

АЛЕРГІЧНІ ТА ПСЕВДОАЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ В ДІАБЕТОЛОГІЇ

Однією з актуальних проблем в ендокринології є зростання випадків небажаних реакцій на лікарські препарати, які класифікують як алергічні. Взагалі, медикаментозна алергія становить чималу проблему, на сьогодні до 25% пацієнтів стаціонарів потерпають від проблем, пов'язаних із непереносимістю ліків. Найбільш проблематичними, враховуючи неможливість елімінаційних заходів, є алергічні реакції на інсуліни. Як білок, інсулін має високоймовірну здатність до реакцій гіперчутливості. Отже, не варто дивуватися, що він часто викликає різноманітні алергічні прояви – від локального алергічного дерматиту до анафілаксії [2, 81].

За статистикою, людський інсулін викликає менше алергічних реакцій, ніж свинячий. Значний процент пацієнтів, хворих на діабет, отримує в результаті введення інсуліну дерматити та прояви алергії на рівні інших органів та систем. Часто такі реакції мінімальні та через деякий час проходять. Оскільки інсулін є життєво важливим препаратом, лікарі повинні знати особливості застосування інсуліну у пацієнтів із обтяженим алергологічним анамнезом. На щастя, зараз стають доступними, на вибір, декілька типів інсуліну, які можна рекомендувати хворим, що мають алергію на один із них. Шкірна алергодіагностика може допомогти обрати відповідний препарат інсуліну.

Крім того, у пацієнтів-діабетиків, приймаючих NPH – інсулін (тривалої дії), у 40 разів підвищується ризик розвитку анафілаксії після операції на серці. Це відбувається тому, що протамін (препарат для відновлення нормальної здатності згущення крові після операції на серці) міститься в NPH – інсуліні, і тривала дія протаміну викликає в організмі сенсibiliзацію до нього. Алергеном може бути не тільки інсулін, а й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. Однак, у більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полімерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції на людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни.

Для лікування цукрового діабету застосовуються бичачий, свинячий та людський інсуліни. Людський інсулін менш імуногенний, ніж інсуліни тварин, а свинячий інсулін менш імуногенний, ніж бичачий. Бичачий інсулін відрізняється від людського по двом амінокислотним залишкам А-ланцюга і одному амінокислотному залишку В-ланцюга, свинячий – по одному амінокислотному залишку В-ланцюга. А-ланцюги людського і свинячого інсулінів ідентичні.

Наведені дані стосуються істинної (ІА), або справжньої алергії, під якою зазвичай розуміють прояви гіперчутливості організму до певних алергенів при повторному контакті з ними. В розвитку ІА виділяють 3 основних стадії: імунологічну (від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсibiliзації), патохімічну (вивільнення біологічно активних речовин при повторному контакті з алергеном) і патофізіологічну (клінічну). Псевдоалергією (ПА) називають патологічний процес, який за клінічними проявами схожий на алергію, але не має імунологічної стадії розвитку, тоді як подальші дві стадії (патохімічна й патофізіологічна) збігаються між собою. Багато реакцій, що деколи помилково трактують як алергічні за клінікою, але які не мають у своєму розвитку перерахованих стадій з утворенням відповідних медіаторів, не належать до ІА або ПА (наприклад ферментопатії) [1, 7].

Псевдоалергічні реакції найчастіше зустрічаються при медикаментозній і харчовій непереносимості. Так, багато медикаментозних препаратів (анестетики, ненаркотичні анальгетики, рентгеноконтрастні речовини, плазмозамінні розчини тощо) частіше призводять до розвитку ПА, ніж ІА. При цьому частота ПА може варіювати залежно від виду препарату, шляхів його введення та інших умов. Аналогічна ситуація спостерігається при непереносимості харчових продуктів. Так, на кожен випадок істинної харчової алергії (ХА) припадає приблизно 8 випадків ПА, причому причиною останньої можуть бути як власне харчові продукти, так і численні хімічні речовини (барвники, консерванти, саліцилати, загусники, емульгатори, ароматизатори тощо), що додаються до харчових продуктів при їх

виготовленні або випадково потрапляють до них (хімічні сполуки, аерозолі кислот, лугів, продукти мікробіологічної промисловості та ін.).

У патогенезі ж ПА, як правило, розрізняють механізми гістамінолібератації, активації системи комплементу, порушення метаболізму арахідонової кислоти, інгібіції ферментної активності моноаміноксидази. При цьому в кожному конкретному випадку розвитку як ІА, так і ПА провідну роль відіграє один із вказаних механізмів, хоча нерідко можливі їх комбінації. В основному, механізм розвитку ПА полягає в тому, що в біологічних рідинах збільшується концентрація вільного гістаміну, який через H1- і H2-рецептори клітин-мішеней реалізує свій патогенний ефект. Збільшення концентрації гістаміну при ПА може відбуватися декількома шляхами. Так, причинні фактори можуть самостійно впливати на тучні клітини або базофіли і викликати або їх руйнування з вивільненням гістаміну, або через активацію відповідних рецепторів, спричиняти додаткову секрецію гістаміну й інших медіаторів. У першому випадку діючі фактори позначають як неселективні, або цитотоксичні, у другому – як селективні, або нецитотоксичні. Із фізичних факторів цитотоксичний ефект справляють заморожування, відтаювання, висока температура, іонізуюче або рентгеновське, ультрафіолетове випромінювання. Серед хімічних факторів подібно діють детергенти, сильні луги й кислоти, органічні розчинники, хінін. Селективний (нецитотоксичний) ефект справляють полімерні аміни, деякі антибіотики (поліміксин В), кровозамінники (декстрини), анестетики, міорелаксанти, вітаміни групи В, препарати, що містять йод або бром, бджолина отрута, рентгеноконтрастні препарати, продукти життєдіяльності гельмінтів, кальцієві іонофори, катіонні білки лейкоцитів, протеази (трипсин, хімотрипсин), деякі фрагменти системи комплементу (C4a, C3a, C5a). Виражений гістаміноліберуючий ефект справляють багато харчових продуктів: риба, томати, ячний білок, полуниця, суниця, шоколад та ін. Указані продукти здатні викликати розвиток як ПА, так і ІА.

Другий шлях збільшення концентрації гістаміну в організмі пов'язаний із порушенням механізмів його інактивації, що здійснюється шляхом дії ферменту діаміноксидази, метилювання й ацетилювання гістаміну в результаті скріплення його білками плазми крові (гістамінопексія) і глікопротеїдами. Порушення процесів інактивації гістаміну може сприяти його накопиченню в тканинах (особливо при патології печінки і нирок) і розвитку ПА. Третій (аліментарний) шлях збільшення концентрації гістаміну пов'язаний із споживанням продуктів, що містять гістамін й інші аміни (наприклад ферментовані сири, вина, ферментовані й консервовані продукти, томати, пивні дріжджі, маринований оселедець, авокадо, шоколад, боби какао тощо). Таким чином, розвиток ПА може бути пов'язаний із надмірним потраплянням в організм гістаміну, тираміну, гістамінолібераторів, надмірним утворенням гістаміну з харчового субстрату, підвищеним усмоктуванням гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, із підвищеною лібератацією гістаміну з клітин-мішеней, порушенням синтезу простагландинів і лейкотрієнів.

Інший механізм розвитку ПА включає неадекватне посилення класичного або включення альтернативного шляху активації комплементу, унаслідок чого утворюються численні пептиди з анафілактичною активністю. При цьому продукти активації комплементу справляють ефект медіаторів алергії. Спадковий або набутий дефіцит C1-інгібітори комплементу також здатні викликати активацію системи комплементу й розвиток ангіоневротичного набряку.

Третій механізм розвитку ПА пов'язаний із порушенням метаболізму арахідонової кислоти (наприклад, під впливом тартразину, ендотоксину грамнегативної мікрофлори або ацетилсаліцилової кислоти). При цьому відбувається пригнічення циклооксигенази, порушення балансу циклооксигеназного /ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти в бік переважного утворення лейкотрієнів, які викликають бронхоспазм, гіперсекрецію слизу, підвищення проникності судинної стінки, зменшення коронарного кровотоку та інші патологічні ефекти. Порушення метаболізму арахідонової кислоти найчастіше й показово виявляються при непереносимості пацієнтами ненаркотичних анальгетиків.

Клінічні прояви ІА і ПА дуже схожі між собою, оскільки в основі їх розвитку лежать такі патологічні процеси, як підвищення проникності судин, набряк, запалення, спазм гладкої мускулатури, руйнування клітин крові тощо. Інколи спостерігається поєднання алергічних і псевдоалергічних механізмів розвитку захворювання. З урахуванням того, що клінічні прояви

ІА і ПА часто збігаються, а підходи до їх лікування відрізняються, виникає необхідність у проведенні диференціальної діагностики між ними. Провести диференціальну діагностику у таких випадках на підставі тільки оцінки клінічної картини захворювання дуже складно, тому підходи до діагностики повинні мати комплексний характер. Особливе значення при проведенні диференціальної діагностики між ІА і ПА мають дані анамнезу і специфічні тести з причинно-значущими алергенами. Частіше ж для розмежування ІА і ПА доводиться застосовувати весь арсенал специфічних алергологічних методів діагностики. Негативні їх результати разом із даними анамнезу та клініки дозволяють зробити висновок про неімунологічний характер захворювання, тобто про розвиток ПА.

Нами було проведено аналіз ефективності фенкаролу та гістафену у хворих на метаболічний синдром з алергічними та псевдоалергічними реакціями різного генезу, в тому числі й на різні види інсулінів, які попередньо недостатньо реагували на терапію антимедіаторними засобами, що відносяться до 1-го та 2-го поколінь.

Фенкарол та гістафен відносять до групи похідних хінуклідинів із посиленою антисеротоніною та антибрадикініною дією, що клінічно проявляється в більш виразному протисвербіжному ефекті. Це стає в нагоді враховуючи пацієнтів-діабетиків із свербіжем шкіри, що пов'язаний із атрофією шкіри, її сухістю, погіршенням роботи внутрішніх органів [3, с. 2].

За механізмом дії похідні хінуклідинів не тільки блокують гістамінові H₁- та серотонінові рецептори, але й мають здатність активувати фермент гістаміназу, інактивують гістамін, сприяють зниженню його рівня в крові та тканинах.

У дослідженні брали участь 20 хворих на метаболічний синдром із алергічною та псевдоалергічними реакціями на лікарські препарати віком від 48 до 76 років. Виключались хворі з іншими супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації; особи, які приймали кортикостероїди в період 2-х тижнів до початку дослідження. Тяжкість клінічних симптомів оцінювалася в балах за такими показниками: частота та тривалість загострень, кількість і площа висипань, інтенсивність свербіжу, потреба в додатковому прийомі медикаментів.

Усім хворим призначали гістафен по 50 мг (10 хворих) або фенкарол 25мг (10 хворих) 2 рази на добу, зі зміною інсулінів та елімінаційним режимом по відношенню до можливих провокуючих харчових алергенів. Тривалість терапії склала 21 день.

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою щоденників самостереження та повторних обстежень, в яких оцінювалася інтенсивність свербіжу, виразність шкірних висипань, можливе порушення сну за 3-х бальною шкалою.

Аналіз результатів дослідження дозволив зробити наступні висновки:

1. Похідні хінуклідинів – високоефективні антигістамінні препарати для лікування шкірних проявів алергічної реакції на інсулін у хворих на метаболічний синдром.
2. Клінічний ефект препаратів значимо проявлявся з 3-го дня прийому.
3. Похідні хінуклідинів добре переносяться: більшість хворих (87%) відзначили добру переносимість препаратів, у 2-х пацієнтів було виявлено незначні небажані явища (сухість слизових оболонок, нудота), які не потребували припинення прийому препарату та призначення додаткового лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гущин И.С. Контроль взаимодействия «лиганд-рецептор» на H₁-рецепторах. Рос алергол журн 2008; 4: 5—15.
2. Каспрук Н.М., Притуляк О.В., Юхимчук В.В. Алергічні реакції на інсулін у хворих на цукровий діабет. Цукровий діабет – міждисциплінарна проблема сучасної медицини // Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю 10-12 червня, 2013.-С. 81.
3. Лусс Л.В., Тузлукова Е.Б., Гребенченко Е.И. Исследование антигистаминного и седативного эффекта Гистафена у больных аллергическим риноконъюнктивитом. Doctor.ru 2010; 2: 1-8.