

УДК 616-056.3

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ.

III ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ. ЧАСТЬ I

Л. А. Болотская

В статье проанализированы основные этапы формирования и развития реакций III типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим данный тип реакции.

Ключевые слова: типы реакций, иммунные комплексы, лекарственная аллергия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная склеродермия.

ВВЕДЕНИЕ

Для реакций гиперчувствительности типа III (иммунокомплексных, преципитиновых) характерно массивное формирование иммунных комплексов (ИК). Эти комплексы, образованные антигеном и соответствующим иммуноглобулином, активируют различные факторы системы комплемента, приводя к повреждению тканей и развитию воспалительной реакции.

Причиной аллергических реакций типа III являются растворимые белки, повторно попадающие в организм, как правило, в большом количестве (например, при переливаниях сыворотки или плазмы крови, вакцинации, вдыхании веществ, содержащих белки, инфицировании микробами, грибами) или образующиеся в самом организме (например, при парапротеинемиях, гельминтозах, развитии инфекций, трипаносомиазе, опухолевом росте и др.) [1, с. 82].

К числу аллергенов, вызывающих развитие иммунокомплексной патологии, относятся различные лекарственные препараты, антиоксидантные сыворотки, гамма-глобулины, пищевые, ингаляционные, вирусные и бактериальные аллергены.

К факторам риска развития иммунокомплексных реакций относится наследственная или приобретенная недостаточность системы элиминации ИК, т. е. фагоцитоза, системы комплемента, недостаточность экспрессии CR1-рецепторов на мембранах эритроцитов, способных адсорбировать ИК [2, с. 486].

Механизмы развития иммунокомплексной патологии могут быть представлены следующим образом (рис.):

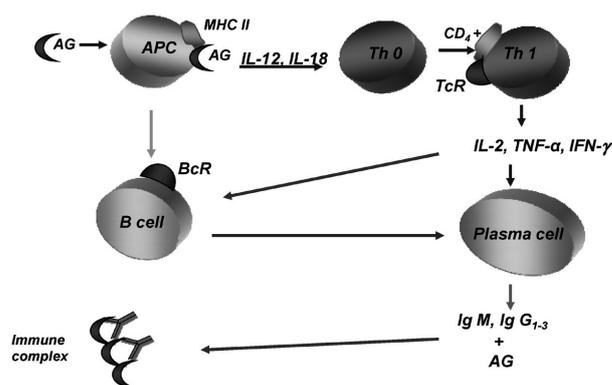


Рис. Индукция иммунного ответа при иммунокомплексных реакциях [2, с. 486]

- презентация антигена макрофагами в комплексе с белками II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) Th1 и антиген-чувствительным клоном В-лимфоцитов;

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. TYPE III OF ALLERGIC REACTION. PART I

L. A. Bolotskaya

In the article the main stages of formation and development type III reactions are analyzed. The characteristic of some diseases, which have this type of reaction, is given.

Keywords: types of reactions, immune complexes, drug allergy, lupus, rheumatoid arthritis, dermatomyositis, systemic scleroderma.

- секреция Th1 гуморальных индукторов иммунопоэза интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-γ (ИФ-γ);
- стимуляция пролиферации и дифференцировки соответствующих антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов, усиление продукции преципитирующих и комплементсвязывающих антител (АТ) классов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM.

При развитии иммунокомплексной патологии изначально ни антиген, ни АТ не связаны с клеточной мембраной. Образование высокотоксических растворимых комплексов происходит в системном циркуляции при условии взаимодействия антигена с АТ при небольшом избытке антигена; молекулярная масса токсических комплексов составляет 900 000 – 1 000 000. Они плохо фагоцитируются и долго находятся в организме.

ИК обладают способностью отслаивать эндотелий и фиксироваться на базальной мембране сосудов. При этом возникают обнажение коллагена, активация XII фактора Хагемана и связанного с ним каскада реакций освобождения медиаторов воспаления: активация калликреин-кининовой системы, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, системы фибринолиза. Для иммунокомплексных реакций характерно развитие выраженных расстройств микроциркуляции в различных органах и тканях, формирование циркуляторной гипоксии, снижение трофики органов и тканей, повышение проницаемости сосудистой стенки и другие нарушения.

Важная роль в патогенезе иммунокомплексной патологии отводится и медиаторам тучных клеток, тромбоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов, активирующихся при участии антигена и системы комплемента [2, с. 486].

Стадия сенсibilизации. Поглощение, процессинг и последующая презентация чужеродного антигена В-лимфоцитам обуславливает продукцию и секрецию образующимися из них плазматическими клетками определенных (аллергических) пулов IgG и IgM, обладающих выраженной способностью формировать преципитаты при их контакте с антигеном. Если ИК образуются в плазме крови или лимфе, а затем фиксируются в различных тканях и органах, то развивается системная (генерализованная) форма аллергии. Примером ее может служить сывороточная болезнь (СБ). В тех случаях, когда ИК формируются вне сосудов и фиксируются в тканях и органах, развиваются местные формы аллергии (например, мембранозный гломерулонефрит, васкулиты, периартерииты, артриты, альвеолит, феномен Артюса). Наиболее часто ИК фиксируются в стенках микрососудов, на базальной мембране гломерул почек, в подкожной клетчатке, на клетках миокарда, синовиальных оболочках суставов и в суставной жидкости. При этом местные аллергические реакции типа III всегда сопровождаются развитием воспаления.

Высокий уровень преципитирующих фракций IgG и IgM выявляется уже на 5–7-е сутки после появления чужеродного антигена в организме. На 10–14-е сутки в связи с повреждением тканей под влиянием ИК и развитием острого воспаления появляются клинические признаки заболевания [1, с. 82].

Патобиохимическая стадия. В связи с фиксацией в тканях патогенных ИК, а также активацией реакций по их удалению, в тканях и крови образуются медиаторы аллергии, которые в соответствии с их эффектами

можно объединить в несколько групп. Реализация эффектов медиаторов аллергии ведет к повреждению клеток и внеклеточного матрикса. Это вызывает развитие острого воспаления с характерными для него местными и общими признаками. Устранение иммунных комплексов при участии мононуклеаров и гранулоцитов сопровождается выделением ими ряда других биологически активных веществ – медиаторов аллергии (лейкотриенов, простагландинов, хемоаттрактантов, вазоактивных агентов, прокоагулянтов и др.). Это потенцирует и увеличивает как масштаб, так и степень выраженности аллергической альтерации тканей, а также развивающейся в связи с этим воспалительной реакции. Повышение проницаемости стенок сосудов приводит к отеку тканей и способствует проникновению иммунных комплексов среднего и малого размера из крови в ткани, в том числе – в стенки самих сосудов с развитием васкулитов. Увеличение проницаемости и разрыхление базальных мембран (например, почечных телец) обеспечивает проникновение и фиксацию в них иммунных комплексов с развитием различных форм патологии почек. Активация проагрегантов и прокоагулянтов создает условия для тромбообразования в микрососудах, нарушений микроциркуляции, ишемии тканей, развития в них дистрофии и некроза (например, при феномене Артюса) [1, с. 83].

Стадия клинических проявлений. Прямое действие ИК на клетки и ткани, а также каскад вторичных реакций, развивающихся в связи с этим, реализация эффектов медиаторов аллергии и особенности реактивности организма у каждого конкретного пациента приводят к развитию различных клинических вариантов аллергии типа III. Этот тип аллергической реакции является ключевым звеном патогенеза СБ, артритов (включая ревматоидные), мембранозного гломерулонефрита, альвеолитов, васкулитов, узелковых периартериитов, феномена Артюса и др. [1, с. 84].

Характеристика некоторых заболеваний, обусловленных аллергической реакцией III типа

Сывороточная болезнь (СБ) – это системная генерализованная аллергическая реакция на введение чужеродных гетерологических сывороток, в основе которой лежит синтез IgE, IgG, IgM и накопление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с антигенными свойствами с последующим их отложением в стенках сосудов. ЦИК представлены преимущественно преципитирующими антителами (АТ) класса IgE, которые фиксируются в тканях, повреждая эндотелий сосудов, и откладываются на их базальных мембранах и эпителии, вследствие чего формируются органические патоморфологические изменения в различных органах (почках, эндо- и миокарде, коже и др.). В дальнейшем механизм повреждения тканей сводится к воздействию гистамина, серотонина и других биологически активных веществ, выделяющихся в процессе иммунокомплексной иммунопатологической реакции.

Однако АТ класса IgE не всегда играют ведущую роль в патогенезе СБ. Обычно через 7–12 дней после введения сыворотки титр АТ классов IgG и IgM достигает уровня, также достаточного для иммунной реакции с белком чужеродной сыворотки как антигеном. В повреждении тканей при СБ участвует и фактор комплемента, который повреждает ткань путем хемотак-

сиса лейкоцитов. Считается, что развитие СБ зависит от дозы (количества введенного белка) и вида вакцины, а не от пути введения. Чем больше введено белка, тем более вероятно возникновение СБ.

Для лиц с аллергическими заболеваниями и/или с наследственной атопией в плане поствакцинальных аллергических осложнений играют роль и малые, и обычные дозы, если имела место предшествующая сенсибилизация антигенами, входящими в состав вакцины [3, с. 17].

В настоящее время клинически в зависимости от времени появления симптомов, выделяют две формы СБ: ускоренную – по типу анафилактического шока (АШ) и классическую (позднюю) – с клиникой сывороточного синдрома. Ускоренная форма СБ развивается при повторном введении гетерогенной сыворотки. Симптомы возникают в первые часы и последующие 2–3 суток (инкубационный период до 1–3 дней) с развитием типичной картины анафилактического шока с участием IgE, IgG4 (чаще у ранее сенсибилизированных лиц) [3, с. 18].

Симптоматика же классической формы СБ при первичном введении вакцины развивается, как правило, на 7–14–21-й день (что соответствует в эксперименте срокам сенсибилизации у морских свинок). К этому времени происходит накопление в крови ЦИК, необходимых для формирования иммунного ответа и реализации аллергической реакции.

Клиническая картина СБ характеризуется большим разнообразием клинических проявлений. В силу особенностей иммунопатогенеза для СБ характерна полиорганность аллергического поражения. Типичными симптомами СБ являются: полилимфаденопатия, кожные высыпания, лихорадка, реактивные артриты. Одним из первых симптомов СБ является увеличение лимфоузлов, чаще регионарных (по отношению к месту введения сыворотки), затем возможна полилимфаденопатия – увеличение подмышечных, шейных, нижнечелюстных и других групп лимфоузлов. Они подвижные, плотные, болезненные, не спаянные с окружающими тканями. Чаще лимфаденопатия наблюдается при среднетяжелом и тяжелом течении СБ. При выздоровлении этот симптом исчезает позже, чем другие (кожные сыпи, лихорадка). При легком течении СБ лимфоузлы нормализуются ко 2–3-му дню болезни. При тяжелом течении СБ параллельно может наблюдаться спленомегалия [3, с. 18].

Тяжелая форма сывороточной болезни отличается от предыдущих коротким инкубационным периодом, острым началом заболевания, появлением распространенной кореподобной или геморрагической сыпи, гиперемии зева и конъюнктив, более выраженных тошноты, рвоты, диареи, болей в суставах и по ходу нервов, развитием синовитов и невралгий, значительным увеличением и болезненностью лимфатических узлов, высокой (до 39–40 °С) и длительной лихорадкой, частыми рецидивами, более выраженными тахикардией, гипотензией, одышкой [4, с. 6].

Кожные сыпи – одно из частых клинических проявлений СБ. Поражение кожи наблюдается в 85–98 % случаев СБ, а в виде крапивницы – до 85 %. Типичным является полиморфность кожных высыпаний: от уртикарной крапивницы различной по степени тяжести до эритематозных и петехиальных элементов и развития васкулита с геморрагическими высыпаниями (обычно

при тяжелых формах СБ). Сыпь может носить характер коре- и скарлатиноподобный.

При СБ типичным является наличие зуда, что подтверждает аллергический генез кожных симптомов, появившихся после вакцинации.

В начале болезни высыпания возникают вокруг места введения сыворотки, затем они приобретают генерализованный характер. Параллельно этой симптоматике могут возникать аллергические отеки Квинке (в области лица, мошонки, кистей, стоп и других участков тела). Опасными для жизни являются отеки Квинке в области гортани, языка, мозговых оболочек. В 20–30 % случаев СБ наблюдается отечность кожи лица в виде одутловатости (вследствие повышенной гидрофильности тканей). Длительность кожных симптомов сохраняется до 10 суток [3, с. 18].

Лихорадка как клинический симптом СБ может быть субфебрильной, интермиттирующей, реже достигая 39–40 °С. Появление ее регистрируется либо за 1–2 дня до высыпаний, либо одновременно с ними. Гипертермия наблюдается в 70 % случаев с длительностью от 2–3 дней до 7–10 дней, сохранение ее после этого срока свидетельствует о хронизации процесса. При высокой температуре возможно развитие гипотензивно-гипореспонсивного синдрома, сопровождающегося острой сердечно-сосудистой недостаточностью (вплоть до остановки сердца), гипотонией, снижением мышечного тонуса, кратковременным нарушением сознания или его потерей [3, с. 18].

Полиартралгия (как проявление реактивного артрита) характерна для СБ, совпадает с появлением других симптомов и считается патогномоничной для классического течения СБ. Реактивные артриты регистрируются, по данным разных авторов, от 4,6 % до 21,6 % больных при первичном введении сыворотки и у 50–60 % лиц при повторном введении вакцины. Могут поражаться любые суставы, но чаще коленные, голеностопные, кистей, стоп, иногда в сочетании с миалгиями, полиневритами (в случае межпозвоноковых артритов, так называемые сывороточные спондилоартриты, сывороточные невриты). Для этой патологии характерна болезненность при движениях как активных, так и пассивных, отечность суставов (вследствие образования экссудата) [3, с. 18].

Кроме этих классических признаков СБ возможно формирование другой патологии по причине поражения иммунными комплексами эндотелия сосудов внутренних органов (III тип аллергических реакций): от преходящей нефропатии до очагового или диффузного гломерулонефрита (вследствие артериита почек), поствакцинального миокардита, эндо- и перикардита, васкулитов (в области коронарных артерий вплоть до инфаркта миокарда), легочного эозинофильного инфильтрата, энтероколита, гепатита, панкреатита, аллергического ринита, астматического синдрома и т. д. Поражения нервной системы проявляются в виде энцефалита, менингита, энцефаломиелорадикулита, которые наиболее часто возникают как осложнения после антирабической, противокоревой, коклюшной вакцин. Например, антирабическая вакцина готовится из мозга животных и содержит органоспецифические аллергены, поэтому при ее введении возможно в течение 1–3 суток развитие аутоаллергического демиелинизирующего процесса в нервной системе с клиникой парезов и параличей, наличием судорог, приступов потери сознания, иногда с летальным исходом. Не-

врологические осложнения также могут возникать при введении тифо-паратифозных вакцин, они появляются через несколько часов после вакцинации и могут быть как в виде функциональных нарушений со стороны нервной системы, так и в виде тяжелого энцефалита. Преходящие парезы и параличи наблюдались после вакцинации живой пероральной вакциной против полиомиелита (через 7–30 дней). Поражения других органов и систем наблюдаются реже: например, после введения коревой вакцины, АКДС может возникнуть бронхоспазм (I тип аллергических реакций), описан синдром тромбоцитопенической пурпуры (II тип аллергических реакций), геморрагического васкулита (III тип аллергических реакций), возможны преходящая нефропатия, острый пиелонефрит, диффузный гломерулонефрит (III тип аллергических реакций) с тяжелым течением и др. Известны случаи поствакцинального миокардита (III тип аллергических реакций), поражения костной системы типа остеомиелита. В иницировании этих осложнений большую роль играет состояние внутренних органов, т. е. предшествующий характер сопутствующей патологии у больного перед введением сыворотки [3, с. 19].

В клиническом течении СБ возможны рецидивы, связанные с накоплением IgG, которые могут продолжаться до нескольких недель и месяцев.

Диагностика СБ не представляет затруднений, если установлена временная связь с введением вакцины, а клиническое течение отражает гиперчувствительность немедленного типа (I тип аллергических реакций). В случаях же развития поздних осложнений, когда в основе иммунопатогенеза СБ лежат отсроченные замедленные аллергические реакции (II, III и IV типов), могут быть затруднения. В таких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями с подобной симптоматикой, т. е. исключать ревматический процесс, инфекционную природу заболевания и т. д. [3, с. 19].

Лекарственная аллергия. Как было уже сказано выше, лекарственная аллергия (ЛА) может протекать по всем четырем типам аллергических реакций: I – IgE-опосредованный (анафилактический), II – цитотоксические, III – иммунокомплексные, IV – клеточно-опосредованные [4, с. 6; 5, с. 127].

Нередко аллергические реакции на медикаменты могут протекать с участием одновременно нескольких механизмов. Следует отметить, что один и тот же препарат может запускать различные иммунологические механизмы, что, вероятнее всего, связано с индивидуальными особенностями самого больного и его иммунологической реактивностью [6, с. 83].

Аллергическая реакция развивается, когда лекарство поступает в уже сенсибилизированный организм и вступает во взаимодействие с антителами или сенсибилизированными клетками. Образовавшийся иммунный комплекс вызывает активацию механизмов иммунного ответа с последующим выбросом в кровотоки и межклеточное пространство биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина, лейкотриенов, цитокинов и др.), что приводит к повреждению тканей, формированию аллергического воспаления. Наличие периода сенсибилизации, необходимого для формирования АТ или сенсибилизированных клеток в организме человека, обуславливает тот факт, что проявления ЛА никогда не развиваются при первом приеме препарата. Кроме того, это позво-

ляет без опасений вводить лекарство на протяжении 4–5 дней, если известно, что пациент ранее не принимал данное лекарство или перекрестно-реагирующие вещества [5, с. 127].

Сенсибилизация может произойти при любом способе применения препарата: пероральном, парентеральном или местном. Скорость развития сенсибилизации зависит от пути введения препарата. Местное аппликационное и ингаляционное применение наиболее часто и быстро вызывает сенсибилизацию, но реже приводит к развитию опасных для жизни состояний. Внутривенное введение сенсибилизирует несколько меньше, чем внутримышечное и подкожное. Например, парентеральный прием β -лактамов антибиотиков с большей частотой вызывает развитие анафилаксии, чем перорально применяемые средства [7, с. 70].

Кроме того, существует целый ряд заболеваний, при которых частота аллергических реакций на антибиотики возрастает. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (50–80 %) и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развиваются явления бронхоспазма как проявление ЛА на антибактериальные лекарственные средства. При этом существует мнение, которое подтверждается практикой, что наличие атопических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит и других не является фактором риска развития аллергических реакций на антибиотики. В то же время необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с атопией могут протекать более тяжело.

Факторами риска формирования аллергической реакции со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих проявлений ЛА. Следует отметить, что ЛА менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых [8, с. 60–61].

Важнейшими признаками при истинной аллергии к лекарственным препаратам являются сенсибилизация и иммунный ответ только при повторном контакте с аллергеном. Исключением может быть так называемая «латентная» сенсибилизация, обусловленная тем, что организм, предрасположенный к аллергическим реакциям, имел ранее воздушный или пищевой контакт с этим лекарственным препаратом или родственными ему в химическом отношении веществами, т. е. речь идет о перекрестных антигенных свойствах лекарственного препарата.

Возможна активация системы комплемента по альтернативному пути (минуя стадию иммунологического ответа). В этом случае побочное действие лекарств связано с прямым высвобождением медиаторов без предшествующего периода сенсибилизации, (т. е. при первом приеме препарата), наличием специфических IgE-АТ или образованием комплекса антиген-АТ на мембране тучных клеток/базофилов (табл. 1). Условно эти реакции называли неспецифическими реакциями или псевдоаллергическими [7, с. 71].

Перекрестные аллергические реакции на лекарственные средства – это феномен развития повторной реакции при назначении препаратов, имеющих сход-

ные антигенные детерминанты (эпитопы). В небелковых медицинских химических веществах часто имеются специфические структурные части (критические детерминанты), которые индуцируют развитие аллергической гиперчувствительности на лекарственные средства. Возможность развития подобных реакций необходимо всегда учитывать при назначении любой терапии пациентам с ЛА в анамнезе.

Также следует учитывать, что существуют комбинированные препараты, вакцины, содержащие лекарственные средства, на которые в анамнезе была аллергическая реакция и препараты, относящиеся по химическому строению к фармакологической группе причинно-значимого лекарственного средства (табл. 2) [6, с. 84].

Диагностика ЛА является одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии, поскольку вопрос специфической диагностики ЛА остается актуальным и не до конца изученным в настоящее время. На сегодняшний день не существует ни одного научно обоснованного метода, который позволил бы достоверно выявлять сенсибилизацию к лекарственному препарату и их метаболитам. Главная роль в диагностике ЛА отводится тщательному и подробному сбору аллергологического и фармакологического анамнеза. Практического врача и пациента вполне могут удовлетворить результаты целенаправленных элиминационных проб (отмена препарата даже в сомнительных случаях ЛА) [5, с. 127].

Как известно, подавляющее большинство лекарственных средств представляют собой не полноценные аллергены – гаптены. Каждый лекарственный препарат претерпевает в организме множественные превращения, метаболизируется и только какой-то метаболит, соединяясь с белками крови, является конечным аллергеном. Вышесказанное объясняет трудно-

сти идентификации ЛА (пробы проводятся с исходным препаратом, а аллергическую реакцию могут вызвать неизвестные метаболиты лекарственных средств). Наиболее безопасными методами диагностики являются лабораторные методы. Существует множество лабораторных тестов, такие как реакция прямой геммагглютинации, реакция связывания комплемента, реакция преципитации, базофильный тест, тест агглютинации тромбоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов, тест аллергенной стимуляции клеток, основанный на высвобождении сульфидолеикотриенов, тест проточной цитофлюорометрии, флуоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов и др. Но все эти методы малоинформативны (достоверность варьирует в пределах 60–70 %), трудоемки и дорогостоящи [5, с. 128].

В настоящее время в клинической практике используются радиоиммунный и иммуноферментный методы определения аллерген-специфических IgE, IgG и IgM, отработаны для небольшой группы лекарственных веществ (существуют панели на основе аллергенов некоторых пенициллиновых производных, инсулинов, некоторых НПВП, анестетиков, сульфаниламидов), а также реакция специфического лизиса лейкоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов. Однако следует заметить, что отрицательный результат исследования не гарантирует отсутствие сенсибилизации к этим медикаментам [5, с. 128].

В клинической практике встречается, с одной стороны, гипердиагностика, а с другой – гиподиагностика ЛА и недооценка возможности развития повторной реакции в случае приема ЛС с перекрестными аллергенными свойствами. Для диагностики ЛА используются тесты не только *in vitro*, но и *in vivo*. Тесты *in vitro* являются безопасными. Но, к сожалению, ни один из

Таблица 1

Дифференциальные признаки аллергических и неаллергических реакций на медикаменты

Признаки	Аллергические реакции	Неаллергические реакции
Аллергологический анамнез	отягощен	не отягощен
Механизм	иммунный	не иммунный
Количество «виновных» препаратов	одна или несколько химических групп	множество разных по химическому строению и метаболизму препаратов
Дозовая зависимость клинических проявлений	нет	есть
Реакция на первый прием препарата	нет	может быть
Реакция на повторный прием препарата	да	не обязательна
Реакция на прием плацебо	нет	может быть
Клиника	характерна для аллергических реакций	часто не характерна для аллергических проявлений
Иммунологические тесты с аллергенами	положительные	отрицательные
Эозинофилия периферической крови	да	нет
Артериальное давление на высоте реакции	снижено	чаще нормальное или повышено

Лекарственные средства, которые могут обладать перекрестной активностью

Лекарственные средства	Лекарственные средства, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	Антибиотики пенициллинового ряда: ампиокс, оксамп, пиопен, ретарпен, феноксибен, метициллин, флемоксин, амоксиллат, оксациллин и др., цефалоспорины, карбопенемы
Новокаин	Местные анестетики: прокаин, ксилокаин, ксилестезин, пиромекаин, тримекаин и др. Сульфаниламидные препараты
Левомецетин	Препараты, содержащие антибиотики группы левомецетина: хлорамфеникол, хлороцил С, левомеколь, кортикомицетин, левосин, ируксол, синтомицин, левовинизоль, олазол и др.
Тетрациклин	Антибиотики группы тетрациклина и комплексные препараты, включающие тетрациклин
Стрептомицин	Антибиотики группы аминогликозидов и комплексные препараты, включающие тетрациклин
Эритромицин	Сумамед, макропен, рулид, тетраолеан и другие макролиды
Клотримазол	Леварин, микозолон, низорал, дифлюкан, метронидазол
Метронидазол	Трихопол, тинидазол, клотримазол, миконазол, низорал, нафтизин
Аспирин, анальгин	Группа НПВС, а также комплексные препараты, включающие данные компоненты
Сульфаниламиды	Группа сульфаниламидных препаратов. Местные анестетики (новокаин и др.), диуретики, ПАСК, сульфокамфоркаин, бутамид, букарбан, альмагель А
Прометазин (пипольфен)	Аминазин, дипразин, терален, нонахлозин, этмозин, метиленовый синий
Барбитал	Теофедрин, терален, нонахлозин, этмозин, метиленовый синий
Йод	Йодсодержащие ЛС и контрастные вещества
Эуфиллин	Производные этилендиамина
Витамин В	Кокарбоксилаза, комплексные витаминные препараты
Резерпин	Адельфан, раунатин, кристепин
Дифенгидрамин (димедрол)	Тавегил, орфенадин
Хлорпромазин (аминазин)	Производные фенотиазина.

этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики ЛА. В лучшем случае такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза [6, с. 84].

Использование кожных тестов с медикаментами для диагностики ЛА не получило большого распространения ввиду того, что их нельзя считать абсолютно специфичными. Для проведения этих тестов существуют определенные показания и много противопоказаний. Ряд авторов предлагают использовать кожные тесты (скарификационные, прик-тесты, аппликационные) к некоторым препаратам, в частности к антибиотикам. Значение кожных проб не нужно ни переоценивать, ни недооценивать. Отрицать их значение, как это имеет место, также не следует. Они достаточно широко используются во всех странах, поскольку все имеющиеся методы диагностики имеют ограниченную

достоверность. Рекомендуют использовать кожные тесты только в случае IgE-зависимом типе аллергических реакций, когда есть необходимость назначения медикамента, перед непосредственным введением лекарственного средства. Положительный результат кожного теста с медикаментом является основанием для исключения этого препарата и сходных с ним по химической структуре лекарственных средств. Отрицательный результат не гарантирует отсутствия реакции при его назначении пациенту. Поскольку течение лекарственной аллергии непредсказуемо, диагностическая ценность кожных проб ограничена коротким промежутком времени, кроме того, с помощью этих проб нельзя предсказать развитие побочных эффектов, не опосредованных IgE.

Провокационные пробы на больном проводятся крайне редко в условиях реанимационной готовно-

сти, только в тех случаях, когда по результатам изучения анамнеза и лабораторных данных не удастся установить связь клинических проявлений с приемом лекарств, а назначение этого медикамента жизненно необходимо и отсутствуют альтернативные препараты.

Пациентам, перенесшим ЛА, пожизненно противопоказано применение медикамента, послужившего ее причиной. Лицам, перенесшим тяжелые аллергические реакции, медикаментозное лечение необходимо назначать строго по жизненным показаниям. Прежде чем назначить лекарственное средство, требуется внимательно изучить химический состав и свойства препарата, наличие перекрестных реакций с другими медикаментами и пищевыми продуктами. Особого внимания требуют данные о наличии так называемых скрытых аллергенов в составе комплексных препаратов, содержащих различные химические группы, но имеющие одно название. Только тщательный сбор аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза может предотвратить возникновение ЛА [5, с. 128].

Системная красная волчанка. Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органоспецифических аутоантител (аутоАТ) к различным компонентам ядра и формирование ИК, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями [9, с. 21].

В пользу того, что вирусная инфекция играет важную роль в развитии заболевания, свидетельствуют следующие факты: выявление у больных СКВ в эндотелии капилляров поврежденных тканей (почек, кожи) вирусоподобных включений; выявление в сыворотке антител к двуспиральной РНК, являющихся маркерами персистирующей вирусной инфекции, развитие заболевания часто начинается после перенесенной инфекции.

В пользу детерминированности СКВ свидетельствуют: факты семейной распространенности заболевания, значительно превышающей популяционную, наличие у родственников больных других болезней соединительной ткани (ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (СС)); наличие гипергамма-глобулинемии, антинуклеарных АТ, ложноположительной реакции Вассермана; случаи заболевания у однояйцевых близнецов. Также установлены: ассоциации между СКВ и носительством определенных HLA-антигенов (HLA-DR2, DR3, C4A); связь с генетически детерминированной недостаточностью фермента N-ацетилтрансферазы, метаболизирующей многие лекарственные вещества и дефицитом компонентов комплемента.

Провоцирующими факторами способны выступать различные внешние воздействия: ультрафиолетовое облучение, лекарственные вещества, химические агенты и токсины, стресс, лекарственная аллергия, поствакцинные реакции [10, с. 25].

Согласно общепринятой классификации различают две основные формы красной волчанки: кожную

(ККВ) – интегументную, обычно хроническую с длительным доброкачественным течением и системную (СКВ), чаще острую или подострую. ККВ и СКВ характеризуются единым патогенетическим механизмом, сходной клинической и патогистологической картиной заболевания с возможностью трансформации ККВ в СКВ. Разнообразные варианты течения болезни зависят от многих составляющих: напряженности противомикробного иммунитета, состояния гормонального баланса, биохимического гомеостаза, обменных процессов, воздействия триггерных факторов (инсоляция и др.) [11, с. 36].

Характерная особенность СКВ – многообразие дебютов вариантов течения и клинических проявлений. Обычно болезнь начинается с одного или нескольких симптомов: необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов. Клиническая картина в дебюте заболевания может разительно отличаться от «классических» описаний СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения не только у врачей общего профиля, но и у ревматологов. Не случайно СКВ называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней»: существует около полусотни заболеваний, требующих проведения дифференциальной диагностики с СКВ, особенно на начальных стадиях [10, с. 25].

СКВ у части больных начинается остро, характеризуясь высокой лихорадкой и/или выраженной общей слабостью, и/или артритом, и/или миалгиями, и/или перикардитами, и/или плевритами, и/или миокардитами, и/или симптомами поражения ЦНС. У других больных заболевание начинается с появления недомогания и/или субфебрильной температуры, и/или артралгий, и/или миалгий, и/или эритематозных высыпаний, и/или язвочек слизистой рта, и/или носоглотки. В связи с неоднозначным началом СКВ и широким спектром клинических и лабораторных проявлений нередко диагноз устанавливается с большим опозданием (месяцы и даже годы) [12, с. 26].

Аутоенсибилизация организма приводит к выработке АТ различной специфичности. В сыворотке больных СКВ выявляются АТ к ДНК, гистонам, Sm, RD, RNP-антигену, эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, факторам свертывания крови и другим аутоантигенам. Взаимодействие АТ с соответствующими антигенами приводит к формированию ЦИК. В развитии СКВ ЦИК, образованные ядерными антигенами и антиядерными аутоАТ, выступают главными патогенетическими факторами заболевания. Отложение ИК в тканях приводит к активации комплемента, результатом которой является формирование мембраноатакующих комплексов, способных лизировать клетки любых тканей, и повышение в 3–4 раза уровня в сыворотке его компонентов C_{3a} и C_{5a} . Эти гемокины, в свою очередь, способствуют привлечению и концентрации в зоне отложения ИК полиморфноядерных лейкоцитов, усиливают экспрессию на этих клетках рецепторов к C_3 комплементу и Fc-фрагменту АТ и молекул адгезии, что способствует прикреплению гранулоцитов к эндотелию сосудов, их агрегации и взаимодействию с ЦИК. Это взаимодействие приводит к активации лейкоцитов и выбросу из них протеолитических ферментов, поликатионных белков, цитотоксических форм кислорода, воздействие которых на окружающие тка-

ни приводит к воспалению и развитию в них дегенеративно-дистрофических процессов. В итоге развиваются васкулиты, а при активном течении иммунного процесса – фибриноидный некроз стенок сосудов, иногда с формированием микроаневризм. В аутоиммунный процесс, как правило, вовлекаются все органы и ткани.

Иммунологическое исследование крови. Антинуклеарные АТ, или антинуклеарный фактор (АНФ), – гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. АНФ выявляют у 95 % больных с активной СКВ, однако специфичность этого теста относительно невелика (наличие АНФ не позволяет поставить диагноз, необходим комплекс характерных симптомов).

АТ к нативной (двухспиральной) ДНК относительно специфичны для СКВ, их обнаруживают у 60–90 % больных.

АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома.

АТ к РНК-содержащим молекулам: АТ к Sm-антигену высоко специфичны для СКВ, имеют большое значение для диагностики, однако их обнаруживают лишь у 20–30 % больных.

АТ к SS-A/Ro-антигену, SS-B/La-антигену менее специфичны для СКВ, ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, легочным фиброзом; их чаще обнаруживают при синдроме Шёгрена, подострой кожной волчанке, а также у 5–15 % здоровых людей.

АТ к фосфолипидам (кардиолипину, фосфотидилсерину, инозитолу и др.) имеют диагностическое значение наряду с ложноположительной реакцией Вассермана и волчаночным антикоагулянтом при антифосфолипидном синдроме. Кроме того, для диагностики антифосфолипидного синдрома имеет значение определение уровня АТ к 2-гликопротеину-1.

Нередко обнаруживается ревматоидный фактор (РФ) (АТ класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG). В активном периоде СКВ у больных повышены титры IgM, IgG, уровень ЦИК, отмечается снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (C₃, C₄) [9, с. 24].

Продолжение в след. номере журнала

ЛИТЕРАТУРА

- Литвицкий П. Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 5. С. 82–86.
- Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Бизенкова М. Н. Лекция 3 (основные положения). Механизмы индукции и развития реакций гуморального типа: цитотоксических и иммунокомплексных (II и III типы гиперчувствительности) // Успехи современного естествознания. 2014. № 12. С. 484–487.
- Алешина Р. М., Ребров Б. А., Лейкина В. В. Аллергические реакции как вакцинальные осложнения (продолжение) // Украин. журн. екстремал. медицини им. Г. О. Можяева. 2010. № 2. Т. 11. С. 17–24.
- Зайков С. В., Дмитриева Э. Н. Лекарственная аллергия и ее иммунокомплексные проявления // Новости медицины и фармации. 2012. № 19 (436). С. 6–8.
- Шабыкеева С. Б., Алтымышева А. Т., Калюжный С. И., Токтогулова Н. А., Сооронбаев Т. М. Лекарственная аллергия // Вестн. Кыргызско-Российского славян. ун-та. 2014. № 12. Т. 14. С. 126–129.
- Демко И. В. Лекарственная аллергия // Сибир. мед. обозрение. 2013. № 4 (82). С. 83–87.
- Колодийчук Е. В., Грудина Е. В., Малашенкова Т. Е. Лекарственная аллергия // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2007. № 2. Т. 6. С. 70–75.
- Скорородкина О. В., Лунцов А. В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии // Вестн. современ. клинич. медицины. 2013. № 3. Т. 6. С. 60–67.
- Подчерняева Н. С., Солнцева О. А., Соболева М. К., Щербакова М. Ю. Системная красная волчанка // Педиатрическая фармакология. 2006. № 6. Т. 3. С. 21–28.
- Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // Современная ревматология. 2011. № 4. С. 25–30.
- Тлиш М. М., Наатыж Ж. Ю., Сычева Н. Л. [и др.]. Трудности диагностики системной красной волчанки // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2014. № 3. Т. 11. С. 36–41.
- Дядык А. И., Багрий А. Э., Хоменко М. В., Ракитская И. В., Зборовский С. Р. Системная красная волчанка (часть II). Клиническая картина // Новости медицины и фармации. 2012. № 4 (402). С. 26–28.
- Ананьева Л. П. Ранняя системная склеродермия – современный алгоритм диагностики (лекция) // Науч.-практич. ревматология. 2012. № 2. С. 87–93.
- Шостак Н. А., Клименко А. А. Системная склеродермия: современная классификация и методы лечения // Лечеб. дело. 2009. № 4. С. 4–11.
- Невская Т. А., Гусева И. Г., Раденска-Лоповок С. Г., Сперанский А. И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии // Науч.-практич. ревматология. 2006. № 4. С. 35–43.
- Шилова Л. Н., Зборовский А. Б., Слюсарь О. П. Системная склеродермия – современный взгляд на проблему // Лекарствен. вестник. 2012. № 7 (47). Т. 6. С. 40–46.
- Аветисова Э. Р., Парамонова О. В., Гонтарь И. П., Зборовский А. Б. Клиническое значение антител к эластину и эластазе при системной склеродермии // Клинич. фармакология и терапия. 2012. № 4. Т. 21. С. 90–92.
- Гонтарь И. П., Ненашева Н. В., Матасова Н. А., Аветисова Э. Р., Кочнева Л. И., Парамонова О. В., Зборовская И. А. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 79–81.

19. Шилова Л. Н., Зборовская И. А., Гонтарь И. П. Антитела к ферментам пуринового метаболизма при системной склеродермии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007. № 7. Т. 74. С. 72–73.
20. Ананьева Л. П., Старовойтова М. Н., Шабанова С. Ш. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (Eular Scleroderma Trail and Research Group) по проблеме «Системная склеродермия» // Науч.-практич. ревматология. 2014. № 6 (52). С. 682–688.
21. Теплова Л. В., Ананьева Л. П., Лесняк В. Н., Старовойтова М. Н. [и др.]. Системная склеродермия с инерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких // Науч.-практич. ревматология. 2010. № 3. С. 41–47.
22. Антелава О. А., Насонов Е. Л. Идиопатические воспалительные миопатии: основные клинико-иммунологические варианты, трудности дифференциального диагноза и терапии // Клиническая медицина. 2014. № 3. Т. 92. С. 19–25.
23. Алексеева Т. М., Жулев Н. М., Карпцова Е. В., Михайлов В. И., Сайкова Л. А., Чурилов Л. П. Идиопатические воспалительные миопатии (вопросы клиники и этиопатогенеза) // Вест. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2007. № 4. С. 57–67.
24. Дядык А. И., Здоховская И. И., Шпилевская Н. И. [и др.]. Ревматоидный артрит: диагностика, клиника, лечение // Новости медицины и фармации. 2013. № 19 (476). С. 24–31.
25. Никулина С. Ю., Чернова А. А., Большакова Т. Ю., Фок Ю. В., Орлова Н. М. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту // Сибир. мед. обозрение. 2014. № 3. С. 11–18.
26. Чичасова Н. В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями // Современ. ревматология. 2014. № 4. С. 60–71.
27. Каримова Г. Ф., Кабилова А. М., Исламгалева З. М., Хусаинова Л. Н., Мингазетдинова Л. Н. Предикторы воспаления при ревматоидном артрите // Фундамент. исследования. 2013. № 7. С. 101–104.
28. Лапин С. В., Маслянский А. Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита: новые перспективы // Клинико-лаборатор. консилиум. 2009. № 1. С. 69–74.
29. Пашнина И. А., Козлова Е. С., Криволапова И. М. Выявление аутоантител при различных клинических формах ювенильных артритов у детей // Детская больница. 2010. № 2. С. 43–46.
30. Созина А. В., Неустроева Ю. А., Тихомирова Т. А., Лапин С. В. Сочетанная встречаемость аутоантител у больных с диффузными болезнями соединительной ткани // Мед. иммунология. 2007. № 1. Т. 9. С. 69–76.
31. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике // Науч.-практич. ревматология. 2013. № 4 (51). С. 368–376.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотская Лариса Алексеевна – д. м. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: labolotskaya@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Bolotskaya Larisa Alexeevna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Pathophysiology and General Pathology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: labolotskaya@mail.ru.