

ЗМІСТ

Тема 1. Загальні питання алергології.....	4
Тема 2. Алергени та фактори, що сприяють розвитку алергії	32
Тема 3. Методи дослідження лор-органів при алергічних захворюваннях.....	48
Тема 4. Семіотика, загальна та специфічна алергодіагностика алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха	73
Тема 5. Елімінація алергенів	105
Тема 6. Фармакотерапія алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха	125
Тема 7. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів і вуха	150
Тема 8. Атопічний дерматит шкіри зовнішнього слухового ходу	174
Тема 9. Алергічний назофарингіт. Секреторний отит.....	203
Тема 10. Алергічний риніт	229
Тема 11. Хронічний риносинусит із поліпами	258
Тема 12. Аспіринова тріада	293
Тема 13. Псевдоалергічні захворювання в лор-практиці	314
Тема 14. Ангіоневротичний набряк	335
Тема 15. Медикаментозна алергія. Анафілактичний шок.....	362
Перелік скорочень	402

Тема 1

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ

I. Організаційні заходи

Мета: удосконалити та поглибити знання здобувачів вищої освіти з механізмів, стадій та фаз алергічних реакцій; спрямувати знання на підвищення рівня засвоєння навчального матеріалу, уміння виявляти основні чинники формування алергії, набуття компетентностей щодо ведення пацієнтів з алергією верхніх дихальних шляхів та вуха.

Основні поняття: стадії алергічної реакції; типи реакцій гіперчутливості; імуноглобуліни; імунні комплекси; цитокіни; біохімічні медіатори, які викликають функціональні порушення та клінічні прояви алергії верхніх дихальних шляхів та вуха.

Обладнання: мультимедійні презентації, таблиці, схеми.

II. Контроль опорних знань

2.1. Загальні цілі

Здобувач **повинен знати:**

1. Класифікацію алергічних реакцій.
2. Імунологічні механізми та медіатори різних типів алергічних реакцій.
3. Фази, імунологічний механізм і медіатори алергічних реакцій негайного типу.
4. Фази, імунологічний механізм і медіатори алергічних реакцій сповільненого типу.

На основі теоретичних знань з теми **оволодіти методами** аналізу причин виникнення та особливостей алергічного процесу при таких захворюваннях:

1. Алергічний риніт.
2. Алергічний дерматит шкіри зовнішнього слухового проходу.

2.2. Тестові завдання для перевірки базових знань за темою заняття

1. Які речовини можуть бути гаптенами?

Білки, амінокислоти

Прості хімічні речовини, деякі препарати

Білки

Амінокислоти, прості хімічні речовини

Усе перелічене

2. Що утвориться після з'єднання гаптenu з білками крові та клітин?

A. Антиген

B. Антитіло

C. Комплемент

D. Імунний комплекс

E. Усе перелічене

3. Протягом якого часу розвивається реакція негайного типу?

A. 10–30 хв

B. 15–60 хв

C. 50–90 хв

D. До 10–12 год

E. До 24–72 год

4. Протягом якого часу звичайно розвивається реакція гіперчутливості уповільненого типу?

A. 1–2 хв

B. 5–20 хв

C. 10–12 год

D. 24–72 год

E. 10–30 хв

5. Яким клітинам належить основне значення у розвитку патохімічної стадії алергії реакінового типу?

A. Базофілам, моноцитам, тучним (опасистим) клітинам

B. Тучним клітинам, В-лімфоцитам

- C. Базофілам, Т-лімфоцитам, тучним клітинам
- D. Тучним клітинам, базофілам
- E. Т-лімфоцитам

6. Які з перерахованих реакцій належать до реакцій реагінового типу?

- A. Алергічні реакції імунокомплексного типу
- B. Алергічні реакції сповільненого типу
- C. Реакції типу Артюса – Сахарова
- D. Реакції цитотоксичного типу
- E. Алергічні реакції негайного (анафілактичного) типу

7. Які органи можуть бути «шоковими» при алергії реагінового типу?

- A. Шкіра
- B. Органи дихання
- C. Кишківник
- D. Кон'юнктива ока
- E. Усе перелічене

III. Формування професійних умінь, навичок

3.1. Зміст заняття

Механізми алергічних реакцій. Алергія – це стан, імунна відповідь при якому різко посилена і супроводжується ушкодженням власних клітин і тканин. Алергічна реакція – це імунна реакція, при якій контакт з антигеном призводить до надмірної продукції антитіл або проліферації Т-лімфоцитів.

За класифікацією П. Джелла і Р. Кумбса виділяють чотири типи алергічних реакцій. Сьогодні використовують модифіковану класифікацію алергічних реакцій з виділенням, принаймні, п'яти типів реакцій (табл. 1.1).

Таблиця 1.1
Класифікація алергічних реакцій (за П. Джеллом і Р. Кумбсом з доповненнями)

Тип алергічної реакції, клас гіперчутливості (ГЧ), час реалізації	Імунологічний механізм	Медіатори процесу	Клінічні приклади
1	2	3	4
Тип I. Реагіновий (анафілактичний) тип, ГЧ негайного типу. Від секунд до 30 хв (реакції пізньої фази)	Фіксація комплексів алерген-антитіло (IgE і IgG4) на мастоцитах (алергоцитах) і базофілах. При повторному контакті з алергеном – дегрануляція клітин	Гістамін, серотонін, гепарин, тромбोцит-активаційний чинник, лейкотрієни (поволі реагуюча субстанція та ін.), чинники хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів, простагландини	Анафілактичний шок, анафілак-тоїдні реакції, атопічна бронхі-альна астма, поліноз, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, алергічна кропив'янка, набряк Квінке, інсектна алергія
Тип II. Цитотоксичний (цитологічний) тип, ГЧ негайного типу. До 24 год	Фіксація антитіл класу IgG (крім IgG4) і IgM до структур, розміще-них на поверхні власних клітин або конформаційно змінених власних білків за рахунок акти-вації комплекменту, фагоцитозу або антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності	Комплемент, супероксид-ний аніон-радикал, лізосо-мальні ферменти у полі-морфноядерних клітинах	Автоімунна гемолітична анемія, гемолітична хвороба новонаро-джених, автоімунний тиреоїдит, хвороба Гудпасчера, алергічний медикаментозний агранулоцитоз, тромбодитопенія, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак та ін.
Тип III. Імунокомплексний тип, феномен Артюса, ГЧ негайного типу. 3–8 год	Утворення циркулюючих комп-лексів алергенів і автоалергенів з IgG або IgM-антитілами і C3b – компонентом комплекменту	Комплемент, лізосомальні ферменти, кініни, супе-роксидний аніон-радикал, гістамін, серотонін	Сироваткова хвороба, місцеві реак-ції за типом феномена Артюса, алергічні альвеоліти («легені фермера» та ін.), гломерулонеф-рит, артеріїт, ендокардит

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4
Тип IV. Сповільнений тип (клітинно-опосередковані реакції туберкульозного типу), ГЧ сповільненого типу. 24–48 год і більше	Взаємодія алергену з лімфоцитами (Т-ефекторами ГЧ сповільненого типу), цитотоксична дія сенсibilізованих Т-ефекторів через лімфокіни	Лімфокіни (чинник перенесення, трансформації, чинник гальмування міграції макрофагів, інтерферон та ін.), лімфоцити	Алергічний контактний дерматит, реакція відторгнення алотрансплантата, інфекційно-алергічні захворювання (туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс, грибові захворювання шкіри і легень, протозойні інфекції)
Тип V. Рецепторно-опосередкована автосенсибілізація зумовлена антитілами (деякі антирецепторних або антиефекторних антитіл), ГЧ негайного типу. До 24 год	Взаємодія IgG- автоантитіл з рецепторами власних клітин, антитіл до гормонів або цитокінів. Як результат – гіперстимуляція або блокування специфічної активності клітин (щитоподібної або підшлункової залози, Т-лімфоцитів	Автоантитіла до рецепторів або конформаційно поєднаних з рецепторами детермінант	Тиреотоксикоз, інсулінозалежний цукровий діабет, виразкова хвороба, резистентна до H ₁ -блокаторів
Антигілозалежна клітинна цитотоксичність*	Багато клітин, зокрема мононуклеарні, еозинофіли, поліморфноядерні		Протипухлинний захист
Шкірна базофільна гіперчутливість*	Базофіли, лімфоцити		Контактний дерматит

Примітка. * На думку багатьох фахівців, ці реакції не укладаються у стандартні типи алергічних реакцій, оскільки мають свої істотні особливості (Ліберман, Кроуфорд, 1986; Л. Йегер, 1990).

Алергічні реакції негайного типу, типу анафілаксії, реакціові реакції, IgE-залежні реакції, атопічні реакції (тип I)

Імунопатологічний механізм зумовлений підвищенням продукції специфічних антитіл класу IgE у відповідь на контакт з певним алергеном.

Алергічна реакція негайного типу має кілька фаз:

1) імунологічна фаза: а) контакт з антигеном на поверхні шкіри, слизової оболонки носа, бронхів, шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи безпосередньо з макрофагом; макрофаг поглинає алерген і представляє його Т-хелперам 2-го типу, які починають продукувати цитокіни, що стимулюють проліферацію В-лімфоцитів, їхню трансформацію у плазматичні клітини з подальшою продукцією IgE-антитіл; б) синтез IgE; в) фіксація IgE на поверхні тучних клітин і базофілів крові; г) повторний контакт з тим же антигеном; д) зв'язування антигену з IgE на поверхні тучних клітин чи базофілів;

2) патохімічна фаза полягає у вивільненні раніше синтезованих медіаторів із тучних клітин після утворення на їхній поверхні імунних комплексів і викид із тучних клітин медіаторів;

3) патофізіологічна фаза полягає у дії цих медіаторів на відповідні рецептори органів і тканин.

Стимулювати вироблення IgE-антитіл здатні білкові речовини або комплекс білка з вуглеводом чи з іншою сполукою. Для алергічної реакції анафілактичного типу не має значення кількість антигену. За молекулярною масою та імуногенністю антигени діляться на дві групи: повні антигени і гаптени. До повних антигенів належать антигени пилку, епідермісу і сироватки тварин. Ці антигени самі здатні викликати синтез IgE-антитіл. Основою повного антигену є поліпептидний ланцюг. До гаптенів належать полісахариди, органічні та неорганічні сполуки, метали. Гаптени не здатні самі викликати утворення IgE.

Наразі Т-хелпер 2-го типу розпізнає антиген у вигляді пептиду, що представляється антиген-презентуючою клітиною (АПК) на молекулі головного комплексу гістосумісності II класу (МНС II класу). Антигенні детермінанти розпізнаються

В-лімфоцитами, які починають диференціюватися і виробляти IgE під дією активованих Т-хелперів 2-го типу.

Синтезовані в організмі IgE-антитіла зв'язуються переважно з тучними клітинами або базофілами крові. Тучні клітини присутні у слизових оболонках, органах і тканинах, у тому числі у пухкій сполучній тканині, що оточує судини.

Зв'язуються IgE з рецепторами до Fc-фрагменту, що експресовані на поверхні тучних клітин. На поверхні тучної клітини одночасно присутні IgE, спрямовані проти різних антигенів. Кількість молекул IgE, пов'язаних із тучними клітинами, залежить від рівня IgE у крові. Тучні клітини хворих на алергію несуть на 30 % більше молекул IgE, ніж тучні клітини здорових.

При IgE-залежній активації антиген повинен з'єднатися принаймні з двома молекулами IgE на поверхні тучної клітини, тому антигени, що несуть одну ділянку зв'язування з антитілом, не активують тучні клітини. Зв'язування двох сусідніх молекул IgE-алергеном стягує Fc-рецептори на мембрані, що призводить до її конформації, активації клітини та її дегрануляції з вивільненням медіаторів, перш за все гістаміну. Здатність тучних клітин вивільняти гістамін під дією антигенів у різних людей виражена неоднаково, причини цієї відмінності невідомі. Вивільнення медіаторів із тучних клітин не призводить до руйнування самої клітини (табл. 1.2). В алергічних реакціях негайного типу беруть участь і цитокіни.

Таблиця 1.2

Медіатори алергічних реакцій негайного типу

Медіатори	Ефекти
1	2
Медіатори гранул тучних клітин і базофілів	
Гістамін	Розширення судин і підвищення їхньої проникності, скорочення гладеньких м'язів, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Нейтральні протеази	Роль у патогенезі алергічних реакцій не вивчена
Триптаза	Розщеплення С3 з утворенням С3а, активація чинників згортання крові

Продовження таблиці 1.2

1	2
Хімаза	Те саме
Карбоксипептидаза А	Те саме
Інші ферменти	
Супероксиддисмутаза	Інактивація супероксидного радикала
Пероксидаза	Розщеплення перекису водню
Чинники хемотаксису	
Анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів	Хемотаксис еозинофілів
Високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів	Хемотаксис нейтрофілів
Протеоглікани	
Гепарин	Зв'язування гістаміну і нейтральних протеаз
Медіатори, що синтезуються при активації тучних клітин	
Лейкотрієни В4, С4, D4, E4	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їхньої проникності, хемотаксис, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Простагландини D2, I2, E2, F2a	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їхньої проникності, хемотаксис
Тромбоксан А2	Звуження судин
Чинник активації тромбоцитів	Активація тромбоцитів, нейтрофілів та еозинофілів, розширення судин, бронхоспазм
Аденозин	Бронхоспазм, посилення дегрануляції тучних клітин, викликаной зв'язуванням IgE з антигеном
Цитокіни	
Інтерлейкіни-1, 2, 3, 4, 5, 6, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний чинник	Див. табл. 1.3
Чинники хемотаксису й активації макрофагів	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їхньої проникності, хемотаксис моноцитів і макрофагів
Чинник некрозу пухлин альфа	Активація нейтрофілів, хемотаксис моноцитів і макрофагів, стимуляція продукції цитокінів Т-лімфоцитами

Механізми вивільнення медіаторів. Вивільнення біологічно активних речовин із тучних клітин підрозділяють на імунне (IgE-залежне) і неімунне (незалежне). До незалежних активаторів тучних клітин належать рентгеноконтрастні речовини, деякі фракції комплементу (анафілатоксини C3a, C4a, C5a), нейропептиди (субстанція Р), АТФ, інтерлейкіни-1, 3. Неімунне вивільнення біологічно активних речовин із тучних клітин відбувається під дією фізичних чинників: холоду (холодова кропив'янка), механічного подразнення (уртикарний дермографізм, контактна кропив'янка), сонячного світла (сонячна кропив'янка), тепла і фізичного навантаження (холінергічна кропив'янка).

До речовин, що пригнічують дегрануляцію тучних клітин, належать цАМФ, ЕДТА, кромолін.

Медіатори гранул тучних клітин – це заздалегідь синтезовані та нагромаджені біологічно активні речовини, які миттєво вивільняються шляхом дегрануляції і під час активації клітин.

Гістамін – перший установлений медіатор алергії, синтезується з амінокислоти гістидину шляхом декарбоксилювання. Депонується у гранулах тучних клітин і базофілів у вигляді комплексу з протеогліканами. Концентрація гістаміну в тучних клітинах слизових оболонок висока, а у тромбоцитах і базофілах істотно менша. Вміст гістаміну в крові коливається протягом доби і в середньому становить 300 пг/мл. Пік дії гістаміну спостерігається через 1–2 хв після його вивільнення, тривалість дії – до 10 хв. Основний шлях інактивації гістаміну – дезамінування гістаміназою і метилювання N-метилтрансферазою. Частина гістаміну зв'язується з білками сироватки крові, що допомагає вирахувати гістамінопектичний індекс. Вивільнений з депо гістамін діє через H_1 -, H_2 - і H_3 -рецептори. H_1 -рецептори переважають у шкірі та гладких м'язах, H_2 -рецептори – у слизовій оболонці шлунка, а H_3 -рецептори – у головному мозку. Стимуляція H_1 -рецепторів викликає скорочення гладких м'язів бронхів і ШКТ, підвищення проникності судин, посилення секреції слизу залозами слизової оболонки носа, набряк слизових оболонок,