



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №1

**ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ В АЛЕРГОЛОГИЯТА. АТОПИЯ.
ГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ. ВИДОВЕ АЛЕРГЕНИ.**

В. Цветкова, д.м
Катедра “Дерматология, венерология и
алергология” сектор Алергология

АЛЕРГИЧНИ БОЛЕСТИ. ЕПИДЕМИЯТА НА 21-ВИ ВЕК

- Въведение
- Дефиниции
- Атопия
- Генетични механизми
- Видове алергени
- Кожно-алергични тестове

В. Цветкова, д.м

ЗНАЧЕНИЕ НА АЛЕРГИЧНИТЕ БОЛЕСТИ

- Повече от 150 млн. Европейци и над 25-30% от световното население са засегнати от хиперсензитивни/алергични болести
- Алергичните болести са причина за 17 млн. амбулаторни посещения годишно в САЩ
- По време на Полското председателство на Европейския съюз през 2011 г. е подчертана важността на алергичните болести представени като приоритетен проблем за ЕС

КОИ БОЛЕСТИ СА ОБЕКТ НА АЛЕРГОЛОГИЯТА

Алергичен ринит/риноконюктивит

Бронхиална астма

Атопичен дерматит

Уртикария и ангиоедем

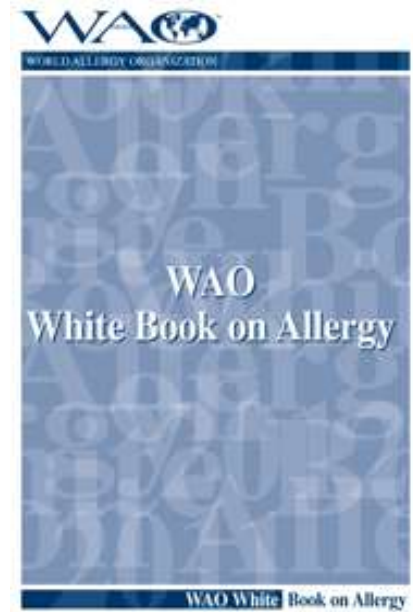
Медикаментозна алергия

Хранителна алергия

Анафилаксия

Инсект алергия

Алергичните болести се
увеличават с
безпрецедентна
сложност и тежест



GLOBAL ATLAS OF ALLERGY

Алергичните болести засягат повече от един млрд.

До 2050 г. се очаква да достигнат 4 млрд.

Значителен ефект в/у макро икономика дължащ се на: ↑
финансови ресурси за здравни грижи, загуба на продуктивност, отсъствие от работа



GLOBAL ATLAS OF ASTHMA

Астмата е една от най-честите
хронични възпалителни
болести

Засяга пациенти от всички
възрасти

Сериозно предизвикателство за
общественото здраве

Във Великобритания
разпространението на
bronхиална астма при децата
достига 5% на година



GLOBAL ATLAS OF ALLERGIC RHINITIS AND CHRONIC RHINOSINUSITIS

СЗО определя хроничните
болести на
респираторната система
като един от 4 основни
здравни проблеми на
човечеството

АР и ХРС засягат повече от
30% от световното
население

В Европа годишно над 150
млрд. евро за лечение

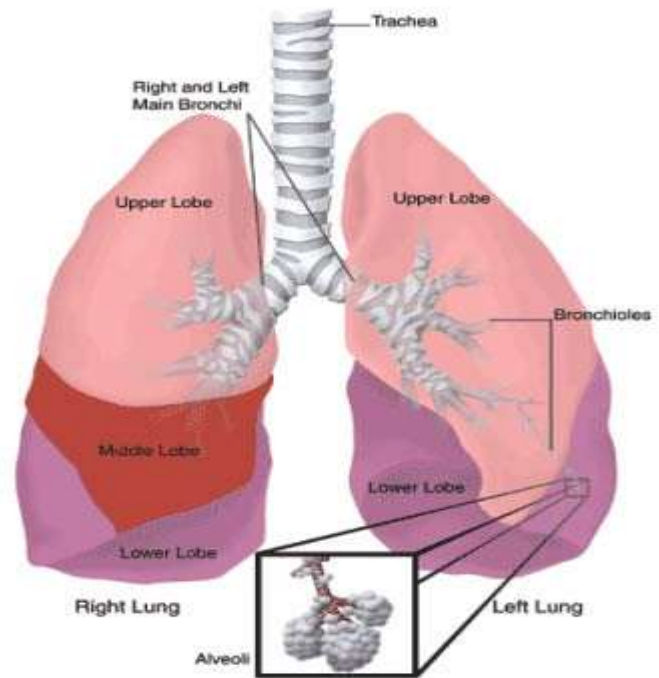


ТАРГЕТНИ ОРГАНИ

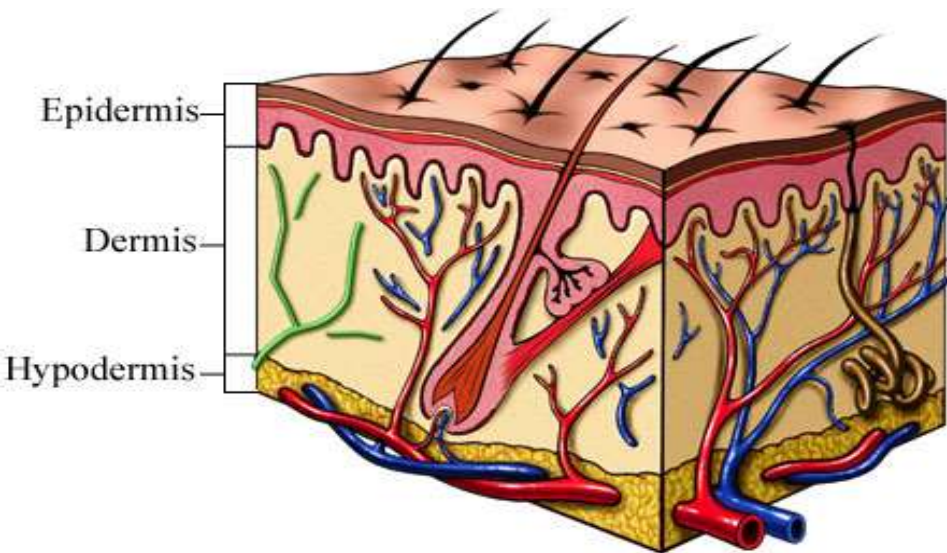
Алергичен ринит



Бронхиална астма



Атопичен дерматит,
Атопична екзема,
Уртикария-Ангиедем



Алергичните болести са известни от древността

Бронхиална астма, уртикария и екзема са описани в древната медицинска литература в Китай, Египет и Гърция

Първият алергичен
индивид в световната
история вероятно е бил
египетския фараон
Менес, който според
откритите йероглифи е
починал в 2641г. пр. хр.
след ужилване от оса



Римският император
Augustus-екзема

British museum-London



Австралийски педиатър-
Clemens von Pirquet
през 1906 използва думата
алергия

“allo” – различен; “ergon” –
работа

“специфично променена
реактивност на организма”





Paul Ehrlich (1854–1915)

Открива еозинофили и
мастоцити



Arthur Fernandez
Coca (1875–1959)

Въвежда понятието
“атопия”

Teruko Ishizaka и Kimshige
Ishizaka открывают IgE-
1967 год.



ДЕФИНИЦИИ

Алергия – имунно обусловена реакция на свръхчувствителност

Алерген - антиген причиняващ алергия

Атопия - генетично предразположение за синтез на антиген-специфични IgE антители

Какво е алергия?

Алергия не е самостоятелна болест

Имунен механизъм с различни клинични изяви

- анафилаксия
- уртикария
- ангиоедем
- алергична астма
- алергичен риноконюнктивит
- серумна болест
- алергичен васкулит
- atopичен дерматит
- контактен дерматит
- хранителни и медикаментозни реакции на свръхчувствителност

Алергична реакция може да се наблюдава почти във всеки орган

Най-често се засягат кожата и лигавиците – граница между организъм и околна среда

Често през първите три месеца от живота

Рядко се извява при раждането въпреки генетична предиспозиция

В част от случаите не персистира през целия живот

Някои пациенти “израстват” спонтанно болестта

Хроничен ход на алергични болести – **могат да се лекуват!!!!**

Психологическо влияние в позитивен или негативен смисъл



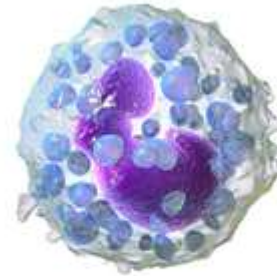
ОСНОВНИ КЛЕТКИ

миелоиден предшественик → костен мозък → базофил → тъкани → мастоцит



Mast cell

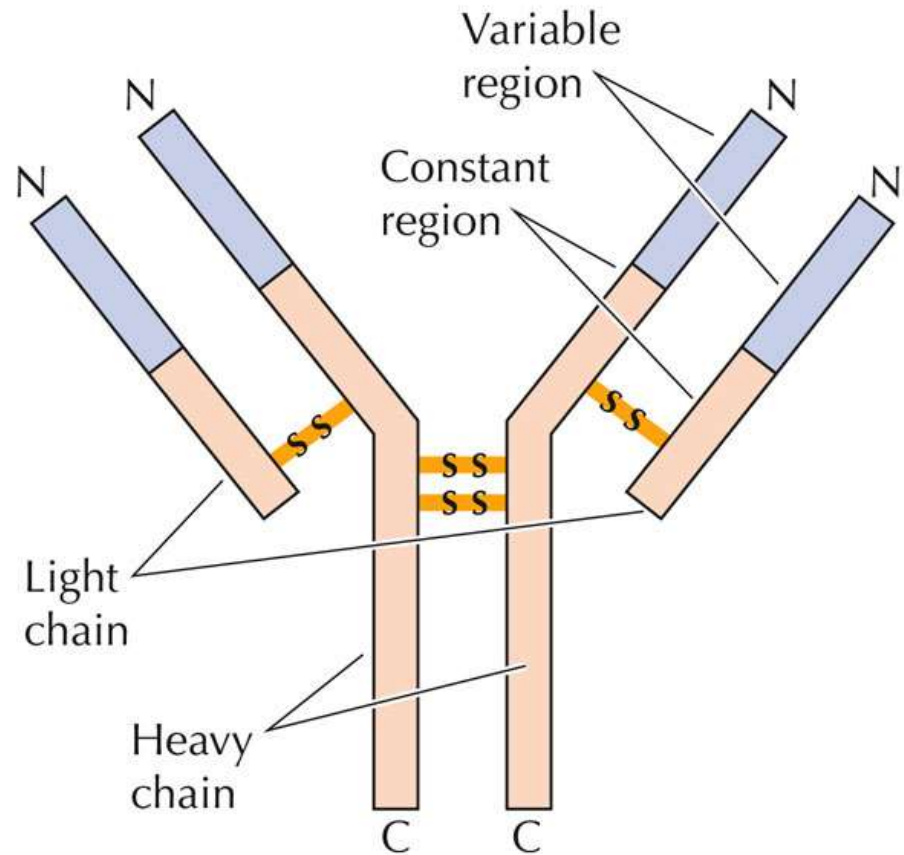
мастоцити – ключова роля при ранна алергична реакция

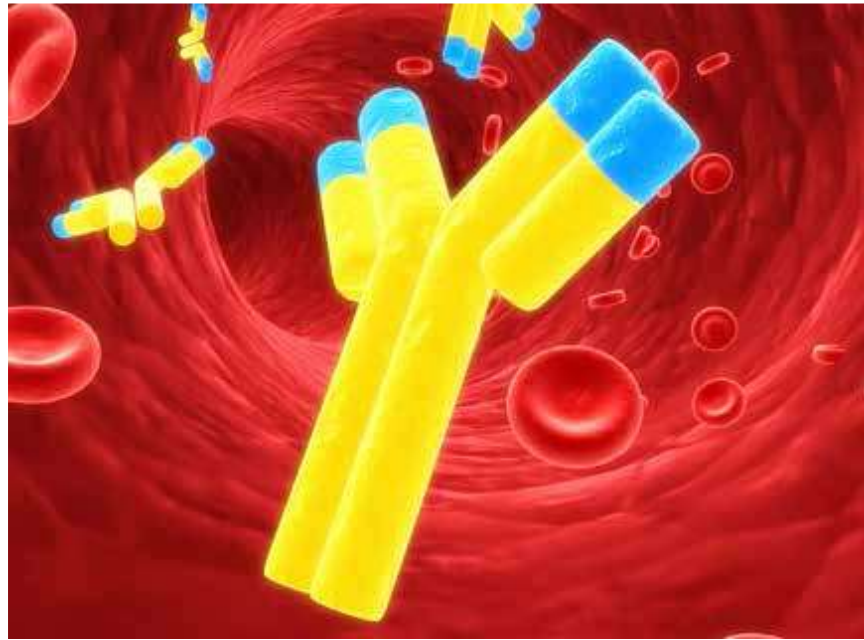


Basophil

ОСНОВНИ КЛЕТКИ

Имуноглобулин Е





IgE

Болни с атопия - IgE в серум е 5-10 пъти по-високо от здрави

Fc фрагментът определя способността за свързване с мембранни рецептори за IgE върху мастоцити и еозинофили

IgE са термолабилни – при 56 гр. губят антителна активност

Значително по-бърз катаболизъм

ГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ

Генетично предразположение за синтез на IgE се свързва с 11 хромозома (11q13)

Гени за синтез на специфични IgE и IgG – 5q31.1
 (“цитокинен клъстър”)

HLA системата – DR2, Dw2, B1*150 локуси

ИМУННО РАЗПОЗНАВАНЕ НА АЛЕРГЕНА

I етап

T клетъчно зависим хуморален имунен отговор:

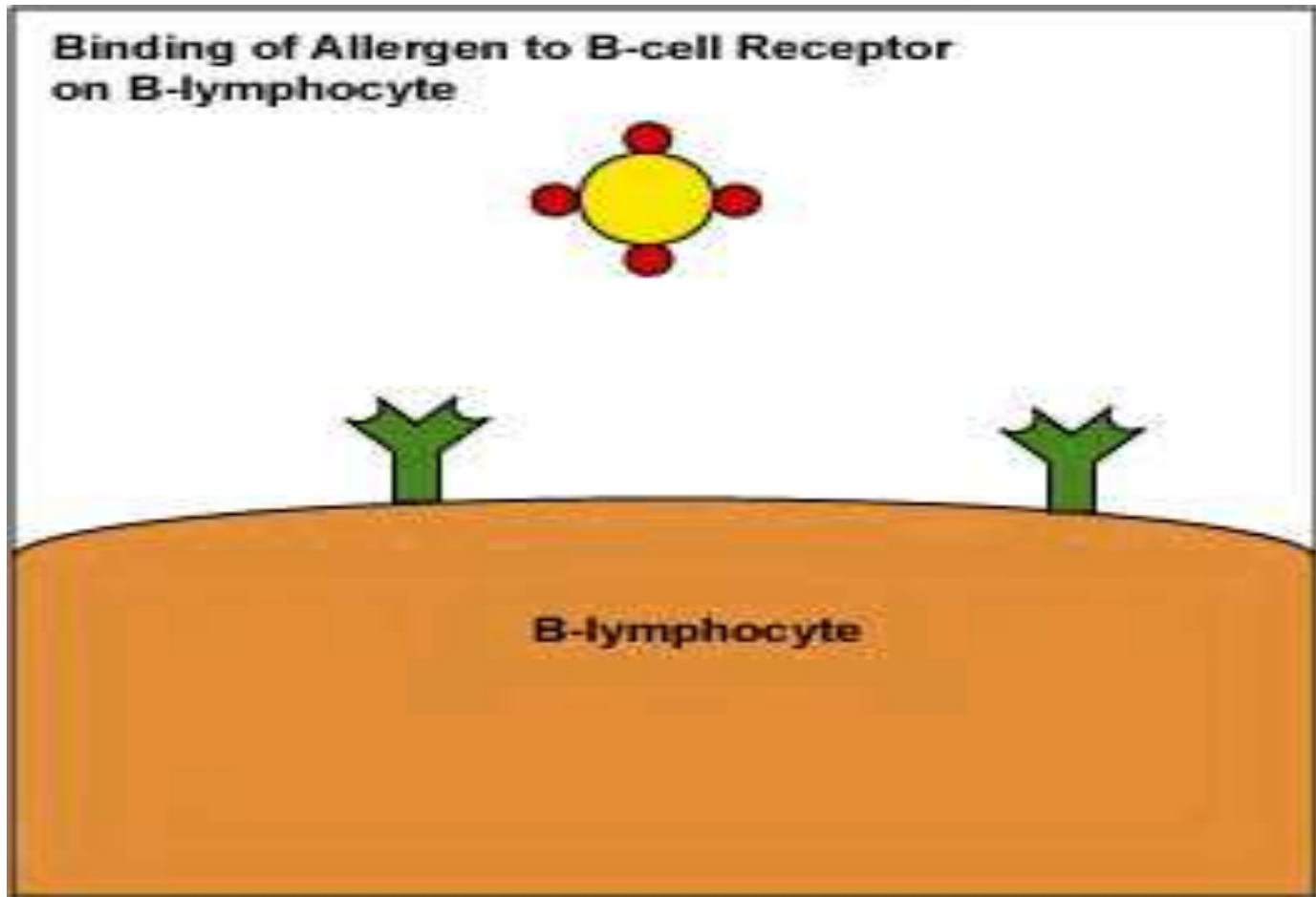
- ✓ преработване на алергена от АПК - макрофаги, дендритни клетки и др.
- ✓ представяне на CD4+ T helper клетки

II етап

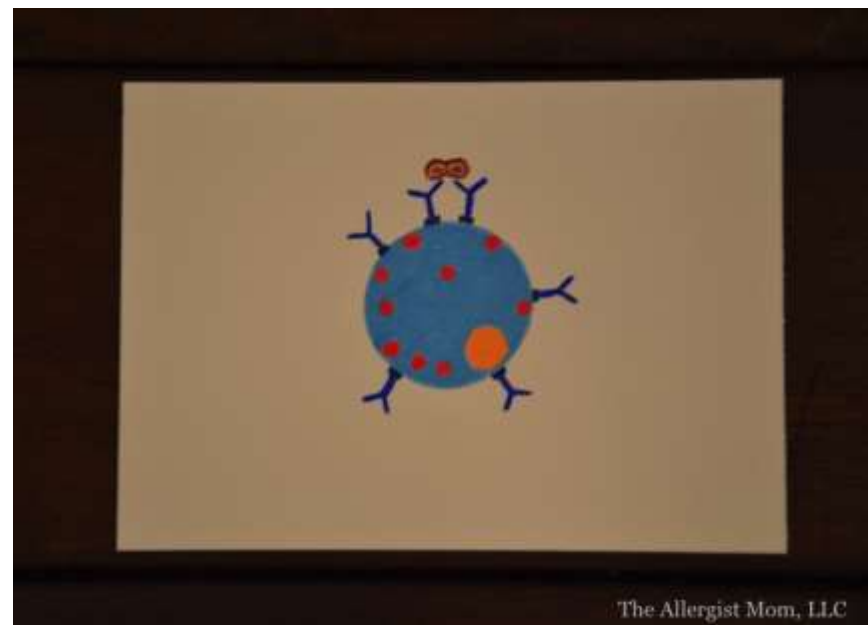
B клетъчно свързване на алергена:

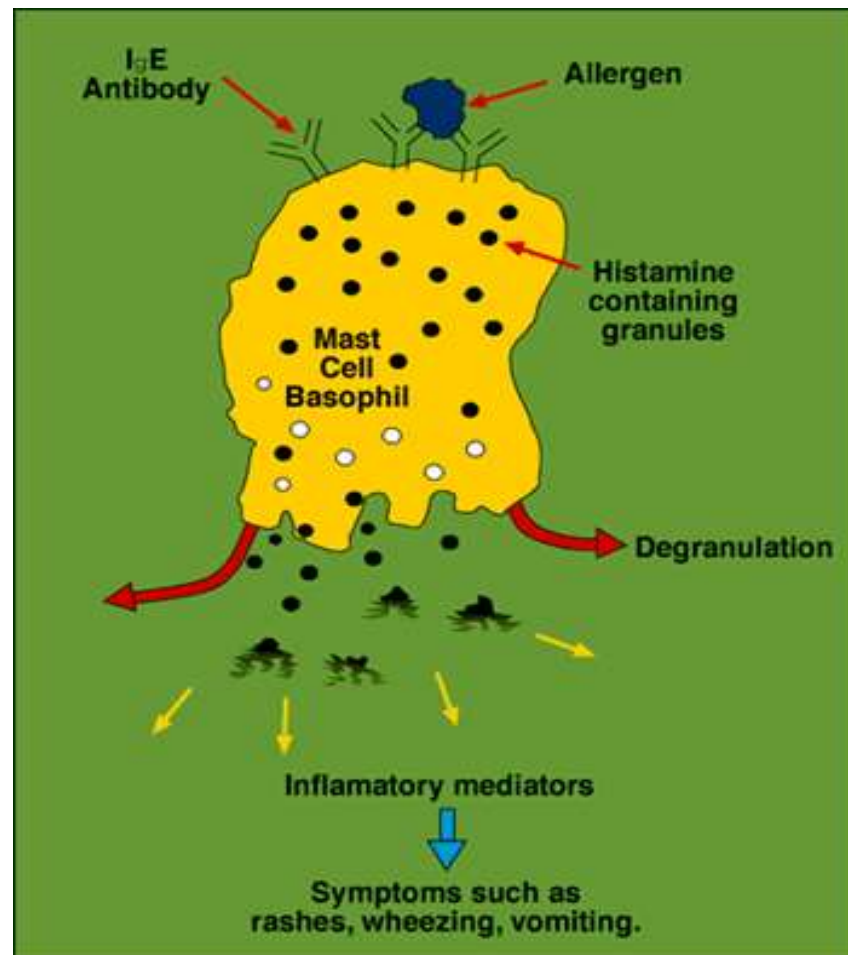
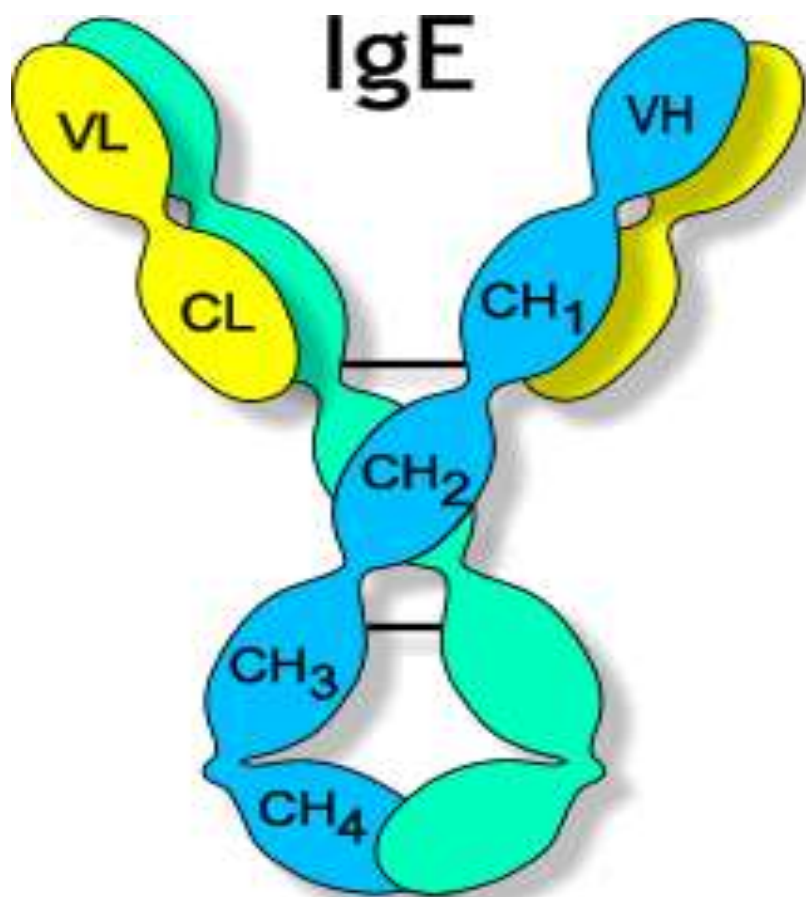
- ✓ ензимно преработване
- ✓ клонална пролиферация и диференциация на B клетки до IgE продуциращи плазмоцити

МЕХАНИЗЪМ НА I ТИП IGE МЕДИИРАНА АЛЕРГИЧНА РЕАКЦИЯ



МЕХАНИЗЪМ НА I ТИП IGE МЕДИИРАНА АЛЕРГИЧНА РЕАКЦИЯ





МЕХАНИЗЪМ НА I ТИП IGE МЕДИИРАНА АЛЕРГИЧНА РЕАКЦИЯ

Дегранулация – освобождаване на преформирани медиатори: хистамин, триптаза, интерлевкини, TNF- α

Синтез на медиатори de novo – левкотриени, простагландини, фактор активиращ тромбоцитите – PAF

Хистамин – вазодилатация, оток, бърз спазъм на гладка мускулатура

МЕХАНИЗЪМ НА I ТИП IGE МЕДИИРАНА АЛЕРГИЧНА РЕАКЦИЯ

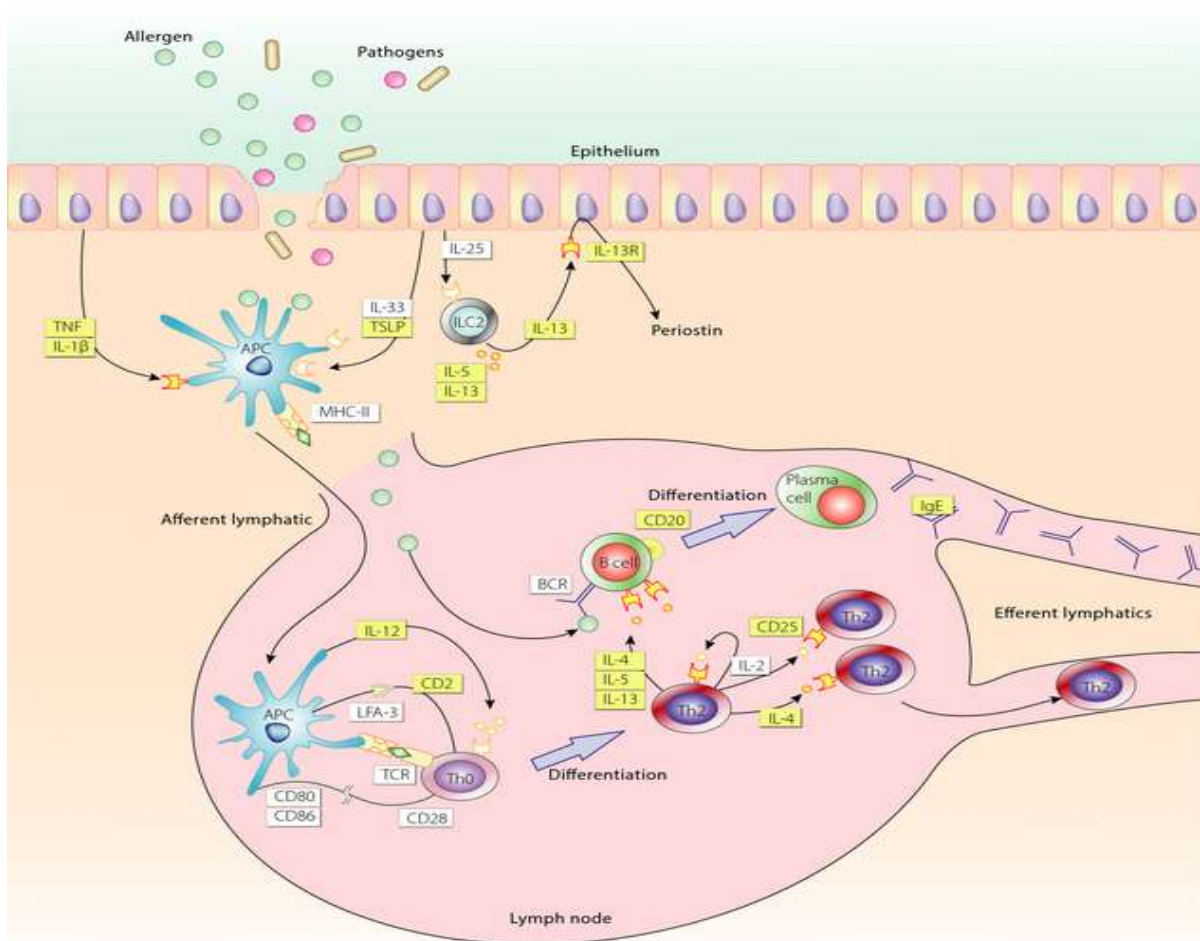
Левкотриени: LTC₄, LTD₄, LTE₄ – бавен и продължителен спазъм на гладка мускулатура и оток

LTB₄ – мощен хемотактичен агент за неутрофили и еозинофили

PAF – фактор активиращ тромбоцити

Хистамин и левкотриени – ранни алергични реакции: астматичен пристъп, кихане, ринорея остра уртикария

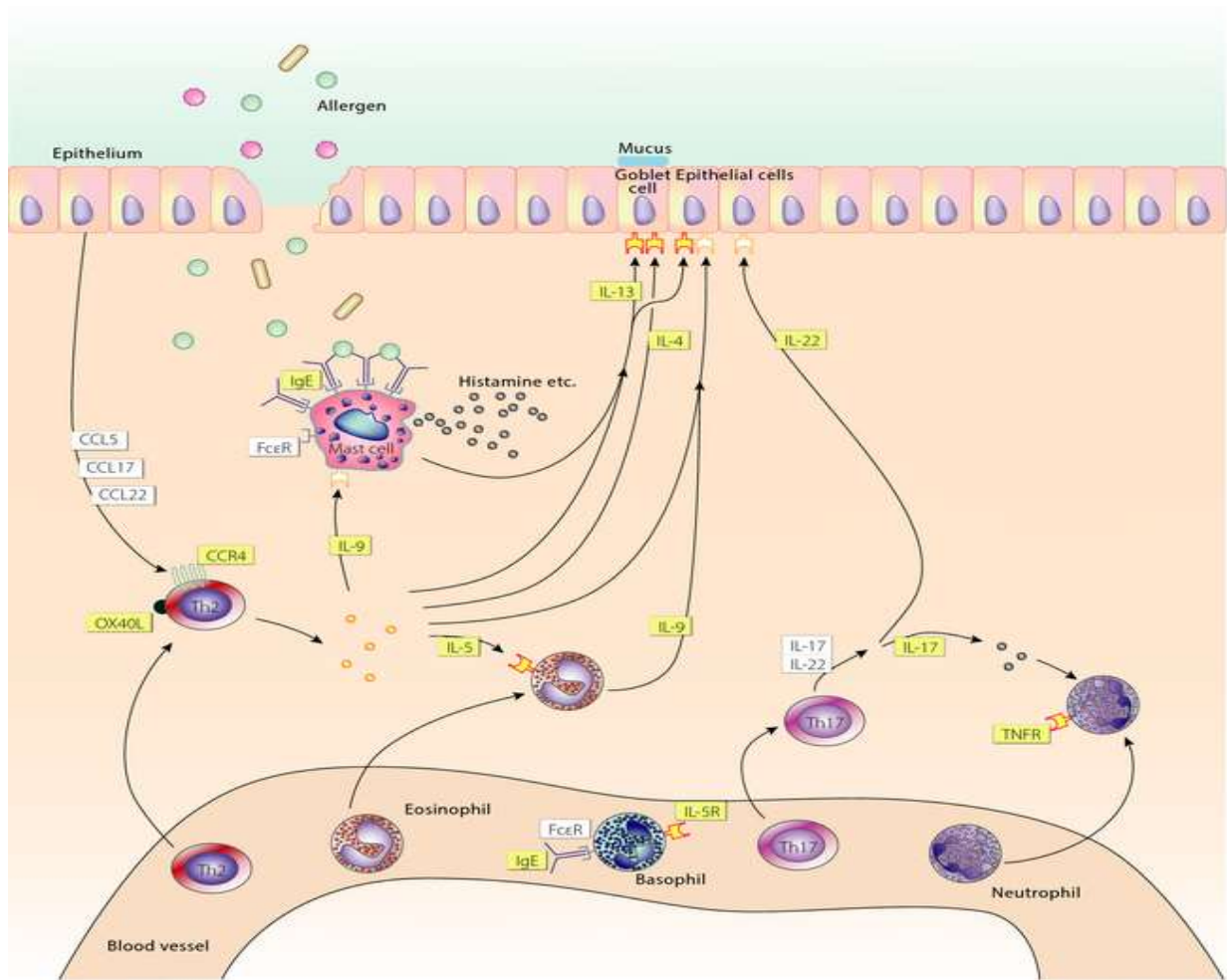
PAF и LTB₄, еозинофили и техните медиатори – късни алергични реакции: хронична астма и ринит. Регулиращо значение на Th₂ лимфоцити



Allergy

Volume 70, Issue 7, pages 727-754, 24 APR 2015 DOI: 10.1111/all.12616

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12616/full#all12616-fig-0001>



Allergy

Volume 70, Issue 7, pages 727-754, 24 APR 2015 DOI: 10.1111/all.12616

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12616/full#all12616-fig-0002>

Нови насоки

Индикациите за биологично лечение ще зависят от

Био-маркери

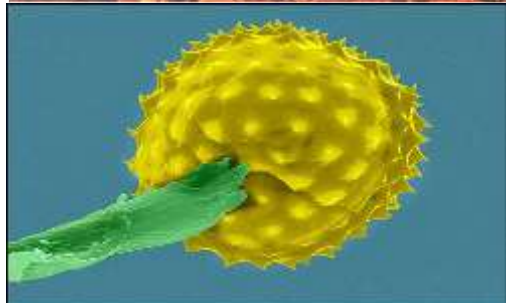
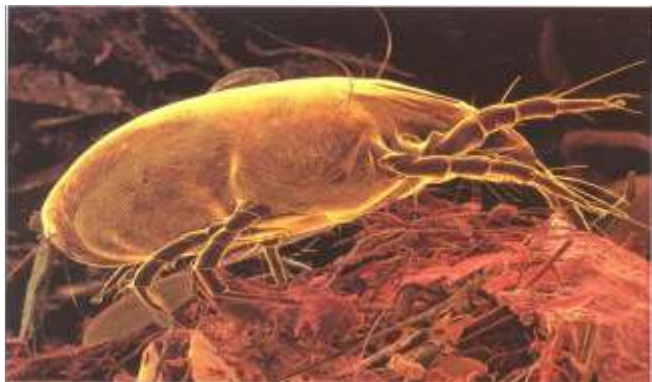
Ендотипове

Генетични характеристики

Индивидуален подход при използване модификатори на
биологичния отговор

Все по –често ще заменят традиционните алгоритми за лечение

ВИДОВЕ АЛЕРГЕНИ



КЛАСИФИКАЦИЯ НА АЛЕРГЕНИ

По начин на възникване

екзо – от външната среда

ендо – от макроорганизма

По начин на постъпване

инхалаторни

през храносмилателната с-ма

контактни

през кожата

По произход

растителни

животински

микроорганизми

битови

професионални

професионални

синтетични вещества

автоалергени

КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА АЛЕРГЕНИ

БИТОВИ

домашен прах
прах

косми

пух и пера

микрочърлежи в домашен

пърхот от хора

пърхот от животни

ПОЛЕНОВИ

треви

плевели

дървета

цветя

Плесенни

Хранителни

Медикаменти, химикали

Бактериални

Жилещи и хапещи насекоми

Индустриални

Микрокърлежи в домашен прах

МКДП – най-разпространен
източник на битови алергени

Широко разпространение по
целия свят

Едни от най-честите причинители
на бронхиална астма



Не се срещат в райони с много
сух климат, голяма надморска
височина или изключителен
студ

Основните видове причиняващи
алергенна сенсibiliзация са:
D. pteronyssinus и *D. farinae*



Алергени от домашни любимци

Изолирани алергени:

8 от котка - *felis domesticus*

6 от куче – *canis familiaris*

4 от кон – *equus caballus*

и др.

Сенсибилизацията към
домашни любимци е
рисков фактор за тежка
астма



Дървесни поленови алергени

Поленови зърна:

мъжки гамети от цъфтящи
растения с размер: 5-200
 $\mu\text{m}/\text{d}$

Най-разпространени

**източници на дървесни
алергени:** брезови, букови,
маслинови, кипарисови,
липа, кестен, орех



Тревни алерг

Алергия към тревни полени е световен проблем

Нивата на сенсибилизация в общата популация варират между 1 и 30% в зависимост от климата и региона

Полените от различни тревисти растения са основни фактори за сезонни дихателни алергии



Поленов календар

Около 1/2 от сенсibiliзираните индивиди ще се представят със симптоми на алергичен риноконюнктивит и/или астма предимно през пролетно-летните сезони

	ФЕВР.			МАРТ			АПРИЛ			МАЙ			ЮНИ			ЮЛИ			АВГ.			СЕПТ.			ОКТ.					
ДЕСЕТДНЕВКА	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Сем. Брезови	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																		
Сем. Кипарисови	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●															
Ясен	●	●	●	●	●	●	●	●	●																					
Сем. Букови /гъб и бук/							●	●	●	●	●	●																		
Липа													●	●	●	●	●	●												
Сем. Житни										●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сем. Копривови										●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сем. Щирови																●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Сем. Конопови																●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Пелин																●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Амброзия																			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Плевелни алергени

В районите с умерен климат сезонът на алергии към плевели обикновено е август и септември

Типични представители:
Artemisia; Parietaria; Ambrosia



Хранителни алергени

Разпространение на ХА в
САЩ - 15 млн.

Всяко 1 от 13 деца е с ХА



Цъфтящи в ранна пролет – горски и овощни дървета



Цъфтящи от май до юни – треви и градински полски цветя



Цъфтящи от август до октомври – храсти



Цъфтящи от август до октомври - плевели



Алергени от инсекти

Пчелна отрова- 12 алергени

Отрова от оса- 5 алергени

Отровите от насекоми
съдържат токсични
протеини и пептиди

Някои от тях причиняват IgE
медирана чувствителност

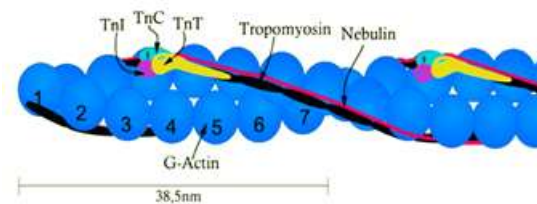


Нови алергени

Само 2% от алергените могат да бъдат причислени към всички известни протеини

Хранителни алергени с животински произход са предимно от семействата на : tropomyosins, parvalbumins and caseins

Тропомयोцин/Тропонин



БИОЛОГИЯ И ИМУНОЛОГИЯ НА АЛЕРГЕНИТЕ

Методи

клонирание

секвениране

рекомбинантни алергени

Биологични и имунни функции

ензимни – протеази

сенсibiliзиране (Th2 отговор)

БИОЛОГИЯ И ИМУНОЛОГИЯ НА АЛЕРГЕНИТЕ

Домашен прах

хомогенизирана смес от органични отпадъци: влакна, епидермални клетки, косми, бактерии, плесенни мицели и спори, цели тела и фрагменти от акари, детергенти, инсектициди.

МКДП

оптимални условия: температура - 26-27 гр., влажност – 70-75%
най-често в: леглата на хората – матраци, завивки, завеси, мокети, плюшени играчки

Поленови зърна

мъжки гамети от цъфтящи растения

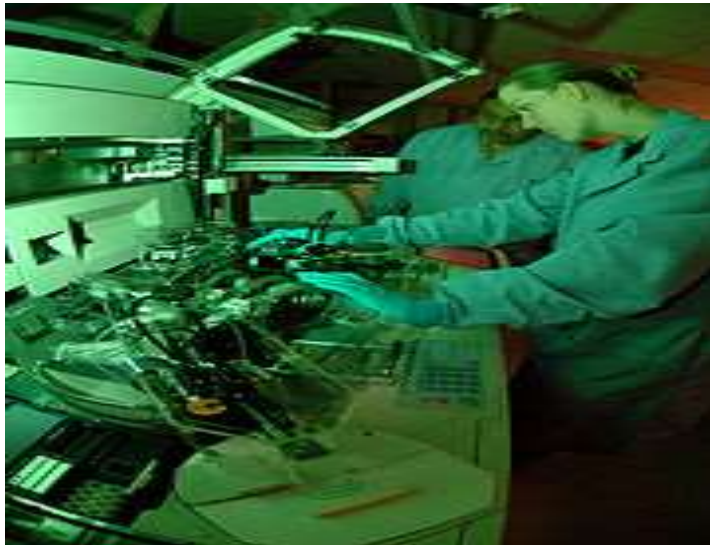
размер: 5-200 $\mu\text{m}/\text{d}$

Кожно -Алергични тестове

- Златен стандарт за потвърждаване на диагнозата
- Подпомагат идентифициране на специфичен алерген



Алергени за кожен тест

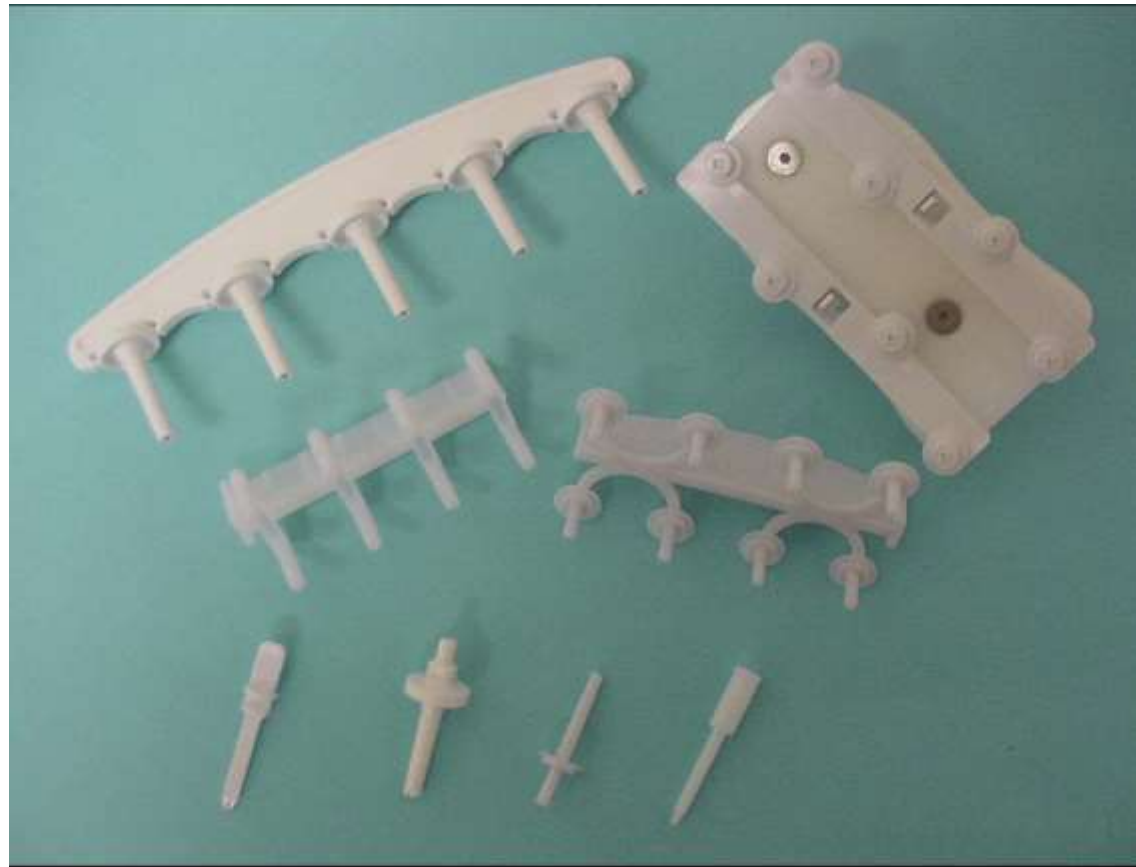


RAST тест

Игла за prick тест



Skin test devices



Prick test



Prick-Prick test



Prick тест

Капка от алергенния екстракт се поставя върху кожата

Следва убождане с игла под ъгъл 45–60°



Воларната
повърхност на
предмишницата

Skin Testing (Prick)



Prick тест

Медиаторите (предимно histamine) предизвикват еритем, едем и папула след 15–20 минути

Размерът на папулата и околният еритем се измерват и записват

Централната папула е
кожна реакция като резултат
от хистамин-индуциран
вазопермеабилитет и оток



Weal
(= swelling)



Weal with erythema
(= redness)



Weal with erythema
and pseudopodia
(= asymmetrical)

Еритема и папула в мм 15-20 мин



Лекарства подтискащи prick и intradermal тестове

No. of days medication should be discontinued before skin testing

- Antihistamine, first generation
- Chlorpheniramine 3
- Diphenhydramine 2
- Hydroxyzine 5
- Antihistamine, second generation
- Cetirizine 4
- Fexofenadine 4
- Loratadine 6
- Tricyclic antidepressants
- Desipramine 3
- Imipramine 10
- Doxepin 7
- H₂ Antihistamines
- Ranitidine 1
- leukotriene antagonists and topical antihistamines azelastine (nose), levocabastine
- (eye), and topical nasal corticosteroids do not affect skin prick and
- intradermal tests

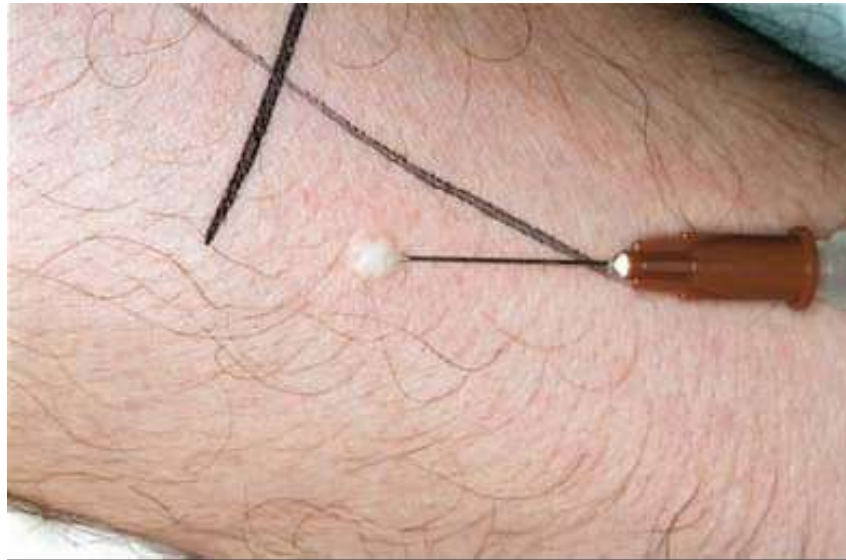
Кой тест?

Кожните тестове (КАП) се използват предимно за оценка на тип I хиперсензитивни реакции от

- Медикаменти – антибиотици, локални и общи анестетици, инсулин, ваксини
- Храни
- Инсекти
- Стандартни алергени

Радиоалергосорбент (RAST) тест - 20% фалшиво негативни реакции

Интрадермален тест



Patch test



Patch test за диагноза на сенсibiliзираш агент при алергична контактна екзема



Finn chambers

Препоръчва се patch
test преди използване
на нова козметика



Колко тестове за медикаменти?

Интрадермални (ИДТ)

ИДТ се провеждат само когато prick tests показват негативен резултат 20 min след теста с подозирания медикамент

Не се извършва ИДТ при пациенти със Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome

Благодаря за
вниманието!

