

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М. ГОРЬКОГО
Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

Сывороточная болезнь

Доцент кафедры, к.мед.н Костецкая Н.И.

Донецк
23.06.2022

Сывороточная болезнь (СБ) — симптомокомплекс, развивающийся в ответ на однократное парентеральное введение гетерологичной сыворотки, чаще полученной путем иммунизации лошадей.



Встречаемость

Сывороточная болезнь встречается **чаще у взрослых**, но бывает и в педиатрической практике, где сыворотки применяются для лечения дифтерии, столбняка и проводится сывороточная профилактика этих заболеваний.

Впервые подробное описание клиники сывороточной болезни было дано французскими педиатрами Пирке и Шиком в монографии в 1905 году. Большой вклад в изучение сывороточной болезни внесли отечественные ученые Н. Н. Сиротинин, Е. Н. Караваев, А. А. Колтыпин и др.

Этиология

Этиологические факторы сывороточной болезни следующие:

- гетерологичные сыворотки, введенные с профилактической или лечебной целью (противостолбнячная, противодифтерийная, против ботулизма, противогангренозная, антирабическая, антилимфоцитарная),
- антирабический у-глобулин,
- иммуноглобулины.

Сывороточная болезнь развивается на однократное введение сыворотки, причем есть прямая зависимость от количества введенного белка — чем больше было введено сыворотки, тем более вероятно возникновение и тяжесть сывороточной болезни.

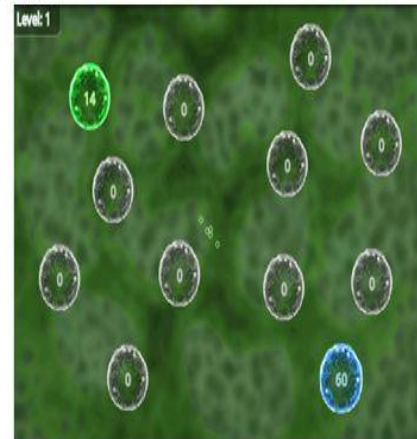
Белок лошадиной сыворотки обнаруживается в крови больных в течение месяца и более с момента введения препарата. Этиологическое значение имеют две антигенные фракции, из которых одна является гамма-глобулином, а другая связана с альфа-глобулинами.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

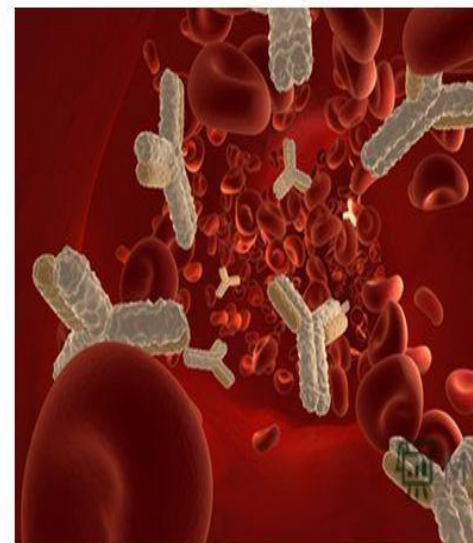
Основной механизм развития болезни — иммунологический

чужеродный белок

↓
образование антител типа преципитинов (антитела класса IgE)
освобождение гистамина, серотонина и тромбоцитоактивирующего фактора



↓
Антитела частично фиксируются на клетках, а часть их циркулирует в крови.



Shared

Патогенез

Путем воспроизведения экспериментальной сывороточной болезни получилось установить **связь между иммунным ответом и появлением поражений.** После внутривенного введения меченного чужеродного белка было показано, что уровень его в циркулирующей крови снижается **трехфазно.**

Во время **первой фазы** уровень антигена снижается на протяжении **одного-двух дней** на 60-80% вследствие установления равновесия между концентрацией антигена в крови и тканях за счет выхода антигена в экстравазальное пространство и его разрушения.

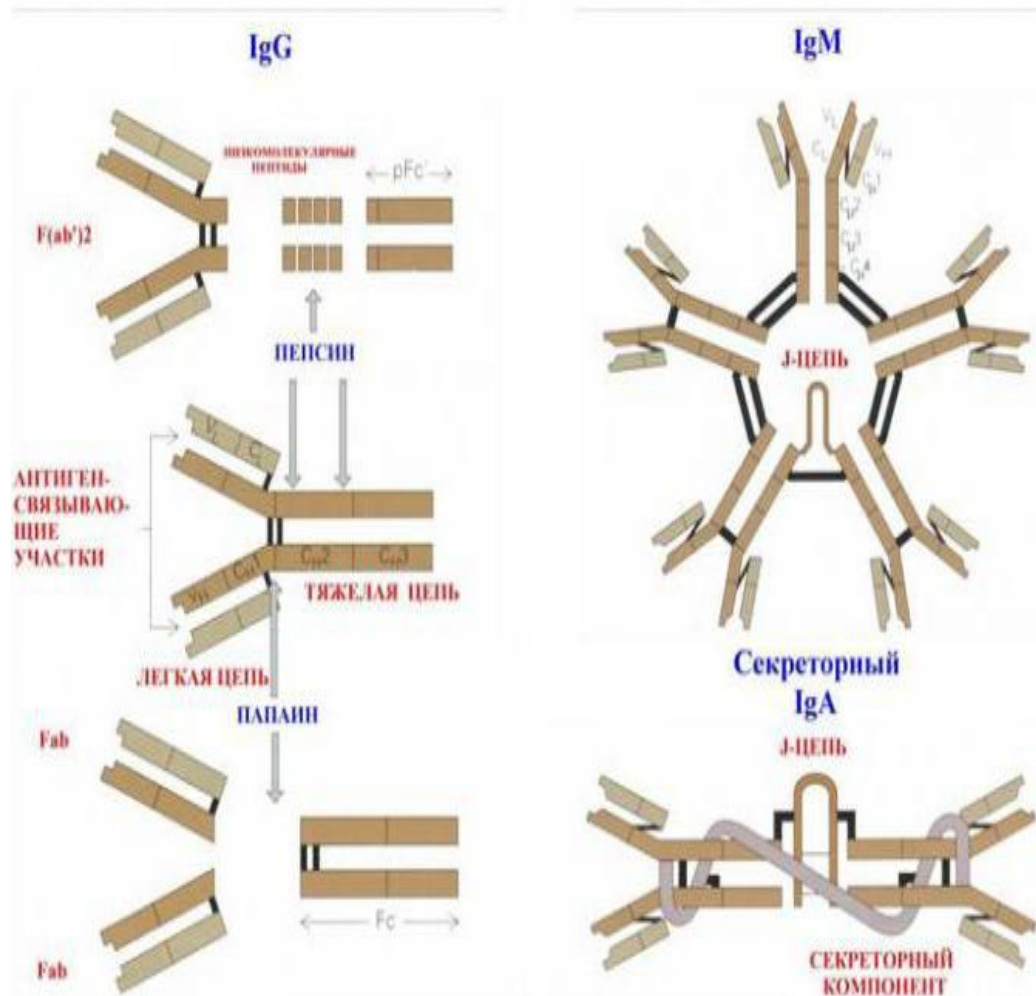
Во второй фазе скорость снижения уровня антигена остается постоянной в течение нескольких дней, отражая интенсивность катаболизма белка.

Третья фаза продолжительностью в несколько дней характеризуется высокой скоростью исчезновения антигена из кровотока, что является следствием связывания антигена антителами, поэтому данную фазу назвали «иммунной фазой элиминации антигена».

Антитела участвующие в развитии СБ, относятся к классам IgG и IgM.

Е. И. Караваяев исследовал у больных с СБ кожно-сенсibiliзирующие антитела и показал, что реакины не являются обязательными при СБ и не играют ведущей роли в патогенезе.

Структура иммуноглобулинов



Синдром СБ относится к типу реакций вследствие воздействия иммунных комплексов антиген-антитело.

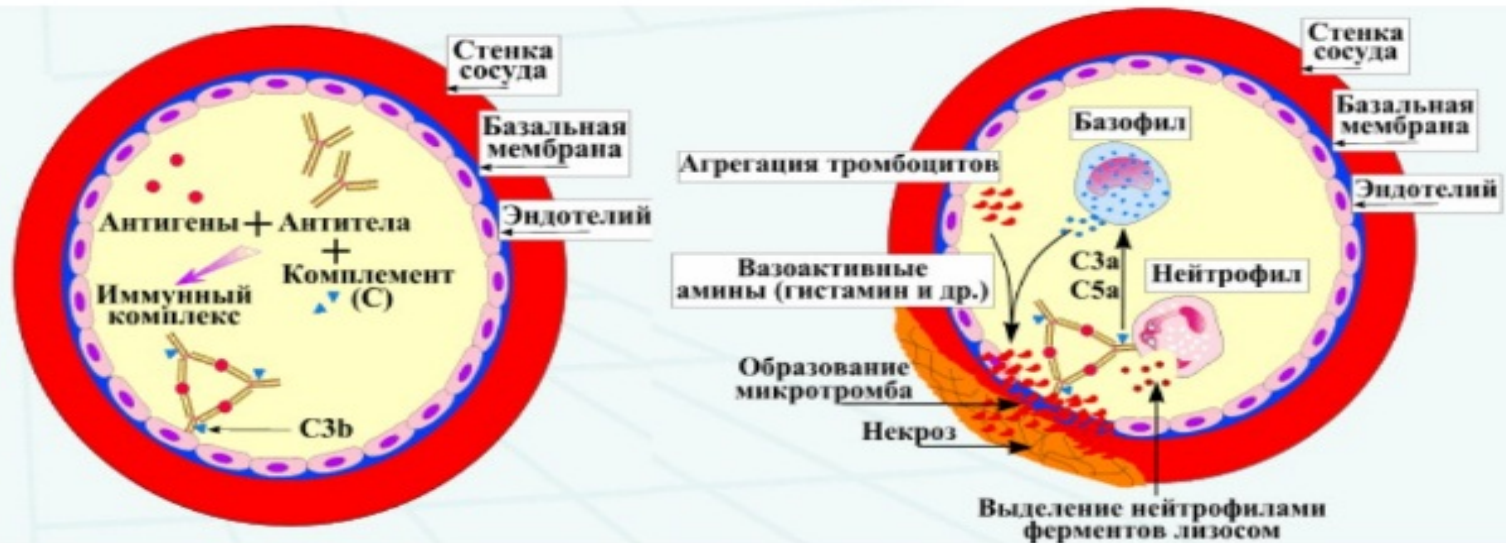
В повреждении тканей участвует фактор комплемента, активирующийся в момент образования иммунного комплекса по классическому типу. Исследования методом иммунофлюоресценции показали присутствие С3 в очагах поражения. Предполагают, что комплемент поражает ткань путем хемотаксиса лейкоцитов, а также воздействием экстеразы.

Образование в кровотоке иммунных комплексов приводит к выделению vasoактивных веществ, происходит активация кининовой системы.



При острой сывороточной болезни нарушения связаны с **отложением растворимых иммунных комплексов вдоль и внутри стенок сосудов** почечных клубочков. Наиболее часто повреждаются гломерулы, при этом иммунные комплексы в зависимости от размера Фиксируются на базальной мембране или проникают сквозь нее в эпителиальный слой; **в местах расположения** иммунных комплексов происходит **слабая или умеренная нейтрофильная инфильтрация**. По мере исчезновения иммунных комплексов морфологическая картина восстанавливается до нормы.

Отложение иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов



При введении сыворотки у различных линий животных наблюдались три типа ответа:

1. антитела не образовались;
2. происходило выраженное антителообразование;
3. отмечалось слабое антителообразование.

- В первом случае СБ не развивалась;
- во втором развивалась, но симптомы быстро угасали по мере нарастания титра антител;
- Наиболее благоприятным фактором для СБ является третий тип ответа. При этом создаются условия для длительной персистенции иммунных комплексов и накопления их в тканях. С этим связаны возможные рецидивы СБ.

Классификация

В основе классификации патогенетический анализ типов СБ.

Первый тип характеризуется картиной анафилактического шока,

Второй тип дифференцируется как классическую СБ.

Ряд авторов различают три формы СБ:

- в зависимости от тяжести течения :
 - легкая,
 - среднетяжелая,
 - тяжелая.
- в зависимости от длительности течения
 - острая,
 - подострая,
 - затяжная.
- характера клинических симптомов
 - типичная,
 - атипичная.

Клиника

Считается, что **с возрастом частота СБ** и ее интенсивность возрастают, а у детей грудного возраста она встречается реже, что связано с недостаточным развитием реактивности организма в этом возрасте.

Симптомы *СБ отличаются выраженным полиморфизмом. Как правило, острая СБ* возникает на 7-10 день после однократного введения антигена.

Начало СБ острое, часто с повышения температуры. Лихорадка наблюдается в 70% случаев (от 2-3 дней до 2-3 недель и более). *Характер подъема и падения температуры может быть самым различным; от 2—3 дней в пределах 39-40° до 2-3 недель и носить субфебрильный характер.*

Поражение кожи встречается в 85-98% случаев; обычно начинается с места введения сыворотки, носит волнообразный характер. Кожные поражения могут быть уртикорного характера, а также папулезного, эритематозного, скарлатиноподобного. Геморрагические симптомы при СБ встречаются сравнительно редко, поражения слизистых оболочек – лишь в тяжелых случаях.



У 30% больных возникают **отеки** с преимущественной локализацией в **области лица**. Наблюдается **поражение лимфоузлов**, чаще регионарных, а также полилимфаденопатия.

Лимфатические узлы у больных **увеличены, мягкие, неспаянные друг с другом**, нередко болезненные при пальпации. Увеличение селезенки для СБ не характерно; наблюдается лишь в отдельных случаях при тяжелом течении.



Поражение суставов встречается в среднем в 20% случаев. Возникает отек суставов, сопровождающийся болезненностью, как правило поражаются коленный, локтевой, лучезапястный и голеностопный суставы, мелкие суставы кисти и стопы. В пунктате синовиальной жидкости определяется выраженный лейкоцитоз.

Могут наблюдаться **аллергические поражения верхних и нижних дыхательных путей**, что чаще всего проявляется приступами удушья, иногда отмечается острая эмфизема легких.

При **поражении сердечно-сосудистой** системы характерно падение артериального давления, обусловленное понижением тонуса симпатической нервной системы, в сочетании с брадикардией или тахикардией (чаще). Поражение сердца может протекать по типу острого коронарита с транзитными изменениями на ЭКГ преимущественно ишемического характера, наблюдается аритмия.

Со стороны ЖКТ возможны колики, тошнота, диарея.

Неврологические осложнения могут затрагивать различные отделы нервной системы.

Наиболее **характерны** периферические невриты, поражения плечевого и пояснично-крестцового сплетения. Обычная астения и мышечная слабость.

Могут развиваться парезы, параличи, невралгическая атрофия: вялые парезы мышц плечевого пояса на стороне введения сыворотки.

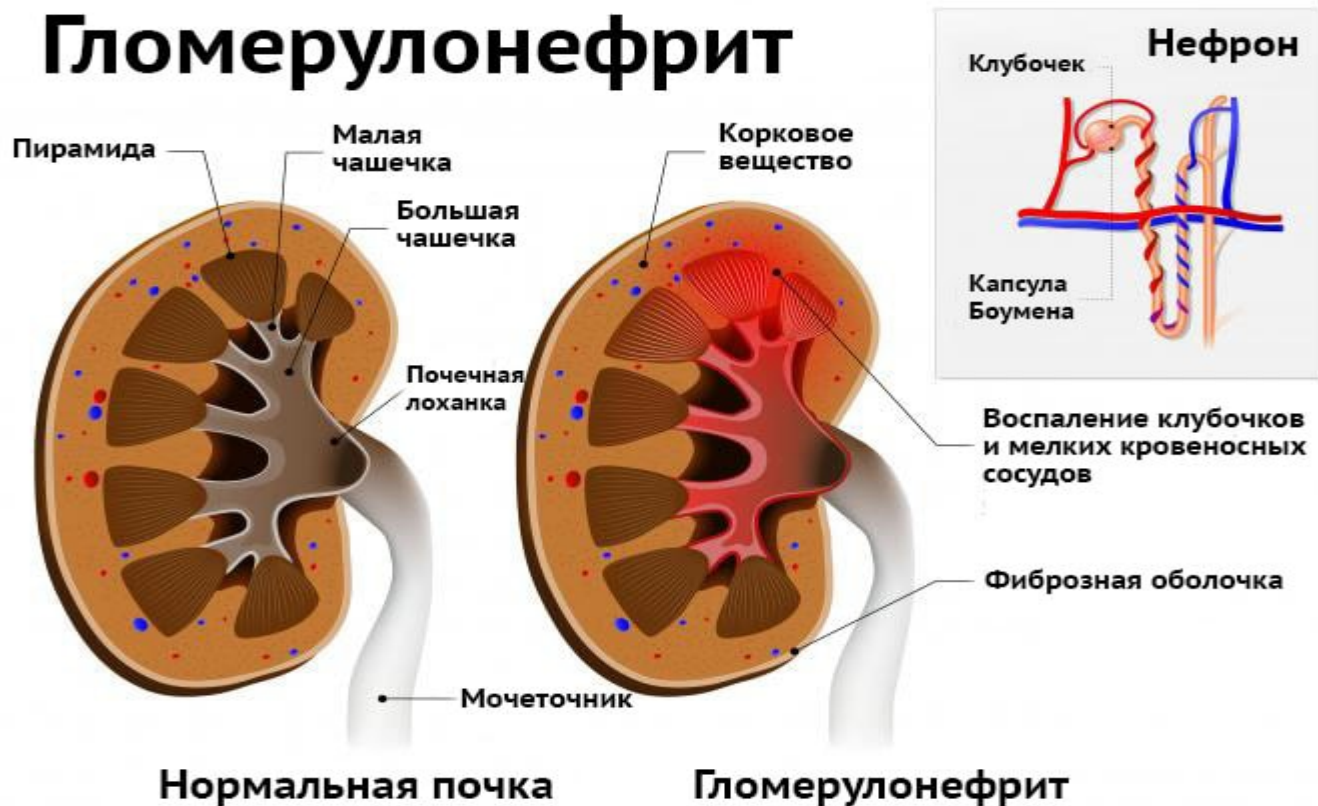
Асимметрия стояния плечевого пояса у ребенка с вялым парезом руки



Поражение почек встречается при среднетяжелом и тяжелом течении сывороточной болезни, носит характер **острого гломерулонефрита** и при благоприятном течении проходит бесследно.

Изменения со стороны **кровенворной системы** характеризуются небольшим **лейкоцитозом** в продромальном периоде с последующей лейкопенией с лимфоцитозом, **эозинофилией**. Скорость оседания эритроцитов заболевания снижена, а затем увеличивается; характерно уменьшение количество тромбоцитов, понижение свертываемости крови, гипогликемия, снижения титра комплемента.

Гломерулонефрит



Легкая форма СБ проявляется в виде отдельных симптомов.

Тяжелая форма характеризуется резко выраженным **полиморфизмом клинической** картины с проявлением в виде лихорадки, кожных поражений, полилимфаденопатии, выраженными изменениями со стороны органов дыхания, ССС, пищеварительной системы, почек, неврологическими осложнениями.

При СБ возможны **рецидивы**, связанные с повторным **накоплением специфических IgG**, взаимодействующих с оставшейся в крови сывороткой. В таких случаях болезнь может длиться несколько недель, пока в крови остается сыворотка.

Диагностика

В первую очередь **диагноз** СБ основывается **на анамнезе**. Следует дифференцировать с системными заболеваниями — ревматизмом, системной красной волчанкой, узелковым периартериитом.

В период **развития симптомов** увеличивается количество циркулирующих иммунных комплексов, определяется гипергаммаглобулинемия, снижение титра комплемента.

В **разгар болезни** в крови умеренный лейкоцитоз, часто — эозинофилия, возможны плазматические клетки, СОЭ умеренно повышена.

В **моче** иногда отмечается слабая или умеренная протеинурия, гематурия, при более тяжелом течении выявляются гиалиновые цилиндры.

При **биопсии пораженных участков** кожи определяется васкулит с инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, депозиты иммунных комплексов.

Лечение

При **СБ с легким течением** – назначение антигистаминных препаратов и симптоматических средств в зависимости от клиники.

При **среднетяжелом течении** назначают инъекции антигистаминных препаратов и курс ГКС, а также симптоматическую терапию.

При **тяжелом течении** требуется более массивная и длительная терапия ГКС, разнообразная симптоматическая терапия в зависимости от клинических проявлений, а также гемосорбция.



Профилактика

Направлена на поиски оптимальных препаратов, не вызывающих СБ.

Главное направление - повышение степени очистки препаратов, получение сывороток, очищенных от балластных белков. Предпринимаются попытки приготовления вакцин на синтетических и других культуральных средах.

Второе направление - это замена гетерологичных сывороток гомологичными гамма-глобулинами, полученными из плазмы или сыворотки иммунизированных доноров с высоким содержанием гамма-глобулиновой фракции – 97% количества белка.



Противопоказаниями для введения гетерологичных сывороток являются:

- иммунологическая недостаточность детского возраста, способная вызвать генерализованную реакцию на введение при отсутствии антител;
- злокачественные новообразования;
- коллагенозы и болезни крови;
- аллергическая конституция, тяжелые инфекции, в том числе туберкулез, беременность.



Спасибо за внимание!

