

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №3 фтизіатрією
“ ” _____ 20____
р.
Протокол № _____ від
Завідувач кафедри
Доцент _____ к.мед.н. Борзих
О.А.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТА ПІДГОТОВКИ ДО
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль 4	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовний модуль	Клінічна імунологія та алергологія
Тема заняття №9	Атопія та алергія. Імунні механізми розвитку алергії. Лабораторна алергодіагностика. Нереагінові прояви алергії. Принципи лікування алергопатологій
Курс	П'ятий
Години	2

Полтава 2023

Методичні рекомендації до практичного заняття для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті підготувала: асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Білько В.В.

Методичні рекомендації перезатверджені на засіданні кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією _____

1. Актуальність теми.

За останні десятиліття у всіх країнах зросла кількість людей, що мають алергічні захворювання. Відомо, що сьогодні 10-20% усіх людей страждає на них. Структура захворюваності має певні відміни в дитячому та дорослому віці: серед алергічних захворювань перших років життя переважають алергічні ураження шкіри, в той час як у підлітків та дорослих - алергічні захворювання ЛОР-органів та дихальної системи. Слід нагадати, що зовні алергічні прояви в багатьох випадках (до 40-50% в ранньому дитячому віці) можуть мати псевдоалергічний генез.

Оскільки першими лікарями до яких звертаються хворі є дільничні (сімейні) лікарі, останні повинні вміти провести диференційну діагностику алергії та псевдоалергії, для подальшого визначення тактики ведення хворого або скерування його (в важких випадках) до відповідних фахівців. Для проведення диференційної діагностики та наступного призначення адекватної терапії захворювань випускники медичних вищих навчальних закладів мають володіти знаннями щодо патогенезу, клінічного перебігу, сучасних методів діагностики при алергічних та псевдоалергічних захворюваннях.

Конкретні цілі:

Знати:

1. Класифікацію та імунопатогенез різних типів алергічних реакцій.
2. Механізми розвитку псевдоалергічних захворювань.
3. Принципи діагностики та диференційної діагностики алергії та псевдоалергії на підставі клініко - анамнестичних методів.
4. Основні імунологічні та алергологічні критерії диференційної діагностики алергії та псевдоалергії.
5. Основні групи препаратів, що використовуються при цих захворюваннях, механізм дії, показання та протипоказання.

Вміти:

1. Збирати алергологічний анамнез.
2. Проводити диференційну діагностику алергії та псевдоалергії на підставі анамнестичних даних.
3. Скласти план додаткового обстеження з використанням алергологічних та імунологічних методів.
4. Призначати адекватну терапію, враховуючи алергічний або псевдоалергічний генез захворювання.

Оволодіти:

1. Методикою збору алергологічного анамнезу з урахуванням спадкової обтяженості, впливу несприятливих факторів під час анте-, інтра- та постнатального періодів.
2. Методикою клінічного обстеження хворих з алергічними та псевдоалергічними захворюваннями.

Теоретичні питання до практичного заняття:

1. Наведіть класифікацію за Джелом і Кумбсом. Механізм розвитку кожного типу реакцій.
2. Які сучасні погляди на механізм розвитку atopічних захворювань?
3. Які етіологія та патогенез псевдоалергії, типи псевдоалергічних реакцій ?
4. Як розвиваються псевдоалергічні реакції за гістаміновим механізмом?
5. Які причини розвитку псевдоалергічних реакцій обумовлених неадекватним посиленням активації класичного та альтернативного шляхів комплементу?
6. Які механізми полягають в основі псевдоалергії, обумовленої порушенням метаболізму жирних кислот?
7. Назвіть принципи діагностики та диференційної діагностики atopічних та псевдоatopічних реакцій.
8. Які критерії диференційної діагностики алергічної та псевдоалергічної кропивнянки та atopічного та псевдоatopічного дерматиту?
9. Які критерії диференційної діагностики atopічної та псевдоatopічної бронхіальної астми?
10. Які критерії диференційної діагностики алергії та псевдоалергії на ліки?
11. Які критерії диференційної діагностики набряку Квінке та спадкового ангіоневротичного набряку?
12. Які принципи лікування алергічних захворювань?

Орієнтовна основа дії

Типи реакцій (за класифікацією Кумбса та Джелла), імунопатогенез алергічних захворювань

Справжня алергія - це імунопатологічна реакція організму на речовини антигенної або гаптенної природи (алергени), що супроводжується ушкодженням структури і функції клітин, тканин, органів і систем організму.

Розрізняють 3 стадії алергічних реакцій: імунологічна, патохімічна і патофізіологічна. Найбільш поширена класифікація типів алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом, заснована на патогенетичному принципі. Відповідно до цієї класифікації виділяється 4 типи реакцій, що розрізняються за імунними механізмами. Зараз вважається, що алергічні захворювання перебігають переважно за I типом, за іншими типами частіше перебігають аутоімунні захворювання.

В останні роки стало відомо, що за такими ж механізмами перебігають нормальні, захисні імунні реакції і тільки при значних кількісних змінах відбуваються якісні порушення, що призводять до ураження власних тканин, тобто виникають патологічні процеси; іншими словами, алергія як хвороба несе в собі нову якість яке є результатом кількісних змін, що не піддаються регуляторним механізмам.

У нормі **I тип реакцій** відіграє роль у захисті слизових оболонок. Ig E продукується плазматичними клітками аденоїдів, мигдалин, селезінки, слизових оболонок дихальних шляхів, шлунка і кишківника. Він спрямований на відносно безпечні антигени навколишнього середовища, що проникають на слизові оболонки. При проникненні інфекційних агентів та інших чужорідних речовин і проникненні їх через бар'єр, утворений Ig A, вони зв'язуються специфічним Ig E на поверхні базофілів і мастоцитів. У результаті цього відбувається дегрануляція тканинних базофілів, вивільнення біологічно активних речовин, які мають хемотаксичну активність, і розвивається локальне запалення. Також важливою біологічною роллю Ig E є захист від гельмінтів (реакція антитілообумовленої клітинної цитотоксичності).

При патології I тип – атопічні реакції (анафілактичні, реакції гіперчутливості негайного типу), зв'язаний з гіперпродукцією загального Ig E і виробленням специфічного Ig E до алергенів. Необхідно нагадати, що алерген повинний мати наступні властивості: бути генетично чужорідним,

мати розмір не менш 10 кД, знаходиться в колоїдному розчинному стані. Добре відомо, що продукція Ig E- T-залежний процес. При atopічних реакціях переважає функція Т-хелперів II типу, які продукують інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-4 і ІЛ-13, що сприяють переключенню В-лімфоцитів на продукцію Ig E, а також ІЛ-5, який є фактором диференціювання еозинофілів. Функція Т-хелперів I типу, що відповідають переважно за захист від внутрішньоклітинних патогенів, при atopії знижена.

Для розвитку цього типу реакцій необхідне утворення специфічних Ig E і фіксація їх на мастоцитах і базофілах (що відбувається при першому контакті з алергеном). Повторне потрапляння алергену в організм призводить до перехресного зв'язування його двома молекулами Ig E фіксованого на мастоциті чи базофілі. Після цього починається патохімічна стадія, пов'язана з дегрануляцією базофілів і мастоцитів і вивільненням біологічно активних речовин (БАР). Розрізняють гостру (ранню) і пізню стадії atopічних реакцій. У розвитку гострої стадії відіграють роль наступні БАР: гістамін, гепарин, серотонін, лейкотрієни, фактори хемотаксису нейтрофілів, еозинофілів і інші. У пізній стадії беруть участь: тромбоцитаактивуючий фактор, головний основний білок, катіонний білок, пероксидаза, які продукують еозинофіли.

II тип- цитотоксичні реакції, у нормі забезпечують протимікробний імунітет, беруть участь в елімінації пухлинних клітин, клітин в яких відбулись мутації, старіння, тощо. При патології Ig G і Ig M продукуються до власних антигенів, які є компонентами цитомембрани або речовин, що фіксовані на її поверхні. Цей тип реакцій лежить в основі розвитку багатьох аутоімунних захворювань, для яких характерний локальний процес. У патохімічній стадії цього типу реакцій найбільшу роль відіграє комплемент і лізосомальні ферменти.

III тип- імунокомплексні реакції, у нормі зв'язані з утворенням і наступною елімінацією імунних комплексів. При патології імунокомплексні реакції – це утворення циркулюючих імунних комплексів (антиген+антитіло, яке представлене імуноглобулінами класів G і M) у судинному руслі з наступною фіксацією його на мембрані клітин. На відміну від II типу антитіла взаємодіють з розчинними антигенами, а не з антигенами, що знаходяться на поверхні клітин. Найчастіше імунні комплекси які утворюються, відкладаються під ендотелій судин. По цьому механізмі розвиваються: сироваткова хвороба, аутоімунні захворювання, такі як гломерулонефрит, аутоімунні васкуліти та ін. Основними медіаторами, що приймають участь у патохімічній стадії є комплемент і лізосомальні ферменти.

IV тип - реакції гіперчутливості уповільненого типу, опосередковані Т-ланкою імунітету (Т-хелперами I типу). У нормі ефективні при туберкульозі, сифілісі, лепрі, при багатьох вірусних інфекціях. При патології можуть обумовити розвиток контактного алергічного дерматиту, реакції відторгнення трансплантата, розвиток деяких аутоімунних захворювань. Основними медіаторами цього типу реакцій є цитокіни, що продукуються Т-хелперами I типу: ІЛ-2 і γ -ІФН.

У дітей найбільш часто зустрічаються захворювання, що перебігають за I типом: atopічні. **Атопія** - це конституціональна або вроджена схильність до розвитку реакцій I типу. Як відомо, до atopічних захворювань відносять: atopічну бронхіальну астму, поліноз, atopічний дерматит, кропивнянку, набряк Квінке й інші.

Механізми розвитку псевдоалергічних реакцій.

Псевдоалергічні реакції є клінічними аналогами алергії, але при них відсутня імунологічна стадія. У патохімічній стадії псевдоалергії відіграють роль ті ж самі біологічно активні речовини, що і при справжній алергії. Необхідно пам'ятати, що біологічно активні речовини - це біологічний зв'язок між клітками без який боротьба з патогеном неможлива.

У дитячому віці найбільш часто зустрічаються псевдоалергічні реакції, що є клінічними аналогами atopії, тому часто їх називають псевдоатопічними. У їхній основі є гістаміновий механізм розвитку. Його сутність полягає в збільшенні в біологічних рідинах концентрації вільного гістаміна, який при дії на H-1 і H-2 рецептори клітин- мішеней призводить до патологічних наслідків. Збільшення концентрації гістаміну може йти декількома шляхами:

1. Гістаміноліберацийний механізм. Різноманітні діючі фактори, які впливають безпосередньо на мастоцити і базофіли, викликаючи або їх руйнування і тим самим звільнення медіаторів, або, діючи на ці клітини через відповідні рецептори, активують їх і тим самим викликають секрецію гістаміну й інших медіаторів.

У першому випадку діючі фактори називають неселективними чи цитотоксичними, у другому – селективними. Нерідко цей розподіл зв'язаний з концентрацією (дозою) діючого фактора.

Список медикаментів, харчових продуктів і хімічних добавок, що мають гістамінолібераційний ефект наведені у додатку (табл.№1).. Гістамінолібераційний ефект можуть також мати фізичні, хімічні й інші фактори.

2. Гістамінопектичний шлях. Зв'язаний з порушенням механізмів інактивації гістаміну. Основними шляхами інактивації гістаміну є окисне дезамінування, яке підбувається за допомогою гістаминази та метилування азоту в кільці.

Один зі шляхів інактивації – зв'язування гістаміну з білками сироватки крові, що має назву гістамінопексія. Знижена інактивація гістаміну може бути обумовлена генетично, чи розвиватися внаслідок хронічних захворювань травної системи. При звичайних умовах організм справляється з невеликими коливаннями концентрації гістаміну в плазмі, але при підвищенні концентрації (ліберація гістаміну ліками (табл.№5), харчовими продуктами або надходженні надлишкової кількості гістаміну) розвиваються клінічні прояви аж до анафілактоїдного шоку.

3. Механізм, зв'язаний зі збитковим надходженням гістаміну в організм. Відбувається найчастіше при вживанні деяких харчових продуктів. Список продуктів, що містять велику кількість гістаміну наведений також у додатку (табл.№1).

4. Механізм, зв'язаний з дизбактеріозом. Зв'язано з підвищенням декарбоксилюючої активності умовно-патогенної флори при дизбактеріозі. При цьому відбувається збільшення утворення з гістидіну, фенілаланіну, тирозину відповідних амінів – гістаміну, фенілетіламіна, тираміна.

З огляду на те, що патогенетичні механізми алергії і псевдоалергії різні, для призначення адекватної терапії необхідне проведення диференційної діагностики цих станів.

Припустити той чи інший діагноз можна на підставі клініко-анамнестичних критеріїв і даних об'єктивного обстеження, а параклінічні методи, в тому числі імунологічні й алергологічні дослідження дозволяють підтвердити діагноз.

Табл.№1

Клініко - анамнестичні критерії диференційної діагностики atopії і псевдоatopії

Критерій	Ступінь важливості: ++++ дуже важливий +++ важливий ++ корисний	Атопія	Псевдоатопія
I.Сімейний анамнез	++++	Атопічні захворювання	Захворювання гастроуденальної, гепатобіліарної систем, порушення обміну речовин.
II. Анамнез життя і захворювання: 1.Зв'язок проявів з конкретним харчовим продуктом (медикаментом, і ін.).	++++	Є	Ні, чи “алергія на все”.
2.Кількість речовин, що викликають реакцію	++++	Мінімальне	Відносно велике
3.Залежність між дозою і виразністю реакції	+++	Немає	Є
4.Постійність проявів при	+++	Є	Немає

вживанні продукту (медикаменту)			
5.Захворювання в пацієнта (основне чи супутнє)	++	Атопічні захворювання (бронхіальна астма, поліноз, атопічний дерматит, алергічний риніт, і ін.)	Гастропатологія, вегетативні порушення

Алергологічні та імунологічні методи в діагностиці та диференційній діагностиці атопії та псевдоатопії.

Параклінічні методи, як було зазначено раніше включають алергологічне та імунологічне обстеження. Найбільш важливими в диференційній діагностиці алергії і псевдоалергії є:

- шкірні проби;
- визначення рівня загального Ig E;
- специфічного Ig E;
- рівня інтерлейкінів (ІЛ-4 і γ-ІФН).
- можливо використовувати реакцію бласттрансформації В-лімфоцитів спонтанну і стимульовану алергенами.

У пацієнтів із справжньою атопією будуть відзначатися позитивні шкірні проби з алергенами, підвищення рівня загального Ig E і наявність специфічного Ig E, підвищення рівня ІЛ-4 і зниження γ-ІФН. Дані показники у пацієнтів із псевдоатопією не відрізняються від показників здорових дітей.

Нижче наведені критерії диференційної діагностики між деякими атопічними захворюваннями і їх псевдоатопічними аналогами.

Табл.№2

КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНОЇ І ПСЕВДОАЛЕРГІЧНОЇ КРОПИВНЯНКИ

Ознаки	Алергічна кропивнянка	Псевдоалергічна кропивнянка
Етіологічний фактор	Алерген	Лібератори гістаміну
Імунологічна фаза	Наявність	Відсутність
Особливість перебігу	Гостра	Рецидивуюча або хронічна
Доза, що викликає реакцію	Мала	Висока
Період сенсibilізації	Частіше встановлюється	Не вдається встановити
Лабораторні показники	Підвищення Ig E і ЦІК, зниження Ig A. Проба з алергенами позитивна	Ig E, ЦІК і Ig A - у нормі. Проба з алергенами негативна.
Ефективність лікування	Елімінація алергену, специфічна імуноterapia (CIT)	Симптоматична терапия, лікування основного захворювання

Табл.№3

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНОЇ І НЕАЛЕРГІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Ознаки, симптоми	Алергічна астма	Неалергічна астма
Загальні симптоми	Диспное з	пролонгованим видихом може бути асоційоване з кашлем і мокротинням
Диференційні ознаки:		
Дані гемограми:	еозинофілія	не характерна

У мокротинні:	еозинофілія	не характерна
Рівень загального Ig E	підвищений	у межах норми
Специфічний Ig E	підвищений	немає
Частота:	діти - 80% дорослі - 60%	Діти - 20% дорослі - 40%
Патогенез	Обструкція дихальних шляхів за рахунок гіпертрофії мускулатури бронхів з констрикцією і набряком, еозинофільна інфільтрація	Подібні фактори (чи деякі з них) з алергічною бронхіальною астмою, варіабельна еозинофільна інфільтрація.

Слід зазначити, що одним з найбільш важливих критеріїв є асоціація алергічної бронхіальної астми із специфічними Ig E-антитілами та еозинофілами, що відіграють важливу патофізіологічну роль.

Табл.№4

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МІЖ АТОПИЧНИМ І ПСЕВДОАТОПИЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Ознака	Атопічний дерматит	Псевдоатопічний дерматит

Сімейний анамнез	Атопічні захворювання	Гастропатологія
Час перших проявів	2-5 місяців	6-9 місяців
Важкість захворювання, ефективність терапії	Частіше важкі форми, торпідні до традиційної терапії	Частіше легкий перебіг або середньої важкості, ефективна терапія основного захворювання (гастропатологія)
Доза, що викликає висипку	Мала	Висока
Залежність між дозою і ступенем виразності реакції	Немає	Є
Лабораторні показники	Підвищення Ig E, зниження Ig A. Шкірні проби з алергенами позитивні	Ig E, Ig A - у нормі. Проба з алергенами негативна.
Ефективність лікування	Елімінація алергену	Симптоматична терапія, лікування основного захворювання

Важливим і складним питанням для лікарів будь-якого фаху є питання диференційної діагностики алергічних і псевдоалергічних реакцій на ліки. Нижче наведені основні критерії, що дозволяють розрізнити ці реакції.

Табл. 5

КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНИХ І ПСЕВДОАЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА МЕДИКАМЕНТИ

Диференційна ознака	Алергічна реакція	Псевдоалергічна реакція

Механізм	Імунологічний	Неімунологічний
Причина реакцій	Взаємодія антигену з антитілом	Ліберація медіаторів, активація комплементу
Препарати, що найбільш часто обумовлюють реакцію	Антибіотики, сульфаніламід, піразолонові похідні, вітаміни	Кровозамісні препарати, наркотичні і місцеві анестетики, міорелаксанти, рентгеноконтрасні речовини, деякі антибіотики
Спосіб введення	Будь-який	Частіше перорально
Реакція на плацебо	Немає	Часто
Залежність від прийнятої дози	Немає	Є
Кількість препарату, що викликав реакцію	Не має значення	Частіше велика
Реакція на перше введення препарату	Рідко (і тільки при перехресній сенсibiliзації)	Часто
Реакція на повторне введення препарату	Завжди	Мінливо
Наявність періоду сенсibiliзації	Встановлено	Не встановлено
Атопічні алергічні захворювання	Є	Немає
Вегетативно-ендокринні захворювання, неврози	Рідко	Дуже часто
Захворювання шлунково-кишкового	Рідко	Часто

тракту, харчова ензимопатія		
--	--	--

Крім гістамінового механізму (першого) псевдоалергічні реакції можуть перебігати по інших механізмах: другий - пов'язаний з неадекватним посиленням класичного чи альтернативного шляхів активації комплементу та третій - порушення метаболізму жирних (насамперед арахідонової) кислот.

За другим механізмом може розвинутисть спадковий ангіоневротичний набряк (САН), який необхідно диференціювати з алергічним набряком Квінке. Ангіоневротичний набряк розвивається внаслідок дефіциту інгібітору першого компонента комплементу C1-естерази.

Табл.№6

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНОГО НАБРЯКУ КВІНКЕ І СПАДКОВОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ (САН)

Диференційно-діагностична ознака	Набряк Квінке	САН
Механізм розвитку	Алергічна атопічна реакція	Дефіцит інгібітору C1 естерази
Локалізація	Переважно в області обличчя, шийі, верхньої половини грудної клітки, гортані	Локалізація різна, може поширюватись по всьому тілу
Час розвитку	Дуже швидко: протягом декількох хвилин	Розвивається повільно протягом декількох годин, доби, поступово прогресуючі
Етіологічний фактор	Дія алергену (харчового,	Часто фізичний вплив: тертя, забите місце і т.д.

	лікарського, побутового й ін.)	
Ефективність терапії	У залежності від ступеня важкості: адреналін, глюкокор- тикоїди, антигістамінні препарати: H ₁ - блокатори, стабілізатори мембран	Введення C1- інгібітору, чи плазми або Σ- амінокапронової кислоти

Слід зауважити, що від вибору правильної лікувальної тактики залежить в цих випадках життя хворого.

Третя група псевдоалергічних реакцій, пов'язана з порушенням метаболізму арахідонової кислоти. Клінічні прояви спостерігаються найчастіше при вживанні ненаркотичних анальгетиків (насамперед аспірину), продуктів, що містять саліцилати або пофарбовані жовтим харчовим барвником тартразіном, що подібний за хімічною структурою з аспірином. У розвитку цього типу реакцій важлива здатність анальгетиків пригнічувати активність циклооксигенази і зсувати баланс у бік переважно утворення лейкотрієнів. Найбільш яскравим проявом цього типу реакцій є «аспіринова» бронхіальна астма.

Диференційна діагностика цього типу реакцій проводиться з алергічними (атопічними) реакціями на ліки.

Основні групи препаратів, що використовуються при лікуванні алергії та псевдоалергії.

Проведення терапії, як було вже зазначено раніше, передбачає з'ясування генезу захворювання.

Існують наступні відмінності в проведенні терапії при атопічних і псевдоатопічних гістамінових реакціях:

Табл.№ 7

Атопічні захворювання	Гістамінові псевдоатопічні реакції
1) Елімінація алергену	1) Обмеження вживання 1) гістамінолібераторів, 2) продуктів, що містять 3) гістамін та ін.
2) Використання препаратів і методів, що впливають на імунну стадію: • специфічна імунотерапія (CIT) • інтерферони, частіше (γ-ІФН) • імуноглобуліни, у т.ч. гістаглобуліни, • алергоглобулін і ін. • екстакорпоральні методи.	2) не використовуються
3) Препарати, що впливають на патохімічну стадію: антигістамінні препарати (стабілізатори мембран),	3) Препарати, що впливають на патохімічну стадію: антигістамінні препарати (стабілізатори мембран), антигістамінні препарати (блокатори H1-рецепторів першого, другого та третього покоління), можливо глюкокортикоїди.

антигістамінні препарати (блокатори H1-рецепторів першого, другого та третього покоління), можливо глюкокортикоїди.	
4) Лікування супутнього захворювання,	4) Лікування гастропатології, у т.ч. гастропатології яка є основним захворюванням. Успіх лікування псевдоалергії залежить від адекватної терапії основного захворювання.

1)

При алергії і псевдоалергії найбільш широко використовують препарати, що є блокаторами H1-рецепторів. Всі антигістамінні препарати розподіляють на препарати першого покоління: дімедрол, діазолін, супрастин, перітол, фенкарол, тавегіл, піпольфен, другого покоління: астемізол (гісманал), лоратадин (кларитин), азеластин (алергодил), терфенадін (трексил), цетиризин (зіртек) та третього покоління: фексофенадин (телфаст) та дезлоратадин (еріус).

Варто зупинитися на широкому, не завжди обґрунтованому застосуванні антигістамінних препаратів першого покоління педіатрами і батьками при алергічних, псевдоалергічних реакціях, різних захворюваннях, а також деяких помилках при їхньому призначенні.

По-перше, необхідно враховувати, що в розвитку алергічних реакцій відіграє роль не тільки гістамін, але й інші біологічно активні речовини, у зв'язку з чим препарати, що мають тільки антигістамінну активність можуть бути недостатньо ефективні і звичайно зменшують лише гострі прояви алергії. Більш широку протиалергічну активність мають антигістамінні препарати другого та третього покоління.

По-друге, лікар повинен пам'ятати групи препаратів з урахуванням хімічної будови (дивись класифікацію в додатку). При неефективності препарату або виникненні алергічної реакції на антигістамінний препарат неприпустимо призначати препарат цієї ж групи.

По-третє, гістамін та антигістамінні препарати мають імуномодулюючу дію тому що гістамінові рецептори знаходяться на субпопуляціях Т-лімфоцитів: Т-супресорах-цитотоксиках і Т-хелперах. Імунотропність опосередкована через H2-рецептори на Т-хелперах, полягає в модулюванні утворення антитілопродукуючих клітин, в залежності від впливу інших факторів, що гальмують чи підсилюють імунну відповідь. У різних концентраціях гістамін може мати гальмуючу дію на продукцію деяких інтерлейкинів тощо.

Нами був вивчений вплив димедролу на імунну відповідь при використанні його у фармакопейних дозах. Як з'ясувалося, димедрол викликає значний імунодепресивний ефект із наступним, після його відміни підвищенням чутливості організму до гістаміну.

Тому призначення антигістамінних препаратів, особливо з антибіотиками (які, як відомо, також мають імуносупресивний ефект) повинне бути обґрунтованим.

В-четвертих, тривале застосування антигістамінних препаратів першого покоління неефективно, тому що до них швидко розвивається звикання.

До недоліків антигістамінних препаратів першого покоління можна віднести наступні:

1. Вони, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр і взаємодіючи з H3 рецепторами, здатні крім седативного ефекту викликати у дітей зниження здатності до навчання, зниження концентрації уваги, зниження пізнавальних функцій та інше.
2. Ці препарати є неселективними блокаторами H1-рецепторів, тому здатні викликати атропіноподібний ефект, антиадренергічний і серотонінолітичний ефекти.
3. Блокують H1-рецептори на короткий час (на 1,5-3 години).
4. До них швидко розвивається звикання (на 10-12 день прийому).

Лікарям варто знати, що цинаризин (стугерон) є антагоністом найважливіших медіаторів анафілаксії, попереджає навіть розвиток анафілактичного шоку.

Антигістамінні препарати другого покоління позбавлені багатьох недоліків. Вони: неседативні (за винятком цетиризину), селективно і міцно зв'язуються з H1-рецепторами, для них характерні швидкий початок дії (крім астемізолу) і тривалий ефект, до них не розвивається звикання.

Варто пам'ятати, що терфенадин і астемізол можуть викликати кардіотоксичний ефект.

Найбільш вивчені механізми дії препарату другого покоління: кларитину.

1. Кларитин є інгібітором кальцієвих каналів.
2. Виконує функцію стабілізатора мембран.
3. Інгібує продукцію і вивільнення простагландину D₂.
4. Інгібує утворення молекул адгезії, різних класів.
5. Інгібує хемотаксис еозинофілів, їх накопичення в слизових оболонках, агрегацію тромбоцитів.
6. Інгібує утворення супероксид-аніона (тобто є антиоксидантом)
7. Знижує проникність судин.

Оскільки препарати другого покоління мають певні недоліки, були створені препарати третього покоління телфаст та еріус.

При псевдоалергії, обумовленій неадекватним посиленням класичного чи альтернативного шляхів активації комплементу найкращий ефект у гострому періоді дає введення C1-інгібітору.

При псевдоалергії, пов'язаній з порушенням метаболізму арахідонової кислоти етіотропним є припинення прийому лікарського препарату. Надалі хворим не рекомендується вживати нестероїдні протизапальні засоби, продукти, що містять харчовий барвник тартразин і лікарські засоби в оболонках жовтого кольору.

Слід зауважити, що псевдоалергічними вважають тільки ті реакції в патохімічній стадії яких беруть участь ті ж самі речовини, що при алергії. Окрема група – це ензимопатії, які можуть бути клінічними аналогами atopії

або псевдоалергії, але обумовлюють їх зовсім інші механізми. Прикладом може бути лактазна недостатність, яка є ензимопатією але не псевдоалергією.

Таким чином, для встановлення діагнозу алергічного захворювання та наступного призначення адекватної терапії, лікар повинен знати етіологію та імунопатогенез, проводити диференційну діагностику з псевдоалергічними реакціями та іншими станами, що можуть нагадувати алергію. Лікар повинен обирати тактику лікування, базуючись на знаннях патогенезу захворювання та механізмів дії препарату, проводити профілактику рецидивів. Додаткові матеріали надані нижче також допоможуть майбутнім лікарям в вирішенні цих завдань.

Додаток

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ БЛОКАТОРІВ

H₁ -РЕЦЕПТОРІВ ЗА ХІМІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ:

- Алкіламіни (бромфенірамін, хлорфенірамін і ін.)
- Етаноламіни (дімедрол, тавегіл і ін.)
- Етілендіаміни (супрастин, піриламін і ін.)
- Фенотіазіни (діпразин, фенерган, мултерган, анерген і ін.)
- Піперидіни (гісманал, кларитин, перітол і ін.)
- Піперазини (тинсет, зіртек, цинаризин і ін.)
- Тетрагідрокарболіни (діазолін, діметон і ін.)
- Хінуклідіни (фенкарол, бікорфен)

ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ХАРЧОВІ ДОБАВКИ І ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МАЮТЬ ГІСТАМИНОЛІБЕРАЦІЙНУ ДІЮ.

Продукти харчування	Харчові добавки	Лікарські препарати

1. Консервація 2. Копченості 3. Квашені і мариновані продукти 4. Кава, какао, шоколад 5. Цитрусові 6. Риба і рибні продукти 7. Томати, капуста 8. Горіхи, гриби й ін.	1. Барвники (у тому числі жовтий харчовий барвник тартразін) 2. Приправи 3. Ароматизатори 4. Консерванти 5. Антиокислювачі	1. Папаверин 2. Атропін 3. Нестероїдні протизапальні препарати 4. Йодвміщуючі препарати 5. Бромвміщуючі препарати 6. Антибіотики пеніцилінового ряду 7. Поліміксин 8. Наркотичні препарати 9. Вітаміни групи В 10. Рентгенконтрастні препарати 11. Препарати, що містять солі жовчних кислот 12. Кровозамінники
--	--	--

ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ, ЩО МІСТЯТЬ

ВЕЛИКУ КІЛЬКІСТЬ ГІСТАМИНУ:

Ферментовані сири («Рокфор», «Швейцарський» і ін), сиркопчені ковбаси, полуниця, суниця, томати, бобові, квашена капуста, шоколад, какао, лісові горіхи, свиняча печінка й ін.

Ускладнення медикаментозної терапії, що не є алергічними, але можуть бути розцінені як алергічні.

1. Реакції на анальгетики (внаслідок порушення метаболізму арахідонової кислоти).
2. Хінін може мати цитотоксичний ефект.
3. Місцеві анестетики – порушення вегетативних рецепторів.
4. Препарати пеніциліну при депонуванні – емболотоксичний ефект.
5. Звільнення нейротрансмітерів під впливом глутамату.
6. Порушення утилізації глюкози або лактози.

ЗАДАЧІ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хлопчик 4-х місяців від першої неускладненої вагітності, пологи фізіологічні, знаходиться на штучному вигодовуванні з 2-х місяців (гіпогалактія в матері). В 3 місяці переніс гострий бронхіт, був призначений пеніцилін внутрішньом'язово за віком протягом 7 днів. Через тиждень після цього в хлопчика виникли диспептичні розлади, а потім з'явилась висипка на молочну суміш, якою він вигодовувався до захворювання. План лабораторного обстеження повинен включати все крім:
 - а) аналіз калу на дизбактеріоз
 - б) УЗД органів черевної порожнини
 - в) визначення рівню загального Ig E
 - г) визначення рівню специфічного Ig E
 - д) визначення рівню ІЛ-1 та 6

Вірна відповідь - д

2. Дитині 3-х років встановлений діагноз: атопічний дерматит. Вперше прояви виникли в 6 місяців у вигляді ерітематозно-сквамозної висипки після вживання цитрусових. Зараз із слів матері в дитини харчова алергія “на все”. Лабораторні тести, що будуть використовуватись для діагностики обов’язково повинні включати:

- а) визначення HLA фенотипу дитини
- б) визначення загального та специфічного Ig E
- в) визначення рівню інтерлейкінів -1 та 6
- г) визначення рівню інтерлейкіну-3
- д) визначення рівню Т- та В-лімфоцитів

Вірна відповідь - б

3. До приймального відділення КШД доставлений хлопчик із скаргами на набряк, що з’явився на обличчі після екстракції зуба і протягом 2-х годин розповсюдився на шию, грудну клітину, верхні кінцівки. Набряк блідий, щільний. Після введення дімедролу та но-шпи лікарем швидкої допомоги стан не покращився. Можливі причини розвитку набряку:

- а) алергічна реакція негайного типу
- б) алергічна реакція сповільненого типу
- в) порушення метаболізму арахідонової кислоти
- г) дефіцит C 1 інгібітору
- д) зниження гістамінопексії

Вірна відповідь – г

4. Дівчина 5 років. Алергологічний анамнез не обтяжений. Була направлена на рентгенологічне дослідження з підозрою на міхурно-сечовідний рефлюкс. Після введення рентгеноконтрастної йодвміщуючої речовини з’явилося запаморочення, холодний піт,

артеріальний тиск знизився до 75/50 мм. рт.ст. Була проведена протишокова терапія. Попередній діагноз:

- а) анафілактоїдний шок
- б) анафілактичний шок
- в) реакція Яріша-Гексгеймера
- г) психогенна реакція
- д) сироваткова хвороба

Вірна відповідь – а.

5. Хлопчик 7 років звернувся до педіатра із скаргами на приступи ядухи. Вперше вони виникли 2 роки тому під час відпочинку в селі у родичів. Зараз приступи спостерігаються після прибирання приміщень. В родинному анамнезі atopічний дерматит у матері. Об'єктивно на тлі послабленого дихання розсіяні сухі свистячі хрипи. Найбільш вірогідні алергени, що викликають приступи ядухи:

- а) харчові
- б) пилкові
- в) ендогенні
- г) епідермальні
- д) побутові

Вірна відповідь – д

6. Дитині 8 років вперше встановлений діагноз бронхіальної астми середньої важкості рік тому. При проведенні шкірних скаріфікаційних тестів визначено, що алергеном є кліщ домашнього пилу *Dermatophagoidus Pteronissimus*. Яка терапія буде етіопатогенетичною:

- а) призначення β_2 -адреноміметиків
- б) призначення антилейкотрієнових препаратів
- в) призначення інгаляційних кортикостероїдів
- г) проведення специфічної імунотерапії
- д) призначення антигістаміних препаратів

Вірна відповідь – г.

7. Дитині 11 місяців встановлений діагноз atopічний дерматит. Відомо, що перші прояви виникли в 6 місяців при вживанні половини жовтку курячого яйця, причому на меншу кількість реакції не було. Далі мати спостерігала дозозалежну реакцію на жовток, моркву, сир. В родинному анамнезі зустрічаються випадки реакцій на велику кількість томатного соку, меду. Найбільш вірогідні причини висипки у дитини:
- а) псевдоалергія, гістаміновий варіант
 - б) псевдоалергія, обумовлена порушенням метаболізму жирних кислот
 - в) алергічна реакція негайного типу
 - г) алергічна реакція імунотоксичного типу
 - д) алергічна реакція сповільненого типу

Вірна відповідь – а.

8. Дитині 11 місяців встановлений діагноз atopічний дерматит. Відомо, що перші прояви виникли в 6 місяців при вживанні половини жовтку курячого яйця, причому на меншу кількість реакції не було. Далі мати спостерігала дозозалежну реакцію на жовток, моркву, сир. В родинному

анамнезі зустрічаються випадки реакцій на велику кількість томатного соку, меду. План обстеження повинен включати все крім:

- а) УЗД органів черевної порожнини
- б) визначення рівню загального Ig E
- в) визначення рівню специфічного Ig E
- г) визначення рівню циркулюючих імунних комплексів
- д) проведення копрограми та аналізу калу на дизбактеріоз

Вірна відповідь – г

9. Дитина 5 років захворіла на гостру правосторонню вогнищеву бронхопневмонію. Після госпіталізації до стаціонару було призначено: внутрішньом'язево цефазолін по 0,25г 3 рази на добу, мукалтин, діазолін. На I введення цефазоліну на тлі діазоліну в дитини виникла гостра кропивнянка. В анамнезі дитини: випадок алергічної реакції на пеніцилін, інших антибіотиків не приймала; алергічних реакцій на харчові, пилкові, епідермальні та інші алергени не спостерігалось. Чим може бути обумовлена реакція на перше введення цефазоліну:

- а) псевдоалергічною реакцією за гістаміновим типом
- б) алергічною реакцією негайного типу
- в) алергічною реакцією сповільненого типу
- г) токсичним впливом
- д) псевдоалергічною реакцією, обумовленою порушенням метаболізму жирних кислот

Вірна відповідь – б.

10. Дитина 4 років захворіла на гостру правосторонню вогнищеву бронхопневмонію. В родинному анамнезі: алергічна реакція на пеніцилін у бабусі з боку батька. У дитини харчова псевдоалергія, антибіотиків не отримувала. При проведенні дитині шкірних тестів на пеніцилін необхідно дотримуватись наступних умов (вибрати **невірну** відповідь):

- а) відмінити антигістамінні препарати за 24-48 годин до тестування
- б) інформувати пацієнта про можливість алергічної реакції
- в) обов'язковий негативний контроль з гістаміном
- г) обов'язковий негативний контроль з розчинником
- д) використання спочатку прик-тесту, а потім внутрішкірного введення препарату

Вірна відповідь – в.

11. В дитини 2-х років спостерігалась реакція на парацетамол у вигляді ангіоневротичного набряку. Не слід призначати дитині наступні препарати та вживати харчові продукти (вибрати **невірну** відповідь):

- а) ацетилсаліцилову кислоту
- б) мефенамінову кислоту
- в) овочі та фрукти, що містять саліцилати
- г) похідні метилксантинів
- д) харчові продукти, що містять тартразин

Вірна відповідь – г

Література:

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль.- М.: Фармарус Принт, 1998.- 252 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.-Одесса: АстроПринт, 1999.- 604 с.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология.- М.:Медицинское информационное агенство, 1999.- 604 с.
4. Либерман Ф., Кроуфорд Л. Лечение больных аллергией:Пер. С англ.- М.: Медицина, 1986.- 392 с.
5. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.:Триада-Х, 1999.- 470 с.
6. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ.- М.: Мир, 1991.- 328 с.
7. Ситкевич А.Е., Казеко А.Г. Профилактика и лечение аллергических заболеваний кожи.- Минск: Галаксиас, 1997.- 206 с.
8. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей.- М.: Медицина,1998.- 352 с.
9. Ярилин А.А. Основы иммунологии.- М.: Медицина, 1999.-602 с.
10. Bindslev-Jensen C., Skov P.S., Madsen F., Poulsen L.K. Food allergy and food intolerance - what is the difference?// Annals of Allergy.-1994.- Vol. 72, N. 4.- P. 317-320.
11. Bonini S., Magrini L., Rotiroti G., Ronchetti M.P., Onorati P. Genetic and environmental factors in changing incidence of allergy//Allergy.- 1994.- Vol.49.- P. 6-14.
12. Kay A.B. Allergy and Allergic Disease.- Oxford.: Blackwell, 1997.-P. 23-25.