокортикоидов, препаратов кальция и др.), физиотерапевтического, курортного лечения. Неспецифическая гипосенсибилизация, основанная на изменении реактивности организма и создании условий, при которых тормозится

действие аллергена, вызвавшего данное заболевание, достигается в результате применения препаратов салициловой кислоты и кальция, аскорбиновой кислоты, введения гистаглобулина, плазмы и др. С целью неспецифической гипосенсибилизации широко применяют различные физиотерапевтические процедуры (УФ-облучение, электрофорез растворов новокаина, кальция, магния и йода. [22]

Неспецифическая гипосенсибилизация — сокращение восприимчивости организма к аллергену, которое можно вызвать с помощью изменения условий жизни индивидуума и действия определенных лекарственных средств, отдельных способов физиотерапевтического и курортного лечения. Используют в случаях, если специфическая гипосенсибилизация не имеет места быть или мало эффективна, а также при сенсibilизации к компонентам неизвестной природы. Часто неспецифическую гипосенсибилизацию используют во взаимодействии со специфической гипосенсибилизацией. Механизмы неспецифической гипосенсибилизации существенно обширнее, чем при специфической гипосенсибилизации. Их базу определяют сперва механизмы изменения реактивности организма, что, в итоге влияет на развитие всех трех фаз аллергического процесса. Важное место занимают различные факторы, нормализующие функцию нейроэндокринной системы. [1]

К неспецифической гипосенсибилизации относят также неспецифическую иммунотерапию. При этом исходят из того, что введение в организм каких-либо антигенов, но более сильных, чем антигенные свойства вызвавшего сенсibilизацию аллергена, приводит из-за конкуренции к угнетению сенсibilизации к аллергену и развитию реакции на вводимые антигены. При этом предполагают, что на вводимые антигены разовьется только иммунная реакция, которая не перейдет в разряд аллергической. Очевидно, на этом основан лечебный эффект гетеровакцин, приготовленных из многих видов микроорганизмов при бактериальной бронхиальной астме.

А. М. Безредко были разработаны и предложены технологии специфической десенсибилизации, а также способы изготовления сенсibilизированных вакцин и энтеральной иммунизации. [13]

Метод специфической десенсибилизации рекомендован А. М. Безредко для предотвращения формирования анафилактического шока при применении для организма неоднородных иммунных сывороток с целью иммунизации и серотерапии. Сособ изобретён А. М. Безредко с помощниками в опыте на морских свинках. После парентерального вкалывания сенсibilизированным морским свинкам доз специфического антигена, которые 50 раз меньше смертельной, животные приобретали иммунитет к смертельным дозам данного антигена. А. М. Безредко прозвал подобное явление антианафилаксией. Состояние антианафилаксии развивалось намного быстрее именно после применения субпороговых доз антигена. Механизм развития антианафилаксии формируется из последовательного насыщения антигеном антител, зафиксированных на тканях. Также действие сывороточных антигенов возможно в качестве веществ, которые способны уменьшить содержание гистамина в организме.

Благодаря принципам метода специфической десенсибилизации по Безредко сформировалась база современного использования иммунных сывороток в профилактических и лечебных целях. Данный метод состоит в дробном введении неоднородной сыворотки: сперва применяется доля полноценной дозы (до 0,5 мл), приводящей впоследствии к десенсибилизации, а уже через 1 — 2 часа оставшуюся часть, приводящую к формированию пассивного иммунитета. Современные учёные считают начальную дозу чрезвычайно завышенной.

Сыворотки, которые применяются в клинике, в основном гетерогенны и способны спровоцировать анафилактический шок. Вследствие этого при применении сывороток предложено определять индивидуальную чувствительность организма к белкам используемых сывороток с помощью

внутрикожных проб: 0,1 мл разведенной в 100 раз сыворотки вводят в сгибательную часть предплечья. Реакцию определяют через 20 минут.

Реакция может считаться отрицательной в том случае, если диаметр папулы не превышает 0,9 см и краснота вокруг нее ограничена. Однако, если папула составляет в диаметре 1,0 см и более и при этом вокруг неё большая зона покраснения, то проба является положительной. При отрицательной внутрикожной пробе неполную дозу сыворотки (0,1 мл) применяют парентерально. Если реакция не проявляется спустя 30—60 минут вводят оставшуюся часть. Положительная внутрикожная проба свидетельствует о сильной реакции организма к белку, а значит, возможно развитие анафилаксии. При появлении анафилактической реакции на парентеральное введение сыворотки, её применяют исключительно по безусловным показаниям, под наблюдением врача и с особой осторожностью. Вначале делают подкожную инъекцию сыворотки в разведении 1:100 в плечо в количестве 0,5 мл, 2,0 мл, 5,0 мл последовательно с перерывами в 20 минут. В случае, если реакция отсутствует, вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки. Если нет реакции, то спустя 30 минут инъекционно применяют полноценную сыворотку. [12]

Живые вакцины, сенсibilизированные по Безредко, изготавливали из вирулентных штаммов, которые обрабатывали специфическими иммунными сыворотками. Они должны были найти своё место для формирования активного иммунитета против чумы, холеры, брюшного тифа, дизентерии, дифтерии. Однако этот способ разочаровал и не нашел широкого применения из-за высокого риска серьёзных осложнений.

2.2. Аллерген-специфическая иммунотерапия

Свою историю аллерген-специфическая иммунотерапия начала в 1911 году, когда ее применяли для лечения сенной лихорадки (сезонного аллергического ринита). Этот метод лечения заключается во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, к которому у него имеется

повышенная чувствительность и который вызвал клинические проявления болезни. Целью такого лечения - специфической гипосенсибилизации - является снижение чувствительности пациента к естественному воздействию данного аллергена. [15]

С момента появления аллерген-специфической гипосенсибилизирующей терапии (аллерген-специфическая иммунотерапия - АСИТ) накоплен обширный опыт клинического применения. Этот метод стал одним из наиболее научно обоснованных и широко используемых эффективных методов лечения аллергических заболеваний, прежде всего, благодаря IgE-опосредованному механизму аллергии - атопической бронхиальной астме, сезонному и круглогодичному риноконъюнктивиту.

Классическими и частыми проявлениями аллергии, связанной с АСИТ, являются заболевания, вызванные образованием в организме аллергических антител, которые представляют собой иммуноглобулины класса E (IgE). Когда аллерген попадает во внутреннюю среду организма, он фрагментируется в антигенпрезентирующих клетках на упрощенные пептиды, которые затем передаются этими клетками Т-хелперам (Th-клеткам). Th-клетки с профилем Th2-клеток. Образующиеся IgE-антитела фиксируются на специализированных рецепторах, которые имеют очень высокое сродство к ним и расположены на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. [11]

Таким образом, тучные клетки, вооруженные антителами IgE, готовы распознавать аллерген, когда он может вернуться во внутреннюю среду организма. При повторном приеме аллерген связывается антителами IgE, происходит активация тучных клеток, в результате чего ими выводятся фактор активации тромбоцитов (FAT), медиаторы (простагландин D2, гистамин, лейкотриены C4, D4, E4), триптаза), что приводит к увеличению проницаемости сосудов и отеку тканей, сокращению гладкой мускулатуры, гиперсекреции слизистых желез, раздражению периферических нервных окончаний.

Эти изменения лежат в основе быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, которая развивается в течение первых минут после действия аллергена. [4]

Высвободившиеся медиаторы, помимо этих действий, привлекают в область аллергической реакции другие клетки-участники: эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, базофилы, лимфоциты. Дополнительные клетки, участвующие в аллергической реакции, поступающие в эту область, активируются, в результате чего они также осуществляют секрецию проаллергических (провоспалительных) медиаторов.

Действие этих клеток и их медиаторов формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции. Поздняя фаза определяет хронизацию процесса, поддержание аллергического воспаления в тканях, формирование и усиление неспецифической аллергенной гиперреактивности тканей, в результате чего повышается чувствительность не только к конкретному аллергену, но и к различным неспецифическим раздражающим эффектам: газам, дыму, резким запахам и т. д.

Аллерген-специфическое лечение имеет перед всеми другими методами терапии аллергии принципиальные преимущества, так как действует не на симптомы заболевания, а вмешивается собственно в патогенез заболевания, видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, и потому влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса. [10]

Клиническая эффективность АСИТ достигает 80–90% и выражается в уменьшении потребности в лекарственных препаратах, торможении внешних проявлений заболевания и, что обусловлено следующими, по крайней мере тремя, особенностями действия АСИТ.

Во-первых, формируется снижение к аллергенной экспозиции тканевой (органной) чувствительности, что, помимо клинических наблюдений, многократно подтверждено проведением провокационных проб с аллергеном.

Во-вторых, появляется снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, что, в частности, устанавливается по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии.

В-третьих, АСИТ, клинически эффективная, сопровождается угнетением признаков аллергического воспаления.

На протяжении многолетнего периода наблюдений после завершения АСИТ удерживаются снижение неспецифической тканевой гиперреактивности и противовоспалительное действие, так же, как и специфическая гипосенсибилизация. [1]

АСИТ обладает терапевтическим действием, распространяющимся на все этапы аллергического процесса и отсутствующим у известных фармакологических препаратов, в том числе у имеющих полифункциональную активность. Действие АСИТ, охватывая собственно иммунологическую фазу, тормозит как раннюю, так и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, приводит к переключению иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, угнетает клеточную картину аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактивность. Еще раз следует подчеркнуть, что способность длительно сохранять лечебный эффект после завершения курсов лечения принципиально отличает АСИТ от фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергия и иммунитет поддерживаются одним и тем же комплексом – лимфоидной системой, а значит, аллергия является одной из форм патологии иммунитета. Иммунологические и аллергические реакции отвечают за устранение инородного вещества и поддержание гомеостаза антигена. В то же время есть некоторые различия между ответом на повторное попадание аллергена в организм и иммунным ответом на антиген. Так что аллергию могут вызывать такие факторы как холод, ультрафиолетовое излучение, ионизирующее излучение, действие на организм которых не вызывает иммунные реакции.

Аллергические реакции идут поэтапно, с непременным разрушением клеток крови, стенок сосудов и элементов тканей, благодаря чему аллергия отлична от иммунной реактивности. Аллергия формируется в основном из иммуноглобулинов класса E, которые редко участвуют в механизме развития иммунитета. С помощью аллергических реакций в виде анафилактического шока, воспалений и отеков организм избавляется от антигена (аллергена) быстрее, чем в случае с иммунным ответом.

Эффективным методом борьбы с аллергией является гипосенсибилизация – состояние пониженной чувствительности организма к аллергену, а также комплекс мероприятий, целью которых является снижение этой чувствительности.

Гипосенсибилизация может быть специфической и неспецифической.

В основе специфической гипосенсибилизации лежит введение больному аллергена, который стал причиной данного заболевания, в постепенно возрастающих дозах, что вызывает изменение реактивности организма, нормализацию функции нейроэндокринной системы, обмена веществ, то становится факторами снижения чувствительности организма, т.е. развития гипосенсибилизации.

Неспецифическая гипосенсибилизация — сокращение восприимчивости организма к аллергену, которое можно вызвать с помощью изменения условий жизни индивидуума и действия определенных лекарственных средств, отдельных способов физиотерапевтического и курортного лечения.

Особое место в лечении аллергии занимает аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ – это метод лечения аллергических заболеваний, предусматривающий введение в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания. Данный метод лечения показан в тех случаях, когда невозможно исключить контакт пациента с причинно-значимыми аллергенами (пыльцой растений, клещей домашней пыли).

Лечение аллергии лекарственными средствами является временной мерой, поскольку действует лишь на отдельные звенья патогенеза и предупреждает дальнейшее развитие симптомов аллергии, не исключая при этом причины болезни. АСИТ, в свою очередь, существенно изменяет механизм иммунной реакции на аллерген, а также после окончания курса терапии полученный эффект сохраняется на несколько лет.

На сегодняшний день АСИТ является единственным способом, который может изменить отношение организма к аллергену и предотвратить дальнейшее развитие аллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо, В.А. Аллергия [Текст] / В.А. Адо, Л.А. Горячкина, Д.Н. Маянский. - М.: Наука, 2014. - 113 с.
2. Аллергология и иммунология [Текст] : нац. рук. / под. ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина ; АСМОК. - крат. изд. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 640 с
3. Горячкина, Л.А. Анафилаксия: современные аспекты проблемы [Текст] / Л.А. Горячкина, О.С. Дробик, Д.С. Фомина // Вестник семейной медицины. - 2011. - № 2. - С. 38-41.
4. Гудима, Г.О. Инновации в аллергологии [Текст] / Г.О. Гудима // Иммунология. - 2019. - № 1. - С. 83-86.
5. Зарубин, М.М. Аллергия. Причины, симптомы, лечение, профилактика [Текст] / М.М. Зарубин. - М.: Феникс, 2015. - 256 с.
6. Иммунология [Электронный ресурс]: учеб. пособие / Р.Г. Госманов [и др.]. – Санкт-Петербург: Лань, 2018. – 188 с. – Режим доступа: <https://e.lanbook.com/book/103901>
7. Иммунология: практикум [Текст]: Учеб. пособие / Под ред. Ковальчука Л.В., Игнатъевой Г.А., Ганковской Л.В. – М.: Гэотар-медиа, 2014 – 176 с.
8. Иммуноterapia [Текст] : руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 672 с.
9. Иссельбахер, К.Дж. Внутренние болезни [Текст] / ред. Е.М. Браунвальд, К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петерсдорф, и др.. - М.: Медицина, 2014. - 242 с.
10. Кисленко В.Н. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии [Текст]: учеб. пособие / В.Н. Кисленко. – Москва: ИНФРА-М, 2016. – 232 с.

11. Клиническая аллергология и иммунология [Текст]: Руководство для практикующих врачей /Под ред. Горячкиной Л.А., Кашкина К.П. – М.: Миклош, 2009 – 432 с.
12. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 640 с.
13. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с.
14. Лузина, Е.В. Пищевая аллергия [Текст] / Е.В. Лузина, И.К. Богомолова, В.Н. Терещенко // Терапевтический архив. - 2011. - № 11. - С. 62-66.
15. Макинтайр, Д.К. Скорая помощь и интенсивная терапия мелких домашних животных [Текст]/ Д.К. Макинтайр, К.Дж. Дробац, С.С. Хаскингз, У.Д. Саксон, Пер. с англ. Лисициной Т.В.- М.: «Аквариум- Принт», 2013 – 560 с.
16. Маталыгина, О.А. К проблеме пищевой толерантности и ее восстановления при непереносимости белков коровьего молока [Текст] / О.А. Маталыгина // Ремедиум Приволжье. - 2019. - № 4-5. - С. 25.
17. Онойко, Н.Ю. Аллергия. Диагностика, профилактика и методы лечения [Текст] / Н.Ю. Онойко. - Москва: РГГУ, 2017. - 160 с.
18. Прасмыцкий, О.Т. Анафилактический шок [Текст]: учеб.-метод. пособие / О.Т. Прасмыцкий, И.З. Ялонецкий. – Минск : БГМУ. - 2015. - 32 с.
19. Салимов, И.И. Клиника и лечение аллергических заболеваний [Текст] / И.И. Салимов, М.И. Салимов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 224 с.
20. Скворцов, В.В. Крапивница – аллергическое заболевание с многообразием клинических форм [Текст] / В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова // Медсестра. - 2019. - № 2. - С. 20-26.

21. Теоретическая и практическая иммунология [Электронный ресурс]: учеб. пособие / М.Ш. Азаев [и др.]– Санкт-Петербург: Лань, 2015. –320 с. – Режим доступа: <https://e.lanbook.com/book/60033>.
22. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии [Текст] - М.: РААКИ, 2013. - 13 с.
23. Филиппова, И. Многоликая аллергия: что мы делаем не так? [Текст] / И. Филиппова // Медицинский совет. - 2018. - № 8. - С. 104-110.
24. Щербаков, Г.Г. Внутренние болезни животных [Текст] / Г.Г. Щербаков. - М.: Академия, 2015. - 76 с.
25. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. [Текст] / Ярилин А.А. . – М.:ГЭОТАР-Медиа 2010 - 752с.