

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

В амбулаторной стоматологии часто встречаются тяжелые токсико-аллергические реакции (**ОТАР**), которые развиваются у лиц молодого, трудоспособного возраста

**Смертность** от этих осложнений в амбулаторной практике составляет **20—70%**

Наиболее частой причиной возникновения **ОТАР** является применение **лекарственных** препаратов для санации **полости рта** (лечение и удаление зубов, заболеваний слизистой оболочки полости рта)

Риск развития **аллергии** на лекарство составляет **1-3%**

возникновение аллергических реакций зависит от вида препарата, его **химической структуры**, особенностей **биотрансформации**, при которой возникают высокореактивные и аллергенные **метаболиты**. Аллергенность метаболитов связана с их способностью образовывать **иммуногенные** и **аллергенные комплексы** с **Б**, **гликолипопротеидами** и другими молекулами в организме

имм **КОМПЛ** **Ы** **НИЕМ**  
определен **ипа**. Гены, ответственные за аллергию, определяют **IL-4** и других цитокинов, участвующих в аллергических процессах. У больных **снижен** уровень **супрессорных** клеток иммунной реактивности и имеется **высокий уровень IgE** в сыворотке крови. Прием **лекарственных препаратов из разных групп**

Длительное применение лекарств обуславливает усиленную стимулирующую **С** новыми дозами иммуногена. Это ведет к увеличению синтеза **АТ** и возрастанию **клеточной сенсibiliзации** и может служить причиной **перехода** иммунной реакции в **аллергическую**

- **вирусные инфекции** и другие заболевания

Большинство лекарственных средств являются веществами, чуждыми организму, **ксенобиотиками**, от которых организм стремится избавиться тем или иным способом

На **уровне** участвующее в **пластическом** или **энергетическом** обмене) вещество, с **расходом** попавшее во внутреннюю среду организма **множественной лекарственной устойчивости**

На **уровне целостного организма** **защита** от **ксенобиотиков** осуществляется за счет их **метаболического** изменения, **превращения** в **водорастворимую** форму и выведения

Очень **небольшое** **число** лекарств может **сенсibilизировать** организм непосредственно, быть **иммуногенным** в нативном виде

Это прежде всего различные **белковые** и **полипептидные** препараты

В лекарственных препаратах имеются **консерванты**, **стабилизаторы** и **примеси**, которые могут индуцировать аллергию

В большинстве случаев вводимые **ксенобиотики** при попадании в организм сами по себе не способны связаться с белковой молекулой организма-хозяина. Они являются **прогаптенами** и превращаются в **гаптены** (только в процессе метаболических изменений), которые способны превратиться в **полноценный АГ** соединившись в комплекс **гаптен-носитель+белок** организма-хозяина

Главным местом, где осуществляется **метаболизм ксенобиотиков**, является печень. На первом этапе при помощи фермента, относящегося к системе цитохромов **P 450**, происходит **включение** в молекулу **ксенобиотика** функциональных групп или их демаскирование

Эта фаза метаболизма может происходить и внепеченочно

В возникновении патологических реакций внепеченочному окислению принадлежит **важная роль**

**Фагоциты** могут метаболизировать **ксенобиотики** в коже, легких, КМ и пр. Многие из них (**МФ**, клетки Лангерганса) являются и **АПК**, поэтому вероятность активации соответствующих **T-лф** значительно возрастает

**Вторая фаза метаболизма **ксенобиотиков** заключается в **конъюгации** метаболитов первой фазы. При этом образуются **водорастворимые** соединения, которые легко удаляются из организма. Они редко способны вызывать сенсibilизацию. Однако наличие **генетического полиморфизма** в этом звене способно оказывать влияние на протекание первой фазы метаболизма и тем самым способствовать возникновению аллергии**

Соединение **гаптена** с соответствующими **белками** организма делает их **иммуногенными** несколькими путями:

**ИО** формируется на **гаптен**, **независимо** от того **белка-носителя**, с которым он связан

иногда **гаптен** может даже **непосредственно** соединяться с молекулой **МНС** и в таком виде представляться **ТКР**

обнажение **скрытых** **АГ** детерминант, появляющихся вследствие **конформационных** изменений **белковой** молекулы после ее соединения с **гаптенем**

Для развития **ИО** недостаточно сигнала, поступающего после взаимодействия **ТКР** с комплексом **МНС-пептид**

необходимы дополнительные активационные сигналы от **ко-рецепторов** на **АПК** через взаимодействия **CD40-CD40L, CD28-CD80/86**

от рецепторов для **ИЛ-1, 6, ФНО $\alpha$**

**ИЛ** продуцируются **АПК, кератиноцитами, ЭЦ** и другими клетками в ответ на воздействие различных **бактериальных и вирусных** продуктов, **повреждение** тканей **раздражающими** химическими веществами, ультрафиолетовое облучение и прочие причины, несущие угрозу организму



Указанные **сопутствующие факторы** могут способствовать возникновению **сенсibilизации** организма к вводимому лекарственному средству

Тип **ИО**, **ГИО** или **КИО**, во многом определяется химическими и физико-химическими **свойствами ксенобиотика**, **местом** его поступления, путями **деградации**, а также **сопутствующими факторами**

От этого зависит в контексте какого класса молекул **МНС** будет презентироваться новый **АГ**

**жирорастворимые ксенобиотики** проникают сквозь клеточную мембрану, метаболизируются и активные метаболиты соединяются с **клеточными белками**.

Образовавшийся **комплекс** лизируется в протеосомах и экспрессируется на клеточной поверхности с **МНС I класса**, который распознается **CD8+ Т-лф**, индуцирующими **цитотоксическую** реакцию

если комплекс **гаптен-белок** образуется вне клетки, то он поглощается **АПК** и расщепляется до пептидов в лизосомах, после чего пептиды представляются с **МНС II класса**, распознаются **CD 4+ Лф** и индуцируют **Th** ответ

В зависимости от **цитокинового** сопровождения и сопутствующих "сигналов опасности", исходящих от окружающих тканей, активируется один из субтипов **Th**:

цитокины, продуцируемые при активации **Th2** (**ИЛ-4, 5, 10** и **13**), способствуют выработке **АТ IgE** типа, что ведет к развитию аллергической реакции **немедленного** типа

**Th1** вырабатывают **ИЛ-2, ФНО $\alpha$ , Иф $\gamma$** , формирующие **КИО**, и реакции **замедленного** типа

часто индуцируются **оба** типа **Th**, так что аллергическая реакция оказывается **смешанной**

**Лекарства-гаптены** могут **являются** **иммуномодуляторами**. Препарат проявляет свои аллергенные свойства, не только образуя иммуногенный конъюгат (**гаптен**), но и нарушая **иммунорегуляцию**. Уменьшая продукты одних антиклонов клеток увеличивают, гиперпродукцию других, что в итоге приводит к **аллергическим** реакциям

Мишенью иммуномодулирующего действия лекарств могут быть:

I. **Рецепторы** клеток иммунной системы:

- **Fas**-молекула. Подавление апоптоза приводит к пролиферации **аллергенспецифических** или **аутореактивных** клонов **Лф** и к развитию **аллергии** или **аутоиммунных** реакций
- **CD3, CD4, CD8, CD28** и другие рецепторы **Th1** и **Th2** типа
- **TCR**
- **BCR, Ig** и адгезивные молекулы (**IgM, IgD, CD40, CD1d**)
- **МФ** – усиливают их активность и повреждают **гаптен-несущие клетки**

- **НК** - модулируют активность НК, изменяя спектр продуцируемых цитокинов

II. **Цитокины** и их **рецепторы**: ИЛ-1 – ИЛ-17, ИФ, ФР и др.

III. **Внутриклеточные** регуляторные **ферменты**: протеиназы, эндонуклеазы, киназы, каспазы, тирозинкиназы, АЦ и др.

IV. **Сигнальные регуляторные Б** SIRP (**S**ignal **R**egulatory **P**roteins), выполняющие роль негативных корецепторов

V. **Клеточный геном** и механизмы его регуляции

Действие лекарств на эти структуры может быть **блокирующим** (для рецепторов), **комплекс-образующим** (цитокины, ферменты и др.) или **активирующим**

К препаратам **подавляющим синтез медиаторов**, относятся **КС**:

**тормозят** образование **5-НТ** и **5-ОТ** и активацию системы **кининов**

**стимулируют**  $\beta 2$ -адренорецепторы, что обеспечивает стабилизацию клеточных мембран

**снижают** активность **КОМТ**, способствуя этим увеличению уровня эндогенных катехоламинов

**блокируют** рецепторы для ключевого **С3-компонента** системы комплемента на поверхности **МФ**, ослабляя таким путем цитотоксические реакции (**II тип**)

**угнетают** **ФЛ А2** клеточных мембран, **ограничивая** высвобождение **арахидоновой кислоты** и образование ее метаболитов (тромбоксанов) - медиаторов аллергии немедленного типа

**препятствуют** взаимодействию **рецепторов клетки с IgE**, этим предотвращается каскад реакций, приводящих к освобождению медиаторов аллергии

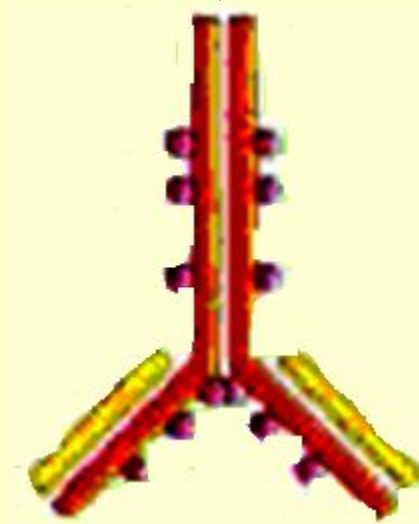
**уменьшают** активность **АТФазы** и **ГЦ**, снижая этим **α**-адренергическую стимуляцию и потенциально **увеличивая** активность **β<sub>2</sub>**-адренорецепторов

**подавляют** активность **гиалуронидазы**, тем самым уменьшая проницаемость сосудов и отек тканей

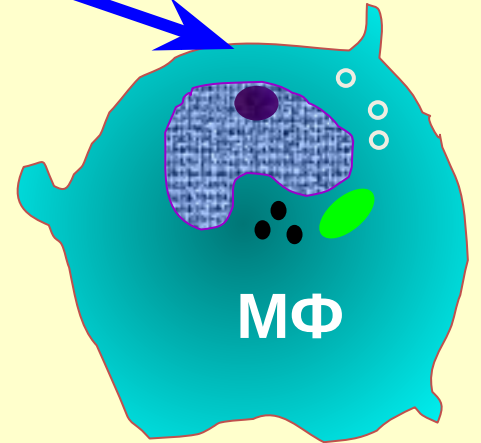
# ГЛЮКОРТИКОИДЫ



Торможение  
пролиферации



Торможение  
выработки



Торможение  
фагоцитоза



# ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Пищевую аллергию относят к одному из видов **побочных реакций** на пищу, в основе которых лежат **иммунологические механизмы**

Распространенность пищевой аллергии у детей **1 года** жизни составляет **6-8%**, снижаясь к **подростковому**

**Побочная реакция на пищу** — совокупность любых **клинических** симптомов, возникающих в связи с употреблением **пищевых** продуктов

развития **сенсibilизацией**, оказывает огромное влияние на формирование и последующее развитие всех аллергических заболеваний у детей

может вызвать подавление ответа на **пищевые АГ** через образование **ингибирующих** цитокинов (**ТФР- $\beta$** , **ИЛ-4**, **ИЛ-10**). Индуцированные **регуляторные** Т-клетки

основной механизм, характеризующийся **снижением пролиферации Т-клеток** в ответ на презентацию **АГ АПК**, поскольку в пищеварительном тракте могут отсутствовать **костимулирующие** факторы для реализации **ИО**

- **Т-клетки** **энергис**
- **индукцией регуляторных Т-клеток**

**Пищевая аллергия** формируется на **АЛ**, содержащиеся в пищевых продуктах. Ими являются **белки** (гликопротеиды с молекулярной массой от 18000 до 40 000 дальтон), реже – **полипептиды**, **гаптены**, которые соединяются с белками пищи

При пищевой аллергии роль **АЛ** выполняют пищевые вещества или продукты их расщепления, взаимодействующие с **АТ**. Любой пищевой продукт может быть **АЛ**

## Факторы, участвующие в развитии пищевой аллергии:

- **генетическая** предрасположенность к развитию аллергических заболеваний у носителей **АГ HLA B8** и **DW3**
- поступление **АТ** в организм во **внутриутробном** периоде и через женское молоко
- **продолжительность** **естественного** **вскармливания**
- природа **АЛ**, его дозы, частоты введения
- **возраст** ребенка при первом контакте с **АЛ**

важнейшим условием развития пищевой аллергии является нарушение **пищеварительного барьера**. Нарушения органов пищеварения, сопровождающиеся **снижением** **полостного**, **мембранного** и **внутриклеточного** пищеварения, приводят к **скоплению** большого количества не гидролизованных **пищевых** **субстанций**, к **повреждению** **слизистой** кишечника, **угнетению** синтеза **IgA** и **повышенной** проницаемости **эпителия** кишечника, что способствует **проникновению** **АГ** в кровотоки. В развитии патологического процесса могут принимать участие **IgE-опосредованные** и **ИК** реакции, а также **ГЗТ**

## По механизмам развития:

- **IgE-зависимая** пищевая аллергия
- **IgE-независимая** пищевая аллергия  
(Т-клеточно-опосредованная, **ИК**  
**IgG-IgA-опосредованная**)

Развитие **IgE-опосредованных** аллергических реакций на пищевые **АЛ** связано с изменением соотношения **Th1/Th2** в сторону преобладания **Th2**, синтеза этими клетками **ИЛ-4, ИЛ-13** и последующей **гиперпродукции** антигенспецифических **IgE**

## IgE-ЗАВИСИМАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Когда пищевые **АЛ** проникают в слизистые оболочки и **связываются** с **IgE-АТ** на **ТК** или **Б**, эти клетки выделяют медиаторы, **вызывающие** симптомы **ГНТ**: вазодилатацию, спазм гладкой мускулатуры, секрецию слизи

**аллергенспецифические IgE-АТ** связываются с **высокоаффинными** рецепторами **FcεR1** на **ТК** и **Б** и с **низкоаффинными** рецепторами **FcεR2 (CD23)** на **МФ**, **МЦ**, **Лф**, **Э** и **Тр**

каждое попаданием **пищевого АЛ** стимулирует **моноклеары** к секреции **5-НТ-рилизинг-фактора**, который усиливает выработку **5-НТ Б** и **ТК**

**В первые 4-8 ч Н и Э** инфильтрируют место реакции и **активируются**, выделяя другие медиаторы (эозинофильный катионный протеин, пероксидазу, ФАТ и др.)

**В последующие 24-48 ч** развивается **поздняя** стадия аллергического **воспаления**



## По типу сенсibilизации:

- 1 тип** возникает вследствие пероральной сенсibilизации пищевыми АЛ, устойчивыми к воздействию секретов пищеварительного тракта (характерен для детей)
- 2 тип** возникает вследствие сенсibilизации к аэроаллергенам у взрослых с аллергией к пыльце растений при употреблении продуктов растительного происхождения (так называемый пыльцево-пищевой синдром)

# ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ



**Инсектная аллергия** – комплекс аллергических реакций, полученных человеком вследствие укусов насекомых. Причиной инсектной аллергии может стать и **вдыхание** частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности. Они опосредуются **АТ IgE и IgG**

содержит такие **АЛ**, как **ФЛ А2** и **В**, **гиалуронидазу**, **мелиттин**, **апамин**, **кинины**, **5-НТ**, **5-ОТ**

с **ядом**, при **ужаливании** (осы, пчелы, муравьи)

содержит **5-ОТ**, **БК**, **а/х**

со **слюной**, при **укусах** (комары, блохи, клопы)

**ингаляционным** путем при **вдыхании** частиц

содержит большое количество **5-НТ**, **на/д**, **ферментов**, **АК**, **Б**

при **прямом соприкосновении** с насекомыми (осы, муравьи, тараканы, кузнечики, бабочки, мухи)

высокая **АГ** частиц насекомых связана в основном с **артроподином** (протеином кутикулы) и **хитином**

На **ужаления перепончатокрылыми** насекомыми (осы, пчелы, шершни, шмели, муравьи) развиваются **аллергические реакции**

**Яд** перепончатокрылых насекомых содержит **меллитин, апамин, фосфолипазы, гиалуронидазу, кинины, 5-НТ, 5-ОТ** и другие биогенные амины, способные вызывать **расширение** сосудов и **повышение** их проницаемости, **боль**

**Пептиды и фосфолипазы** обладают **токсическими** свойствами

**Ферменты и высокомолекулярные пептиды** могут обуславливать развитие **аллергических реакций**

**Биологическое воздействие** яда на организм  
интегративный эффект четырех видов токсического  
действия:

геморрагического

гемолитического

нейротоксического

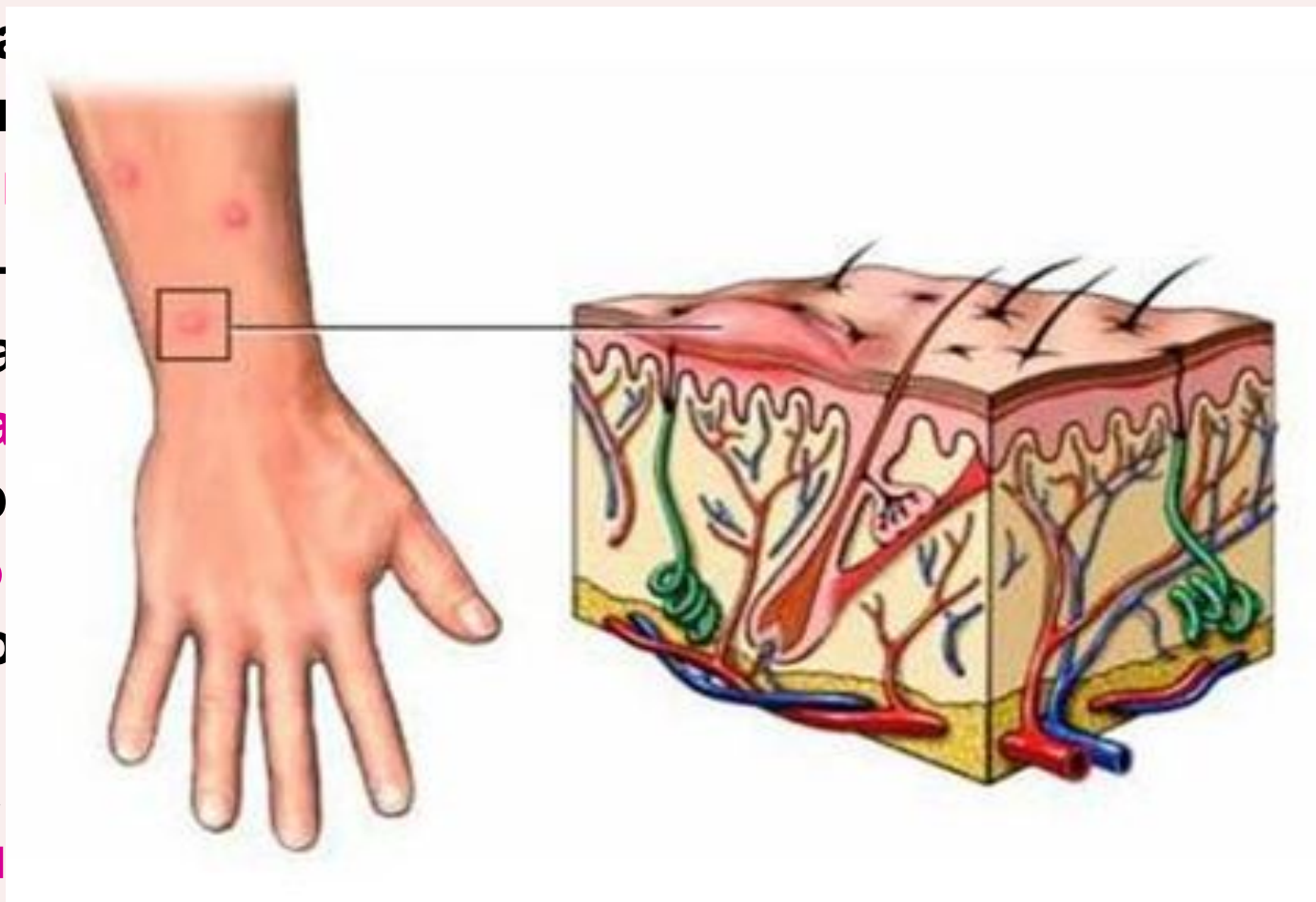
гистаминоподобного

# Аллергические реакции на укусы

перепончатая  
специфическая  
**немедленная**

Редко аллергия  
случае реакции  
**феномена**  
инфильтрация  
**сыворотки**  
васкулита

Все реакции  
**СИСТЕМНЫЕ**



при **местной** аллергической реакции отек и покраснение в месте укуса. Наблюдается сильный зуд

**СИСТЕМНЫЕ** аллергические реакции  
выявляются у **0,8-5%** пациентов:

при **легкой степени** наблюдаются генерализованная сыпь, зуд, недомогание, беспокойство

при присоединении ангионевротического отека, головокружения или боли в сердце, животе, диспептических явлений реакция расценивается как **среднетяжелая**

при **тяжелой** степени поражения отмечаются диспноэ, дисфагия, охриплость голоса, отек гортани, бронхоспазм, чувство надвигающейся опасности

# **Анафилактический шок**

**развивается спустя несколько секунд или минут после ужаления: наблюдаются удушье, тошнота, рвота, падение АД, коллапс, цианоз, потеря сознания, недержание мочи и кала**



# Аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых

К кровососущим насекомым относятся представители отряда двукрылых: комары, мокрецы, мошки, москиты, слепни. Хищный образ жизни ведут самки

Слюна кровососущих содержит токсические, анестезирующие и противосвертывающие вещества

В клинической картине аллергических реакций на укусы преобладают местные изменения. Их характер приближается к *иммунокомплексному* или *замедленному* типу. Возникает на высокомолекулярный белок F

Реакция **реагинового** типа встречается реже. Возникает вслед за укусом в виде нарастающего обширного плотного отека, сопровождается сильным зудом

Общие реакции, как правило, **не тяжелые**, проявляются генерализованной уртикарной сыпью (иногда сливной), отеками типа Квинке, бронхоспазмом. Общие аллергические реакции чаще наблюдаются от укусов **комаров** и **клопов**