

Глава 1

Аллергия

Термин «аллергия» (иное действие) был предложен австрийским педиатром Пирке в 1906 г. для обозначения изменения реактивности организма в сторону усиления или уменьшения. Впоследствии за термином сохранилось лишь обозначение повышенной реактивности.

Аллергия — состояние измененной реактивности организма, проявляющееся повышением его иммунологически опосредованной чувствительности к различным веществам экзогенного и эндогенного происхождения.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ

В настоящее время усиление техногенной агрессии, ухудшение экологической обстановки привели к появлению сочетанных тяжелых форм аллергии и ее торпидности к традиционным методам лечения.

Клинических вариантов аллергической реакции очень много. Это многообразие обусловлено различиями в способах попадания аллергена в организм, механизмах иммунного реагирования, а также в поражении разных органов-мишеней. Наиболее часто встречающиеся аллергические заболевания протекают с поражением слизистых оболочек дыхательного тракта. Это аллергический ринит, бронхиальная астма, в более редких случаях — заболевания легких, сопровождающиеся появлением эозинофильных инфильтратов. Помимо респираторного тракта мишенью для аллергического воспаления могут стать другие слизистые, а также кожные покровы. В этих случаях развиваются аллергический конъюнктивит, атопический и контактный дерматит, крапивница, отек Квинке, поражение кожи при пищевой и лекарственной аллергии. Аллергическая реакция может создавать угрозу для жизни пациента в случае возникновения анафилактического шока, острых токсико-аллергических реакций на введение лекарственных препаратов, при отеке Квинке с локализацией в области гортани и т.д.

Течение многих аллергических заболеваний не зависит от времени года, так как контакт с аллергеном происходит круглогодично. Однако существуют и сезонные формы аллергии. Прежде всего, это поллиноз, который обусловлен контактом с пылью. Клинические проявления этого заболевания всегда связаны с цветением тех или иных растений. Сезонное обострение также возникает при наличии сенсибилизации к грибковым аллергенам. Это связано с тем, что период спорообразования грибов-микроорганизмов, обуславливающих аллергическую реакцию, также имеет сезонный характер. Наиболее распространенными клиническими проявлениями сезонной аллергии являются аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, реже — кожные проявления: атопический дерматит, крапивница, отек Квинке. Аллергическая реакция нередко сопровождается поражением других органов и систем: вегетативной и центральной нервной системы, эндокринной системы, ЖКТ и т.д. Наличие аллергического компонента характерно для болезни Рейно, сахарного диабета, ревматоидного артрита, туберкулеза и пр.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Для реализации аллергической реакции необходимо воздействие аллергена. *Аллергены* — экзогенные или эндогенные вещества, вызывающие сенсибилизацию организма и развитие аллергических реакций. *Сенсибилизация* (от лат. *sensibilis* — чувствительный) — состояние повышенной чувствительности к соответствующему аллергену. Аллергенами в первую очередь являются чужеродные белки, липиды, мукополисахариды животного или растительного происхождения, соединения небелковой природы и некоторые низкомолекулярные вещества — гаптены (химические, лекарственные), приобретающие аллергенные свойства после взаимодействия с белками крови или с тканевыми белками. Аллергены, поступающие в организм из окружающей среды, называют *экзоаллергенами*, а аллергены, образующиеся в организме и представляющие собой собственные, но видоизмененные белки организма, — *эндоаллергенами*.

Экзоаллергены:

1. Пыльцевые: пыльца деревьев, злаковых трав и сорных трав.
2. Эпидермальные аллергены: перхоть, слюна и шерсть животных (собаки, кошки, кролика, лошади и др.), перья и пух птиц и другие продукты жизнедеятельности животных. Микроскопические клещи (рода *Dermatophagoides pteronissinus* и *Dermatophagoides farinae*), пребывающие в большей степени там, где существует скопление продуктов жизнедеятельности животных.
3. Бытовые аллергены: домашняя пыль, представляющая собой мозаику из различных составляющих, в т.ч. пылевых клещей, а также библиотечная пыль.
4. Лекарственные аллергены: лекарственные препараты и их метаболиты.

5. Инсектные аллергены: яд и антигенные субстанции тела пчел, ос, шершней, комаров и др.
6. Пищевые аллергены: орехи, яблоки, рыба, куриное яйцо и др.
7. Химические аллергены: соли платины, никель, хром, а также высокомолекулярные соединения (полимеры, лаки, краски).
8. Инфекционные аллергены: антигенные субстанции бактерий, вирусов, грибов и продуктов их жизнедеятельности.
9. Паразитарные аллергены (гельминты).

Эндоаллергенами становятся элементы физиологически изолированных тканей (хрусталик, щитовидная железа, яички, нервная ткань) при нарушении целостности барьеров, а также ткани, поврежденные инфекционными агентами, термическими факторами и радиацией.

При попадании аллергена в организм в зависимости от типа аллергической реакции происходит образование антител (АТ) или сенсibilизированных лимфоцитов. При этом формируется сенсibilизация. Она может происходить различными путями: парентерально, ингаляционно, энтерально, через кожу и слизистые. Многообразие нозологических форм аллергии определяется наличием нескольких типов аллергической реакции. Реакция любого типа включает 3 стадии. В *иммунологической* стадии последующее попадание аллергена в организм приводит к реакции аллергических АТ или сенсibilизированных лимфоцитов с аллергеном. В *патохимической* стадии происходит каскад биохимических реакций, приводящих к высвобождению медиаторов. Затем наступает *патофизиологическая* стадия, характеризующаяся наличием клинических проявлений.

Согласно классификации, предложенной Куком в 1930 г., аллергические реакции разделяются на 2 большие группы: реакции замедленного и немедленного типа. Общим признаком для всех видов аллергических реакций немедленного типа является быстрота их развития. Реакции замедленного типа развиваются в течение нескольких часов и даже суток. Гелл и Кумбс в 1963 г. предложили разделить аллергические реакции на 4 типа в зависимости от механизма иммунного реагирования:

I тип — реактивный (IgE-обусловленный). К этому типу относят:

- аллергический ринит;
- аллергический конъюнктивит;
- атопическую бронхиальную астму;
- анафилактический шок;
- некоторые виды крапивницы и др.

Эти заболевания относятся к так называемым атопическим. Состояние сенсibilизации, возникшее после первичного воздействия аллергена, сопровождается образованием специфических АТ класса IgE (так называемых реактивов), продуцентами которых являются В-лимфоциты. Специфические IgE имеют сродство к рецепторам на мембранах тканевых тучных клеток и базофилов и вследствие этого оседают на них. После повторного воздействия аллергены соединятся с IgE, что вызывает высвобождение вазоактивных веществ и медиато-

ров (гистамин, брадикинин, лейкотриены и др.), обуславливающих клинические проявления атопии.

II тип — цитотоксический, который лежит в основе развития:

- трансфузионных осложнений;
- гемолитической анемии;
- тромбоцитопенической пурпуры;
- миастении;
- болезни Рейно;
- болезни Грейвса;
- синдрома Гудпасчера.

Реакция обусловлена взаимодействием АТ с антигенными компонентами клеток. Реакция антиген–антитело (АнГ–АТ) активирует цитотоксические клетки (ТК, макрофаги). Кроме того, может произойти активация компонента и опсонизация клетки, которая становится объектом фагоцитоза. Возможны 2 варианта развития реакции: 1) реакция антирецепторной гиперчувствительности, при которой нарушение функции клеток происходит в результате связывания АТ с мембранными рецепторами; 2) реакция комплементарной или антигензависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

III тип — иммунокомплексный. По этому типу развиваются следующие заболевания:

- сывороточная болезнь;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- криоглобулинемия;
- бронхолегочный аспергиллез;
- реакция Артюса и др.

Реакция обусловлена отложением в сосудах или тканях растворимых циркулирующих комплексов АнГ–АТ. Они активируют комплемент, запускают последовательность событий, приводящих к миграции полиморфно-ядерных лейкоцитов и к высвобождению лизосомных протеаз и факторов проницаемости в местах отложения. Среди причин аутоагрессии можно выделить:

- внутриклеточные антигены (АнГ) могут не распознаваться как свои;
- свои АнГ становятся иммуногенными в результате химических, физических и биологических изменений;
- на экзогенный АнГ вырабатываются АТ, перекрестно реагирующие с тканями;
- мутация иммунокомпетентных клеток.

IV тип — ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа) лежит в основе развития:

- контактного дерматита;
- реакции отторжения трансплантата;
- лекарственной аллергии;
- тиреоидита;
- туберкулеза;

- бруцеллеза;
- лепры;
- лейшманиоза и др.

Реакция ГЗТ, называемая клеточной реакцией, вызывается сенсibilизи-рованными Т-лимфоцитами после их контакта с аллергеном. При первичном контакте АНГ проникает через лимфатические узлы. В них, а также в селезенке идет созревание регуляторных и эффекторных клеток. Под контролем тимуса происходит их пролиферация и дифференцировка. Клетками — участницами ГЗТ являются Т-хелперы, клетки памяти, макрофаги. ГЗТ — признак наличия клеточного иммунитета, противоопухолевого и противоиnфекционного имму-нитета.

Классифицировать все аллергические заболевания в зависимости от типа реакции очень сложно. Существуют аллергические болезни, в генезе которых участвует несколько иммунологических механизмов (несколько типов аллергических реакций). Есть также группа заболеваний, в которых аллергический процесс является компонентом основного заболевания (туберкулез, бруцеллез и др.).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, КОНЪЮНКТИВИТ

Наиболее частые аллергические заболевания относятся к так называемым атопическим и характеризуются тем, что аллергическая реакция при них протекает по реакиновому типу и, соответственно, носит немедленный характер. Наиболее распространенными атопическими заболеваниями являются аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая бронхиальная астма.

Аллергический ринит — это заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимыми аллергенами и сопровождающееся ринореей, непроходимостью носовых ходов, зудом в полости носа, чиханьем [10].

По данным зарубежных и отечественных авторов, от 10 до 20 % населения страдает аллергическим ринитом, причем заболеваемость постоянно растет. Исследования, проведенные на базе Института иммунологии МЗ РФ с 1993 по 1996 г., показали, что у 87 % больных бронхиальной астмой присутствует и аллергический ринит, причем у 64 % из них ринит предшествовал манифестации астмы [4].

Выделяют сезонный и круглогодичный аллергический ринит. Сезонный ринит обусловлен воздействием пыльцевых и грибковых аллергенов (см. разд. «Сезонная аллергия»). Основными аллергенами, вызывающими круглогодичный аллергический ринит, являются компоненты домашней пыли (преимущественно пылевые клещи рода *Dermatophagoides*), библиотечная пыль, а также эпидермис домашних животных и птиц, плесневые грибы, реже — пищевые и лекарственные аллергены. Как результат воздействия медиаторов (в большей степени — гистамина) происходит отек слизистой оболочки и повышение проницаемости эпителия, что приводит к характерным симптомам: заложенность

носа, зуд в полости носа, чиханье, ринорея. У 50 % пациентов ранняя стадия аллергического воспаления (сразу после воздействия аллергена) сменяется поздней стадией, развивающейся через 4–6 ч. У каждого пациента выраженность того или иного симптома может быть различной. Условно пациентов можно разделить на две группы: у одних в большей степени выражены ринорея и чиханье, у другой — заложенность носа. Пациенты второй группы нередко длительно используют сосудосуживающие капли. При аллергическом рините существует также назальная гиперреактивность, т.е. повышенная чувствительность к неспецифическим раздражителям — бытовой химии, резким запахам, смене температурного режима. Помимо этого могут отмечаться и другие симптомы: отечность в области лица, головная боль, боль в области среднего уха, сниженные обоняния, слабость, раздражительность [10]. Самыми распространенными осложнениями аллергического ринита являются полипоз носа и придаточных пазух носа, катаральный или гнойный гайморит/этмоидит.

Диагноз аллергического ринита выставляется на основании данных анамнеза и результатов общеклинического и аллергологического обследования (см. разд. «Методы обследования»). При опросе пациента следует уточнить, в какой ситуации он отмечает ухудшение состояния. Для составления полной картины необходимо тщательно собрать сведения о месте проживания и работе пациента, о наличии в его доме животных, профессиональной вредности и пр. Подозрение на круглогодичный аллергический ринит возникает в случае постоянного контакта с аллергеном. При сезонном аллергическом рините характерно совпадение обострения заболевания с периодом цветения растений или спорообразования грибов. Анализируя сезонность, необходимо учитывать тот факт, что весенне-осенний сезон — это период активного размножения клещей домашней пыли, поэтому проявления повышенной чувствительности к клещевым аллергенам тоже могут быть сезонными. Стоит обратить внимание на семейный анамнез. Необходимо уточнить наличие у пациента других atopических заболеваний: аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы, atopического дерматита и др., так как подобные сочетания встречаются достаточно часто. Важными критериями могут служить эффект элиминации и эффективность противоаллергических препаратов.

Обследование пациента с аллергическим ринитом включает: исследование периферической крови и материала из полости носа (мазок) на наличие эозинофилии, риноскопию, риноманометрию, специфические провокационные тесты (кожные и назальные) с причинно-значимыми аллергенами и гистамином, лабораторные методы обследования — определение общего и специфических IgE в сыворотке крови.

Аллергическому риниту нередко сопутствует **аллергический конъюнктивит**. В крайне редких случаях аллергический конъюнктивит не сочетается с ринитом. Воспалительную реакцию конъюнктив вызывают те же аллергены, что и аллергический ринит. При этом отмечаются покраснение слизистой оболочки конъюнктивы, слезотечение, ощущение песка в глазах, при тяжелом течении — отек век. Аллергический конъюнктивит может осложниться бактериальной гнойной

Глава 53

Эозинофилия

Эозинофилией называют состояние, при котором количество эозинофилов периферической крови больше $0,7 \times 10^9/\text{л}$ и в лейкоцитарной формуле превышает 15%. Наиболее часто гиперэозинофилия является случайной находкой при скрининговом обследовании. Диагностика ее как синдрома возможна только после тщательного обследования, обнаружения повышенного содержания эозинофилов в ряде последовательных определений и исключения всех возможных причин эозинофилии. Идиопатической называют эозинофилию, при которой исключены все возможные причины ее развития. Наиболее часто эозинофилия встречается при глистной инвазии (до 92% случаев), и регионы ее обнаружения совпадают с областями, эндемичными для гельминтов.

Клиническая характеристика. Выделить симптомокомплекс, характерный для эозинофилии и определяющий направление диагностического поиска уже на этапе выяснения анамнеза и жалоб пациента, практически невозможно. Скорее, после обнаружения гиперэозинофилии жалобы подтверждают (или нет) некую диагностическую концепцию. Вместе с тем можно выделить ряд респираторных и кожных проявлений, характерных для гиперэозинофильного синдрома. Это кашель, чувство нехватки воздуха, невозможность глубокого вдоха, кожная сыпь. Подробнее клинические проявления гиперэозинофилии будут обсуждены в разделе дифференциальной диагностики.

Патофизиология. Патогенез эозинофилии недостаточно изучен. Одним из опосредованных механизмов можно считать доказанное при эозинофилии повышение уровня IgE и его стимулирующее воздействие на тучные клетки с последующей выработкой специфических для эозинофилов факторов роста. Действие гиперэозинофилии на ткани основано на локальном повреждении клеток под воздействием катионного и базисного белков мембраны эозинофилов.

Причиной повышенного уровня эозинофилов могут быть заболевания, связанные с выраженной сенсibilизацией, кожные болезни, паразитарные инфек-

ции, злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, ряд гематологических заболеваний, выделяется и так называемая идиопатическая эозинофилия.

Причины эозинофилии

1. Заболевания, связанные с повышенной сенсбилизацией:

- бронхиальная астма;
- ангионевротический отек;
- сенная лихорадка;
- лекарственная аллергия;
- курение.

2. Кожные болезни:

- герпетиформный дерматит;
- пузырчатка.

3. Паразитарные заболевания:

- трихинеллез;
- эхинококкоз;
- шистосомоз;
- аскаридоз;
- трихоцефалез;
- стронгилоидоз;
- клонорхоз;
- трипаносомоз;
- малярия.

4. Синдром Леффлера.

5. Эозинофильная гранулема легких.

6. Тропическая эозинофилия.

7. Гематологические заболевания:

- хронический миелолейкоз;
- истинная полицитемия;
- пернициозная анемия;
- лимфогранулематоз.

8. Злокачественные новообразования с массивным метастазированием.

9. Малые дозы ионизирующей радиации.

10. Соединительнотканная патология:

- узелковый полиартериит;
- ревматоидный артрит;
- саркоидоз.

11. Идиопатическая эозинофилия.

Дифференциальная диагностика. К заболеваниям, сопровождающимся эозинофилией, относятся бронхиальная астма, повышенная чувствительность к лекарственным препаратам, таким как аспирин, сульфаниламидные препараты, нитрофураны, антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины, препараты йода.

Эозинофилия является одним из признаков заболеваний с выраженным кожным поражением — псориаза, эксфолиативного дерматита, пруриго, экземы, ихтиоза, грибковых поражений кожи.

При глистной инвазии, вызываемой нематодами, степень эозинофилии, зависящая от цикла развития паразита, наиболее выражена во время миграции и прохождения личинок через легкие и во время откладывания яиц. Причиной эозинофилии могут быть клонорхоз, трихинеллез, эхинококкоз, шистосомоз, стронгилоидоз, цистицеркоз.

Наиболее грозное заболевание, сопровождающееся эозинофилией — синдром Леффлера, развивающийся остро как гиперергическая реакция на фоне заражения гельминтами (в основном, анкилостомоз и клонорхоз, амебиаз, кокцидиоз) и туберкулезом. Основные клинические проявления синдрома Леффлера — астмоподобный синдром, поверхностное дыхание на фоне эозинофильных инфильтратов в одном или обоих легких, «ползущая» уртикарная сыпь, развитие рестриктивной кардиомиопатии на фоне фиброзирования эндокарда и субэндокарда, гепатомегалия.

Эозинофильная пневмония, или синдром эозинофильной инфильтрации легких, рассматриваемая рядом авторов как хронизация синдрома Леффлера, протекает в виде хронического рецидивирующего поражения, сопровождаясь кашлем, диспноэ, лихорадкой, потливостью. Характерно для рентгенологической картины двустороннее поражение легких в виде мелкоочаговой диссеминации. Поражение легких при эозинофилии необходимо дифференцировать с туберкулезом, бруцеллезом, вирусной и бактериальной пневмонией, бронхоэктатической болезнью.

Тропическая эозинофилия, или синдром Вайнгартена, наиболее часто встречается в Индии и Южной Африке. Заболевание вызвано попаданием микрофилярий и проявляется недомоганием, снижением массы тела, высокой лихорадкой, сухим мучительным приступообразным кашлем, симулирующим приступы бронхиальной астмы.

При эозинофильном энтерите поражаются желудок, тонкая и ободочная кишка. Гистологически определяется инфильтрация стенок кишечника эозинофилами без признаков васкулита. Преимущественная инфильтрация слизистой оболочки проявляется железодефицитной анемией, гипоальбуминемией, стеатореей, мальабсорбцией. Поражение мышечного слоя сопровождается утолщением и ригидностью стенок желудка и тонкой кишки, сужением и обструкцией просвета двенадцатиперстной кишки. Признак преимущественно субсерозной инфильтрации — асцит с выраженной эозинофилией асцитической жидкости.

К гематологическим заболеваниям, при которых наблюдается эозинофилия, относятся лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, пернициозная анемия.

Ряд системных поражений соединительной ткани может сопровождаться повышением содержания эозинофилов в периферической крови. Эозинофилия обнаруживается у 18 % больных узелковым полиартериитом, при ревматоидном артрите, особенно осложненном васкулитом и плевритом.

Эозинофилия является случайной находкой при казеозном туберкулезе лимфатических узлов и саркоидозе.

Синдром идиопатической эозинофилии клинически выражается нарушением функции сердца, ЦНС, почек, легких, ЖКТ и кожи. Костный мозг всегда вовлекается в патологический процесс, но наиболее опасно поражение сердца, проявляющееся в виде тромботических осложнений на фоне эндокардиального фиброза и рестриктивной кардиомиопатии.

Синдром эозинофилии/миалгии характеризуется выраженной миалгией без каких-либо других симптомов. Постепенно развиваются пневмонит с респираторными нарушениями, миокардит, фасцит, полинейропатия, энцефалопатия. Возможна связь развития заболевания и получения с пищей L-триптофана.

Лечение

Неотложная помощь. Эозинофилия не сопровождается состоянием, угрожающим жизни пациентов, поэтому понятие неотложной помощи в терапии гиперэозинофилии неприменимо.

Плановая терапия. В терапии гиперэозинофильного синдрома, наряду с лечением заболеваний, этиологически с ним связанных, применяются кортикостероидные гормоны, α -интерферон.

Профилактика рецидивов. Единственным заболеванием, при котором можно говорить о профилактике рецидивов, является синдром эозинофилии/миалгии. Основная профилактическая мера — исключение из питания продуктов, содержащих L-триптофан.