

Общие вопросы диагностики аллергических заболеваний

- 1. Аллергия является частным проявлением реакций гиперчувствительности.**
- 2. Аллергия может развиваться по любому из механизмов гиперчувствительности, возможен сочетанный механизм.**
- 3. Атопия – это только аллергическая реакция I типа. **Встречается наиболее широко.****
- 4. Диагностика аллергических реакций основана на учете механизмов их развития.**

Общие подходы к диагностике аллергии

Задачи:

- 1. Подтвердить аллергический характер процесс.*
- 2. Выявить причинный аллерген.*

Основные этапы:

- 1. Сбор аллергоанамнеза.**
- 2. Физикальное обследование.**
- 3. Проведение кожных проб.**
- 4. Провокационные тесты.**
- 5. Лабораторное обследование.**

Кожные пробы

Кожные пробы проводят для выявления роли того или иного аллергена в генезе заболевания при условии отсутствия противопоказаний (острая фаза аллергии, обострение хронического заболевания, декомпенсированные состояния, судорожные синдромы, беременность и др.).

Виды кожных проб:

Накожные (чаще для выявления сенсибилизации к химическим веществам).

Скарификационные - (чаще для выявления сенсибилизации к инфекциям, пищевым АГ).

Тест-уколом(prik-test) – самый распространённый

Внутрикожные - (чаще с инфекционными АГ).

Выбор теста зависит от предполагаемой этиологии и степени сенсибилизации больного.

Провокационные тесты

Различают (в зависимости способа введения):

назальный, **конъюнктивальный**, **ингаляционный**,
подъязычный, **оральный**.

Применение: при расхождении данных анамнеза и результатов кожного тестирования.

Преимущество: большая достоверность результатов.

Недостаток: высокий риск осложнений.

Используют чаще всего при пищевой аллергии.

Пищевая аллергия

Распространённость: 0,1-7%. Мужчины чаще.

Наиболее аллергенны белки (яйца, коровье молоко, ракообразные, орехи ит.д.).

Жиры, углеводы и микроэлементы чаще дают ложные аллергические реакции.

Механизм развития – чаще I типа.

Возможны перекрёстные аллергические реакции.

Особенности сбора анамнеза при подозрении на пищевую аллергию

1. Определяют характер (поражение ЖКТ, кожи, органов дыхания и др.) и тяжесть пищевой аллергии. Выясняют, в каком возрасте эти реакции возникли впервые. Выявляют провоцирующие факторы, связь между употреблением отдельных продуктов и появлением симптомов аллергии.
2. Определяют, какие пищевые добавки входят в рацион больного. Страдает ли больной другими аллергическими заболеваниями. Обращают внимание на наличие атопических заболеваний в семейном анамнезе.
3. При желудочно-кишечных нарушениях выясняют, какие продукты употреблял больной в последнее время. Исключают кишечные инфекции. У детей и подростков регулярно измеряют вес и рост и сравнивают эти показатели с возрастными нормами.

Клинико-лабораторное обследование при пищевой аллергии.

1. Провокационные пробы и элиминационные диеты.
2. Prik-тест или скарификационные пробы с экстрактами пищевых АГ (частые ложноположительные результаты). Больше значение имеют отрицательные пробы.
3. Определение IgE в сыворотке: общий IgE - признак атопии, но не Патогномоничный.
Специфический IgE - позволяет выявить причинный АГ, но менее чувствителен, чем кожные пробы.
Общий анализ крови – эозинофилия.

ФГДС Исследование печени

Лечение пищевой аллергии.

Лечение начинают только после окончательного подтверждения диагноза.

А. Основной метод лечения — исключение из рациона продуктов, вызывающих аллергию и перекрестные реакции.

1. Если аллергию вызывают сразу несколько продуктов – элиминационная диета.

2. К некоторым продуктам пищевая аллергия может исчезнуть, что позволяет приблизительно через 2 года вернуть исключенные продукты в рацион.

При системных аллергических реакциях в анамнезе на какой-либо пищевой продукт вводить его в рацион нельзя!!!

Пищевая аллергия, возникшая в старшем детском и зрелом возрасте, а также аллергия к арахису, рыбе и ракообразным, как правило, не исчезает.

Б. Медикаментозное лечение 1) при аллергии сразу к нескольким пищевым продуктам и неэффективности элиминационной диеты, 2) при невозможности избежать употребления аллергенных продуктов, 3) при невозможности определить причину пищевой аллергии.

В. Десенсибилизация ?

Классификация осложнений медикаментозного лечения

У стационарных больных осложнения лекарственной терапии наблюдаются в 15—30% случаев.

Осложнения, обусловленные действием лекарственных средств

1. Осложнения, не связанные с измененной чувствительностью к лекарственным средствам:

- а. Токсическое действие - при передозировке препарата, дозозависимо.
- б. Побочное действие – при применении препаратов в терапевтических дозах.
- в. Побочные действия вследствие взаимодействия лекарств.

2. Осложнения, связанные с измененной чувствительностью к лекарственным средствам:

- а. Непереносимость — появление побочных эффектов при назначении лекарственных средств в низких дозах.
- б. Идиосинкразия — качественно измененная реакция на препарат. Обусловлена не иммунными механизмами, хотя клинически может быть сходна с аллергией.

3. Лекарственная аллергия - обусловлена выработкой антител или появлением Т-лимфоцитов, специфичных к препарату или его метаболитам.

Основные признаки лекарственной аллергии

1. Наблюдается у незначительной части больных и возникает даже при назначении препарата в **низких** дозах.
2. Развивается **только при повторном** применении препарата.
(помнить! больные могут не знать о том, что они уже принимали какой-либо препарат).
3. Между первым применением препарата и появлением лекарственной аллергии обычно проходит **несколько суток**.
4. Проявления лекарственной аллергии **не схожи** с терапевтическим и побочным действиями лекарственных средств или симптомами основного заболевания.
5. Через 3-5 суток после отмены препарата все **проявления исчезают** или становятся менее выраженными.
6. При **повторном** применении препарата аллергическая реакция **развивается вновь**.
7. Наиболее часто возникает на пенициллины и препараты, содержащие сульфонамидную группу: сульфаниламиды, производные сульфаниламочевины, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы.

Лекарственная аллергия может развиваться по любому типу гиперчувствительности:

Немедленного типа — крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактические реакции. Развиваются в течение 30 мин после введения препарата. **Наиболее частая причина – пенициллины.**

Анафилактоидные реакции сходны с анафилактическими, но развиваются без участия иммунных механизмов. **Наиболее частая причина - рентгеноконтрастные средства, полимиксины, аспирин, местные анестетики.**

Цитотоксические аллергические реакции:

а. Гематологические нарушения — **аутоиммунные:**

гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

б. Поражение почек — интерстициальный нефрит (вызывают метициллин, фенитоин)

Иммунокомплексные аллергические реакции

Чаще всего вызывают пенициллины.

Проявления - крапивница, пятнисто-папулезная сыпь, лихорадка, артралгия (крупные суставы), реже увеличение лимфоузлов, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, системный васкулит.

Лекарственный волчаночный синдром чаще всего возникает при применении гидралазина и прокаинамида. Проявления сходны СКВ.

Васкулиты кожи (и других органов) - обычно проявляются геморрагической сыпью на ногах, лихорадкой, артралгией. Часто при применении сульфаниламидов.

Аллергические реакции замедленного типа:

Аллергический контактный дерматит — развивается после местного применения лекарственных средств. Может быть вызван действующим веществом препарата или содержащимися в нем консервантами.

Интерстициальный пневмонит — вызывают препараты золота, нитрофурантоин.

Энцефаломиелит и интерстициальный нефрит, развивающиеся после вакцинации живыми вирусными вакцинами.

Клинические признаки лекарственной аллергии

Сыпь, обычно пятнистая или пятнисто- папулезная, - самый частый признак лекарственной аллергии.

***Характерны:* внезапное появление, симметричное расположение, преобладающее поражение туловища, яркий цвет, выраженный зуд.**

На фоне сыпи может развиваться эритродермия, нередко сопровождающаяся вторичной инфекцией.

Диагностика лекарственной аллергии

Анамнез. Чрезвычайно важен.

Лабораторные методы диагностики неспецифичны.

При сборе анамнеза обращают внимание на:

1. Какие лекарственные средства принимает больной (учесть все препараты, даже редко вызывающие аллергию и ранее применявшиеся больным в отсутствие побочного действия).
2. Время между применением препарата и появлением побочных действий (лекарственная аллергия - через 7-10 суток после начала лечения).
3. Путь введения препарата, продолжительность лечения, применялся ли раньше. Риск лекарственной аллергии повышается при частом назначении препаратов для парентерального введения в высоких дозах.

Быстрое улучшение состояния после отмены препарата подтверждает диагноз лекарственной аллергии.

Иммунологические исследования.

Необходимо выявить сенсibilизацию к препарату или его метаболитам.

Проблема! Большинство лекарственных средств сами по себе не вызывают иммунный ответ.

При аллергических реакциях немедленного типа - **Кожные пробы:**

1. Учет – в ответ на внутрикожное введение антигена **гиперемия и волдырь** в месте инъекции.
2. **Возможны** с небольшим количеством препаратов, имеющим **не менее двух антигенных детерминант**, например, пенициллин.
3. **Частые ложноположительные реакции.**

При аллергических реакциях замедленного типа

1. Аппликационные пробы при подозрении на контактную аллергию.
2. В остальных случаях неинформативны.

Лабораторные исследования в диагностике лекарственной аллергии

1. Определение уровня специфических IgE (РАСТ), реакции высвобождения гистамина тучными клетками – позволяет выявлять реакции 1 типа. **РАСТ менее чувствителен**, чем кожные пробы.
2. Выявление специфических IgG и IgM - при лекарственной аллергии, обусловленной цитотоксическими аллергическими реакциями.
3. РБТЛ - для диагностики лекарственной аллергии, обусловленной аллергическими реакциями замедленного типа. **Малоинформативна при аллергии, вызванной гаптенами.**
4. Оценка продукции цитокинов.

Профилактика лекарственной аллергии

Основные принципы профилактики:

- a. избегать применения лекарственных средств, которые часто вызывают аллергию,
- b. тщательно собирать аллергологический анамнез,
- c. помнить о перекрестных реакциях на лекарственные средства со сходными антигенными свойствами.

Чаще всего перекрестные реакции наблюдаются между:

- 1) Пенициллинами и цефалоспоринами,
- 2) разными аминогликозидами (стрептомицином, канамицином, неомицином и гентамицином),
- 3) Производными парааминобензола (сульфаниламидами, производными сульфанилмочевины, тиазидными диуретиками, прокаином, прокаинамидом).

Лечение лекарственной аллергии

Отмена препарата, который вызвал аллергическую реакцию - наиболее эффективный способ лечения лекарственной аллергии.

Если аллергия вызвана приемом нескольких препаратов, сначала прекращают применение тех препаратов, отмена которых не приведет к существенному ухудшению состояния и которые чаще всего вызывают аллергию.

Симптоматическое лечение.

Общий анализ крови.

Наиболее информативными являются: Лк и Э. Число лейкоцитов при атопических заболеваниях **N**.

Исключение: **атопическое заболевание + инфекции или стресс.**

В норме абсолютное число эозинофилов:

у новорожденных: $20—850 \text{ мкл}^{-1}$,

у детей 1—3 лет — $50—700 \text{ мкл}^{-1}$,

у взрослых — $0—450 \text{ мкл}^{-1}$.

Повышение числа эозинофилов до **5—15%** позволяет предположить этот диагноз.

Умеренная эозинофилия (15—40% от общего числа лейкоцитов) встречается не только при atopических заболеваниях, но и при злокачественных новообразованиях (при лимфогранулематозе, иммунодефицитах, врожденных пороках сердца, циррозе печени, узелковом периартериите, герпетиформном дерматите, а также во время применении **некоторых лекарственных средств**).

Выраженная эозинофилия (50—90% от общего числа лейкоцитов) обычно наблюдается **при гельминтозах**.

Особое значение имеет определение эозинофилов в мазках мокроты, отделяемого из носа или глаз.

Выбор методов лабораторного подтверждения сенсibilизации обусловлен механизмом реализации аллергической реакции у больного.

Иммунологические лабораторные методы (I тип):

Тест Шелли

Принцип теста Шелли заключается в способности базофильных лейкоцитов к дегрануляции под влиянием фиксированного на них комплекса аллерген — антитело класса E. Дегрануляцию регистрируют при микроскопии мазков клеточной взвеси, окрашенных суправитально нейтральным красным.

Существует 2 варианта теста:

прямой, при котором аллерген наносится на взвесь лейкоцитов обследуемого человека и

непрямой, в котором используются лейкоцитарная взвесь кролика с последовательным внесением в нее подозреваемого аллергена и испытуемой сыворотки.

Проба считается положительной если процент дегранулированных форм превышает 10% (порог спонтанной дегрануляции).

РДТК (реакция дегрануляции тучных клеток)

Тест дегрануляции тучных клеток крысы

принципиально не отличается от непрямого теста Шелли:
в качестве клеток-мишеней используются **тучные клетки**
перитонеальной жидкости белых крыс.

Из ПТКК готовят препарат на предметном стекле, предварительно окрашенным нейтральным красным + сыворотка животных (или человека) получавшего ЛС + слабый раствор аллергена.

Под микроскопом учитывают кол-во клеток с разной степенью дегрануляции.

РАСТ (радио-аллерго-сорбентный тест)

Радио-аллерго-сорбентный тест использовался для выявления реагинов начиная с конца 60 годов 20 столетия. В сыворотку больного вносится нерастворимый полимер – аллергенный конъюгат, который сорбирует на себе специфические по отношению к использованному аллергену антитела класса Е.

После отмывания этот конъюгат обрабатывается меченой радиоактивным изотопом (I^{125}) сывороткой, содержащей антитела против человеческого IgE. В дальнейшем с помощью гамма-счетчика оценивается степень радиоактивности этого конъюгата в сопоставлении с контролем и стандартной кривой. Реакция оценивается как положительная, если степень радиоактивности в опыте не менее, чем в 2 раза выше, чем в контроле (+), при более существенных различиях реакция оценивается как ++ или +++.

Иммуноферментный анализ (ИФА) – вид иммунохимического анализа, основанный на иммунологической реакции антигена с соответствующим антителом с образованием комплекса антиген — антитело, для выявления которого в качестве метки (маркера) антигена, антитела или обоих компонентов этой реакции используют их конъюгаты с ферментами. Количественные измерения веществ в ИФА основаны на определении активности ферментов (после добавления в иммунохимическую систему специфических для данных ферментов субстратов) колориметрическими методами или путем измерения теплового эффекта ферментативной реакции.

Твердофазный ИФА позволяют определять даже низкие концентрации IgE (менее 50 МЕ/мл).

Для оценки результатов лабораторных исследований необходимо знать метод определения уровня IgE и нормальные показатели, принятые в данной лаборатории.

Согласно ВОЗ 1МЕ/мл (МЕ – международная единица) соответствует 2.4 нг. Обычно концентрация IgE выражается в МЕ/мл или кЕ/л (кЕ – килоединица)

В норме IgE составляет менее 0,001% от всего иммуноглобулина сыворотки крови. Его концентрация в сыворотке крови взрослого человека составляет менее 0,05 г/л (около 100 кЕ/л), что в 10^5 раз ниже концентрации IgG в сыворотке (около 10 г/л).

Возрастная группа		Содержание IgE (кЕ/л)
Новорожденные		0–2
Дети:	3–6 месяцев	3-10
	1 год	8-20
	5 лет	10-50
	10 лет	15-60
Взрослые		20-100

Независимо от используемого метода лаборатория обязана при определении общего и специфического IgE постоянно проводить внутренний контроль качества и регулярно участвовать в соответствующей программе внешнего контроля качества.

Уровень общего IgE должен определяться только количественно и выражается в кЕ/л. Уровень специфического IgE к пыльцевым, бытовым и пищевым аллергенам определяется количественно (в кЕ/л) или полуколичественно.

В последнем случае результат оценивается в классах от 0 до 5. Каждый класс имеет соответствующую клиническую трактовку.

Оценка специфических IgE антител по классам.

КЛАСС	ТРАКТОВКА	Уровень IgE
0	Реакция	не определяется
1	отрицательная	низкий
2	Реакция сомнительная	умеренный
3	Реакция	высокий
4	положительная	очень высокий сверхвысокий

Наибольшие трудности возникают при определении специфического IgE к лекарственным препаратам и профессиональным аллергенам.

В большинстве своем эти субстанции являются гаптенами и приобретают аллергенные свойства связавшись с белком-носителем.

Наиболее часто в качестве последнего выступает альбумин.

Уровень реакции к альбумину используется в качестве негативного контроля, а сам анализ специфического IgE в этом случае является качественным.

Ответ выражается в виде индекса:

ОП пробы с аллергеном / ОП пробы с альбумином.

При значениях индекса более 2,1 результат трактуется как положительный.

При лабораторной иммунологической диагностике аллергических реакций **цитотоксического типа** наиболее информативны:
иммунологические сдвиги:

- выраженное снижение количества циркулирующих эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов;
- наличие в сыворотке крови IgG и IgM против эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов (реакции пассивного гемолиза и цитотоксический тест);

- наличие антител IgG на поверхности эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов, выявляемое с помощью антиглобулинового теста (реакция Кумбса) или теста потребления антиглобулина (тест Штеффена);
- наличие форменных элементов крови, покрытых антителами или компонентом определяемых различными методами иммунофлюоресценции и радиоиммунологическими методами.

При лабораторной диагностике реакций **иммунокомплексного типа** наиболее информативными могут быть следующие иммунологические сдвиги:

- повышение уровня IgG и IgM в сыворотке крови;
- снижение уровня компонента в сыворотке крови в сочетании с реакцией потребления компонента (реакция связывания компонента);
- наличие циркулирующих иммунных комплексов (реакция преципитации ЦИК с полиэтиленгликолем);
- выявление при биопсии отложения иммунных комплексов в органах-мишенях (иммуноцитохимические реакции).

При лабораторной **иммунологической диагностике ГЗТ** наиболее информативными могут быть следующие иммунологические сдвиги:

- положительная кожно-аллергическая проба с причинным антигеном учитываемая через 24–48 часов после введения аллергена по величине инфильтрата на месте введения;
- усиленная пролиферация лимфоцитов в ответ на контакт с причинным антигеном – реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) учитывается по усиленному включению меченого тимидина;
- положительная реакция ингибиции миграции лейкоцитов (макрофагов) при инкубации мононуклеаров крови с причинным антигеном.

Функциональные, инструментальные и рентгенологические методы исследования

- 1. Оценка функции внешнего дыхания с помощью спирографии**
- 2. Пикфлоуметрия (измерение пиковой скорости выдоха с помощью портативных приборов)**
- 3. Рентгенологическое исследование (При проведении дифференциального диагноза с ХОБЛ применяют КТ и МРТ).**