

АНАФІЛАКСІЯ

Монографія

Автори:

Кузнецова Лариса Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Бабаджан Володимир Данилович – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету;

Зайков Сергій Вікторович – доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Педаченко Наталія Юрївна – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Пілецький Анатолій Михайлович – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Літус Віктор Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Романюк Лілія Іванівна – доктор медичних наук, доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика;

Кравчун Павло Григорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету;

Наконечна Алла Анатоліївна – кандидат медичних наук, консультант алерголог – імунолог Клініки алергології та імунології Королівського госпіталю Університету м.Ліверпуль, Великобританія;

Осіпова Людмила Станіславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика.

ББК 54.1:53.4:52.(3)3я89
УДК 616-055.7.1+616-056.3(075)

Рекомендовано до друку вченою радою
Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені
П.Л.Шупика
від 17.09.2014 р., протокол № 1.

Рецензенти:

Завідувач лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені О.С.Коломійченко НАМН України», професор, доктор медичних наук **О.Ф.Мельников**

Професор лабораторії імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України», член-кореспондент НАМН України, професор, доктор медичних наук **К.Ф.Чернушенко**

ISBN – 978-979-392-077-7
ББК 54.1:53.4:52.(3)3я89
© К 77
УДК 616-055.7.1+616-056.3(075)

**Видання надруковане завдяки допомозі фармацевтичної компанії
ТОВ «АКТАВІС УКРАЇНА»**

ЗМІСТ

	Сторінки
Перелік умовних скорочень	4
Визначення анафілаксії	5
Епідеміологія анафілаксії	6
Смертність від анафілаксії	7
Етіологія анафілаксії та фактори, що суттєво підвищують ризик її розвитку	8
Патогенез анафілаксії	13
Класифікація анафілаксії	38
Клінічні прояви анафілаксії	41
Кропив'янка	44
Ангіоневротичний набряк	48
Анафілактичний шок	52
Анафілаксія на продукти харчування	57
Анафілаксія на укуси комах (інсектна алергія)	70
Анафілаксія на латекс	73
Анафілаксія при контакті з аероалергенами	76
Медикаментозна анафілаксія	79
Анафілаксія при проведенні шкірного тестування з алергенами та асіт	91
Анафілаксія на сперму	93
Анафілаксія фізичної напруги	94
Анафілаксія під дією холоду	95
Гормонально-опосередкована анафілаксія	95
Ідіопатична анафілаксія	96
Анафілаксія у хворих на мастоцитоз	96
Діагностика анафілаксії	106
Лабораторна діагностика анафілаксії	136
Диференціальна діагностика анафілаксії	178
Лікування анафілаксії (ведення хворого, надання невідкладної допомоги)	178
Профілактика повторних випадків анафілаксії	211
Заключення	212
Перелік літератури	214

Перелік умовних скорочень

АГП – антигістамінні препарати	ІК – імунні комплекси
АД – атопічний дерматит	ІЛ – інтерлейкіни
АЗ – алергічні захворювання	ІС – імунна система
АКТГ – адренокортикотропний гормон	КР – кропив'янка
АЛ – алерген	ЛА – латексна алергія
АН – ангіоневротичний набряк	ЛЗ – лікарський засіб
АПК – антигенпрезентуючі клітини	МНС – головний комплекс гістосумісності
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент	МА – медикаментозна алергія
АР – алергічна реакція	МП – медикаментозні препарати
АСІТ – алерген-специфічна імунотерапія	МО – міжнародна одиниця
АТ – антитіло	ПЗП – нестероїдні протизапальні засоби
АФ – анафілаксія	ОАС – оральний алергічний синдром
АШ – анафілактичний шок	ОПК – отрута перетинчастокрилих комах
БА – бронхіальна астма	РКР – рентгеноконтрастні речовини
БАР – біологічно-активні речовини	СПР – синдром перехресної реактивності
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини	ТК – тирозинкіназа
ВЕБ – вірус Епштейн-Барр	ФН – фізичне навантаження
ГКС – глюкокортикостероїди	ХА – харчова алергія
ГЧ – гіперчутливість	ХП – харчові продукти
ЕКБ – еозинофільний катіонний білок	ЦНС – центральна нервова система
ЕХФ-А – анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів	ЧАТ – чинник активації тромбоцитів
ІА – інсектна алергія	ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Визначення анафілаксії

Анафілаксія (АФ) – це гостра, важка, системна реакція гіперчутливості (ГЧ), що виникає внаслідок прискороного масивного виділення медіаторів з опасистих клітин і базофілів [77]. АФ характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках [67, 161]. Термін «анафілаксія» (грец. – «беззахисність») вперше був введений французькими дослідниками Полем Порт'є (P. Portier) і Шарлем Ріше (S. Richet) в 1902 році для позначення незвичайної реакції у собак, що виникає у відповідь на повторне введення екстракту шупалець актиній. Аналогічну шоківу реакцію на повторне введення кінської сироватки у морських свинок описав в 1905 році російський патолог Г.П. Сахаров [29].

Спочатку АФ вважалася суто експериментальним феноменом, але згодом аналогічні реакції були виявлені і в клінічній практиці. В даний час виділяють IgE-опосередковані, IgE-незалежні і комплемент-опосередковані механізми АФ. Неоднорідна клінічна симптоматика АФ, залучення до патологічного процесу багатьох систем життєзабезпечення організму, неправильна інтерпретація її клінічних особливостей, відсутність доступних і достовірних тестів, що підтверджують діагноз, робить складним своєчасне встановлення діагнозу АФ з його нозологічної рубрикацією для лікаря будь-якої спеціальності.

АФ вважається вірогідною, якщо у хворого протягом декількох хвилин-кількох годин після впливу алергену розвивається будь-який з таких симптомів, як дифузна еритема, висип, кропив'янка та/або ангіонабряк, бронхоспазм, набряк гортані, гіпотензія та/або серцева аритмія. При цьому наявність зниженого артеріального тиску не є обов'язковим симптомом. Є декілька важливих правил, дотримання яких дозволяє врятувати життя людини з АФ. Так, надавати своєчасну і правильну допомогу такому хворому зобов'язаний медичний працівник будь-якої спеціальності. Більш того, пацієнт із встановленим діагнозом АФ в анамнезі та інструктований про її можливі причини і клінічні прояви повинен вміти зробити сам собі ін'єкцію адреналіну, яка здатна врятувати йому життя, що істотно полегшується при використанні в потрібних ситуаціях автоін'єктора епінефрину (на жаль, поки що не доступного на українському фармацевтичному ринку). Кожен пацієнт, котрий переніс важку алергічну реакцію (АР) і АФ (або при підозрі на неї), повинен бути спрямований до алерголога. В обов'язки алерголога входять: скрупульозно деталізувати скарги і анамнез хвороби, забезпечити алергологічне обстеження пацієнта і в разі необхідні інші види досліджень, виявити причину, яка викликала розвиток АФ, провести навчання пацієнта і надати йому письмовий план самостійних дій при виникненні АФ, а при появі в Україні автоін'єкторів епінефрину навчити правильному користуванню ними.

Епідеміологія анафілаксії

Перші відомості про реакції, які б можна було віднести до анафілактичних, зустрічалися більше 4600 років тому. Але на зважаючи на це, визначити реальну епідеміологічну ситуацію з АФ в даний час з багатьох причин вкрай важко. Так, результати 10 європейських досліджень показують її частоту від 1,5 до 7,9 на 100 000 людино-років, а дослідження, проведені у Великобританії, свідчать про збільшення числа госпіталізації з АФ протягом останніх двох десятиліть [141]. Дані щодо поширеності анафілактичного шоку (АШ), які були одержані в результаті інтернаціональних досліджень, коливаються в межах 0.05–2% [122]. На основі трьох європейських популяційних досліджень, поширеність АФ оцінюється в 0,3% (95% ДІ 0,1-0,5) [1]. При цьому, на щастя, летальність у випадках АФ є низькою, тобто нижче 0,001% [141]. Згідно інших досліджень, в даний час частота анафілактичних реакцій в країнах Європи складає від 1-3 до 10-20 випадків на 10 000 населення в рік [161], смертність – 0,65-2,0% серед всіх пацієнтів з АФ, а у Великій Британії – 1-3 особи на мільйон населення [8]. Число зареєстрованих випадків АФ в Іспанії за рік, за даними автора дослідження [43], склало 103 на 100 000 чоловік. При цьому вона значно частіше зустрічалася у дітей вікової групи від 0 до 4 років. В Австралії АФ у дітей також зустрічається частіше, ніж у дорослих, та її частота складає приблизно 1:1000 населення. Ризику АФ піддається від 1 до 3% населення США, де щорічно реєструють 84 000 нових її випадків, з яких 840 закінчуються летальними наслідками [14]. Також в цій країні біля 150 чоловік щорічно помирають від АФ, що викликана харчовими продуктами (ХП), а 2-4 летальних наслідки на 1 млн. населення в рік в США обумовлені АФ внаслідок ужалень людей перетинчастокрилими комахами [88]. Більшість фахівців також вважають, що протягом останніх десятиліть поширеність АФ значно зросла у різних вікових групах населення. Так, тільки в Австралії частота АФ, яка викликана ХП, за останні роки зросла на 350%, а за іншими причинами – на 230%. АФ у відповідь на застосування медикаментозних препаратів (МП) щонайменше розвивається у 1 з кожних 2700 госпіталізованих пацієнтів. Також встановлено, що в економічно розвинутих країнах до 20% випадків летальних наслідків АФ викликані застосуванням саме МП [8]. Значно менше даних відносно поширеності АФ опубліковано в країнах Східної Європи. Так, в Росії з усіх випадків анафілактичних реакцій АШ реєструють у 4,4% пацієнтів [1, 32]. В Україні, на жаль, достовірні дані про частоту розвитку АФ відсутні [10].

Слід відмітити, що дані про поширеність АФ достатньо приблизні, оскільки вони базуються в основному на результатах опитування пацієнтів і лікарів, які по різному можуть трактувати клінічні симптоми, що виникають при вживанні лікарських засобів (ЛЗ), ХП і контакті з іншими можливими причинами

розвитку АФ [30, 43, 122, 130]. При цьому статистичні показники, як правило, занижені, що було переконливо продемонстровано в дослідженні німецьких фахівців, які відмітили суттєву гіподіагностику АФ серед проанкетованих лікарів [130]. Причини низької частоти виявлення АФ, на думку багатьох фахівців [30, 43, 67, 123, 161, 162], пов'язані з її складним визначенням, неточним кодуванням за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-9, МКХ-10 та проекту МКХ-11, що розробляється зараз), розбіжностями в трактуванні АФ різними фахівцями в різних країнах світу, фокусуванням їх в основному на АШ, якій не є єдиним клінічним проявом АФ, зв'язком її розвитку з цілою низкою різноманітних тригерних факторів, включенням в статистичні звіти тільки випадків АФ лише з встановленим в стаціонарі діагнозом, гострий і несподіваний початок АФ, яка може варіювати за ступенем тяжкості, проходити самостійно або із супутніми реакціями, неповним потраплянням даних з регіональних лікарень в загальнодержавний реєстр тощо. З усіх цих та можливо ще і з інших причин обсяг діагностики та обліку випадків АФ є недостатніми, і як наслідок, недостатньою є епідеміологічна оцінка реальної значущості даного патологічного стану.

Аналізуючи міжнародні епідеміологічні дослідження можна констатувати, що впродовж останніх десятиліть поширеність АФ різко зросла у всіх вікових групах населення, тому знання її механізмів є актуальним не тільки для лікарів-алергологів, але і для лікарів загальної практики/сімейної медицини, терапевтів, педіатрів, стоматологів, а також для багатьох фахівців «вузького» профілю.

Смертність від анафілаксії

В США на кожні 2700 госпіталізованих у 1 хворого виникають ті чи інші симптоми АФ, а смертельні випадки становлять 0,4 на 1 млн. населення в рік [144, 164]. У Великобританії, наприклад, від важкої АФ щорічно гинуть 1-3 людини на 1 млн. населення (основна причина – вживання горіхів), в Австралії, Туреччини, Кореї, Китаї головним тригером летального результату АФ є прийом ЛЗ – до 20%. Фактори ризику летальності від АФ, викликаній споживанням ХП: вік 10-35 років, загострення бронхіальної астми, алергія на арахіс, запізніле введення адреналіну. Предиктори ж смертності при АФ, індукованій прийомом ЛЗ: вік 55-85 років; наявність респіраторної та серцево-судинної патології, використання антибіотиків або анестезуючих речовин. Від АФ, викликаній укусами перетинчастокрилих комах, частіше всього гинуть чоловіки віком 35- 84 років (2-4 летальні випадки на 1 млн. населення в рік в США).

В цілому ж до основних причин летальних наслідків при АФ відносяться: судинна недостатність, асфіксія, тромбози судин, інсульт, крововиливи в над-

нирники, гіпотензія (АФ при укусах комах), обструкція верхніх/нижніх дихальних шляхів (АФ на ХП), погано контрольована бронхіальна астма (БА).

Етіологія анафілаксії та фактори, що суттєво підвищують ризик її розвитку

Розвиток АФ пов'язаний з різноманітними етіологічними факторами. ХП, МП та отрута перетинчастокрилих комах (ОПК) – три найбільш поширених тригера АФ. До причин АФ, що опосередкована ІgЕ-залежними механізмами, відносяться:

- ЛЗ (частіше β-лактамі антибіотики, вітаміни групи В, фолієва кислота, цитостатики, аміноглікозиди, метронідазол, триметоприм, нітрофурані, ванкоміцин, тетрациклін, сульфаніламід, амфотерицин В, міорелаксанти, місцеві анестетики, β-блокатори, снодійні, колоїдні розчини, моноклональні антитіла) [18, 19, 32, 33, 122];
- гормони (інсулін, адренкортикотропний гормон (АКТГ), вазопресин, паратгормон, прогестерон, кальцитонін, кортикотропін) [21, 24];
- ензими (трипсин, стрептокіназа, хімотрипсин, хімопапаїн, пеніциліназа, апротинін) [24];
- антисироватки (правцева, дифтерійна, антилімфоцитарний глобулін) [109, 113];
- діагностичні агенти (дехолін, флуоресцин, рентгеноконтрастні речовини (РКР), сульфобромосульфталейн) [114];
- отрута та слина (перетинчастокрилі, змії, вогняні мурахи) [20, 94];
- інгаляційні (побутові, пилкові, епідермальні, інсектні) алергени (АЛ) [11, 31];
- вакцини (дифтерійний анатоксин, вакцина від кіру, коклюшу, краснухи, правця, тифу, вакцини, що містять яєчний білок, гриппозна, алерговакцини) [75, 109, 113];
- макромолекули (антилімфоцитарний глобулін, препарати крові, кріопреципітат, декстрин, гепарин, людський γ-глобулін, протамін, цільна кров) [114];
- продукти харчування (горіхи, арахіс, риба, моллюски, яйце, бобові, соя, коров'яче молоко, пшениця, харчові домішки (спеції, барвники – кармін/кошеніль, однозаміщений глутамат, сульфіти, папаїн), паразити або пилові кліщі в ХП та ін.) [13, 18, 32, 173];
- інші (латекс, протеїни людини (наприклад, сперми) або тварин, полісахариди) [15, 17, 50].

До менш поширених етіологічних факторів АФ відносяться: фізичне навантаження (ФН), сперма, харчові добавки (глутамат натрію, сульфіти), гормо-

нальні зміни (менструація), топічні ЛЗ, трансфузії крові тощо. Таким чином, ХП, МП та ОПК дійсно є трьома найбільш поширеними тригерами АФ, але в 20% спостережень причину розвитку АФ неможливо чітко ідентифікувати. У дітей частіше всього причиною АФ є ХП, в то час як у дорослих – ОПК і ЛЗ [8, 43, 161].

Крім того, виділяють також наступні причини АФ, що опосередкована ІgЕ-незалежними механізмами:

- переливання крові та/або її компонентів (імуноглобуліни), під час проведення яких можуть виникати реакції, що пов'язані з формуванням циркулюючих імунних комплексів, активацією комплементу і утворення анафілотоксинів [154];
- ФН, при цьому у одних пацієнтів в поєднанні з прийомом певних ХП (селе-ра, пшениця) або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а у інших – без зв'язку з вживанням ХП або ЛЗ [8, 29, 107, 123];
- системний мастоцитоз [24, 62, 100];
- реакції на опіюїдні анальгетики, РКР, м'язові релаксанти, аспірин та інші НПЗП (опосередковані через арахідоновий шлях метаболізму) [123];
- ідіопатична АФ [96].

Серед ЛЗ, що викликають АШ, переважають β-лактамі антибіотики, сироватки, ферменти, гормони. Слід відмітити, що при переливанні крові, а також при використанні аспірину та інших НПЗП може виникати АФ, що опосередкована як ІgЕ-залежними, так і ІgЕ-незалежними механізмами [123]. Ряд ЛЗ (анальгетики, РКР, декстриани, протамін і ванкоміцин) виявляють пряму неімунну дію на опасисті клітини, що призводить до вивільнення з них медіаторів [24]. Крім того, деякі міорелаксанти, антибіотики і протаміну сульфат можуть викликати пряму гістаміноліберацію, а застосування інших препаратів з цих груп опосередкує розвиток ІgЕ-залежних реакцій [123]. Використання водовмісних РКР, особливо низькоосмолярного ряду, може супроводжуватися розвитком АФ з частотою 1:1000 випадків, летальність при якій становить, за різними даними, 1:1200-75000 [8, 123].

З ХП найчастіше викликають АФ лісові горіхи (вони є причиною 94% випадків фатальної АФ в США), краби, риба, молоко (необроблене), гречка, яєчний білок, рис, картопля, мандарини, апельсини, банани, насіння соняшника, гірчиця, плямісті боби, фісташки, кеш'ю, чай з ромашкою (перехресна реакція з амброзією). При цьому у всіх цих ХП доведено наявність ІgЕ-антитіл в крові у хворих. Використовувані для кращого збереження продукту харчові добавки (сульфіти, антиоксиданти та ін.) можуть спровокувати ІgЕ-незалежні реакції. Найбільш часто такі випадки реєструють у відвідувачів ресторанів, кафе, де використовуються ХП з високим вмістом сульфитів [11, 104, 134]. Сульфіти

містяться також в пиві, вині, ракоподібних, салатах, свіжих овочах і фруктах, у тому числі в картоплі, авокадо, соусах.

При АФ, яка асоціюється з ФН, у сенсibilізованих до відповідних АЛ хворих реакцію може спровокувати вживання деяких ХП (наприклад, білого хліба, селери, яблук, криветок, горіхів, курячого м'яса та ін.) в поєднанні з ФН. Реакція може початися через кілька хвилин (частіше через 20) після ФН (плавання, гра в футбол, танці тощо) [29].

Останнім часом почастишали випадки АФ, викликані латексом, особливо серед працівників охорони здоров'я, осіб, зайнятих на виробництві гуми; хворих, що постійно користуються катетерами [17, 32, 54]. Доведено наявність перехресної алергії на латекс і ряд фруктів (банан-авокадо-ківі).

Відносна важливість зазначених тригерів змінюється з віком та місцем проживання пацієнтів. Як ми вже вказували раніше, ХП є найбільш частою причиною АФ у дітей, при чому для них пилюкова алергія та БА є важливими факторами ризику [9, 11, 24]. ЛЗ та ОПК значно частіше викликають АФ у дорослих, ніж у дітей. У порівнянні з чоловіками, дорослі жінки виявляють більш високу частоту АФ в цілому, а також ГЧ до рослинної їжі і НПЗП [141]. МП відносяться до найбільш частих причин АФ у госпіталізованих пацієнтів, а міорелаксанти є найбільш поширеними її тригерами під час анестезії у дорослих пацієнтів, частіше у жінок [19, 141].

Фактори ризику розвитку АФ включають індивідуальні чинники, пов'язані з пацієнтом, а також зовнішні обставини, перелік яких виглядає наступним чином [8, 22, 23, 30, 42, 49, 134]:

Фактори способу життя – ФН, алкоголь, наркотики, НПЗП, інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), β -блокатори.

Індивідуальні фактори пацієнта – підлітковий вік, похилий вік і стать, інфекції, менструальний цикл, психогенний стрес.

Попередній стан здоров'я – БА та інші алергічні захворювання (АЗ), залежні від IgE, серцево-судинні захворювання, мастоцитоз та/або збільшення базової концентрації сироваткової тріптази.

Супутні захворювання.

Супутня БА є фактором ризику розвитку АФ, а також АФ, несумісної з життям, особливо якщо перебіг астми важкий і неконтрольований [24, 130]. Порушення мастоцитів, а також, ймовірно, серцево-судинні захворювання, також пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкої АФ або АФ з летальним результатом [63, 88, 136, 170].

Специфічні алергени.

Пацієнти з алергією на арахіс і лісовий горіх піддаються підвищеному ризику

важкої АФ [24, 32]. У пацієнтів з алергією на ОПК підвищення тяжкості АФ відзначалося в літньому віці, а також за умови попереднього серцево-судинного захворювання, мастоцитозу і синдрому активації мастоцитів [20, 100, 107], підвищеної базової концентрації сироваткової тріптази, супутнього лікування β-адреноблокаторами та/або інгібіторами АПФ і попередньої тяжкої реакції [53, 74, 62, 95].

Супутні фактори.

Супутні фактори підвищують ризик виникнення АФ, а також впливають на рівень її тяжкості. Вони були описані у майже 20% молодих пацієнтів у проспективному дослідженні реєстру [24, 29-32] і включають в себе ФН, лихоманку, гостру інфекцію, передменструальний статус та емоційний стрес. За даними вказаних авторів, НПЗП і алкоголь також посилюють деякі харчові алергічні реакції (АР). АФ, спричинена ФН та їжею, частіше спостерігається у дорослих, ніж у дітей. Визначення залежності від фізичного навантаження має вирішальне значення при появі симптомів або ознак АФ [24, 29]. При цьому конкретних даних про величину ризику, пов'язаного з кожним з цих факторів, немає.

Таким чином, в розвитку АФ, її діагностиці та виборі тактики терапії важливе значення відіграє наявність у пацієнта тих або інших факторів, які суттєво підвищують ризик виникнення і ступінь тяжкості даного стану [8, 67, 114, 136, 161]. До найбільш відомих з них відносяться:

- вік: АФ частіше виникає у молодих і осіб похилого віку, анафілактичні реакції у дорослих частіше пов'язані з антибіотиками та іншими ЛЗ, ОПК, а у дітей – з ХП, крім того, відсутність скарг у новонароджених утруднює діагностику АФ;
- стать: у чоловіків АФ частіше розвивається до ОПК, у жінок – до латексу і аспірину, а також під час менструації, вагітності, пологів;
- наявність atopії (БА, алергічний риніт, atopічний дерматит, медикаментозна, харчова, інсектна алергія тощо), а також попередніх анафілактичних реакцій в анамнезі;
- особливості генотипу і метаболізму;
- наявність супутніх захворювань серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія), щитоподібної залози, мастоцитозу, депресії та інших психічних захворювань;
- спосіб потрапляння в організм причинно-значущого агенту (симптоми АФ при пероральному шляху введення агенту в організм зазвичай менш тяжкі і розвиваються через декілька годин);
- тривалість, частота контакту і час після останнього контакту з ним (чим

триваліше інтервал після контакту з причинно-значущим агентом, тим нижче вірогідність розвитку IgE-залежної анафілактичної реакції, а чим раніше вона починається, тим більше вірогідність її імунного характеру і тим тяжче вона буде перебігати);

- паралельне лікування і використання хімічних речовин (седативні, снодійні препарати, антидепресанти, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, прийом алкоголю, продуктів-гістамінолібераторів);
- вірусні інфекції (вірус імунодефіциту людини – ВІЛ, герпесу, Епштейна-Барра – ВЕБ);
- множинні операції, медичні процедури (наприклад, катетеризація сечівника, екстракція зубів);
- професійні заняття або хобі (медицина, фармація, бджолярство, контакт з латексом);
- інші фактори: емоційний стрес, менструація, подорожі.

Теоретично будь-яка речовина може виступати в якості тригера, включаючи антигістамінні препарати (АГП) і глюкокортикостероїди (ГКС) [44, 54]. Найбільш поширені причини небезпечних для життя реакцій наступні:

- при IgE-опосередкованих анафілактичних реакціях – ЛЗ (антибіотики, особливо похідні пеніциліну, локальні анестетики), ХП і ОПК (бджоли, оси).
- при IgE-незалежних анафілактичних реакціях – РКР, аспірин та інші НПЗП.

Приблизно в 5% випадків причину АФ встановити не вдається.

Особи з atopією мають підвищений ризик розвитку серйозних АР на ЛЗ. Вік (медикаментозна алергія (МА) частіше зустрічається у молодих і осіб похилого віку), генетичний поліморфізм людського лейкоцитарного антигену (HLA, гена головного комплексу гістосумісності – МНС), а також супутні вірусні інфекції (ВІЛ, ВЕБ, віруси герпесу) також асоціюються з підвищеним ризиком розвитку імунологічних реакцій на ЛЗ. Сприйнятливність до МА залежить також від генетичного поліморфізму в метаболізмі ЛЗ. Крім того, актуальним є метод введення ліків (внутрішньовенний шлях пов'язаний з більш важкою реакцією і розвитком АФ). Пацієнти з попередніми незрозумілими реакціями під час анестезії також знаходяться в групі ризику з розвитку АР. Крім того, множинні операції, процедури, професійний вплив антибіотиків, латексу та інших хімічних речовин асоціюються з підвищеною частотою виникнення АФ. Тяжкість АФ також може бути різною – від легкої, що проявляється лише кропив'янкою, до вкрай тяжкої (АШ). Легка реакція без лікування може швидко перерости у тяжку. Важливо знати, що якщо реакція була легкою, то наступна може виявитися вже смертельною.

Патогенез анафілаксії

Патогенез АФ детально писаний в багатьох публікаціях [1, 8, 10, 11, 21-24, 30, 32, 34, 37, 48, 56, 79, 87, 144]. Більшість фахівців виділяють декілька можливих патофізіологічних механізмів АФ. Так, вона може бути алергічною (IgE-опосередкована) або неалергічною (IgE-незалежна) [144]. Як вказувалося раніше, найбільш часто зустрічаються причини АФ [1, 8], яка опосередкована IgE-залежними механізмами: ЛЗ (антибіотики пеніцилінового ряду, нітрофурани, сульфаніламід, тетрациклін та ін.), гормони (інсулін, АКТГ, паратгормон, прогестерон), ензими (трипсин, стрептокіназа, хімотрипсин, пеніциліназа); антисироватки (правцева, дифтерійна, антилімфоцитарний глобулін); отрута і слина (перетинчастокрилі, змії, вогняні мурахи); вакцини (правцева, ті, що містять яєчний білок – грипозна, алерговакцини); ХП (горіхи, риба, яйце, бобові тощо); інші (латекс, протеїни людини або тварин, полісахариди).

Комплемент-опосередковані механізми АФ: трансфузійні реакції, пов'язані з дефіцитом IgA, цитотоксичні імунні реакції (клітинно-фіксовані антигени, трансфузійні реакції на клітинні елементи, IgG, IgM), агрегаційні (внутрішньовенне введення імуноглобулінів).

Причини АФ, опосередковані IgE-незалежними механізмами, наступні: агенти, що сприяють ліберації гістаміну (опіоїди, м'язові релаксанти, ванкоміцин, ципрофлаксин, пентамідин, РКР, інгібітори АПФ, декстран), аспірин та НПЗП (опосередковані через арахідоновий шлях метаболізму), фізичні фактори (фізичне навантаження, холодові або теплові фактори); ідіоматичні фактори, недиференційована соматична ідіоматична АФ (моноорганні симптоми, що імітують АФ).

АФ, що викликана IgE-опосередкованими механізмами, відноситься до АР негайного типу. Механізм розвитку IgE-залежної реакції відповідає класичним канонам імунної відповіді, включаючи етапи розпізнавання алергену, його процесинг і презентацію, кооперацію Т- і В-лімфоцитів, закономірним підсумком яких є формування клону плазматичних клітин, що утворюють антитіла (АТ) і клітин імунної «пам'яті». Відмінністю цього типу реакцій від гуморальних реакцій інших типів є продукція специфічних імуноглобулінів класу Е, особливістю яких є їх висока афінність до Fc-рецепторів опасистих клітин і базофілів крові. Наслідком IgE-залежної реакції при АФ є утворення надзвичайно великої кількості імуноглобулінів Е в дуже короткий термін, що призводить до формування гіперергічної реакції негайного типу.

АР негайного типу має ряд фаз:

1. *імунологічна фаза:* а) контакт з антигеном на поверхні шкіри, слизової оболонки носу, бронхів, шлунково-кишкового тракту (ШКТ) чи безпосередньо з макрофагом; макрофаг поглинає АЛ і представляє його Т-хелперам

- 2 типу, котрі починають виробляти цитокіни, які стимулюють проліферацію В-лімфоцитів, їх трансформацію у плазматичні клітини з подальшою продукцією IgE антитіл; б) синтез IgE; в) фіксація IgE на поверхні опасистих клітин і базофілів крові; г) повторний контакт з тим же антигеном; д) зв'язування антигену з IgE на поверхні опасистих клітин чи базофілів;
2. *патохімічна фаза*, що полягає у вивільненні ранні синтезованих медіаторів з опасистих клітин після утворення на їх поверхні імунних комплексів (ІК) і викид з опасистих клітин медіаторів;
 3. *патофізіологічна фаза*, що полягає у дії цих медіаторів на відповідні рецептори органів і тканин. Патофізіологічна фаза реакції ГЧ характеризується: підвищенням порозності мікроциркуляторного русла; виходом рідини із судин; розвитком набряку; серозним запаленням; гіперсекрецією слизу;
 4. *клінічна фаза* – завершує патофізіологічну і є її клінічним проявом. Це маніфестується БА, ринітом, кон'юнктивітом, кропив'янкою, набряком Квінке, свербінням шкіри, діареєю, збільшенням кількості еозинофілів в крові і секретах. При цьому дана фаза може мати біфазний характер [79, 131, 169].

Отже, імунна система (ІС) організму, розвиваючи імунну відповідь, реалізує гуморальні і клітинні реакції як захисні, направлені на підтримання імунного гомеостазу, а в окремих випадках може розвинути ушкодження власних клітин. Це є реакція ГЧ, однак і у випадку ушкодження тканин АР також розглядаються як захисні, направлені на локалізацію АЛ в організмі і подальшу його елімінацію.

Алергени (АЛ) – це речовини (антигени), здатні викликати розвиток АР. До них відносяться білки, пилок рослин, продукти харчування, ліки, шерсть тварин, спори грибів та інші органічні речовини. Стимулювати вироблення АТ класу IgE здатні білкові речовини або комплекс білка з вуглеводом чи з іншою сполукою. Для АР анафілактичного типу не має значення, яка кількість антигену потрапила до організму. Спроби з'ясувати, які фізико-хімічні властивості відрізняють АЛ від антигенів і які з них надають речовинам алергенні властивості до теперішнього часу не увінчалися успіхом. Разом з тим встановлено, що АЛ притаманні всі 4 основні властивості антигенів: імуногенність, антигенність, специфічність і валентність. Також на даний час не зрозуміло, з якими фізико-хімічними особливостями речовини пов'язана ступінь її алергенності (наприклад, пилок амброзії – високоалергенний продукт, а пилок кропиви – низькоалергенна сполука). При цьому також важлива афінність – сила зв'язку епітопу антигену і активного центру АТ (рецептора клітин).

На даний час встановлено, що кожен з відомих АЛ являє собою мультиантигенну систему, яка містить декілька алергенних компонентів. Так, хімічне фракціонування пилку амброзії виявило в ній 3 типи компонентів: що не володіють алергенними властивостями, але здатні індукувати утворення АТ

класу М і G; володіють алергенними властивостями і здатні індукувати вироблення АТ класу E; фракції, що не володіють властивостями індукувати антитілоутворення і реагувати з продуктами імунних реакцій. У фракціях, що містять АЛ, в свою чергу, містилися речовини (компоненти К і E), які у 95% осіб з atopією викликали АР і речовини (компоненти Ra3, Ra4, Ra5), які були здатні індукувати алергію тільки у 20-30% atopіків.

Вивчення АЛ показало, що ряд з них, такі як чужорідні сироватки, яєчний білок є сильними антигенами, а такі АЛ як пилок рослин – слабкими антигенами. Імуногенність та антигенність речовини не пов'язані з силою її алергенності. Встановлено, що більшість з АЛ представляють собою білкові і поліпептидні молекули або білок-зв'язуючі субстанції, що мають молекулярну масу 15 000-40 000 Да. При цьому виявлено, що ряд АЛ до цієї категорії молекул не відноситься. Таким чином, створюється враження, що алергенність речовини обумовлюється безліччю факторів, здатних різною мірою впливати як на силу, так і сам факт розвитку АР. До таких факторів належать: 1) фізико-хімічна природа АЛ (білок, полісахарид, молекулярна маса); 2) кількість речовини (доза), яка потрапила до організму; 3) місце проникнення; 4) чутливість речовини до катаболізму; 5) ад'ювантні властивості; 6) конституціональні особливості організму; 7) імунореактивність і стан процесів імунорегуляції.

За молекулярною масою і імуногенністю антигени діляться на дві групи: повні антигени і гаптени. До повних антигенів відносяться антигени пилку, епідермісу і сироватки тварин. Ці антигени самі здатні викликати синтез IgE антитіл. Основу повного антигену складає поліпептидний ланцюг. До гаптенів належать полісахариди, органічні та неорганічні сполуки, метали. Гаптени не здатні самі викликати утворення IgE.

T-хелпер 2 типу розпізнає антиген у вигляді пептиду, що представляється антиген-презентуючою клітиною (АПК) на молекулі головного комплексу гістосумісності II класу (МНС II класу). Антигенні детермінанти розпізнаються В-лімфоцитами, які починають диференціюватися і виробляти IgE під дією активованих T-хелперів 2 типу. Під впливом ІЛ-4 збільшується вміст T-і В-клітин і моноцитів, експресуючих рецептори до IgE (Fee RI1), які виявляються за допомогою моноклональних антитіл CD23. Відповідно до цього збільшується рівень розчинного CD23 в крові, який часто корелює із збільшенням вмісту загального IgE.

Сенсибілізація – це специфічно підвищена реактивність ІС, яка обумовлена наявністю алергенспецифічних антитіл і лімфоцитів (у тому числі клітин імунологічної пам'яті), а також появою і ростом представництва рецепторів різної афінності для зв'язування алергенспецифічних антитіл (АТ) в органах і тканинах. При розвитку сенсибілізації продукуються в підвищеній кількості ІЛ-3 і гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-

CSF), які стимулюють перетворення клітин-попередників еозинофілів в еозинофіли, після чого під впливом ІЛ-5 стимулюються процеси їх проліферації і диференціювання. Th1-відповіді сприяє продукція інтерферону- γ , ІЛ-2 та ІЛ-12, які одночасно інгібують утворення Т-хелперів 2 типу. Th1-відповідь стимулює продукцію IgG і формування Т-клітинної імунної відповіді, а Th2-відповідь підсилює продукцію IgE і формування стану алергії.

Плазматичні клітини, які продукують IgE, відносяться до довготривалих. Вони зосереджені переважно в лімфоїдній тканині слизових оболонок і лімфатичних вузлах, які дренують ці області (пейєрові бляшки, мезентеріальні та бронхіальні лімфатичні вузли). Тому при першому (анафілактичному) типі АР в першу чергу реагують органи дихання, кишечник і кон'юнктива ока.

Узагальнюючи найважливіші якісні зміни ІС, що відбуваються при сенсibiliзації можна виділити наступні:

- Поява в ІС специфічно реагуючих на АЛ структур –алергенспецифічних рецепторів і алергенспецифічних АТ.
- Зростання частки високоафінних рецепторів для специфічних структур на імунокомпетентних клітинах і клітинах-мішенях.
- Широке представництво специфічно реагуючих на АЛ структур в органах і тканинах.

Реагини – це АТ, які опосередковують гіперчутливість (ГЧ) І типу і відносяться до класу IgE та IgG4. Ці АТ мають класичну будову і складаються з двох ідентичних поліпептидних легких ланцюгів і двох ідентичних поліпептидних важких ланцюгів, пов'язаних між собою дисульфідними містками (рис.1). IgE за будовою є двохвалентним мономером, має молекулярну масу 190 000 Да. Молекула IgE має константний фрагмент Fc (constant fragment), що дозволяє IgE фіксуватися через відповідні рецептори на поверхні клітин. Інший кінець молекули – Fab (antigen-binding fragment), що знаходиться у варіабельній частині молекули імуноглобуліну E, виконує функцію зв'язування IgE з відповідним АЛ. IgE термолабільний, оскільки при нагріванні протягом 4 год при 56°C відбувається його денатурація. При цьому активні центри IgE втрачають здатність з'єднуватися зі специфічними антигенними детермінантами, а ціла молекула – сенсibiliзувати тканини і шкіру.

Всі імуноглобуліни класу IgE складають в сукупності загальний IgE, який називається так тому, що включає в себе всі різні специфічності IgE- АТ до різноманітних антигенів і АЛ. Одиниці виміру концентрації IgE, згідно рекомендацій ВООЗ, 1 МО/мл IgE відповідає вагова його концентрація 2,4нг/л (МО – міжнародна одиниця, в англомовній літературі позначається як IU/mL – інтернаціональна одиниця відповідно до вимог Second Reference Preparation of IgE) .

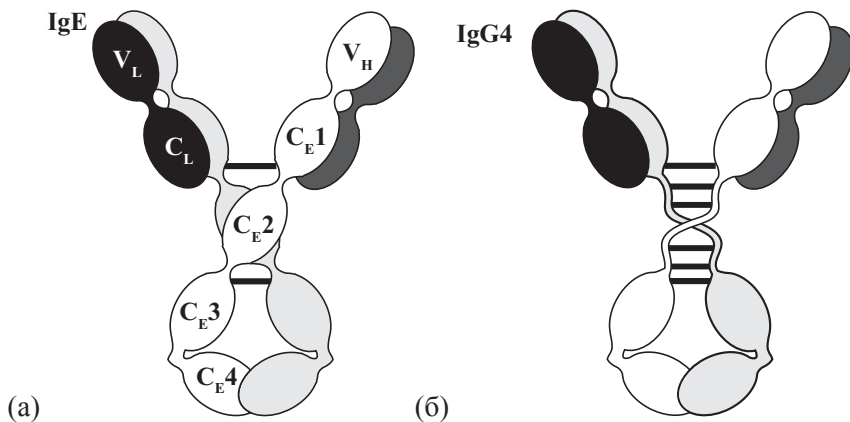


Рисунок 1. Молекулярна організація IgE (а) та IgG4 (б)

В периферичній крові IgE можуть перебувати або у вільному стані або у вигляді комплексів IgG (анти-IgE): IgE. Якщо в сенсibilізованій організм повторно потрапляє АЛ, то він може зв'язуватися з IgE-АТ, як циркулюючими, так і фіксованими на клітинах (АЛ утворює містки між фіксованими на клітинах IgE-АТ). В залежності від кількості з'єднаних АЛ IgE-АТ, дози АЛ і ряду інших умов відбудеться або гальмування активності клітини, або її імунологічна активація і перехід процесу в патохімічну стадію. Моновалентні (що мають один епітоп) АЛ, зв'язуючись тільки з однією ділянкою IgE-АТ, не викликають активації клітини і більш того, самі перешкоджають дії мультивалентних (що мають кілька епітопів) АЛ.

Найбільш важливою особливістю імуноглобуліну Е є здатність міцно фіксуватися Fc-фрагментом до рецепторів тканинних базофілів, базофілів крові і еозинофілів. При розвитку імунної відповіді за I типом віднайдені В-лімфоцитами IgE спочатку сенсibilізують опасисті клітини поруч з місцем продукції, а після проникнення в кров зв'язуються за допомогою Fc-фрагментів з FcεR-рецепторами циркулюючих базофілів і тканинних опасистих клітин організму.

В структурній організації АТ, що визивають АР, дефектності не виявлено. Концентрація в сироватці IgE у здорових осіб коливається від 0,1 до 0,4 мг/л. У хворих на АЗ рівень IgE значно підвищується. Для цього класу АТ характерна висока цитофільність. Період напіврозпаду і виведення сироваткового IgE складає 2-3 дні, для АТ, пов'язаних з опасистими клітинами і базофілами – кілька тижнів.

Синтезовані в організмі IgE антитіла зв'язуються переважно з опасистими клітинами або базофілами крові. У людини базофіли становлять 0,5% – 1,0% циркулюючих білих клітин крові. Для базофілів характерна наявність великої кількості електронно-щільних гранул, утримуючих біологічно активні речо-

вини (БАР). Опасисті клітини присутні у слизових оболонках, органах і тканинах, в тому числі у рихлій сполучній тканині, що оточує судини.

IgE зв'язуються з рецепторами до Fc-фрагменту, що експресовані на поверхні опасистих клітин. На поверхні опасистої клітини одночасно присутні IgE проти різних антигенів. Кількість молекул IgE, пов'язаних з опасистими клітинами, залежить від рівня IgE у крові. Опасисті клітини хворих на АЗ несуть на 30% більше молекул IgE, ніж опасисті клітини здорових осіб.

Опасисті клітини знаходяться у всіх тканинах і органах. Вони, які базофіли крові, є нащадками стовбурової гемопоетичної клітини. Особливо висока концентрація цих клітин спостерігається в тканинах навколо лімфатичних і кровоносних судин, в шкірі і слизових оболонках дихальних шляхів і ШКТ. Наприклад, в 1 мм³ шкіри міститься близько 10000 опасистих клітин. Електронна мікроскопія показала наявність в їх цитоплазмі безлічі мембрано-пов'язаних гранул, які, як і базофіли крові, містять БАР. Після активації опасистих клітин і базофілів БАР виділяються з клітин в оточуюче середовище, викликаючи клінічну маніфестацію АР.

Популяція опасистих клітин в різних анатомічних зонах представлена неоднорідною масою. Відмінності стосуються як їх концентрації в тканинах і спектра медіаторів, що містяться в тканинах, так і чутливості клітин до збудливих імпульсів. Опасисті клітини, крім відомих медіаторів запалення, продукують такі речовини, як ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ГМ-КСФ, ФРО-β і ФНО-α. Ці цитокіни здатні викликати широкий спектр біологічних ефектів, у тому числі і індукувати патологічні процеси в тканинах. Характерною особливістю базофілів крові і опасистих клітин є наявність на їх поверхні рецепторів до IgE. Рецептори до IgE представлені двома класами: високо афінними (FcεR1) і низько афінними (FcεR2). Наявність високо афінних рецепторів на опасистих клітинах і базофілах крові дозволяє їм зв'язувати IgE навіть при низькій його концентрації в сироватці і тканинах. Встановлено, що ці категорії клітин містять порядку 40000-90000 таких рецепторних молекул.

Високо афінний рецептор (FcεR1) складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів: α-ланцюга, β-ланцюга і двох ідентичних γ-ланцюгів, з'єднаних між собою дисульфідними зв'язками. Екстрацелюлярний регіон α-ланцюга складається з двох Ig-подібних доменів, проявляє високу компліментарність до імуноглобулінових молекул. Саме ці домени Fcε-рецептора-1 при взаємодії з IgE зв'язуються з їх СН3/СН3іСН4/СН4 доменами. β-ланцюг зв'язує α-ланцюг рецептора з його γ-ланцюгами. Кожний γ-ланцюг має цитозольний домен, зв'язаний з тирозинкіназами (ТК), які здійснюють трансдукцію активаційного сигналу з рецептора всередину. Як відомо, комплекс CD3-Т-клітинний рецептор, а також Ig-рецептори В-клітин мають такий же зв'язок з ТК,

через активацію яких і передаються активуючі сигнали з цих рецепторів всередину клітини. Виникнення такого сигналу відбувається при перехресному зв'язуванні між алергеном, який фіксований на клітині IgE, і агрегуванні при цьому FcεR, що і призводить до активації ТК і дефосфорилювання внутрішньоклітинних білків, які індуюють де грануляцію опасистих клітин і базофілів крові.

Інший тип Ig-рецепторів (FcεR2), володіє низькою афінністю, зв'язує CH3/CH3 домени IgE. Встановлено, що він відіграє важливу роль в регуляції сили IgE-відповіді. Цей рецептор, крім опасистих клітин і базофілів крові, також експресований на В-лімфоцитах, макрофагах і еозинофілах. Перехресне зв'язування АЛ IgE, фіксованих на цих клітинах, призводить до їх активації і стимуляції секреції реагнів. Блокування на В-клітинах цього типу рецепторів моноклональними АТ пригнічує секрецію IgE. Розчинна форма цього рецептора (FcεR2/sCD23), яка утворюється в процесі автопротеолізу мембранного рецептору, напроти, підвищує продукцію В-клітинами IgE.

Встановлено, що особи з atopією мають високу щільність FcεR2/sCD23 на лімфоцитах і макрофагах і підвищену концентрацію в сироватці його розчинної форми.

Механізм IgE-опосередкованої дегрануляції опасистих клітин і базофілів крові.

Основним активатором дегрануляції опасистих клітин і базофілів крові є АЛ, перехреснозв'язуючі фіксовані IgE-АТ. Сам по собі процес зв'язування реагнів з власним рецептором на клітині не є імпульсом для їх дегрануляції. Більш того, показано, що моновалентні АЛ, які не здатні перехресно зв'язувати молекули IgE, також не здатні і викликати дегрануляцію клітин і призводити до розвитку АР. Зараз відомо, що дегрануляція опасистих клітин може бути викликана перехресним зв'язуванням фіксованих АТ хімічними речовинами, антиізотипічними АТ (які, індуються при імунній відповіді), а також АТ, здатними специфічно взаємодіяти з Fcε-рецепторами опасистих клітин. Таким чином, звільнення БАР з опасистих клітин підрозділяють на імунне (IgE-залежне) і неімунне (незалежне). До незалежних активаторів опасистих клітин відносяться РКР, деякі фракції комплементу (анафілотоксини C3a, C4a, C5a), нейропептиди (субстанція Р), АТФ, ІЛ-1, -3. Неімунне вивільнення БАР з опасистих клітин відбувається під дією фізичних чинників: холоду (холодова кропив'янка), механічного подразнення (уртикарний дермографізм, контактна кропив'янка), сонячного світла (сонячна кропив'янка), тепла і ФН (теплова, холінергічна кропив'янка). До речовин, що пригнічують дегрануляцію опасистих клітин, відносяться цАМФ, ЕДТА, кромолін. Також показано, що дегрануляцію опасистих клітин здатні викликати передіснюючі ІК, які складаються з IgE і АЛ в співвідношенні 2:1. Комплекси, утворені еквівалентним співвідношенням АТ і антигенів (1:1) або надлишком антигену (1:2) не викликають АР. Таким чином, при

IgE-залежній активації антиген повинен з'єднатися принаймні з двома молекулами IgE на поверхні опасистої клітини, тому антигени, що несуть одну ділянку зв'язування з АТ, не активують опасисті клітини.

Перехресне зв'язування двох сусідніх молекул IgE, фіксованих на опасистих клітинах, з АЛ, чи безпосереднє зв'язування Fc-рецепторів з хімічною речовиною, стягує Fc-рецептори (FcεR1) на мембрані, що призводить до її конформації і активації, внаслідок чого виникають наступні біохімічні процеси. Через кілька секунд спостерігається метилування мембранних фосфоліпідів, в результаті чого відбувається підвищення рухливості плазматичної мембрани і формування Ca²⁺-каналів. Це призводить до підвищення концентрації Ca²⁺ всередині клітини. Пік його концентрації досягає вже через 2 хвилини після зв'язування Fc-рецептора з комплексом IgE-АЛ. Збільшення концентрації Ca²⁺ спонукає збірку мікротрубочок і скорочення мікрофіламентів, процесів, необхідних для транспорту гранул з БАР до зовнішньої плазматичної мембрани опасистої клітини з подальшою їх дегрануляцією з вивільненням медіаторів, перш за все гістаміну. Здатність опасистих клітин вивільняти гістамін під дією антигенів у різних людей виражена неоднаково, причини цієї відмінності невідомі. Вивільнення медіаторів з опасистих клітин не приводить до руйнування самої клітини (табл. 1). У АР негайного типу беруть участь і цитокіни.

Таблиця 1.

Медіатори алергічних реакцій негайного типу

Медіатори	Ефекти
Медіатори гранул опасистих клітин і базофілів (первинні медіатори)	
Гістамін	Розширення судин і підвищення їх проникності, скорочення гладеньких м'язів, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Нейтральні протеази	Роль у патогенезі алергічних реакцій не вивчена
Триптаза	Розщеплювання С3 з утворенням С3а, активація чинників згортання крові
Хімаза	Теж саме
Карбоксипептидаза А	Теж саме
Інші ферменти	
Супероксиддисмутаза	Інактивація супероксидного радикалу
Пероксидаза	Розщеплювання перекису водню
Чинники хемотаксису	
Анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів	Хемотаксис еозинофілів
Високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів	Хемотаксис нейтрофілів

Медіатори	Ефекти
Протеоглікани	
Гепарин	Зв'язування гістаміну і нейтральних протеаз
Медіатори, що синтезуються при активації опасистих клітин (вторинні медіатори)	
Лейкотрієни B4, C4, D4, E4	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис, бронхоспазм, підвищення секреції слизу
Простагландіни D2, I2, E2, F2a	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис
Тромбоксан A2	Звуження судин
Чинник активації тромбоцитів	Активація тромбоцитів, нейтрофілів і еозинофілів, розширення судин, бронхоспазм
Аденозин	Бронхоспазм, посилення дегрануляції опасистих клітин, викликаной зв'язуванням IgE з антигеном
Цитокіни	
Інтерлейкіни–1, 2,3,4,5,6, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий чинник	Див. таблицю 3.
Чинники хемотаксису і активації макрофагів	Стимуляція запалення, розширення судин і підвищення їх проникності, хемотаксис моноцитів і макрофагів
Чинник некрозу пухлин альфа	Активація нейтрофілів, хемотаксис моноцитів і макрофагів, стимуляція продукції цитокінів Т-лімфоцитами

Медіатори гранул опасистих клітин (первинні медіатори)

Гістамін, перший встановлений медіатор АР, синтезується з амінокислоти гістидину шляхом декарбоксілювання. Гістамін депонується у гранулах опасистих клітин і базофілів у вигляді комплексу з протеогліканами. Концентрація гістаміну в опасистих клітинах слизових оболонок висока, а у тромбоцитах і базофілах істотно менше. Вміст гістаміну в крові коливається протягом доби і в середньому складає 300 пг/мл. Пік дії гістаміну спостерігається через 1-2 хв. після його вивільнення, тривалість дії – до 10 хв. Основний шлях інактивації гістаміну – дезамінування гістаміназою і метилування N-метилтрансферазою. Частина гістаміну зв'язується з білками сироватки крові, що дозволяє вирахувати гістамінопектичний індекс. Вивільнений з депо гістамін діє через H_1 -, H_2 - і H_3 - рецептори. H_1 -рецептори переважають у шкірі і гладких м'язах, H_2 -рецептори – у слизовій оболонці шлунку, а H_3 -рецептори – у головному мозку.

Стимуляція H_1 -рецепторів викликає скорочення гладких м'язів бронхів і ШКТ, підвищення проникності судин, посилення секреції слизу залозами слизової оболонки носа, набряк слизових оболонок, шкіри та підшкірної клітковини, парез периферичних прекапілярів шкіри, подразнення нервових закінчень і свербіння. Стимуляція H_2 -рецепторів приводить до підвищення секреції шлункового соку і підвищення його кислотності, скорочення гладких м'язів стравоходу, підвищення проникності і розширення судин, утворення слизу в дихальних шляхах і свербіння. Через H_2 -рецептори відбувається і пригнічення вивільнення медіаторів з базофілів і опасистих клітин шкіри (але не легенів) – це так званий механізм саморегуляції дегрануляції опасистих клітин. Через H_3 -рецептори відбувається пригнічення синтезу гістаміну в центральній нервовій системі (ЦНС). Гістамін грає важливу роль у регуляції імунної відповіді, оскільки H_2 -рецептори присутні на цитотоксичних Т-лімфоцитах і базофілах, а стимуляція цього рецептора гістаміном приводить до активації Т-супресорів.

Медіатори з ферментативними властивостями. У гранулах опасистих клітин шкіри і власної пластинки слизової оболонки кишечника міститься хімаза (хімотріптична протеаза), а у гранулах опасистих клітин легенів – триптаза. Протеази опасистих клітин включають: триптазу, хімазу, карбоксипептидазу А і катепсин-О-подібний ензим. Триптаза є сериновою протеазою і найважливішим компонентом гранул опасистих клітин. Вона може руйнувати деякі компоненти позаклітинного матриксу – колаген, фибронектин, звільняти кініни, викликати руйнування деяких нейропептидів. Триптаза розщеплює кініноген до кініну II і знижує згортаючу активність крові, розщеплює C3a компонент комплементу. Вивільнення протеаз з гранул опасистих клітин викликає: 1) пошкодження базальної мембрани судин і вихід клітин крові у тканини; 2) підвищення проникності судин; 3) руйнування уламків клітин; 4) активацію чинників зростання, що беруть участь в загоєнні ран. Триптаза досить довго зберігається у крові, у зв'язку з чим у клінічній практиці може використовуватися для діагностики хворих на системний мастоцитоз. При дегрануляції опасистих клітин вивільняються й інші ферменти – арилсульфатаза, калікреїн, супероксиддисмутаза і екзоглукозидази.

Хімаза перетворює ангіотензиноген на ангіотензин і активує ІІ-1. Хімаза опасистих клітин розщеплює білки і активує ряд протеаз, стимулюючих клітини, що секретують слиз. В результаті обидва ферменти (триптаза і хімаза) підвищують проникність мікросудин і акумуляцію гранулоцитів. Підтверджено участь цих ферментів у патогенезі БА, оскільки вони виявляються в підвищених концентраціях в бронхоальвеолярній рідині у хворих, особливо в фазу загострення хвороби.

Структурні протеоглікани. Гранули опасистих клітин містять також гепарин – протеоглікан, антикоагулянт, що пригнічує активність комплементу, і

хондроїтинсульфати – протеоглікани із сильним негативним зарядом, що не мають антикоагулянтної активності. Вони зв'язують позитивно заряджені молекули гістаміну і нейтральних протеаз та інактивують їх.

Хемотаксичні медіатори. Дегрануляція небезпечних клітин приводить до вивільнення чинників хемотаксису із залученням у місце алергічного запалення еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів і лімфоцитів. Міграцію еозинофілів викликають анафілактичний чинник хемотаксису еозинофілів (ЕХФ-А) та чинник активації тромбоцитів (ЧАТ). При АР негайного типу з небезпечних клітин вивільняються й інші медіатори, що викликають керовану міграцію нейтрофілів, наприклад високомолекулярний чинник хемотаксису нейтрофілів і лейкотрієн В₄. Привернуті у вогнище запалення нейтрофіли виробляють вільні радикали кисню, які викликають пошкодження тканин.

Катіонні білки гранул еозинофілів – сукупність катіонних білків еозинофілів, що містяться в гранулах. Зрілі еозинофіли містять чотири головних білкових компоненти. До них відносяться: головний білок з лужними властивостями (major basic protein – MBP), катіонний білок еозинофілів (eosinophil cationic protein – ECP), пероксидаза еозинофілів, і нейротоксин еозинофільного походження (eosinophil derived neurotoxin – EDN). На їх частку припадає 90% вмісту гранул еозинофілів. Основною біологічною функцією даної групи ферментів в імунних реакціях є руйнування личинок гельмінтів. Проте у хворих на БА вони також беруть участь у розвитку пізньої фази АР і можуть викликати пошкодження багаторядного циліндричного епітелію слизової оболонки бронхів у вигляді десквамації і деструкції миготливих клітин, брати участь в активації комплементу і стимулювати звільнення гістаміну небезпечними клітинами і базофілами.

Еозинофільний катіонний білок (ЕКБ) відіграє особливу роль в патогенезі АЗ. Цей строго специфічний для еозинофілів білок секретується при імунній відповіді на паразити (гельмінти, шистосоми), а також при інших алергічних і запальних реакціях. Викид ЕКБ стимулює секрецію слизу в бронхах, гальмує проліферацію Т-лімфоцитів, зв'язує і нейтралізує гепарин. ЕКБ – позитивно заряджений і володіє лужними властивостями. Він входить до складу цитоплазматичних гранул еозинофілів. Молекулярна маса ЕКБ становить 18-21 кДа. ЕКБ потрапляє в кровообіг при дегрануляції еозинофілів і його рівень відображає ступінь виразності цього процесу, зростаючи в крові хворих на АЗ (БА, atopічний дерматит), а також при гельмінтозах.

Підсумком другої стадії служить активація клітин-ефекторів і вивільнення з них різноманітних медіаторів, що призводить до третьої (патофізіологічної) стадії АР (реакції органів і систем), розвиток якої характеризується типовими клінічними проявами, зумовленими впливом медіаторів, у вигляді висипки, набряку шкіри і слизових оболонок, бронхоспазму, закладення носа, ринореї та

інших. Таким чином, клінічне значення медіаторів полягає в тому, що вони формують найважливіші симптоми АЗ, тому визначення медіаторів має важливе діагностичне значення. Так, виявлення рівня тріптази може бути використано для диференціальної діагностики МА, при якій її рівень істотно зростає в перші години реакції. Вже сьогодні виявлення підвищеного рівня ЕКБ служить маркером активації хронічного алергічного запалення, наприклад, при БА.

Медіатори, що синтезуються при активації опасистих клітин (вторинні медіатори)

Метаболіти арахідонової кислоти. Циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти приводить до утворення простагландинів і тромбоксану А₂, ліпоксигеназний – до утворення лейкотрієнів. Під впливом циклооксигенази утворюється простагландин І₂ (простациклін), простагландин F_{2a}, простагландин E₂, простагландин D₂, тромбоксан А₂. В опасистих клітинах легенів синтезуються як простагландини, так і лейкотрієни, у базофілах – тільки лейкотрієни. Поява простагландину D₂ у сироватці свідчить про дегрануляцію і розвиток ранньої фази АР негайного типу. За ліпооксигеназним шляхом спочатку утворюється лейкотрієн А₄, подальший метаболізм якого приводить до утворення лейкотрієну В₄ і лейкотрієну С₄. З останнього утворюється лейкотрієн D₄ і лейкотрієн Е₄. Лейкотрієн В₄ – це основний чинник активації і хемотаксису лейкоцитів у АР негайного типу. Суміш лейкотрієнів С₄, лейкотрієну D₄ лейкотрієну Е₄ раніше була відома як поволі реагуюча субстанція анафілаксії (ПРСА), викликає тривалий і могутній спазм гладенької мускулатури у бронхах і ШКТ. При цьому лейкотрієни, на відміну від гістаміну, який діє переважно на дрібні бронхи, діють і на крупні бронхи. Лейкотрієни С₄, D₄ і Е₄ стимулюють скорочення гладких м'язів бронхів, секрецію слизу і підвищують проникність судин. Біологічні ефекти лейкотрієнів опосередковані дією на специфічні рецептори, антагоністи яких застосовуються при лікуванні БА (зафірулакаст, монтелукаст, пранлукаст).

Чинник активації тромбоцитів. ЧАТ синтезується в опасистих клітинах, нейтрофілах, моноцитах, макрофагах, еозинофілах і тромбоцитах. Руйнує ЧАТ ацетилгдролаза. Внутрішньошкірне введення ЧАТ приводить до появи еритеми і пухиря, а інгаляція ЧАТ викликає сильний бронхоспазм, еозинофілну інфільтрацію слизової оболонки дихальних шляхів і підвищення реактивності бронхів. ЧАТ стимулює агрегацію тромбоцитів з подальшою активацією чинника Хагемана і калікреїн-кінінової системи з утворенням брадикініну.

Брадикінін розширює судини і підвищує їх проникність, викликає тривалий бронхоспазм, подразнює больові рецептори, стимулює утворення слизу в дихальних шляхах і ШКТ.

Аденозин утворюється з АТФ при IgE-опосередкованій дегрануляції опасистих клітин. У хворих на БА після контакту з АЛ рівень аденозину в сироватці

тці підвищується. Інгаляція аденозину в хворих на БА провокує бронхоспазм. Зв'язування аденозину з рецепторами призводить до зниження рівня цАМФ у клітині та посилення її дегрануляції. Ці рецептори можна блокувати за допомогою похідних метилксантину, що і пояснює один з можливих терапевтичних ефектів амінофіліну при БА.

Серотонін вивільняється з тромбоцитів при їх агрегації і викликає нетривалий бронхоспазм.

Комплемент. Активація комплекменту можлива як за альтернативним – комплексами IgE з антигеном, так і за класичним шляхом – плазмінном (він, у свою чергу, активується чинником Хагемана). У обох випадках у результаті утворюються анафілотоксини – C3a, C4a і C5a.

Цитокіни. Опасисті клітини продукують велику кількість цитокінів, зокрема чинник некрозу пухлин-альфа (TNF- α), IL-3, 4, 5, 6 і GM-CSF, регулюючи основні взаємодії між Т-хелпером 2 типу, В-лімфоцитом, еозинофілом і опасною клітиною (табл. 2) [137].

Таблиця 2.

Основні цитокіни та їх функції

Цитокін	Джерело	Функції
Інтерлейкін-1	Макрофаги	Бере участь в імунних і запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення. Активує Т-лімфоцити, що покояться
Інтерлейкін-2	Т-лімфоцити	Чинник зростання Т-лімфоцитів
Інтерлейкін-3	Т-лімфоцити	Поліпотентний колоніестимулюючий чинник – стимулює всі паростки кровотворення
Інтерлейкін-4	Т-лімфоцити	Поліпотентний колоніестимулюючий чинник – стимулює всі паростки кровотворення
Інтерлейкін-5	Т-лімфоцити	Чинник зростання і диференціювання В-лімфоцитів. Стимулює синтез IgA. Чинник зростання і диференціювання еозинофілів
Інтерлейкін-6	Макрофаги і Т-лімфоцити	Чинник диференціювання В-лімфоцитів. Бере участь у запальних реакціях. Стимулює продукцію білків гострої фази запалення

Роль еозинофілів у алергічних реакціях 1 типу. Привернуті у місце алергічного запалення і активовані еозинофіли вивільняють накопичені і знов синтезовані медіатори. При загостренні багатьох АЗ, що перебігають за участю реагінних АТ (БА, atopічний дерматит) у хворих виявляють підвищення ЕКБ. Завдяки медіаторам еозинофілів відбувається пошкодження епітеліальних клітин, набряк слизової оболонки бронхів, скорочення гладкої мускулатури бронхів і з'являються інші ознаки алергічного запалення дихальних шляхів. Еозинофіли – одні з основних продуцентів ЧАТ, що має бронхозвужуючий ефект. Крім того, ЧАТ

виступає як хемоатрактант для еозинофілів і нейтрофілів; вивільняючись з цих клітин за принципом позитивного зворотного зв'язку, ЧАТ залучає до запального процесу нові клітини. Крім того, еозинофіли можуть активувати опасисті клітини і, можливо, фібробласти. ІЛ-5, що виділяється еозинофілами, впливає на лімфоцити і призводить до самопідтримки підвищеної активності еозинофілів. Еозинофіли хворих на БА продукують значні кількості лейкотрієну С4. Рівень ЕКВ в біологічних середовищах організму є одним з маркерів алергічного запалення.

Отже, АФ розвивається в результаті імунних реакцій, опосередкованих ІgЕ, який через високо афінні FcεR1-рецептори бере участь у вивільненні з активованих опасистих клітин і базофілів багатьох запальних медіаторів (гістамін, гепарин, тріптаза, хімаза, карбоксипептидаза А3, фактор некрозу пухлини альфа(TNF-α), а також de novo синтезованих – фактор активації тромбоцитів (PAF), простагландин D2 (PGD2), лейкотрієн С4, ІЛ (ІЛ-5, 6, 8, 13), хемокіни (MIP-1, MIP-1b, MCP-1) тощо) [1, 24, 56].

Опасисті клітини відіграють ключову роль не тільки в розвитку АФ. Вони широко представлені в дихальних шляхах, включаючи альвеоли легенів людини, в ШКТ, шкірі. Є думка, що рецидиви епізодів АФ мають місце у осіб з більш високим вмістом опасистих клітин, або ж причина – в різних шляхах їх активації, що може пояснити схильність деяких людей до повторення епізодів АФ. Підвищення рівня опасистих клітин і ІgЕ в бронхах на даний момент розглядаються як характерні ознаки алергічної астми. Високий рівень ІgЕ може призвести до підвищення експресії FcεR1-рецепторів на опасистих клітинах. Теоретично, наявність таких рецепторів на опасистих клітинах в альвеолярній паренхімі сприяє підвищенню ризику АФ у хворих, сенсibiliзованих до інгаляційних АЛ при БА.

Активация гістаміну через H₁-H₄ рецептори веде до коронарної вазоконстрикції і серцевої недостатності (H₁-рецептори), системної вазодилатації і тахікардії (H₂-рецептори), гальмування вивільнення норадреналіну (H₃-рецептори), гемостазу і вивільненню медіаторів запалення (H₄-рецептори). Гепарин і, можливо, тріптаза сприяють активації брадикініну, процесів фібринолізу і комплементарної системи. Тромбоцит-активуючий чинник (ЧАТ) знижує коронарний кровообіг і скоротливу здатність міокарду, посилює активацію нейтрофілів і еозинофілів, викликає локальну і системну агрегацію тромбоцитів, а також периферичну вазодилатацію і важку гіпотензію, можливо, через індукцію оксиду азоту. Через ці зміни, викликані АФ, активуються компенсаторні механізми, включаючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, підвищення секреції нейроепінефриназ локальних симпатичних нервових закінчень, що може привести до аритмії серця та інших патологічних процесів. Їх негативний ефект посилюється дією тріптази, яка вивільняється з дегранульованих опасистих клітин [32]. Імунологічна характеристика АР І типу представлена в табл. 3.

Імунологічна характеристика алергічної реакції I типу

Тип алергічної реакції, клас гіперчутливості (ГЧ), час реалізації	Імунологічний механізм	Медіатори процесу	Клінічні приклади
Тип I. Реагіновий (анафілактичний) тип, ГЧ негайного типу Від секунд – до 30 хв (реакції пізньої фази)	Фіксація комплексів алерген-антитіло (IgE і IgG4), на мастоцитах (алергоцитах) і базофілах. При повторному контакті з алергеном – дегрануляція клітин	Гістамін, серотонін, гепарин, тромбоцито-активаційний чинник, лейкотрієни (поволі реагуюча субстанція і ін.), чинники хемотаксису еозинофілів, нейтрофілів, простагландіни	Анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, атопічна бронхіальна астма, поліноз, алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, алергічна кропив'янка, набряк Квінке, інсектна алергія

Все ж традиційно імунопатологічні механізми АФ зосереджені на залежному і незалежному від IgE вивільненні медіаторів з опасистих клітин і базофілів. Проте останнім часом накопичуються дані, що підтримують значення альтернативних шляхів розвитку АФ. Дійсно, є чимало випадків, коли у людини, яка перенесла АФ, не знаходять АЛ-специфічні IgE, або в неї відсутні ознаки активації опасистих клітин (підвищення сироваткового рівня тріптази, гістаміну). Іншими словами, в частині випадків класичний шлях не може пояснити причину розвитку АФ. Це показано в експериментах на мишах з дефіцитом опасистих клітин, IgE або їх рецепторів FcεRI [48]. Крім того, сироватковий рівень тромбоцит-активуючого фактора добре корелює з тяжкістю АФ у людини [30].

Генетичні основи IgE-залежної алергії. АЗ можна віднести до захворювань з адитивно-полігенним типом успадкування з пороговим ефектом, при якому клінічна картина хвороби виявляється тоді, коли сумарна дія генетичних і оточуючих чинників досягає або перевищує порогове значення. При високому ступені генетичної обтяженості поріг досягається у звичайних для більшості людей умовах. З іншого боку, тривала і масивна дія агресивних зовнішніх чинників може реалізувати і мінімально виражені генетичні дефекти. Такий підхід припускає наявність у популяції значного числа фенотипічно здорових осіб з підпороговим рівнем дефектів, які можуть бути реалізовані надалі.

Атопія визначається як здатність організму до продукції підвищеної кількості IgE у відповідь на дію екзогенних АЛ і виявляється за збільшенням рівня загального або специфічного IgE у сироватці, позитивними результатами шкірного прик-тесту із стандартизованими АЛ, найбільш поширеними у відповідній географічній зоні. Атопія є найбільш важливим внутрішнім чинником, що

приводить до розвитку АЗ. У епідеміологічних дослідженнях популяцій було показано, що щонайменше 50% випадків БА має характер атопії.

Зараз встановлено, що атопічні захворювання мають спадкову природу. Виявлено декілька локусів, пов'язаних з атопією. Один локус розташовується в хромосомі 5q і пов'язаний з регіоном, кодуючим синтез ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, ГМ-КСФ. Другий локус картірован на хромосомі 11q, пов'язаний з регіоном, кодуючим β-ланцюг високо афінного ІgE-рецептора. Так як спадкова атопія є мультигенним захворюванням, то в очевидно, і інші локуси, які ще невідомі, також залучені в цей процес. Також відомо, що у осіб, схильних до атопічних реакцій, спостерігається високий рівень циркулюючих АТ класу Е, а також більш високий, ніж в нормі, вміст еозинофілів у крові.

Виділяється декілька основних класів генів, що контролюють вироблення ІgЕ антитіл. Їх можна розділити на 2 групи: 1-а – гени, що визначають продукцію загального ІgЕ, базальний його рівень; 2-я – гени, що асоціюються з виробленням специфічних АТ класу ІgЕ до різних АЛ. Вироблення специфічних ІgЕ-АТ не пов'язане із загальним рівнем ІgЕ і може істотно позначатися на його концентрації лише у хворих з низьким базальним рівнем ІgЕ.

Застосування геномних технологій дозволило отримати перші свідчення про зв'язок між особливостями складу геному та схильністю до розвитку МА у сприйнятливих осіб або навіть груп осіб. Етнічний фактор є важливим відносно схильності до алергії на карбамазепін. В азіатській популяції всі пацієнти, у яких розвинувся синдром Стивенса-Джонсона після лікування карбамазепіном, несли HLA-B * 1502 алель, тоді як в європейській популяції тільки 1/3 (4/12) пацієнтів мали цю алель. В іншому дослідженні HLA-B * 5701 алель був пов'язаний з ГЧ до абакавіру у осіб європеїдної раси, латиноамериканців, але не у представників негроїдної раси [79].

Оскільки АФ може перебігати крім І-го типу також і за іншими типами імунітопатологічних реакцій [92], то зупинимося на механізмах їх розвитку.

Цитотоксичні алергічні реакції (тип II)

Цитотоксичні реакції обумовлені взаємодією ІgG або ІgM з антигенами, фіксованими на мембранах власних клітин. Це можуть бути змінені ділянки власної мембрани клітини або комплекс мембрани з повним або частіше неповним антигеном (гаптеном). Для того, щоб включився цей механізм, клітини тканин повинні набути автоімунних властивостей. Багато причин призводять до зміни властивостей мембрани клітини. Хімічні речовини (в основному ЛЗ), потрапляючи в організм, змінюють антигенні властивості за рахунок як конформаційних змін, так і за рахунок прямого пошкодження ділянки мембрани. Ензими, гельмінти, віруси і бактерії можуть ушкоджувати клітинну мембрану,

тому багато паразитарних, бактерійних і вірусних захворювань супроводжуються утворенням автоантитіл до власних клітин і тканин організму. Наприклад, при вірусному гепатиті виявлені антитіла до поверхневих детермінант гепатоцитів, які є мішенню для вірусу гепатиту В.

Взаємодія циркулюючого антитіла і фіксованого антигену приводить до наступних подій:

- активація комплементу за класичним шляхом з подальшим лізисом клітини-мішені;
- фагоцитоз клітин-мішеней пов'язаних або не пов'язаних з активацією системи комплементу. Елімінація відбувається за рахунок клітин ретикуло-ендотеліальної системи, переважно у селезінці;
- руйнування клітин за рахунок ефektorних клітин і антитіло-залежної цитотоксичності.

Основними медіаторами цитотоксичних реакцій є *комплемент, супероксидний аніон радикалі лізосомальні ферменти фагоцитів*.

Такий патогенез автоімунних гемолітичних анемії і тромбоцитопеній, гемолітичної хвороби новонароджених. Багато проявів МА перебігають за цим типом реакцій. Наприклад, це медикаментозні АР на пеніцилін, сульфаніламід, хінідин, АГП. Імунологічна характеристика АР II типу представлена в табл. 4.

Таблиця 4.

Імунологічна характеристика алергічної реакції II типу

Тип алергічної реакції, клас гіперчутливості (ГЧ), час реалізації	Імунологічний механізм	Медіатори процесу	Клінічні приклади
Тип II. Цитотоксичний (цитологічний) тип, ГЧ негайного типу. До 24 годин	Фіксація антитіл класу IgG (окрім IgG4) і IgM до структур, розміщених на поверхні власних клітин або конформаційно змінених власних білків за рахунок активації комплементу, фагоцитозу або антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності	Комплемент, супероксидний аніон-радикал, лізосомальні ферменти у поліморфноядерних клітинах	Автоімунна гемолітична анемія, гемолітична хвороба новонароджених, автоімунний тиреоїдит, хвороба Гудпасчера, алергічний медикаментозний агранулоцитоз, тромбоцитопенія, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак та ін.

Руйнування власних клітин організму за рахунок ефекторних клітин відбувається з активацією Т-клітинної ланки. Процес руйнування зміненої клітини цитотоксичними Т-клітинами (Т-кілери) здійснюється шляхом лізису при прямому контакті. Активною молекулою є цитолізін, який не ушкоджує власну мембрану Т-клітини, але розчиняє мембрану клітини-мішені. Для того, щоб розвернулася цитотоксична реакція з лізисом потенційної клітини-мішені, спочатку відбувається розпізнавання антигену. На Т-клітинах є спеціальні рецептори TCR, що розпізнають антиген. Рецептори CD8⁺-Т-клітин розпізнають і зв'язують антиген, тільки якщо він асоційований з молекулами МНС класу I, а CD4⁺-Т-клітини розпізнають і зв'язують антиген, що асоціюється з молекулами МНС класу II. Рецептори Т-лімфоцитів розпізнають антиген не в його натуральному вигляді, а взаємодіють з епітопом, що пройшов переробку і представлений на поверхні відповідних антигенів клітин. Ці фагоцитуючі клітини поглинають антиген, піддають його ферментативній переробці з фрагментацією і повертають фрагменти на поверхню клітини у комплексі з молекулами МНС класів I і II. АПК є моноцити, макрофаги, клітини Лангерганса шкіри, купферовські клітини печінки та інші. Здатність до переробки антигену мають і В-лімфоцити, які у нормі експресують антигени МНС II класу. Відомі такі причини АФ, яка перебігає за II типом ГЧ:

- тип II цитотоксична реакція;
- реакції при гемотрансфузії (IgG, IgM)

Імунокомплексні алергічні реакції (Тип III)

Синонімом цього типу реакції є феномен Артюса. Потрапляючи до кровотоку, антигени зв'язуються з АТ з утворенням ІК, які в нормі поглинаються фагоцитами. Це звичайна захисна реакція організму на проникнення в організм чужорідних антигенів. Вона необхідна для підтримки гомеостазу і не закінчується пошкодженням тканин. Проте за певних умов комплекс антиген-антитіло може викликати пошкодження тканин і розвиток захворювання, яке і називається імунокомплексним. Основні причини відкладення ІК у тканинах – це збільшення їх концентрації у крові і підвищення проникності судин. Фіксовані у тканинах ІК можуть активувати комплемент і викликати утворення анафілотоксинів, стимулюють хемотаксис нейтрофілів і фагоцитоз.

Властивості комплексу визначаються співвідношенням числа молекул антигену і АТ, якісним складом антигену і класом (підкласом) АТ. Крупні і дуже дрібні ІК, утворені при надлишку АТ, дуже швидко видаляються з кровотоку і в цілому з організму через ретикуло-ендотеліальну систему. Нерозчинні преципітуючі ІК, утворені при еквівалентному співвідношенні антигену і АТ, видаляються за допомогою фагоцитозу і не викликають пошкодження за невеликим винятком (наприклад при великій кількості при проходженні

через фільтруючі мембрани у гломерулах). Невеликі комплекси, утворені при великому надлишку антигену циркулюють тривалий час, але мають слабку пошкоджуючу здібність. Патологічні комплекси, що утворюються при деякому надлишку антигену над АТ, будучи розчинними, уникають елімінації за допомогою фагоцитозу. Вони мають здатність проникати через ендотелій судин і відкладатися на базальній мембрані судин.

Патологічні ІК можуть активувати систему комплементу за класичним шляхом. Ці активовані фрагменти системи комплементу володіють хемотаксичними властивостями і привертають в місце відкладення комплексу інші клітини (нейтрофіли, тромбоцити, еозинофіли, макрофаги). Секретуючі лізосомальні ферменти руйнують мембрану судин. Причинними антигенами можуть стати бактерійні, грибові і вірусні антигени, чужорідні білки і автоантигени. Необхідно відзначити, що IgG4 і IgE комплемент не активують.

Таким чином, для формування патологічного ІК потрібний ряд умов: 1) утворення комплексу в деякому надлишку антигену над АТ; 2) комплекс повинен складатися з антигену і АТ класу G або M; 3) комплекс повинен бути розчинним, що дозволяє уникнути елімінації за допомогою фагоцитозу; 4) обов'язкова активація ІК системи комплементу; 5) тривала циркуляція ІК на фоні підвищеної судинної проникності.

АР III типу лежать в основі сироваткової хвороби, професійних алергічних альвеолітів, інфекційного ендокардиту і деяких форм гломерулонефриту. Імунокомплексні реакції ускладнюють перебіг стрептококових інфекцій, вірусного гепатиту В, інфекційного мононуклеозу, а також лежать в основі і більшості автоімунних захворювань (наприклад, системних захворювань сполучної тканини). Імунологічна характеристика АР III типу представлена в табл. 5.

Таблиця 5.

Імунологічна характеристика алергічної реакції III типу

Тип алергічної реакції, клас гіперчутливості (ГЧ), час реалізації	Імунологічний механізм	Медіатори процесу	Клінічні приклади
Тип III. Імуно-комплексний тип, феномен Артюса, ГЧ негайного типу. 3-8 години	Утворення циркулюючих комплексів алергенів і автоалергенів з IgG або IgM-антитілами і C3b – компонентом комплементу	Комплемент, лізосомальні ферменти, кініни, супроксидний аніон радикал, гістамін, серотонін	Сироваткова хвороба, місцеві реакції за типом феномену Артюса, алергічні альвеоліти («легені фермера» та ін.), гломерулонефрит, артеріїт, ендокардит

Відомі такі причини АФ, яка перебігає за III типом ГЧ:

- тип III реакція ІК;
- внутрішньовенне введення імуноглобуліну;
- введення декстранів.

Механізми ІgЕ-незалежного (прямого) викиду медіаторів

Виділяють три механізми ІgЕ-незалежного (прямого) викиду медіаторів АР: 1) механізми, пов'язані з порушенням обміну гістаміну; 2) механізми, викликані порушенням метаболізму жирних кислот, в першу чергу арахідонової кислоти і продуктів її обміну; 3) механізми, обумовлені неадекватною активацією комплементу.

Порушення обміну гістаміну. Найчастіше в клінічній практиці спостерігаються псевдоалергічні реакції, пов'язані з тим або іншим порушенням обміну гістаміну. У цій групі реакцій виділяють наступні варіанти: підвищена гістаміноліберація (вивільнення гістаміну); понижена гістамінопексія (зв'язування гістаміну); дисбактеріоз; вживання продуктів, що містять гістамін; порушення дезінтоксикаційної функції печінки (недостатня продукція чи активність гістамінази печінки).

Чинники, що викликають пошкодження опасистих клітин. Багато чинників можуть надавати безпосередню дію на опасисті клітини і базофіли, викликаючи вивільнення гістаміну та інших медіаторів. Серед них – фізичні чинники: висока температура, ультрафіолетове опромінювання, іонізуюча радіація.

Гістаміноліберація – дегрануляція опасистих клітин без участі компонентів ІС. Речовини, що викликають звільнення гістаміну, отримали назву гістамінолібераторів. Деякі МП мають конформаційну схожість з молекулами імуноглобулінів, компонентів системи комплементу і подібно до них можуть фіксуватися на мембрані опасистих клітин, викликаючи їх дегрануляцію. Багато хімічних речовин можуть викликати вивільнення гістаміну без пошкодження мембрани опасистих клітин, наприклад, полімерні аміни, полісахариди (декстран), певні антибіотики (поліміксин В), РКР, кальцієві іонофори, ензими (хімотрипсин), харчові добавки (азобарвники і консерванти), харчові фарбники (тартразин), бензоати (містяться в журавлині, брусниці, вишні, гранатах, сливах, желе, джемах, маринадах, рибних пресервах), катіонні білки з нейтрофілів, продукти обміну, що поступили з кишечника (пептиди). Високі концентрації тих же речовин можуть викликати пошкодження мембрани клітин і вивільнення гістаміну.

Підвищена гістаміноліберація часто властива дітям перших років життя. У дорослих вона є патологічним процесом і обумовлена порушенням травлення і/або зниженням імунітету слизових оболонок, що створює умови для кон-

такту необроблених антигенів (гістамінолібераторів) з опасистими клітинами підслизового шару. Якщо травні ферменти неспроможні розщепити харчові антигени в порожнині кишечника, в справу вступають чинники імунітету (макрофаги, дендритні клітини), що здійснюють фагоцитоз харчових частинок і їх подальше внутрішньоклітинне перетравлювання. Так відбувається координувана діяльність імунної і травної систем. Результатом цього процесу є вироблення специфічних IgG, які зв'язують харчові антигени, блокують їх проникнення вглиб кишкової стінки до опасистих клітин.

Таким чином, активація імунних реакцій в умовах тих або інших ензимопатій є профілактикою розвитку гістамінолібераторної псевдоалергії. Імунізація до імуноглобулінів їжі, що супроводжується продукцією імуноглобулінів класу G, є в основному наслідком недостатності травних ферментів і спрямована на поліпшення якості розщеплювання макромолекул ХП.

При лікуванні хворих з даним типом псевдоалергічних реакцій доцільне призначення *стабілізаторів мембран опасистих клітин* (натрію кромоглікат всередину), які блокують реакцію дегрануляції. Ці ЛЗ особливо ефективні у випадках дефектів опасистих клітин, що супроводжуються «нетриманням гранул», тобто патологічно підвищеною дегранулюючою активністю. У таких хворих розвиток патохімічної стадії псевдоалергічної реакції можливий при дії механічних стимулів, наприклад, при розтягуванні кишкової стінки їжею, що поступила в кишечник. Як правило, у вказаному випадку пацієнт скаржиться на непереносимість практично всіх ХП. Призначення дробового харчування і збалансована медикаментозна корекція здатні істотно поліпшити стан пацієнта і розширити його харчовий раціон.

Доцільне призначення *ферментних препаратів*, поліпшуючих ензимну нейтралізацію гістамінолібераторів, що поступають в організм, а також *сорбентів*, оскільки стан інтоксикації призводить як до зниження вироблення травних ферментів, так і до підвищеної дегранулюючої активності опасистих клітин. Крім того, інтоксикація супроводжується пригніченням імунітету, що також сприяє реалізації псевдоалергії. При дефектах імунітету слизових оболонок показані імунотропні препарати, що підсилюють активність АПК, продукцію секреторного IgA і IgG.

АГП недостатньо ефективні в таких ситуаціях, оскільки гістамін є лише однією з багатьох БАР, що виділяються з гранул опасистих клітин. Більш того, блокада ефектів гістаміну може тільки підсилювати дію інших БАР, накопичення яких часто ще небезпечніше для пацієнта. Блокада H_1 -рецепторів під дією препаратів цієї групи приводить до посилення ефектів гістаміну, опосередкованих H_2 -, H_3 - і H_4 -рецепторами. Це викликає розвиток цілого ряду побічних реакцій: гіперсекрецію шлункового соку (H_2 -рецептори), порушення серцевої діяльності і пригнічення активності нейронів центрів головного мозку.

ку (H_3 -рецептори), порушення кровотворення і функції циркулюючих клітин крові (H_4 -рецептори).

Обмежену ефективність при гістамінолібераторном варіанті псевдоалергії має і *елімінаційна дієта*. Як показує практика, усунення з раціону одних гістамінолібераторів призводить з часом до «появи» нових, що значно звужує харчовий раціон пацієнта. Виражені харчові обмеження, до яких часто вимушений вдаватися хворий, деколи надають більшу шкоду його здоров'ю, ніж сама псевдоалергія.

Підвищення кількості ендogenous гістаміну в крові і тканинах. У деяких хворих спостерігається зниження гістамінопексичних властивостей крові внаслідок зниження швидкості зв'язування і руйнування гістаміну.

Понижена гістамінопексія обумовлена недостатньою активністю білка гістамінопексина, що зв'язує вільний гістамін в сироватці крові. Такі псевдоалергічні реакції розвиваються, як правило, в умовах інтоксикації організму, що супроводжується зниженням гістамінзв'язуючої активності вказаного білка, який залучається до процесів нейтралізації токсичних продуктів. Поліпшити стан пацієнта можна за рахунок проведення дезінтоксикаційних заходів (ентеросорбція, парентеральна детоксикація). У разі масивної псевдоалергічної реакції доцільне внутрішньовенне введення *глюконату кальцію* впродовж 3 діб, оскільки Ca^{2+} підсилює функціональну активність гістамінопексину. Подальше застосування препаратів кальцію протипоказане, оскільки така терапія сприяє посиленню реакції дегрануляції опасистих клітин. Необхідно усунути **поліпрагмазію**, що також може дати виражений позитивний ефект.

У осіб з супутньою патологією шлунково-кишкового тракту (особливо за наявності гастродуоденіту) значно збільшується надходження гістаміну із зони запалення в слизовій і підслизовій оболонках кишечника в комірну вену і далі, в системний кровотік. У осіб з дисбактеріозом при споживанні багатьох ХП можуть утворюватися гістаміноподібні речовини без дегрануляції опасистих клітин. Наявність дисбактеріозу сприяє підвищеному утворенню біологічно активних амінів в кишечнику (гістаміну, тираміну та ін.) внаслідок вираженої декарбоксилуючої активності умовно-патогенної мікрофлори кишечника.

У разі *дисбактеріозу* показано використання *про- і еубіотичних препаратів*, які сприяють нормалізації складу мікрофлори кишечника. Окремо слід зупинитися на препаратах *лактолози*, оскільки їх застосування не тільки надає пробіотичного ефекту, але і сприяє дезінтоксикації організму, а також забезпечує легкий жовчогінний ефект, що вельми корисно в умовах псевдоалергії.

Підвищене надходження екзогенного гістаміну або його попередників в кровотік. Так, деякі ХП містять у великій кількості біогенні аміни (гістамін, тирамін, октопамін, фенілетіламін). Багато гістаміну міститься в продуктах, які

піддавалися мікробній ферментації (ферментовані сири, сирокочені ковбаси, квашена капуста, солоні огірки, молоде вино, пиво, пивні дріжджі, дріжджове тісто, маринована риба), а також у полуниці, помідорах, шоколаді, бобових, баклажанах, шпинаті. Клінічні прояви, пов'язані з надмірним надходженням в організм екзогенного гістаміну виявляються тоді, коли швидкість звільнення гістаміну перевищує можливість метаболізму цього аміну в печінці під дією гістамінази. Масивне звільнення гістаміну може привести до розвитку АШ, кропив'янки, бронхоспазму. При цьому варіанті IgE-незалежного викиду медіаторів найбільш ефективна *елімінаційна дієта*. У гострий період таким хворим доцільно також призначати коротким курсом АГП.

Порушення дезінтоксикаційної функції печінки спостерігається при дискінезії жовчовивідних шляхів, внутрішньопечінковому холестази, жировому гепатозі. Продукти життєдіяльності гельмінтів (лямблій) здатні викликати дегрануляцію опасистих клітин опосередковано. Наявність гельмінтозу викликає порушення дезінтоксикаційної функції печінки, порушення пасажу жовчі, розвиток холестазу. Сукупність вказаних процесів приводить до уповільнення процесів деградації (дезамінування) гістаміну в гепатоцитах після надходження його через комірну вену з кишечника. Відповідно більша кількість гістаміну буде надходити в печінкові вени і в системний кровотік.

Порушення обміну арахідонової кислоти (підвищене звільнення лейкотрієнів). Деякі ХП (полуниця, суниця, виноград, яблука, вишні, персики, абрикоси, сливи, картопля, помідори, огірки, морква, банани, зелений горошок) містять саліцилати, які викликають звільнення лейкотрієнів, що призводить до набряку шкіри і слизових оболонок без дегрануляції опасистих клітин.

При використанні НПЗП можливий розвиток псевдоалергічних реакцій 3 типу внаслідок порушення обміну арахідонової кислоти. Блокада ферменту простагландинсинтетази під дією НПЗП приводить до посиленого утворення лейкотрієнів, що викликають бронхоспазм, який нагадує клініку БА астми. Після відміни НПЗП пацієнти звільнюються від цього варіанту псевдоалергії.

Неадекватна (підвищена) активація комплементу. Варіанти активації комплементу наступні: 1) класичний шлях, починаючи з C1; 2) альтернативний шлях активації комплементу, починаючи з C3; 3) неспецифічна активація комплементу з утворенням різних продуктів розщеплювання.

Механізм псевдоалергії, пов'язаний з неадекватною активацією комплементу, є наслідком імунодефіцитного захворювання – так званого *спадкового ангіоневротичного набряку*. У таких хворих є дефіцит C1-інгібітора комплементу, що призводить до надзвичайно сильної активації каскаду комплементу за класичним шляхом з вивільненням великої кількості ендогенних гістамінолібераторів (наприклад C3a- і C5a-фрагментів комплементу), а також кінінів. Диференційна діагностика спадкового ангіоневротичного набряку і алергічного

набряку Квінке буде приведена нижче. Ці хвороби вимагають різних підходів до лікування і профілактики.

Активацію комплементу за альтернативним шляхом викликають багато бактерійних полісахаридів і агреговані молекули імуноглобулінів (IgG4, IgA, IgE). Активована 3-тя фракція комплементу (C3b) фіксується на мембрані і призводить до створення комплексу і включення його в ліпідний шар мембрани та до утворення гідрофільного каналу, через який надходить натрій, а вслід за ним вода. Ці дії й викликають лізис клітини.

Неспецифічна активація комплементу може здійснюватися і протеазами (трипсин, плазмін, калікреїн, лізосомальними протеазами, бактерійними ферментами) на кожній стадії від C1 до C5. Виникають анафілотоксини, які крім гемолітичної дії, дають повну картину шоку при гострому панкреатиті і тяжких інфекціях. Неспецифічна активація комплементу є одним з компонентом гострого запалення.

Необхідно відзначити, хронічні інфекції, найпростіші (особливо лямблій) і гельмінти викликають в організмі ряд змін, що створюють сприятливий фон для розвитку псевдоалергії за всіма відомими механізмами, тому їх виявлення і ерадикація є важливим завданням лікування хворих з клінічними проявами алергії. В умовах інфекційного процесу відбувається ряд змін, що підсилюють схильність до маніфестації псевдоалергії:

- підвищення проникності слизових оболонок, що полегшує доступ гістамінолібераторів до опасистих клітин;
- зниження імунітету проти інертних антигенів, оскільки імунні чинники витрачаються на боротьбу з паразитами;
- тривала підтримка високих концентрацій прозапальних цитокінів, що підвищують активність дегрануляції опасистих клітин;
- підвищення рівня вільного гістаміну, що пов'язане з його участю в розвитку запальних реакцій, що супроводжують інфекцію або інвазію;
- зниження гістамінопексії внаслідок посиленого залучення гістамінопексина до процесів природної детоксикації організму;
- розвиток дисбактеріозу внаслідок конкурентних взаємин збудників з нормальною мікрофлорою, що посилюється нераціональною антибіотикотерапією;
- виснаження запасів C1-інгібітора, оскільки інфекційний процес практично завжди супроводжується активацією системи комплементу;
- порушення обміну жирних кислот, що пов'язане з посиленою продукцією лейкотрієнів при запальній реакції і неконтрольованим прийомом хворими протизапальних препаратів з метою усунення гіпертермії і симптомів інтоксикації.

У таких випадках більший клінічний ефект дадуть раціонально підібрані антигельмінтні, антипротозойні, протигрибкові або антибактеріальні препарати, чим рутинне використання ГКС, що створюють лише ефект уявного благополуччя. Не слід забувати, що наявність хронічних інфекцій часто є «маскою» імунодефіцитного захворювання, тому у багатьох випадках необхідна консультація клінічного імунолога і проведення імунологічного обстеження.

Узагальнюючи вищеописане, можна здійснити наступний підсумок

IgE-залежний викид медіаторів. При первісному контакті з АЛ відбувається зв'язування IgE з мембранами опасистих клітин і базофілів. У відповідь на повторний вплив АЛ розвивається реакція ГЧ – вивільняються медіатори запалення (гістамін, лейкотрієни, простагландини, тромбоксан, брадикинин). Ці медіатори підвищують секрецію слизу, збільшують судинну проникність, зменшують тонус гладкої мускулатури. Клінічно це проявляється ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, артеріальною гіпотензією. Типові АЛ при цьому: антибіотики (сульфаніламід, тетрациклін, пеніцилін, цефалоспори́ни), місцеві анестетики, стрептокіназа, інсулін, вакцини, екстракти АЛ, латекс (хірургічні рукавички, ендотрахеальні трубки, системи для внутрішньовенних переливань розчинів), ХП (арахіс та інші горіхи, краби, креветки, устриці, риба, яйця, коров'яче молоко, горох, соя та ін.), ОПК (бджоли, оси). Основний спосіб виявлення такого виду АР базується на проведенні шкірних тестів з певними АЛ. Але самі проби також можуть викликати АР, тому проводити їх повинен досвідчений алерголог при наявності засобів невідкладної допомоги.

При *не-IgE-опосередкованій АФ* імунні реакції можуть бути ініційовані IgG або іншими імунними механізмами (фізичні фактори: наприклад, вплив холоду, тепла, ФН; прийом алкоголю, ЛЗ (наприклад, опіоїдів)).

IgE-незалежний (прямий) викид медіаторів. Раніше даний варіант класифікувався як анафілактоїдна реакція, яка розвивається, на відміну від АФ, за неімунними механізмами, але схожа на неї за клінічними ознаками та підходами до лікування хворих. В даний час термін «анафілактоїдна реакція» більше не вживається [24, 32]. Дегрануляція опасистих клітин відбувається без участі IgE. Попереднього формування індивідуальної чутливості при першому контакті немає. І, отже, АШ може розвинутиися вже при першому введенні ЛЗ або потраплянні в організм таких типових тригерних факторів: РКР, аспірин та НПЗП, опіати, міорелаксанти, аміноглікозиди, поліміксин В, тіамін, гідралазин, пероральні контрацептиви, харчові добавки (похідні бензойної кислоти, азобарвники), контактні подразники (зубні і хірургічні протези, внутрішньоматкові спіралі), компоненти донорської крові (плазма, імуноглобуліни, криопреципітат). Проб для передбачення анафілактичних реакцій, обумовлених IgE-незалежним (прямим) викидом медіаторів, не існує, тому спрогнозувати

їх наступ не можливо. З профілактичною метою призначають преднізолон і димедрол (наприклад, за 1 годину перед рентгеноконтрастним дослідженням), але повної гарантії ці заходи не дають. Тому в процедурних кабінетах повинна бути в наявності аптечка для боротьби з АШ.

Рецидивуюча ідіопатична АФ. В цьому випадкові виділяють два синдроми [144]:

- *АФ фізичного зусилля.* До розвитку цього синдрому зазвичай схильні спортсмени. Хворі часто повідомляють про вживання незадовго до ФН деяких ХП, що викликають позитивні шкірні реакції (наприклад, моллюски або селера). У більшості випадків саме поєднання ФН і зазначених продуктів запускає анафілактичну реакцію, в той час як взяті окремо вони не індукують АФ.
- *гормонально-опосередкована АФ* виникає у жінок дітородного віку і проявляється наростаючими по тяжкості епізодами АФ протягом менструального періоду. АФ у таких жінок може провокуватися шкірними пробами з прогестероном та інфузією гонадоліберину і гонадотропінів.

Класифікація анафілаксії

Згідно сучасної міжнародної номенклатури термінів, виділяють **алергічну** (обумовлена участю IgE, попередня назва «анафілактичний шок») і **неалергічну АФ** (термін «анафілактоїдний шок» вважається застарілим). Механізми розвитку АФ представлені на рис. 2 [110, 123, 161, 162].

При не-IgE-опосередкованій АФ імунні реакції можуть бути ініційовані IgG або іншими імунними механізмами (фізичні фактори: холод, тепло, ФН; прийом алкоголю, ЛЗ (наприклад, опіоїдів)) [10, 24, 32, 81]. При цьому слід відмітити, що незалежно від патофізіологічних механізмів розвитку, не існує суттєвих розбіжностей в клінічній картині та підходах до терапії пацієнтів з IgE-опосередкованою та не-IgE-опосередкованою АФ. ВООЗ рекомендує використовувати дещо іншу термінологію для анафілактичних реакцій і розподіляти їх на імунні (IgE-пов'язані та IgE-непов'язані) та неімунні. У зв'язку з цим слід виділяти наступні види АФ:

- АФ на ХП; фічної імунотерапії (АСІТ);
- АФ на латекс; • АФ на ЛЗ.
- АФ під час загальної анестезії, в інтраопераційний і післяопераційний періоди;
- АФ на сперму;
- АФ, викликана ФН;
- ідіопатична АФ;
- АФ при проведенні алерген-специ-

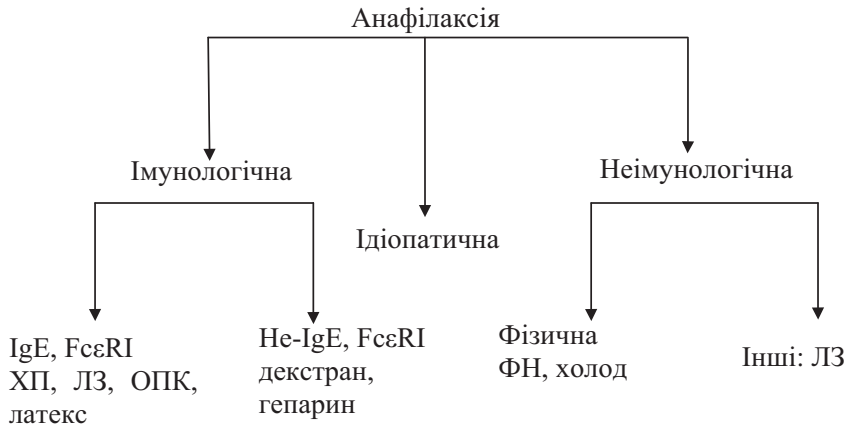


Рисунок 2. Механізми розвитку анафілаксії [32].

Ідіопатична АФ – це діагноз виключення, який повинен бути виставлений тільки після комплексного поглибленого обстеження хворого (деталізувати історію хвороби, виключити інші причини АФ, в тому числі на раніше нерозпізнаний АЛ, провести диференціальну діагностику та ін.), виключення інших причин анафілаксії, диференціальна діагностика) і виключення IgE-залежної та IgE-незалежної АФ. В даний час ідіопатичну АФ розглядають як окремий діагноз, який, судячи за літературними даними, відкриває нов. Можливості для виявлення раніше невідомих тригерів АФ, потребує вивчення патофізіологічних механізмів, а також ідентифікації хворих з недіагностованим мастоцитозом або захворюванням клональних опасистих клітин тощо.

У відповідності з даною класифікацією можна виділити наступні можливі причини розвитку АФ (табл. 6) [24].

Таблиця 6.

Можливі причини розвитку анафілактичних реакцій

Механізми розвитку АФ	Можливі причини розвитку АФ
IgE-залежні реакції	ХП і домішки
	ЛЗ
	Ужалення/укуси комах (алергени в отруті, слині)
	Латекс
	Аспірин та інші НПЗП
	Гормони
	Ферменти
	Антисироватки і вакцин
	Сперма
АСІТ, шкірне тестування з АЛ	

Механізми розвитку АФ	Можливі причини розвитку АФ
IgE-незалежні реакції	РКР
	ЛЗ (міорелаксанти, опіоїдні анальгетики, внутрішньовенний імуноглобулін)
	Аспірин та інші НПЗП (опосередковані через арахідоновий шлях метаболізму)
	ФН
	АФ при системному мастоцитозі
Неімунні реакції	Ідіопатичні фактори
	Лікарські засоби-гістамінолібератори (анальгетики, РКР, декстрини, протамін і ванкоміцин)

Класифікація АФ, згідно МКХ-10, обмежується лише АШ і відповідно виділяється:

- T78.0 – Анафілактичний шок, викликаний патологічною реакцією на їжу.
- T78.2 – Анафілактичний шок неуточнений.
- T80.5 – Анафілактичний шок, пов'язаний з введенням сироватки.
- T88.6 – Анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на адекватно призначений і правильно застосований лікарський засіб.

В практичній діяльності також зручно розподіляти анафілактичні реакції в залежності від їх розповсюдження на місцеві та системні [1, 10]. Місцеві реакції проявляються в першу чергу в ділянці потрапляння причинно-значущого агенту, наприклад, розвиток набряку кишечника у випадку харчової АФ. Системні реакції втягують у патологічний процес одну або більше систем з наростаючою швидкістю. За ступенем тяжкості [10] виділяють 3 ступені тяжкості анафілактичної реакції (АШ), що базується на вираженості гемодинамічних порушень у пацієнта (табл. 7).

За характером перебігу [1, 10] АФ (більше це стосується АШ) може бути гострою злоякісною, гострою доброякісною, затяжною, рецидивуючою (наприклад, двофазною), абортивною. **Гострий злоякісний перебіг АФ** характеризується гострим початком, швидким падінням артеріального тиску, порушенням свідомості, вираженими симптомами дихальної недостатності, резистентністю до протишокової терапії і високою вірогідністю фатальних наслідків. **При гострому доброякісному перебігу** артеріальний тиск знижується поступово та помірно, функція легень також порушується помірно, а пацієнт при цьому може знаходитися в оглушеному або сопорозному стані. Відповідь на терапію в таких випадках зазвичай добра, а наслідки для пацієнта сприятливі. **При затяжному перебігу анафілактичної реакції** зазвичай

спостерігається повільне відновлення артеріального тиску, тому необхідне в таких випадках тривале (іноді протягом декількох днів) введення адреноміметиків (епінефрину) з поступовою їх відміною. Для **рецидивуючої форми АШ** характерний хвилеподібний перебіг, який складається з двох або більше фаз, з повторними відстроченими епізодами гіпотензії та інших симптомів АФ через 4-6 годин і більше після усунення ознак первинної реакції. **Абортивний перебіг АФ** характеризується мінімальними гемодинамічними порушеннями і швидким усуненням симптомів.

В залежності від клінічних проявів АШ може бути гемодинамічним, асфіктичним, абдомінальним, церебральним, з супутнім ураженням шкіри і слизових оболонок, а в залежності від частоти рецидивів АШ може бути часто рецидивуючим (більше 6 епізодів на рік або 2 і більше протягом 2 місяців) і не часто рецидивуючим (менше 6 епізодів на рік або 2 і менше протягом 2 місяців) [10, 11].

Клінічні прояви анафілаксії

Анафілактичні реакції поділяються на 3 ступені тяжкості (табл. 7):

I ступінь АФ – легка локалізована місцева (локальна гіперемія шкіри, ангіоневротичний набряк) чи/та слабка загальна реакція (реакції шкіри і оболонок – кропив'янка, гіперемія шкіри, генералізований свербіж шкіри, риніт, кон'юнктивіт, помірний бронхоспазм; відсутнє гостре порушення дихання);

II ступінь АФ – середнь-тяжка загальна реакція (ті ж симптоми та експіраторне диспное; ангіоневротичний набряк, в тому числі в ділянці гортані; системні прояви, включаючи нудоту, блювоту; можливе запаморочення, біль в животі і серці; немає падіння артеріального тиску та проявів периферичної гіперперфузії);

III ступінь АФ – тяжка – загальна реакція (окрім перерахованих ознак виникає диспное, охриплість голосу, стридор, ядуха, дисфагія, серцебиття, гіпотензія, відчуття страху);

IV ступінь АФ – анафілактичний шок (АШ) – загальна реакція, що загрожує життю (крім вищевказаних симптомів виникають ціаноз, гіпотензія, колапс, втрата свідомості, падіння артеріального тиску та гіперперфузія внутрішніх органів).

Клінічні прояви у тяжких випадках досить яскраві, і стан хворого швидко погіршується, що дозволяє поставити правильний діагноз. При АФ легкого ступеня діагностика може бути утруднена через не специфічність симптомів, їх транзиторність та інших причин. Також клінічні прояви АФ залежать від того, які системи органів задіяні в розвитку патологічного процесу в організмі хворого. Існують загальноприйняті міжнародні критерії, для того щоб

допомогти лікарям визначити ймовірність АФ [24, 81, 143]. Ці критерії значно поліпшили діагностику АФ [64, 101], а також, що дуже важливо, продемонстрували високу точність (96,7%) під час її діагностики в ретроспективному дослідженні [24, 32]. Симптоми і ознаки АФ зазвичай відбуваються протягом однієї-двох годин після контакту з АЛ [29, 76], протягом 30 хвилин при харчовій алергії і менше ніж 30 хвилин при алергії на парентеральні форми ЛЗ або ОПК.

Таблиця 7.

Клінічні прояви анафілаксії різного ступеня тяжкості [22, 23]

Ступінь	Шкіра	Шлунково-кишковий тракт	Дихальна система	Серцево-судинна система	Неврологічні прояви
Легка	Гострий свербіж очей, носоглотки, або генералізований, кропив'янка, ангіонабряк	Сверблячка в роті, легкий набряк губ, нудота, легкий біль в животі	Закладеність носа і / або чхання, ринорея, свербіж у горлі, свистяче дихання	Тахікардія	Занепокоєння
Середня	Будь-яке з вищепереліченого, ангіонабряк в ділянці гортані	Будь-яке з вищепереліченого, виражені набряки в животі, діарея, повторюється блювота	Будь-яке з вищепереліченого, експіраторне диспное,	Тахікардія, біль в серці	Відчуття наближення смерті
Тяжка	Будь-яке з вищепереліченого	Будь-яке з вищепереліченого, дисфагія	Будь-яке з вищепереліченого, диспное, охриплість голосу, труднощі при ковтанні, стридор, ядуха, ціаноз	Гіпотензія, тахікардія	Запаморочення і сплутаність свідомості
Анафілактичний шок	Будь-яке з вищепереліченого, ціаноз	Будь-яке з вищепереліченого	Прояви гіперперфузії органів, сатурація $O_2 < 92\%$, зупинка дихання	Падіння АТ, колапс, тяжка брадикардія та/або зупинка серця	Втрата свідомості

Клінічні критерії діагностики АФ

АФ є дуже ймовірною, якщо у хворого після контакту з АЛ є присутнім один з трьох наступних критеріїв:

I варіант. Гострий початок (від декількох хвилин до декількох годин) з залученням шкіри, слизової оболонки, або шкіри і слизової оболонки одночасно (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж або гіперемія, набряк губ, гортані, язика, язичка) і щонайменше один з наступних критеріїв:

- a) респіраторні порушення (наприклад, задишка, свистяче дихання та хрипи, бронхоспазм, стридор, зниження пікової швидкості видиху, гіпоксемія);
- b) зниження АТ або асоційовані з ним симптоми дисфункції органу-мішені (наприклад, гіпотонія, колапс, нетримання сечі).

II варіант. Два або більше з наступних порушень, які мають місце у хворого одразу або незабаром (від декількох хвилин до декількох годин) після контакту з ймовірним алергеном:

- a) залучення шкіри, слизових оболонок (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж, гіперемія, набряк губ, язика, язичка);
- b) респіраторні порушення (наприклад, задишка, свистяче дихання, бронхоспазм, стридор, зниження пікової швидкості видиху, гіпоксія);
- c) знижений артеріальний тиск або супутні симптоми дисфункції органа-мішені (наприклад, гіпотонія, колапс, нетримання сечі);
- d) персистуючі, стійкі шлунково-кишкові симптоми (наприклад, спастичні болі у животі, блювота).

III варіант. Знижений артеріальний тиск після контакту хворого з встановленим для цього пацієнта АЛ (від декількох хвилин до декількох годин):

- a) немовлята і діти: низький систолічний артеріальний тиск (у залежності від віку) або більш ніж 30% зниження артеріального тиску відносно базального індивідуального рівня.

* низький систолічний артеріальний тиск для дітей визначається як менше 70 мм рт. ст. для дітей від 1 місяця до 1 року; менше ніж (70 мм рт. ст. + [2 * вік]) для дітей від 1 до 10 років; менше 90 мм рт. ст. для дітей від 11 до 17 років.

- b) дорослі: систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. або зниження більше ніж 30% від базального індивідуального рівня.

При цьому увага фахівців звертається на те, що наявність зниженого артеріального тиску не є обов'язковою ознакою АФ [67, 161, 162].

Серед симптомів АФ, в більшості випадків виникають шкірні прояви [63, 91]. У нещодавньому дослідженні, яке описало групу з 2012 дітей і дорослих, хворих на АФ, шкіра була найбільш часто ураженим органом (84%), далі йшли серцево-судинні симптоми (72%) та респіраторні симптоми (68%) [24]. АШ також

може розвиватися за відсутності шкірних проявів. Потенційно небезпечними для життя особливостями АФ є респіраторні і серцево-судинні симптоми та порушення [162]. Респіраторні симптоми частіше виникають у дітей, у той час як серцево-судинні симптоми переважають у дорослих [24, 118, 144, 162, 164]. Стійкі шлунково-кишкові симптоми також можуть бути пов'язані з АФ [63, 88]. Як повідомляється, двофазні анафілактичні реакції розвивалися у 20% пацієнтів [64, 79, 96, 143], хоча фактичний ризик двофазної реакції, ймовірно, значно нижчий. Двофазні анафілактичні реакції зазвичай відбуваються протягом 4-12 годин після появи перших симптомів або ознак і можуть бути набагато серйознішими. Це вимагає тривалого (не менше 24 годин) спостереження за пацієнтами і введення великих доз епінефрину [79]. Затримка у його введенні, недостатня доза епінефрину або не призначення кортикостероїдів може збільшити ризик розвитку двофазних реакцій [64, 69, 96, 107, 146, 149].

Кропив'янка

Кропив'янка (КР) (*Urtica*, лат. – кропива) – захворювання, що характеризується появою на шкірі швидко виникаючого більш-менш поширеного висипу, пухирів (уртикарних висипань), що зудять та є наслідком набряку обмеженої ділянки шкіри. Для АФ характерний гострий перебіг КР, при якому яка продовжується не більше 6 тижнів. За механізмами розвитку КР при АФ підрозділяється на імунологічну та неімунологічну. Імунологічна КР при АФ має анафілактичний тип [16, 132, 151].

При анафілактичному типі кропив'янки її перебіг гострий, часто супроводжується ангіоневротичним набряком (АН). Виникає, як правило, у хворих на atopію. Причиною гострої КР можуть бути ХП, ужалення комах (бджіл, ос, шершнів), МП та інші агенти, що викликають розвиток негайної реакції.

Клінічна картина гострої КР характеризується монормфними висипаннями, первинним елементом яких є пухир. Пухирі є чітко відмежованими елементами, що підносяться над поверхнею шкіри, розміром від декількох міліметрів до декількох сантиметрів, аж до гігантської кропив'янки. Часто кропив'янка поєднується з АН.

Захворювання починається раптово з сильного шкірного свербіння, далі з'являються ділянки гіперемії, виступаючі над поверхнею шкіри. У міру формування набряку відбувається здавлення капілярів, і колір пухиря стає блідим. При значній ексудації в центрі набряку може відбутися відшаровування епідермісу з утворенням висипів везикул і ерозій (синдром Лайела). Розвиток гострої КР може супроводжуватися нездужанням, головним болем, підвищенням температури тіла до 38-39°C. Висипання характеризуються повною оборотністю елементів.

Ступені тяжкості КР:

- легкий перебіг – мономорфні одиночні елементи висипу на обмежених ділянках шкіри;
- середньої тяжкості – поширені висипи зливного характеру;
- тяжкий перебіг – генералізований з системними реакціями, синдром Лайела, набряком Квінке.

Алергічна кропив'янка (на екзоалергени) відрізняється від КР іншого генезу тим, що в їх основі лежить імунологічний механізм, тобто, взаємодія АЛ з раніше напрацьованими до нього АТ і наступними викидами каскаду БАР, які і обумовлюють основні клінічні прояви цього захворювання – появу уртикарних висипань або набряку тканин.

Гостра алергічна кропив'янка починається гостро, приблизно через півгодини після попадання в організм відповідного АЛ. Гостра алергічна КР триває не більше 6 тижнів. Виявляється уртикарними або висипом і шкірним свербінням. Елементи КР частіше мають блідо-рожевий або червоний колір, оточені зоною еритеми, яка зникає при натисканні. Елементи КР зберігаються протягом 1-6 годин, іноді супроводжуються підвищенням температури тіла, болем в животі, суглобах. У 30 – 40% випадків гостра алергічна КР супроводжується набряком Квінке.

У дітей в 70-85% випадків причиною гострої алергічної КР є ХП (соки, шоколад, яйця, морква і тому подібне), медикаментозні препарати (аналгетики, антибіотики). Описані випадки пилкової, інсектної гострої алергічної КР.

Неімунологічна кропив'янка (псевдоалергічна). У основі неімунологічної КР лежить та ж модель патологічного процесу, що зачіпає органи-мішені ІС, що і при анафілактичній, але без залучення до процесу специфічних антигенів і АТ. Деякі ХП (гістамінолібератори, гістамін-вміщуючі), певні МП (декстрини, РКР, опіати, НПЗП, деякі антибіотики та ін.) і хімічні речовини (солі металів, предмети побутової хімії та ін.) здатні викликати пряму дегрануляцію опастистих клітин і вивільнення медіаторів, відповідальних за клінічні прояви КР. З метою *диференційної діагностики* з іншими видами КР виконуються діагностичні і провокаційні тести (табл.8).

Таблиця 8.

Шкірні та інші діагностичні, провокаційні тести при різних варіантах кропив'янки

Види кропив'янки	Техніка виконання тесту
Дермографізм	Подразнення шкіри шпателем.
Кропив'янка від стискання	Ходьба на протязі 20 хв. з вагою у 6-7 кг, що висить на плече

Види кропив'янки	Техніка виконання тесту
Сонячна	Світлове опромінення шкіри
Холінергічна	1. Метахоліновий, ацетилхоліновий шкірний тест, велоергометрія. 2. Занурення у гарячу ванну до 42°C для підвищення температури тіла на 0,7°C.
Холодова	1. Накладання на 4 хв. кубика льоду на передпліччя. 2. Виконання фізичних вправ на холоді.
Аквагенна	Прикладання водного компресу (35oC на 30 хв.)
Вібраційна	Прикладання лабораторного вібратора на 4 хв.
Автоімунна	Введення авто сироватки крові
Істинна алергічна	Тести in vivo та in vitro з екзоалергенами

Етіопатогенетичні форми кропив'янки

Диференційна діагностика кропив'янок

Фізична кропив'янка. КР, що виникає при різних фізичних і інших впливах зовнішнього середовища, називається фізичною. До КР, обумовленою фізичними чинниками, відноситься дерматографічна, вібраційна, температурна, аквагенна, в результаті тиску, сонячна КР.

Дермографічна кропив'янка (уртикарний дермографізм, механічна КР) – тип фізичної КР, що найбільш часто зустрічається, виникає в місцях механічної дії, наприклад, в місці здавлення шкіри одягом або при нанесенні штрихової дії на шкіру будь-яким предметом.

Температурна кропив'янка – це КР, що виникає при дії низької і високої температур. Розрізняють холодову і теплову КР. Частіше зустрічається у дорослих, характеризується появою уртикарних висипань локалізованого або генералізованого характеру, більше на відкритих ділянках тіла після дії холоду (повітря, води, холодної їжі, різних предметів). Часто максимальні прояви відмічаються при відігріванні уражених ділянок тіла. Іноді холодова КР може виникати на тлі хронічних осередків інфекції, паразитарної інвазії, вірусних гепатитів, сифілісу. Також існують спадкові форми холодової КР.

Холінергічна кропив'янка, або генералізована теплова КР виникає під впливом чинників, що викликають підвищення температури тіла (ФН, дія гарячої води, психоемоційного стресу, тощо). Холінергічна КР зустрічається у 5 % населення, частіше у молодому віці, характеризується генералізованими ділянками гіперемії, що сверблять, з множинними дрібними (розміром 1-3 мм в діаметрі) уртикарними елементами.

Механізм холінергічної КР пов'язаний з реакцією вегетативної нервової системи на загальне підвищення температури тіла, що приводить до підвищення температури крові, яка досягає центру терморегуляції, внаслідок чого відбувається вивільнення ацетилхоліну та інших медіаторів з холінергічних нервових закінчень, які ініціюють вивільнення гістаміну з опасистих клітин.

Сонячна кропив'янка зустрічається рідко, характеризується виникненням свербіття, гіперемії, уртикарій після дії сонячних променів. Механізм розвитку цього типу КР недостатньо вивчений.

Вібраційна кропив'янка відноситься до рідкісної форми спадкової КР, що характеризується еритемою, уртикаріями і набряком, які виникають під дією вібрації. Механізм недостатньо вивчений.

Ідіопатична кропив'янка. Діагноз «ідіопатичної КР» виставляється у тому випадку, коли не вдається виявити причину її виникнення. Показано, що при хронічній ідіопатичній КР у значній кількості хворих виявляються автоімунні порушення, а саме утворення IgG-автоантитіл, направлених проти IgE або рецепторів до IgE (Fcε R1). Ці автоантитіла мають здатність активувати опасисті клітини і викликати їх дегрануляцію.

Нерідко КР може бути обумовлена наявністю осередків хронічної інфекції. Найбільш частою причиною хронічної КР є патологія ШКТ, обумовлена *Helicobacter pylori* (HP). Не менш значущою причиною хронічної КР є дисбактеріоз кишечника, паразитарна інфекція: анісакоїдоз, токсокароз. Одним з важливих причинних чинників хронічної КР є хронічна вірусна інфекція: вірусні гепатити, герпетична інфекція, часті ОРВІ.

Кропив'янка може бути одним із симптомів системного захворювання, наприклад, шкірної форми васкуліту, системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту, синдрому С'єгрена та ін. У цих випадках уртикарії значно відрізняються від таких при хронічній КР: вони можуть зберігатися тривалий час – до 48 год, при їх регресії нерідко зберігається ерітема з синюшним відтінком за рахунок петехіальних висипань навколо білої плями в середині.

Кропив'янка, обумовлена неопластичним процесом. Нерідко маніфестація неопластичного процесу починається з КР, тому дуже важливо за відсутності вказівок на певну причину уртикарних висипань вчасно провести ретельне загальноклінічне обстеження.

Психогенна кропив'янка (адренергічна). Психогенні чинники можуть бути одною з причин хронічної КР, хоча найчастіше вони є пусковим механізмом розвитку якого-небудь патологічного процесу, ведучого до її розвитку.

Пігментна кропив'янка. Захворювання, що рідко зустрічається, характеризується наявністю множинних пігментних плям на шкірі, які при розчісуванні стають пухирями (симптом Darier). При біопсії пошкоджених ділянок шкіри

виявляється інфільтрація опасистими клітинами. Зустрічається частіше у дітей як локалізоване ураження шкіри, яке проходить самостійно в пубертатному періоді.

Системний мастоцитоз є генералізованою пігментною КР, при якій відмічається інфільтрація опасистими клітинами кісток, ШКТ, селезінки і лімфатичних вузлів, супроводжується головними болями, гіперемією шкіри, гіпотензією за рахунок гістаміноліберації.

Таким чином, диференційна діагностика КР проводиться на основі виявлення особливостей анамнезу, клінічного перебігу захворювання, ефективності лікування і результатів обстеження (лабораторного, інструментального та ін.).

Ангіоневротичний набряк

АН (набряк Квінке) (МКХ-10: T78.3.) – це АЗ негайного типу, що характеризується швидко виникаючим обмеженим набряком шкіри і підшкірної клітковини, а також підслизової оболонки після дії причинно-значущих АЛ. Цей патологічний стан був вперше описаний в 1882 р. швейцарським ученим Quinke і названий його ім'ям – набряком Квінке.

Причини АН ті ж, що і у КР. Незалежно від генезу для набряку Квінке характерним є підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла і гострий розвиток набряку в ділянці періваскулярних тканин. При ураженні підшкірного і підслизового шару дерми розвивається АН.

Клінічна картина ангіоневротичного набряку. При АН з'являється великий, блідий, щільний інфільтрат, що не зудить, при натисканні на який не залишається ямки. Набряк Квінке найчастіше локалізується у місцях з рихлою підшкірною клітковиною або на слизових оболонках. Улюблені локалізації набряку Квінке: обличчя – губи, повіки; мошонка; слизові оболонки порожнини рота – язик, м'яке небо, язичок, мигдалини; гортань.

Ангіоневротичний набряк в ділянці гортані клінічно виявляється гострою асфіксією – з'являється охриплість голосу, «гавкаючий кашель», утруднене дихання із задишкою інспіраторного, а потім змішаного характеру. Дихання стає шумним, стридорозним. Колір обличчя набуває ціанотичний відтінок, потім різко блідний. Хворий стає неспокійним. При розповсюдженні набряку на слизову оболонку трахеї і бронхів виникає клінічна картина нападу бронхіальної астми.

При тяжкому перебігу АН у ділянці гортані хворий може загинути від асфіксії. При легкій і середній тяжкості набряк гортані продовжується від години до доби. Після стихання гострих явищ якийсь час залишається охриплість голосу, біль в горлі.

Ангіоневротичний набряк в ділянці слизової оболонки шлунково-кишко-

вого тракту. При локалізації набряків на слизовій оболонці ШКТ виникає абдомінальний синдром. Спочатку з'являється нудота і блювота їжею, а потім – жовчю. Виникає гострий локальний біль в животі, потім біль стає розлитим по всьому животу. З'являється метеоризм, спостерігається посилена перистальтика кишечника. Може спостерігатися позитивний симптом Щеткіна. Напад закінчується профузним проносом. При мікроскопічному дослідженні у калі виявляють значну кількість еозинофілів. Абдомінальні прояви поєднуються з шкірними набряками у 30 % випадків. При локалізації АН у ділянці сечового міхура виникає клінічна картина гострого циститу, потім виникає затримка сечі. Набряки статевих органів супроводжуються відповідною клінічною картиною.

Ангіоневротичний набряк у ділянці обличчя. При АН у ділянці обличчя до патологічного процесу можуть залучатися м'які мозкові оболонки з появою менингеальних симптомів – ригідність потиличних м'язів, різкий головний біль, нудота, блювота, іноді судоми. Зрідка при набряку структур лабіринту з'являється синдром Мен'єра – виражене системне запаморочення при ходьбі і у спокої, нудота, блювота.

Постійна поява нових елементів АН або їх періодичні рецидиви (в строк понад 6 місяців) свідчить про формування хронічного рецидивуючого АН.

Методи обстеження, що використовуються для уточнення діагнозу АН такі ж, як і при КР.

Диференційна діагностика ангіоневротичного набряку. Диференційну діагностику АН потрібно проводити з наступними захворюваннями:

Спадковий ангіоневротичний набряк – диференційні ознаки алергічного і спадкового набряку Квінке представлені у табл. 9.

Для діагностики АН та інших видів набряку (спадковий, придбаний, набряк, викликаний інгібіторами АПФ, МА, харчовою алергією) використовують наступний перелік основних лабораторних показників: рівень С1-інгібітору, активність С1-інгібітору, рівні С2, С4, С1q-компонентів комплементу, загального і алерген специфічного IgE (табл. 10).

Таблиця 9.

Диференціальні ознаки алергічного і спадкового набряку

Ознаки захворювання	Ангіоневротичний набряк	
	спадковий	алергічний
Спадковість	Автосомно-домінантний тип. В анамнезі у членів родини набряки	Відмічаються алергічні захворювання
Частота	1:10000-1:150000	Частіше

Ознаки захворювання	Ангіоневротичний набряк	
	спадковий	алергічний
Початок захворювання	Як правило, у дитинстві у 8-10 років, характерне погіршення перебігу захворювання в період статевого дозрівання	частіше у дорослих
Провокуючі фактори	Травми, мікротравми, поранення, операції, фізичні навантаження, психоемоційні стреси та ін.	Різні алергени (харчові, медикаментозні тощо)
Швидкість розвитку набряку, його тривалість	Повільно, протягом кількох годин; триває протягом 24-72 годин	Протягом від кількох хвилин до 1 години, триває до 24-48 годин
Локалізація	кінцівки, верхні дихальні шляхи, травний тракт	різноманітна, обличчя, шия, зовнішні статеві органи, набряк гортані – рідше
Перебіг захворювання	різниться, з роками загострення частішають	загострення залежить від контакту з алергеном
Вигляд набряку, інше	блідий, дуже щільний, без свербежу	блідий, блідо-рожевий, іноді сверблячий
Кропив'янка	як правило відсутня	часто є
Передвісники	біль, слабкість, у 1/3 пацієнтів висипання типу кільцеподібної еритеми	менш характерні, у деяких випадках набряку передуює сверблячка
Супутні захворювання, симптоми	автоімунні, ендокринопатії, артрити, системний червоний вовчак, неспецифічний виразковий коліт	алергічні
Антигістамінні препарати	неефективні	ефективні
Прогноз	Несприятливий	сприятливий
Рівень C1-інгібітора	знижений, рідше підвищений	нормальний
Рівень C4, C2	Знижений	нормальний

Лабораторні критерії диференціальної діагностики ангіоневротичного набряку

Захворювання	Рівень				Активність С-1 інгібітора	Рівень загального IgE	Виявлення IgE спец.
	С1-інгібітора	С1q – комп.	С2 – комп.	С4 комп.			
Спадковий АН тип I	норм.	норм.	низький	низький	низька	Норм.	немає
Спадковий АН тип II	норм.	норм.	низький	низький	низька	норм.	немає
Спадковий АН тип III	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	немає
Придбаний АН	низький	низький	низький	низький	низька	норм.	немає
АН від інгібіт. АПФ	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	немає
Харчова алергія	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм. або підвищ.	так
Ідіопатичний АН	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	так

Набряк при дерматоміозиті (параорбітальний набряк з вираженою мускульною слабкістю – симптом «сходів», «розчіски» тощо. Дерматоміозит може бути паранеопластичний, тоді ці симптоми супроводжують онкологічні захворювання.

При системному червоному вовчаку, окрім набряку обличчя спостерігається суглобовий синдром, алопеція, ураження нирок. Підтверджується спеціальними імунологічними дослідженнями.

Набряк при герпесі (висипання на обличчі, ускладнені гнійним кон'юнктивітом, супроводжуються вираженим набряком повік) супроводжується болем по ходу нервових закінчень. Початок цього захворювання може супроводжуватися гіпертермією.

Синдром стиснення верхньої порожнистої вени – набряк обличчя фіолетово-синюшного кольору, осиплість голосу, симптом «голови медузи». Цей синдром може бути при пухлинах середостіння, або метастазах у середостіння. У діагностиці допомагає рентгенограма органів грудної клітини і середостіння.

Флегмона обличчя – набряк білий, кам'янисто-щільний, супроводжується сильною лихоманкою. Буває при переломах щелепи або гнійних процесах гайморових пазух, що несвоєчасно лікувалися.

Набряк при гіпотиреозі – великий набряк параорбітальної ділянки на фоні вираженої блідості шкіри обличчя, сухості шкіри, трофічних змін шкіри і уповільнення мови.

Анафілактичний шок

АШ – тяжка гостра генералізована реакція ГЧ негайного (анафілактичного) типу, яка виникає при повторному введенні в організм АЛ, внаслідок чого виділяються медіатори, що викликають порушення діяльності життєво важливих органів і систем [10, 36]. АШ характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу, і зазвичай, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках [11, 12, 14]. Ці керівні принципи зосереджені головним чином на алергічній АФ, пов'язаній зі специфічним імуноглобуліном Е (IgE), однак вони також стосуються АФ за участю інших механізмів. При цьому слід підкреслити, що АШ – це клінічний діагноз, який ґрунтується на критеріях, наведених у панелі «Клінічні критерії діагностики АФ» на початку даного розділу.

Етіологія. Розвиток АШ може бути пов'язаний з усіма можливими для АФ етіологічними факторами, про що вказувалося вище. Основні етіологічні чинники АШ – інсектна, медикаментозна, харчова алергія (ХА), помилки при проведенні АСІТ. Основна причина АШ пов'язана з контактом високосенсибілізованого організму із специфічними АЛ.

Патогенез. Основою АШ є негайна АР I типу, що розвивається у високосенсибілізованому організмі. Тому здатність до розвитку шокової реакції формується в період сенсibilізації, коли під впливом контакту з АЛ утворюються реактинні антитіла класу IgE. Зв'язуючись своїми Fcε-фрагментами з опасистими клітинами і базофілами, вони роблять їх сенсibilізованими до АЛ. Під впливом повторного контакту АЛ з АТ IgE, зв'язаними базофілами і опасистими клітинами, останні дегранулюють. З гранулами виділяються медіатори: гістамін, лейкотрієни, калікреїн та інші. У типових випадках АШ перебігає як негайна реакція I (анафілактичного) типу. Медіатори змінюють функції систем і органів: серцево-судинної, дихальної, нервової, ендокринної, шкіри, що створює генералізовану клінічну картину. Це обумовлено залученням до АР більшості опасистих клітин різної локалізації і базофілів крові [11, 12, 14, 35, 36].

Слід зазначити, що в генезі АШ можуть брати участь і АТ класу IgG, одні субкласи яких (IgG4), подібно IgE, «озброюють» базофіли і опасисті клітини для взаємодії з АЛ, а інші утворюють з ним ІК, що активують комплемент, тобто що запускають негайну реакцію III типу. Ця реакція, мабуть, зустрічається при варіантах АШ, що відносно поволі розвиваються (від 20 хвилин до однієї години).

Медіатори, що утворюються в результаті активації комплементу, перш за все С3а, С5а-анафілотоксини, істотно кількісно і якісно доповнюють ті, які виділяються в процесі дегрануляції опасистих клітин і базофілів. Зокрема, анафілотоксини стимулюють звільнення гістаміну з опасистих клітин. При активації ІК комплементу може активуватися і чинник Хагемана (XII чинник згортаючої системи крові), який переводить плазміноген в плазмін. Останній викликає фібриноліз і розщеплює активний чинник Хагемана, фрагменти якого переводять калікреїноген в калікреїн (кініногенін), що служить джерелом утворення кінінів, зокрема брадикініну. Виділенням і утворенням різних медіаторів закінчується патохімічна стадія анафілактичної реакції. Ефекти, що індукуються цими медіаторами, багатогранні і обумовлені їх властивістю підсилувати судинну проникність, викликати скорочення гладкої мускулатури бронхів і судин, інтенсивну секрецію слизу та інші ефекти.

Найважливішою ланкою патогенезу шоку є гемодинамічні порушення. Вони виникають під впливом медіаторів алергії, що викликають підвищення проникності і втрату тонуусу судинного русла. В результаті порушення проникності спостерігається втрата рідини з кров'яного русла, зменшується об'єм циркулюючої крові. У зв'язку з втратою тонуусу знижується периферичний опір судин, а місткість крові у венозному руслі збільшується. Наявний об'єм крові стає малим по відношенню до ємкості судинного русла. Скупчення крові в капілярах і венах, з одного боку, і втрата плазми із-за підвищення проникності судин – з іншого, створюють гострий відносний дефіцит об'єму циркулюючої крові. Внаслідок цього знижується ударний об'єм серця і різко падає фракція викиду, розвивається судинний колапс. Спочатку організм реагує на це збудженням симпатичної нервової системи і викидом катехоламінів (адреналіну і норадреналіну), що збільшує частоту серцевих скорочень (через b1-адренорецептори) і периферичний опір (через a1-адренорецептори) при легких формах шоку. Тому можлива часткова місцева вазоконстрикція артеріол і венул, що залежить від ступеня експресії a1,2-адренорецепторів. Проте навіть при середнетяжких формах шоку цієї компенсаторної реакції буває недостатньо.

Порушення мікроциркуляції при АШ – важливий елемент його патогенезу. Унаслідок зменшення капілярного кровотоку знижуються доставка кисню і енергетичних субстратів, а також виведення кінцевих продуктів обміну. Розвивається порушення обміну речовин в тканинах, основна ознака якого – поява метаболічного ацидозу, що виникає на фоні гіпоксії і анаеробного окислення. Виражений ацидоз веде до порушення рівноваги судинного тонуусу артеріол і вен, а, кінець кінцем, до підвищення згортання крові, що протікає через них (гіперкоагуляції). Проте на початковому етапі шоку завдяки виділенню гепарину опасистими клітинами згортання крові сповільнюється.

Клінічна картина. Основними клінічними проявами АШ є порушення гемодинаміки, дихання (задишка, бронхоспазм, ядуха), діяльності ШКТ (нудота, блювота, пронос), шкірний висип (КР, набряк Квінке, інші екзантеми). Як вказувалося раніше, часто АШ розвивається внаслідок застосування різноманітних ЛЗ. При парентеральному введенні препаратів медикаментозний АШ розвивається зазвичай миттєво, при пероральному – через 30-60 хвилин.

Для легкого перебігу АШ характерний короткий продромальний період (від декількох хвилин до години), коли з'являються його передвісники: шкірне свербіння, висипання на шкірі у вигляді КР (уртикарні висипання), еритематозних, петехіальних і папульозних елементів, гіперемія шкіри, відчуття жару і печіння, закладеність носа, спастичний кашель тощо. Хворі пред'являють скарги на слабкість, запаморочення, нудоту, тяжкість і болі у голові, серце, у животі, за грудиною, у поясниці, утруднене дихання. Відмічаються блідість або ж гіперемія шкіри обличчя, ціаноз губ, збудження, а потім млявість, депресія, загальмованість. Спостерігаються бронхоспазм, задишка, сухі свистячі хрипи, переймоподібні болі у животі, блювота; рідко мимовільна дефекація і сечовипускання. Тони серця глухі, тахікардія до 100-120 уд./хвил. Систолічний АТ не нижче 100 мм рт. ст. Проте частіше клінічна картина включає не всі, а лише деякі з перерахованих вище симптомів (табл. 11) [1, 10, 11, 12, 14]

Таблиця 11.

Класифікація анафілактичного шоку за ступенем тяжкості

Критерій	I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
Артеріальний тиск	Нижче норми на 30-40 мм рт. ст.	90-60/40 мм рт. ст. і нижче	Систолічний тиск 60-40 мм рт. ст., діасто-лічний може не визначатися	Не визначається
Свідомість	У свідомості, але можливі занепокоєння, збудження, страх смерті	Можлива втрата свідомості, оглушеність	Можлива втрата свідомості	Негайна втрата свідомості
Дані аускультатії	Можливі хрипи в легенях	Зазвичай хрипи в легенях	Зазвичай хрипи в легенях	Дихання не прослуховується
Ефект від протишокової терапії	Добрий	Зазвичай добрий	Терапія мало-ефективна	Практично відсутній

У разі *середньотяжкого перебігу* АШ продромальний період коротшає до 30 хвилин, можуть відмічатися такі передвісники, як загальна слабкість, відчуття страху, гіперемія обличчя, відчуття жару у всьому тілі, брак повітря, погіршення зору, шум у голові і вухах, оніміння пальців, язика, губ. З'являється біль різної локалізації у серці, животі, м'язах, суглобах, поясиці; відчуття стискання і розпирання грудної клітини, кашель, задуха; можуть бути нудота, блювота, пронос (у тому числі і кривавий), іноді кров'яні виділення з піхви внаслідок скорочення м'язів матки, мимовільні сечовипускання і дефекація за рахунок спастичного скорочення гладких м'язів сечового міхура і кишечника, іноді картина кишкової непрохідності. Серцевий викид зменшується, про що свідчить пульс малого наповнення; тахікардія – 120 – 150 уд./хвил., зрідка буває брадикардія; тони серця приглушені або глухі, може бути аритмія. У легенях вислуховуються сухі свистячі хрипи. Відмічається олігурія як наслідок зниження ниркового кровотоку. З розвитком шоку сечовиділення припиняється. У хворого з'являються нудота, блювота, пітливість, здуття живота і діарея.

При *тяжких і блискавичних випадках* АШ хворий встигає, і те не завжди, крикнути: «Мені погано!» або застогнати і тут же непритомніє. Шкірні покриви стають блідими, місцями ціаноз (особливо на грудях, руках, губах), піна у рота. Лоб покривається холодним липким потім. Зіниці розширені, шийні вени набряклі. Дихання шумне, аритмічне, у разі набряку гортані – свистяче, стридорозне. Якщо бронхоспазм різкий, дихальні шуми відсутні і при аускультатії спостерігається картина «німої» легені. Відмічаються тонічні і клонічні судоми, дефекація і сечовипускання. Розвиваються судинний колапс, коматозний стан.

У зв'язку з переважним включенням тих чи інших патогенетичних механізмів перебіг медикаментозного АШ може варіювати. Існує типова його форма, а також 4 можливих варіанти: гемодинамічний, асфіктичний, церебральний і абдомінальний. В структурі всіх форм медикаментозного АШ частота цих варіантів складає, відповідно, 55,4%, 20,0%, 11,5%, 8,1%, 5,0% випадків, летальність внаслідок нього складає 0,48% від всіх випадків МА [10, 36].

Гемодинамічний варіант АШ характеризується переважанням симптомів порушення серцево-судинної діяльності: сильні болі у ділянці серця, значна гіпотензія, глухість тонів серця, слабкість пульсу або його зникнення, порушення ритму серця. Спостерігається спазм периферичних судин (блідість) або їх розширення (генералізована «палаюча гіперемія»), дисфункція мікроциркуляції (мармуровість шкірних покривів, ціаноз). Ознаки порушень функції зовнішнього дихання і ЦНС виражені відносно слабкіше, головний синдром – це серцево-судинна недостатність, що служить підставою для розвитку інших ускладнень.

При *абдомінальному варіанті* АШ розвивається картина «гострого живота» з болями в епігастральній ділянці і симптомами подразнення очеревини, що симулює перфорацію виразки або кишкову непрохідність. Нерідко виникають здуття живота, блювота, мимовільна дефекація і сечовипускання, кишкові кровотечі, різкі болі у ділянці придатків матки і кров'яні виділення з піхви. Артеріальний тиск знижується трохи, бронхоспазм відсутній, може бути неглибоке порушення свідомості.

Церебральному варіанту АШ властиві зміни з боку ЦНС: головний біль, нудота, гіперестезії, психомоторне збудження, непритомність, судоми. Іноді шок нагадує епілептичний статус з подальшою зупинкою дихання і серця. Можуть розвиватися порушення мозкового кровообігу, що супроводжуються різкою втраатою свідомості, ригідністю потиличних м'язів.

Асфіктичний варіант АШ виявляється гострою дихальною недостатністю. Тяжкість стану обумовлена набряком слизової оболонки гортані і частковою або повною obturaцією її просвіту, різким бронхоспазмом аж до повної непрохідності бронхіол, інтерстиціальним або альвеолярним набряком легені. У ранній період шоку при сприятливому розвитку цього варіанту порушень гемодинаміки і функцій ЦНС не спостерігається, але вони приєднуються при більш затяжному і тяжкому його перебігу. У ряді випадків асфіктичний варіант доводиться диференціювати з астматичним нападом і статусом. Викликає асфіктичний варіант АШ, як правило, інгаляційні алергени (пилкові, побутові, епідермальні, інсектні, тощо).

Класифікація анафілактичного шоку (МКХ-10)

1. Анафілактичний шок в результаті несприятливої реакції на правильно введеної і відповідно призначену медичну речовину (Т88.6).
2. Анафілактичний шок на введення сироватки (Т80.5).
3. Анафілактичний шок неуточнений (Т78.2).
4. Анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на вживання їжі (Т78.0).

Класифікація медикаментозного анафілактичного шоку (А. С. Лопатин, 1993)

Виділяються клінічна форма і тип перебігу медикаментозного АШ.

I. Клінічні форми: 1) типова форма; 2) атипові форми: асфіктичний; гемодинамічний, або колаптоїдний; абдомінальний; церебральний.

II. Тип перебігу: 1) гострий доброякісний; 2) гострий злоякісний; 3) затяжний; 4) рецидивуючий; 5) абортивний.

АШ інколи може бути подібним до психопатологічних станів (зомління, втра-та свідомості тощо), анафілактоїдними реакціями, що обумовлені виділенням

медіаторів алергії без попередньої імунологічної реакції за рахунок надмірного прийому певної їжі, продуктів з високим вмістом гістаміну. Диференційно-діагностичні ознаки АШ і подібних до нього станів представлені в табл. 12. Дуже рідко імітувати шок можуть різні коми, різке охолодження тіла при холодовій КР, аспірація, інфаркт, емболії, спонтанний пневмоторакс, ортостатичний колапс, гіпервентиляційний синдром. Нижче в таблиці наведені ознаки, які дозволяють розмежувати

Таблиця 12.

Диференційно-діагностичні ознаки анафілактичного шоку і подібних до нього станів

Ознаки	Істинний анафілактичний шок	Психопатологія	Анафілактоїдні реакції
Причини	Введення ліків, укуси комах, вживання під час їжі мінімальної кількості продукту	Небезпека, загроза, емоції, біль	Вживання в їжу значної кількості продукту, внутрішньовенне введення значної кількості препарату
В анамнезі шок чи тяжкі прояви алергії	Часто	Ні	Ні
Попередні психопатологічні стани	Ні	Часто	Ні
Зниження тиску, прискорення пульсу, задишка	Є	Ні	Є
Свербіння і цианоз	Є	Ні	Є
Наявність алергії в анамнезі	Є	Ні	Ні

Анафілаксія на продукти харчування

Анафілаксія на продукти харчування (харчова алергія, ХА) характеризується підвищеною чутливістю організму до ХП і розвитком клінічних симптомів непереносимості їжі, опосередкованих участю реакцій ІС. ХА відноситься частіше до АР негайного типу [1, 10, 47, 61]].

Епідеміологія. Частота ХА складає 10% у дітей і 2% у дорослих. Алергія до коров'ячого молока спостерігається у 0,5% грудних дітей. У 30 – 40% дітей з

атопічним дерматитом і 20% дорослих загострення захворювання мають зв'язок з ХА [65, 66, 69, 134].

Етіологія Для ХА характерні імунологічно опосередковані реакції непереносимості їжі, в той час як для харчової непереносимості – реакції, імунологічно не опосередковані [11, 22, 23, 116, 175].

Основною причиною розвитку ХА є ГЧ до харчових АЛ. Останні прийнято поділяти на 2 групи: тваринні і рослинні. Згідно з сучасними даними, 65% рослинних харчових АЛ належать до 4 сімейств з 27 ідентифікованих. До них відносяться: проламіни (2S-альбумін, ліпіди, які переносять білки); купіни – віцілін, леугмін; профіліни і білки захисту – PR-білки, гомологічні головному Ал берези *Bet v1* [104, 123]. Для харчових АЛ тваринного походження виділяють 11 білкових родин, з яких найбільше значення надають тропоміозину, казеїну і парвальбуміну [104].

Молекулярні дослідження довели неоднорідність структури харчових АЛ і дозволили скласти їх докладну антигенну характеристику залежно від здатності зберігати антигенні властивості при протеолізі і термічній обробці [41]. Так, виділяють 2 класи харчових АЛ. Клас I – білки, стійкі до перетравлювання і термічної обробки. Сенсibilізація до них розвивається в ШКТ, тому для них найчастіше характерні генералізовані клінічні прояви. До даного класу відносяться АЛ молока, яєць, риби, арахісу і рослинних продуктів, що містять ліпіди, які переносять білки. Клас II харчових АЛ представлений термолабільними білками, типовими для фруктів і овочів, однак вони можуть зустрічатися і в продуктах тваринного походження. Сенсibilізація до них формується опосередковано, за рахунок попередньої алергізації пацієнта гомологічними рослинними білками через респіраторний тракт (*Bet v 1*-гомологічні білки, профіліни) [11, 14].

Реакції можуть викликати також забруднюючі ХП паразити (наприклад, нематода *Anisakis simplex*) і пилові кліщі. Зокрема, описані випадки так званої харчової кліщової анафілаксії (*Oral Mite Anaphylaxis*; ОМА; Pancake Syndrome) – АР на отруєння ХП, забрудненими кліщами. Так, поширений в Європі кліщ *Thygeophagus entomophagus*, що живе в старому борошні, різних сухих лікарських рослинах і на продуктових складах, може викликати професійні респіраторні захворювань у фермерів (акариаз легеневий), а також харчову кліщову АФ. У хворого із сенсibilізацією до кліщів домашнього пилу, який з'їв ХП із зараженого *T. entomophagus* борошна, з'являються КР, свербіж, кашель, свистяче дихання, АФ. Подібні властивості мають й кліщі *Blomia freemani*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* і *Blomia tropicalis*. Але такі випадки частіше діагностуються у країнах з тропічним і субтропічним кліматом.

Патогенез При нормальному функціонуванні ШКТ і гепатобіліарної системи

сенсифілізація до ХП, що надходять ентєральним шляхом, не розвивається. Важливу роль у формуванні сенсифілізації до ХП грає генетично детермінована схильність до алергії. Як показали дослідження [21-24], приблизно у половини хворих з ХА, або є будь-яке АЗ (алергічний риніт, atopічний дерматит – АД, БА), або на ці захворювання хворіють їх найближчі родичі (батьки, брати, бабусі тощо).

Формуванню ХА сприяють:

- порушення харчування матері під час вагітності і годування (зловживання певними продуктами, що мають виражену сенсифілізуючу активність: риба, яйця, горіхи, молоко та ін.);
- ранній перевод дитини на штучне вигодовування;
- порушення харчування (невідповідність об'єму і співвідношення харчових інгредієнтів масі та віку дитини);
- супутні захворювання ШКТ, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів та ін.);
- підвищення проникності слизової оболонки кишечника, яке відмічається при запальних захворюваннях ШКТ;
- порушення (зниження або прискорення) всмоктування високомолекулярних сполук, обумовлене порушенням етапів перетворення харчового субстрату в травному тракті, при недостатній функції підшлункової залози, ензимопатії, дискінезії жовчовивідних шляхів і кишечника та ін.;
- безладне харчування, недостатньо часта або надлишково часта їда, що приводить до порушення секреції шлунку, розвитку гастриту, гіперсекреції слизу і інших розладів, що сприяють формуванню ХА або харчової непереносимості.

На формування ГЧ до ХП білкової природи впливає також кислотність шлункового соку. Встановлено, що із збільшенням кислотності шлункового соку всмоктування нерозщеплених білків зменшується. Показано, що брак в їжі солей кальцію сприяє підвищенню всмоктування нерозщеплених білків.

Імунні механізми розвитку харчової алергії. У основі АР на ХП лежать сенсифілізація та імунна відповідь на повторне введення харчового АЛ. ХА може розвиватися при генетично детермінованій схильності до формування алергії на харчові антигени за участю АТ класу IgE. Вона може перебігати за механізмами ГЧ негайного і сповільненого типу. Найбільш вивчена ХА, що розвивається за механізмом 1-го типу (IgE-опосередкованого). Для формування ХА харчовий АЛ повинен мати здатність індукувати функцію Т-хелперів і пригноблювати активність Т-супресорів, що приводить до посилення продукції IgE. Крім того, АЛ повинен мати не менше 2 ідентичних детермінант, що віддалені одна від одної та зв'язують рецептори на клітинах-мішенях з подальшим вивільненням медіаторів алергії. Разом з IgE-АТ істотно

місце в механізмі розвитку ХА займають АТ класу IgG4, особливо при алергії до молока, яєць, риби.

Іноді я ХА розвивається на деякі харчові добавки (спеції, однозаміщений глютамат, сульфіти, папаїн), особливо на азо-барвники (зокрема, на тартразин, кармін/кошеніль). В цьому випадку останні виконують роль гаптену і, утворюючи комплекси з протейном, наприклад з сироватковим альбуміном, стають повноцінними антигенами, до яких в організмі виробляються специфічні АТ. При вживанні ХП, що містять азо-барвники, бензилгідроокситолуєн, бутилгідроксианізол, хінін та ін., можливий також розвиток ГЧ сповільненого типу (ГСТ), що клінічно проявляється екземою. Проте непереносимість ХП частіше протікає за механізмами IgE-незалежного (прямого) викиду медіаторів алергії і відрізняється від інших реакцій непереносимості ХП тим, що в її реалізації беруть участь ті ж медіатори, що і при справжній ХА (гістамін, лейкотрієни, простагландини та інші цитокіни), але й ті, що вивільняються з клітин-мішеней алергії неспецифічним шляхом.

Розвитку ХА за неімунними механізмами сприяють надмірне надходження в організм гістаміну при зловживанні багатими їм ХП, а також тираміном, гістамінолібераторами; надмірне утворення гістаміну з харчового субстрату; підвищене всмоктування гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки ШКТ; підвищене вивільнення гістаміну з клітин-мішеней; порушення синтезу простагландинів, лейкотрієнів. До ХП, що найчастіше викликають псевдоалергічні реакції, відносяться ферментовані сири («Дерблю», «Камамбер»), кисла капуста, в'ялена шинка і яловичі сосиски, ферментовані вина, свиняча печінка, консервованій тунець, філе оселедця, консервована копчена оселедцева ікра, шпинат, томати, пивні дріжджі, маринований оселедець та ін.

За останні роки зросла частота псевдоалергічних реакцій на домішки, що мають високу фізичну і біологічну активність (пестициди, фторвміщуючі, хлорорганічні сполуки, сірчисті сполуки, аерозолі кислот, продукти мікробіологічної промисловості тощо) та забруднюють ХП. Так, всі ці хімічні добавки (барвники, ароматизатори, антиоксиданти, емульгатори, ферменти, загусники, бактеріостатичні речовини, консерванти та ін.), що вносяться до продуктів для поліпшення їх смаку, запаху, кольору, забезпечують тривалість зберігання нерідко є причиною розвитку псевдоалергічних реакцій на ХП.

Класифікація ХА (МКХ 10-го перегляду)

1. анафілактичний шок, обумовлений патологічною реакцією на вживання їжі T78.0;
2. дерматит, викликаний прийомом всередину харчових продуктів (L27.2);
3. алергічні гастроентерити і коліт (K52.2).

Клінічна картина Виділяють системні АР на харчовий АЛ і локальні. Найбільш раннім і типовим проявом істинної ХА є розвиток орального алергічного синдрому (ОАС), який характеризується періоральним дерматитом, свербінням в порожнині рота, онімінням і/або відчуттям «розпирання» язика, твердого і/або м'якого неба, набряклістю слизової оболонки порожнини рота після вживання харчового АЛ.

Системні алергічні реакції на їжу можуть розвиватися і перебігати з переважним ураженням різних органів і систем. Найважчим проявом ХА є *анафілактичний шок*, що розвивається після вживання (проковтування) таких ХП, як риба, яйце, молоко, земляний горіх (арахіс) та ін. АШ відрізняється швидкістю розвитку (від декількох секунд до 4 год.), тяжкістю перебігу, серйозним прогнозом. При псевдоалергії на ХП системні реакції також можуть проявлятися анафілактичним шоком, що розвивається за механізмами псевдоалергії і за клінічними симптомами нагадує АШ.

До найбільш частих гастроінтестинальних клінічних проявів ХА відносяться блювота, коліки, анорексія, закрепи, діарея, алергічний ентероколіт.

Шкірні прояви харчової алергії – найпоширеніший симптом ХА як у дорослих, так і у дітей. У дітей до 1 року до перших ознак ХА належать стійкі попрілості при ретельному догляді за шкірою, періанальний дерматит і періанальне свербіння, що виникають після годування. Локалізація шкірних змін різна, але частіше вони з'являються спочатку в ділянці обличчя, періорально, а потім розповсюджуються на весь шкірний покрив. На початку захворювання визначається чіткий зв'язок шкірних проявів з прийомом причинно-значущого харчового АЛ, але з часом алергічні зміни шкіри набувають стійкий характер і постійно рецидивуючий перебіг, що утрудняє визначення етіологічного чинника. Для ХА найбільш характерні КР, АН Квінке і atopічний дерматит (АД). При ХА можуть спостерігатися алергічний риніт, БА, алергічна гранулоцитопенія та тромбоцитопенія.

Методи діагностики *Алергологічний анамнез* Визначають характер (ураження ШКТ, шкіри, органів дихання та ін.) і тяжкість ХА. З'ясовують, в якому віці ці реакції виникли вперше. Виявляють провокуючі чинники, зв'язок між вживанням окремих продуктів і появою симптомів алергії.

Фіброгастродуоденоскопія з біопсією дозволяє виключити інші причини ураження ШКТ і оцінити ступінь пошкодження слизової оболонки. При ХА виявляються зміна ворсинок (від помірного набряку до вираженої атрофії), лімфоцитарна і еозінофільна інфільтрація слизової оболонки, численні плазматичні клітини, що секретують IgM, IgA і IgE.

У дітей з кровотечею з прямої кишки проводять ректороманоскопію і біопсію прямої кишки.

Лабораторні дослідження. Клінічний аналіз крові виявляє еозинофілію, а біопсія слизової оболонки ШКТ – еозинофілну інфільтрацію. Підвищення загального рівня IgE в сироватці у відсутність гельмінтозу свідчить про atopічне захворювання.

При діагностиці ХА використовують шкірні тести з харчовими АЛ (скаріфікаційні проби і особливо прик-тести). Визначення специфічних IgE в сироватці крові має меншу чутливість, ніж шкірні проби, і дане дослідження застосовується лише тоді, коли останні протипоказані.

До найбільш інформативних тестів, що дозволяють виявляти ХА, відноситься радіоалергосорбентний тест, імуноферментний аналіз, а також дослідження з використанням Cap-system, MAST-CLA-system та ін. Алерготест МАСТ з використанням харчових панелей IgE, IgG, IgG4 є сучасним та інформативним тестом діагностики ХА.

До найбільш достовірних методів діагностики ХА відносять *провокаційні тести*. Враховуючи те, що вони можуть привести до розвитку тяжкої системної реакції, це дослідження повинен проводити тільки лікар в умовах стаціонару або амбулаторно в алергологічному кабінеті, розташованому на базі багатопрофільного стаціонару з відділенням інтенсивної терапії.

Схема проведення провокаційних харчових проб (Воск і співавт. J. Clin. Allergy Immunol. 62:327, 1978).

За 2 тижні до провокаційної проби призначають елімінаційну дієту, виключаючи з раціону передбачувані АЛ.

Для проведення проб використовують сухі продукти, наприклад порошокове молоко, ячний порошок, пшеничну муку, арахіс. При необхідності ліофілізують і подрібнюють сирі продукти.

Досліджувані продукти поміщають в непрозорі безбарвні розчинні капсули. Про те, які продукти містяться в капсулах, не повинні знати хворі. Початкова доза досліджуваного продукту складає 20-2000 мг і залежить від тяжкості ХА. Капсули дають хворому перед їдою. Грудним дітям і дітям молодшого віку, які не можуть проковтнути капсулу, досліджувані продукти підмішують до їжі.

При АР негайного типу симптоми зазвичай з'являються протягом 2 год. Якщо протягом 24 год. реакція відсутня, дозу продукту щодня підвищують в 2 рази і доводять до 8000 мг. Така кількість сухої речовини відповідає 100 г початкового продукту.

При розвитку АР провокаційну пробу вважають позитивною. У відсутність реакції при прийомі 8000 мг сухого продукту проба вважається негативною.

Диференціальний діагноз. ХА необхідно диференціювати з іншими видами харчової непереносимості, захворюваннями ШКТ, психічними, метаболічни-

ми порушеннями, інтоксикаціями, інфекційними хворобами, аномаліями розвитку ШКТ, недостатністю ендокринної функції підшлункової залози, целіакією, імунодефіцитними станами, передозуванням МП, дисахаридазною недостатністю, ендокринною патологією, синдромом подразненої кишки та ін.

Синдром перехресної реактивності (СПР) – це еволюційно сформований механізм захисту макроорганізму від інфекційного впливу, негативним ефектом якого є розвиток ряду автоімунних і алергічних хвороб [86]. Встановлено, що до 90% пацієнтів з ХА мають косенсибілізацію до пилоквих АЛ [10, 11, 24]. Для достовірного виникнення СПР достатньо 70% ідентичності амінокислотної послідовності в білках АЛ [32, 86, 56]. Перехресні реакції існують не тільки між пилковими АЛ, а й між пилом і плодами, листям, стеблами рослин – як усередині одного виду, так і серед рослин різних видів. Саме тому у хворих на поліноз симптоми захворювання можуть проявлятися в будь-який час року внаслідок вживання в їжу горіхів, меду або яблук [10, 37, 86]. Серед харчових АЛ тваринного походження також можливий розвиток перехресних реакцій (табл. 13) [47, 61, 86].

Таблиця 13.

Очікувані перехресні реакції за даними епідеміологічних досліджень

Підтверджена харчова алергія	Можливі реакції перехреста	Ризик
Легуміни (арахіс)*	Горіх, чечевиця, боби	5
Горіхи дерев (грецький горіх)	Бразильський горіх, кеш'ю, фундук	37
Риба*	Інші риби (тріска, лосось і інш.)	50
Морепродукти (креветки)	Краб, лобстер	75
Ржаний, пшеничний хліб*	Рис, ячмінь	20
Коров'яче молоко*	Яловичина	10
	Козине молоко	92
	Кобиляче молоко	4
Пилок (берези, амброзії)	Яблуко, персик	55
Персик*	Сімейство розоквіткових (яблуко, слива) черешня, груша)	55
Диня*	Кавун, банан, авокадо	92
Латекс*	Ківі, банан, авокадо	35
Фрукти (ківі, авокадо, банан)	Латексні шкарпетки	11

Примітка. * – Результати подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень.

Клінічні прояви анафілаксії до продуктів харчування в залежності від виду алергену

Існує певна залежність між клінічними проявами АФ та окремими харчовими АЛ, про що було повідомлено в ряді досліджень [10, 11, 47, 61, 134, 143, 173, 175].

Овочі

Морква. Міжнародним союзом імунологічних співтовариств (МСІС) визначено такі алергени моркви: Dau с 1 – Bet v 1 гомологічний протеїн, PR-10; Dau с 4 – профілін; Dau с 5 – гомолог ізофлавонової редуктази. Головний АЛ моркви – Dau с 1 – перехресно реагує з головним АЛ берези Bet v 1, що пов'язано з наявністю у них гомологічних конформаційних епітопів. У косенсібілізованих пацієнтів синдром перехресної реактивності (СПР) розвивається при вживанні яблук, кісточкових плодів, селери, горіхів, сої та на пилок полину. Профілін моркви Dau с 4 має гомологічну будову з білком берези Bet v 2, що також призводить до розвитку перехресних реакцій. Встановлені реакції перехресту між Dau с 4 і профілінами селери (Ari g 4), огірка і кавуна. Протеїн Dau с 5 був описаний в 2012 і в даний час його властивості активно вивчаються.

Характерним клінічним проявом харчової АФ при вживанні моркви є загальноалергічний синдром. Також описано розвиток БА, набряку Квінке, дисфагії, осиплоти голоси, ринокон'юнктивіту, КР та контактного дерматиту у сенсібілізованих осіб.

Картопля. Це один з найбільш часто вживаних овочів, який одним з перших вводить у раціон дітей у віці 5-6 міс. Виділено 4 АЛ картоплі: Sola t 1 – пататін; Sola t 2 – інгібітор катепсину D; Sola t 3 – інгібітор цистеїнових протеаз; Sola t 4 – інгібітор серинових протеаз 7. Головний АЛ картоплі – Sola t 1 – відноситься до I класу харчових АЛ і є основним білком, що призводить до розвитку СПР між представниками сімейства пасльонових. Доведена гомологічність пататіна картоплі та АЛ латексу Nev b 7. Нещодавно проведені дослідження свідчать, що ХА у дітей на термічно оброблену картоплю може перебігати у вигляді важких АР аж до АФ і є чинником ризику для раннього розвитку пилкової алергії. ХА на сиру картоплю у вигляді загального алергічного синдрому описана у дорослих і зумовлена наявним в ньому профіліном Sola t 8. Цей протеїн ще не включений до переліку МСІС, але саме його вважають відповідальним за розвиток СПР з АЛ баклажана, зеленого перцю, томата, берези, яблуні, груші та лісового горіха. Для харчової АФ на картоплю характерні клінічні симптоми у вигляді контактного дерматиту, ринокон'юнктивіта, БА, диспепсії, а також гострі алергічні стани. Картопляний крохмаль і борошно зазвичай не містять АЛ.

Томат. Вперше білки АЛ томата ідентифіковані в 2010, і в даний час зареєстровано 4 з них: Lус е 1 – профілін, гомолог Ole е 1 (олива); Lус е 2 – фрук-

тофуранозидази; Lус е 3 – ліпід, який переносить білок; Lус е 4 – паналерген, PR-10 протеїн. Lус е 3 є мажорним АЛ, найбільша його концентрація виявлена в шкірці плоду. Lус е 3 володіє кислотно- і термостійкістю, що обумовлює розвиток важких системних реакцій у сенсibilізованих пацієнтів (клас I харчових АЛ). Показано, що алергенність томатів залежить від ступеня їх зрілості. Протеїн Lус е 4 відноситься до групи паналергенів, яка об'єднує гомологічні Bet v 1 протеїни. Дана група характеризується розвитком СПР на АЛ фруктів, овочів і горіхів у пацієнтів, первинно сенсibilізованих до пилку берези. Для клінічних симптомів ХА з сенсibilізацією до Lус е 4 характерний загальноалергічний синдром, рідше реєструють КР, набряк Квінке, риніт.

Фрукти і ягоди

Яблуко. Алергенність плодів яблуні залежить від сорту, ступеня зрілості і місця зберігання. На даний момент найбільш вивчено 4 білкових компонента АЛ яблука: Mal d 1 – паналерген, PR-10 протеїн; Mal d 2 – гомолог тауматину; Mal d 3 – ліпід, який переносить білок, тип 1; Mal d 4 – профілін. Шкірочка яблука та інших фруктів сімейства розокольорових більш алергенна (Mal d 1), ніж пульпа (Mal d 1 і Mal d 2). Однак білки, присутні в шкірці, термолабільні, що пояснює можливість вживання печених яблук сенсibilізованими до яблука пацієнтами з полінозом і перехресною ХА. Показано, що протеїни Mal d 1 і Mal d 3 містяться в пилку яблунь, що пояснює появу симптомів ХА у сенсibilізованих пацієнтів в період їх цвітіння.

Розвиток СПР можливо при поєднаній сенсibilізації до Mal d 1 та інших АЛ з групи PR-10 протеїнів (Bet v 1 берези, Dau с 1 моркви, Арі g 1 селери, Pru р 1 персика і т. Д.). Профілін яблука гомологічен профілінам селери (Арі g 4), берези (Bet v 2) і моркви (Dau с 4), для тауматіноподібного білка Mal d 2 підтверджена гомологічність з Pru р 2 персика.

Клінічні реакції при вживанні яблука представлені ОАС, рідше – симптомами набряку Квінке, КР, ринокон'юнктивіту, диспепсії, БА, вкрай рідко у вигляді АФ.

Ківи. Ідентифіковано більше 10 АЛ ківі – від Act d 1 до Act d 11, головними з яких визнані: Act d 1 – актинідін (інгібітор цистеїнових протеаз); Act d 2 – гомолог тауматину; Act d 5 – ківеллін; Act d 9 – профілін; Act d 11 – головний протеїн латексу. Протеїн Act с 11 – головний білок, відповідальний за розвиток «латекс-фрукт синдрому» у людей, косенсibilізованих до Nev b 8 латексу. Вміст АЛ збільшується в процесі дозрівання ківі і залежить від температури їх зберігання. Результати недавніх досліджень показали залежність клінічних фенотипів ХА на ківі від активності протеолізу мажорних АЛ в ШКТ. Так, у пацієнтів з системними АР переважала сенсibilізація до Act d 1 (стійкий до перетравлювання), тоді як у хворих з ОАС виявлено підвищений вміст специфічних IgE до Act d 2 (руйнується при перетравленні). Встановлено, що підвищення рН шлункового соку збільшує ризик розвитку системних реакцій у

хворих, сенсibilізованих до ківі. Описано поява локальних алергічних симптомів у сенсibilізованого до ківі пацієнта, які розвинулися після поцілунку.

ХА до даного фрукту представлена симптомами диспепсії, контактного дерматиту, БА, набряку Квінке та КР.

Персик. Для АЛ персика найбільш вивчені властивості 3 білкових компонентів: Pru p 1 – паналерген, PR-10 протеїн; Pru p 3 – ліпід, який переносить білок, тип 1; Pru p 4 – профілін. Білки Pru p 1 і Pru p 3 – головні АЛ персика. Вміст ліпиду, який переносить білок, в шкірці персика приблизно в 7 разів вище, ніж в м'якоті. Це пояснює зменшення ступеня вираженості клінічних симптомів у сенсibilізованих пацієнтів при вживанні очищених фруктів. У літературі описані виражені АР, що розвинулися після вживання прихованого (прихований – непомітний, що потребує виявлення та верифікації) АЛ персика в морозиві, при непрямому контакті через посуд і поцілунок. Доведено, що у висушеному стані персик зберігає свої алергенні властивості.

Бобові

Арахіс. Найпоширеніший харчовий АЛ у дітей і дорослих. В даний час вивчено 13 білків арахісу, найбільше клінічне значення з яких мають: Ara h 1 – віцлін; Ara h 2 – 2S альбумін; Ara h 3 / Ara h 4 – 11S глобулін, АТ до яких визначаються в сироватці крові більш ніж у 50% сенсibilізованих до арахісу пацієнтів. Арахіс широко застосовується в харчовій промисловості і відноситься до прихованих АЛ. Доведено посилення алергенних властивостей арахісу при високотемпературній термічній обробці.

Клінічні прояви ХА на арахіс характеризуються широким різноманіттям симптомів, аж до АФ. Найчастіше відзначається розвиток ОАС, диспепсичні розлади, описані випадки контактного дерматиту та БА. ХА до арахісу і горіхів дерев (волоський горіх, фундук, бразильський горіх, пекан), як правило, починається в ранньому віці, і у 80% пацієнтів зберігається в зрілому, викликаючи важкі і фатальні АР при вживанні навіть мінімальних доз причинного АЛ.

Горіхи. Більшість пацієнтів, сенсibilізованих до одного з представників сімейства горіхів (фундук, кеш'ю, пекан, фісташки, волоський горіх) мають косенсibilізацію до пилку рослин і дерев.

Фундук широко використовується в харчовій промисловості і може бути прихованим АЛ в кондитерських виробках (наприклад, нуга) або одним з інгредієнтів у вторинних продуктах (цукерки, солодоші). У базі МСІС міститься інформація про 9 білкових компонентів АЛ фундука, головними з яких вважаються Cor a 1 – паналерген, PR-10 протеїн; Cor a 2 – профілін; Cor a 8 – ліпід, який переносить білок. ХА до цього лісового горіху може розвинутися навіть на дуже низькі дози даного АЛ. До 50% обстежених пацієнтів, сенсibilізованих до фундуку, демонструють клінічні симптоми вже після вживання 6 мг

алергенного білка. Встановлено, що при смаженні фундука Cog a 1 втрачає свої антигенні властивості.

Алергічна реакція на фундук, як правило, представлена ОАС, рідше -АФ, зумовленою сенсibiliзацією до білка Cog a 8 [34]. Можлива професійна сенсibiliзація до фундуку у працівників харчової промисловості. У сирому горісі міститься висока концентрація нікелю, що може привести до розвитку контактного дерматиту при його обробці.

Харчові алергени тваринного походження

ХА на рибу та молюски найбільш типова для дорослих, однак і у дітей раннього віку описані симптоми дерматиту та БА, що розвинулися після вдихання запаху і кулінарних парів риби.

Риба. Парвальбумін риб відноситься до найбільш імуногенних харчових АЛ. Поширеність ХА на різні види риб варіює від 10 до 40% в популяції осіб з ХА, причому морська риба більш алергенна, ніж річкова. Серед АЛ тріски найбільш вивчений протеїн Gad s 1. Встановлено, що сенсibiliзація до даного білку сприяє розвитку системних реакцій і при цьому симптоми розвиваються не тільки після вживання тріски, а й при обробленні риби.

Клінічно харчова АФ характеризується симптомами КР, набряку Квінке, респіраторних симптомів і анафілактичних реакцій, які реєструють протягом перших 30 хв після вживання риби. В основі розвитку СПР лежить 70% специфічність між парвальбуміном тріски, тунця (Thu a 1) і лосося (Sal s 1). Висока гомологія підтверджена також для Gad s 1 і АЛ коропа. Встановлено, що більшість пацієнтів з ХА на рибу сенсibiliзовані тільки до певних видів риб (частіше до тріски).

Морепродукти Основний АЛ морепродуктів – тропоміозин безхребетних. Численні дослідження підтверджують ризик розвитку перехресних реакцій усередині даної групи ХП. Описано анафілактичні реакції при вживанні кальмарів (Tod p 1), креветок і лобстерів. Частіше ХА на морепродукти представлена симптомами КР, набряку Квінке, диспепсическими і респіраторними порушеннями. ГЧ до тропоміозину безхребетних встановлена у працівників харчової промисловості, що беруть участь в обробці морепродуктів.

Коров'яче молоко містить більше 40 білків, більшість з яких відноситься до потенційних АЛ. Таким чином, для пацієнтів, чутливих до коров'ячого молока, характерна полісенсibiliзація. У базі МСІС зареєстровано 11 найбільш вивчених АЛ коров'ячого молока, з яких мажорними є Bos d 4 – лактальбумин, Bos d 5 – лактоглобулін, Bos d 8 – казеїн.

Наявність гомологічних білків у коров'ячому молоці і молоці інших ссавців обумовлює можливість розвитку СПР. Так, для козячого молока така ймовірність становить 92%, і трохи менш алергенним визнано молоко овець і буй-

волиць. У дітей грудного віку ХА при вживанні коров'ячого молока зазвичай проявляється диспепсичними порушеннями, шкірними і респіраторними симптомами. У ряді робіт показано, що професійну алергію до коров'ячого молока у вигляді респіраторних симптомів і ринокон'юнктивіту викликають АЛ Bos d 6 і Bos d 4. У 10% сенсibilізованих до коров'ячого молока осіб має місце перехресна сенсibilізація до яловичини.

Кураче яйце. У дітей раннього віку, які страждають ХА, в 65% випадків виявляють специфічні IgE до курячого яйця. Основні АЛ містяться в яєчному білку. Відомо 6 алергенних білків яйця, з яких найбільше значення мають Gal d 1 – овомукоїд, Gal d 2 – овальбумін, Gal d 3 – овотрансферин, Gal d 4 – лізоцим, Gal d 5 – альбумін (жовток).

Сенсibilізація до Gal d 1 клінічно представлена ознаками гастриту, при сенсibilізації до Gal d 5 характерні приступи БА. Також описані численні реакції у вигляді КР, контактного дерматиту та поодинокі випадки АФ при вживанні продуктів, що містять курячий білок. Термічна обробка призводить до посилення алергенних властивостей білків курячого яйця. Сенсibilізація до Gal d 5 проявляється у розвитку синдрому «яйця-птиця», коли у пацієнтів з ХА на яйця визначаються специфічні IgE до м'яса курчати. Можливі перехресні реакції між курячим яйцем і яйцями індички, качки, гусака і чайки.

Роль білків-алергенів у формуванні різних фенотипів харчової алергії

У численних дослідженнях, проведених останнім часом, було продемонстровано, що сенсibilізація до одного і того ж ХП у жителів різних країн не має ідентичних клінічних проявів. Безумовно, в основі цього феномена лежить генетична схильність до розвитку того чи іншого типу відповіді на АЛ, однак не можна ігнорувати вплив соціальних, екологічних, культурних та економічних факторів. Так, харчова АФ на овочі та фрукти сімейства розоцвітих в північній частині Європи проявляється переважно за типом ОАС, в той час як для південної частини Європи характерні системні АР. Цей феномен пояснюється первинно неоднорідною сенсibilізацією до білкових компонентів причинно-значущих АЛ. Так, для пацієнтів в Північній Європі споконвічно характерна алергія до білка пилку берези Bet v 1 (клас II харчових АЛ / термолабільні), і поява симптомів ОАС при вживанні в їжу плодів сімейства розоцвітих обумовлено розвитком СПР. У південній частині Європи, навпаки, домінує первинна сенсibilізація до ліпідів розоцвітих, які переносять білки (клас I харчових АЛ / термостабільні, стійкі до протеолізу), що вказує на поширення істинної ХА і клінічно проявляється системними реакціями.

Ще одним фактором, що впливає на формування фенотипів ХА, визнані дієтичні традиції, оскільки кулінарна обробка призводить до ослаблення або по-

силення алергенних властивостей білка. Так, для жителів США національним перевагою є вживання смаженого арахісу, що призводить до розвитку важких анафілактичних станів, в той час як у Китаї застосовують варений арахіс, і симптоми ХА до нього носять переважно локальний характер.

Наявність попередньої сенсибілізації до АЛ трав і дерев при вживанні гомологічних харчових АЛ також може призводити до різних клінічних симптомів. У ряді епідеміологічних досліджень описано, що у хворих на поліноз з косенсибілізацією до фруктів сімейства розоцвітих зафіксована більш низька поширеність важких АР у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом ХА.

Вік пацієнта, в якому відбувається контакт з потенційним АЛ, також дозволяє прогнозувати клінічні прояви на певні ХП. Встановлено, що в ранньому віці переважає сенсибілізація до білків Ara h 2 і Ara h 6 арахісу, як клінічно представлена КР, набряком Квінке, загостренням АД, рідше – нападами БА та розладами з боку ШКТ. При цьому для дорослих характерна сенсибілізація до Ara h 1 і Ara h 2, що характеризується частим розвитком ургентних реакцій. Прогнозування ступеня тяжкості клінічних проявів при ХА в залежності від вихідної сенсибілізації представлено в табл. 14.

Таблиця 14.

Прогнозування ступеня важкості клінічних проявів харчової алергії в залежності від вихідної сенсибілізації

Сімейства харчових алергенів	Вираженість клінічних симптомів	Особливості клінічної картини
Харчові продукти рослинного походження		
Легуміни	Висока – арахіс; Варіабельна – інші представники сімейства	Підтверджена сенсибілізація більш ніж до 1 алергену збільшує ризик розвитку харчової алергії до всіх представників сімейства
Горіхи дерев	Висока	Високий ризик розвитку косенсибілізації до всіх представників сімейства. Ймовірність синдрому перехресної реактивності з пилковими алергенами
Зернові	Варіабельна	Низький ризик розвитку синдрому перехресної реактивності
Фрукти сімейства Rosaceae	Варіабельна	Підтверджена сенсибілізація більш ніж до 1 алергену сімейства розоцвітих збільшує ризик розвитку харчової алергії до всіх його представників. Усередині групи є менш алергенні (наприклад, груша) і більш алергенні (наприклад, персик) фрукти

Сімейства харчових алергенів	Вираженість клінічних симптомів	Особливості клінічної картини
Харчова алергія, обумовлена пишком	Низьковаріабельна	Низький ризик розвитку системних реакцій. Однак при наявності в анамнезі тяжких алергічних реакцій більш ніж до 1 гомологічного харчового алергену ризик розвитку анафілаксії зростає
Диня	Варіабельна	Високий ризик розвитку харчової алергії до інших представників сімейства
Харчові продукти тваринного походження		
Креветки	Висока	Високий ризик розвитку косенсибілізації для всіх представників сімейства. Збільшується ризик розвитку сенсибілізації або проведення алерген-специфічної імунотерапії з домашнім кліщем
Молюски	Варіабельна	Не доведена можливість перехресних реакцій усередині групи. Зростає ризик розвитку сенсибілізації. Потрібна алерген-специфічна імунотерапія з домашнім кліщем
Риба	Висока	Високий ризик розвитку сенсибілізації до всіх представників сімейства. Можлива ізольована сенсибілізація до певних видів риби. Консервування призводить до зниження алергенності
Латекс	Варіабельна	При ізольованій сенсибілізації – перехресна реактивність з алергенами киви, банана, каштана і авокадо; при поєднаній алергії – до грибів, фруктів, овочів
М'ясо	Варіабельна	Вірогідність розвитку сенсибілізації до м'яса різних видів птахів або м'ясу ссавців. Наявність сенсибілізації до м'яса курчати без попередньої алергії на курячі яйця підвищує ризик розвитку синдрому перехресної реактивності до м'яса різних видів птахів
Молоко	Варіабельна	Розвиток синдрому перехресної реактивності між молоком ссавців за винятком верблюжого і кобилячого молока

Анафілаксія на укуси комах (інсектна алергія)

Інсектна алергія (ІА) (МКХ-10 – L50.8) – це алергічна реакція що виникає після ужалення, укусу перетинчастокрилих комах загону Hymenoptera (бджіл, ос, джмелів, шершнів), попаданні їх отрути в організм, при укусі двокрилих

загону Dipteria або коли частинки їх тіл або продуктів життєдіяльності потрапляють в дихальні шляхи або в ШКТ, при вдиханні планктону, при зіткненні з БАР, що виділяються, з ворсинок гусениці-черв'яка сімейства волнянок (златоглузок, жовтоглузок, монашок) і опосередкована IgE- і IgG-АТ.

Найбільше значення при ІА мають АР на ужалення перетинчастокрилими комахами (оси, бджіли, шершні). На цю форму алергії страждає 0,4-4,0% населення земної кулі [94, 95]. При цьому АЛ потрапляє в організм парентеральним шляхом, що обумовлює швидкість і тяжкість IgE-залежної АР. Лише у одиничних випадках АР пов'язані з IgG-АТ і належать до імунокомплексного типу.

Сильну сенсibiliзуючу дію при укусі перетинчастокрилих мають компоненти їх отрути: фосфоліпаза А, гіалуронідаза, кисла фосфатаза, мелітин та ін., до яких при повторному ужаленні виробляються IgE. Така реакція частіше прогнозується у осіб з обтяженим алергологічним анамнезом, спадковою схильністю до atopії.

Смертність від ужалення комахами в Англії складає 4 – 5 випадків на рік. У США з тієї ж причини щорічно гинуть понад 50 людей. Необхідно відзначити, що при укусах павуків, ужаленнях скорпіонів переважають токсичні реакції, а при укусах осами, бджолами, шершнями – саме АР [135, 172, 174].

Клінічна картина. У деяких людей алергія на ОПК може спровокувати тяжку АФ, навіть з летальним результатом. Виникнення незабаром після укусу перетинчастокрилих комах абдомінальних симптомів (біль в животі і блювота) є предиктором розвитку АФ. Алергічні реакції на ужалення перетинчастокрилих комах надзвичайно різноманітні. За часом виникнення і механізмом розвитку їх можна розподілити на ранні та пізні. Ранні реакції (негайного типу) складають 95-98% [135] усіх випадків, і вони починаються негайно або протягом однієї години після ужалення. Їм притаманне залучення до процесу різних систем організму. По суті, ці реакції – це різноманітні за тяжкістю прояви АШ [53].

Найбільш небезпечна і бурхлива реакція виникає при ужаленні перетинчастокрилими комахами, в 11 – 12 % випадків вона виявляється шоком, в 20 % випадків – задухою, дисфагією, болями в животі, нудотою, блювотою, запамороченням, загальною приголомшеністю або генералізованою КР, набряком Квінке, що виникає не тільки в місці укусу, а і в інших ділянках тіла, свербінням, нездужанням.

Найчастіше після укусу спостерігаються ранні (протягом години) реакції, які можуть бути: легкими – з генералізованими проявами з боку шкірних покривів і слизових оболонок; середньої тяжкості – з вираженими загальними полісистемними проявами (з боку дихального, травного тракту), серцево-судинними реакціями (колаптоїдним станом); тяжкими – з АШ, іншими полі-

системними реакціями з подальшим розвитком генералізованого уртикарного висипу, набуханням слизових оболонок.

Розвиток пізніх АР після укусу перетинчатокрылих (через 6 – 12 год) може супроводжуватися генералізованим васкулітом з ураженням шкірних покривів, внутрішніх органів, нервової системи.

Класифікація. Згідно класифікації Muller U.R. (1990) [135], АР на ужалення можуть бути місцевими і системними, а за часом виникнення і механізму розвитку – ранніми і пізніми.

Клініко- діагностичні критерії анафілаксії на укуси комах:

- набряк і гіперемія в місці жалення в діаметрі більше 10 см, які зберігаються більше доби;
- системні прояви АР на ужалення перетинчатокрылими комахами залежно від ступеня тяжкості (див. табл.);
- відсутність АР на перше в житті ужалення, але тяжкість реакції росте з кожним наступним жаленням.

Місцеві реакції характеризуються набряком і гіперемією в місці ужалення в діаметрі більше 10 см, що зберігаються більше доби.

Системна реакція (КР, ринорея, бронхообструктивний синдром, абдомінальний синдром, тощо) може мати легкий, середньотяжкий і тяжкий перебіг або приводити до АШ. Ускладненнями тяжких анафілактичних реакцій можуть бути неврологічні порушення. Для системних АР на укуси комах характерних чотири ступені тяжкості.

Ступені тяжкості системних алергічних реакцій при інсектній алергії

1. легка (I ступінь тяжкості) – генералізований свербіж, КР, загальна слабкість (31% випадків);
2. середньотяжка (II ступінь тяжкості) – до симптомів I ст. приєднуються АН, нудота, блювота, діарея, запаморочення, біль в животі і серці (38% випадків).
3. тяжка (III ступінь тяжкості) – окрім перерахованих ознак виникає диспное, хриплисть голосу, стридор, ядуха, дисфагія, серцебиття, відчуття страху (20% випадків);
4. АШ (IV ступінь тяжкості) – крім вищевказаних симптомів виникають ціаноз, гіпотензія, колапс, втрата свідомості (11% випадків).

Отже, симптоми даного виду АФ такі ж самі, як і при реакціях, що викликаються іншими АЛ: зниження артеріального тиску, бронхоспазм, набряк гортані, втрата свідомості та інше.

Діагностика Проводять збір анамнезу (контакт з АЛ, сезонність, робота у галузі бджільництва, спадковість, час виникнення реакцій, поєднання з іншими АЗ, АР на вживання продуктів бджільництва).

Алергологічне обстеження Для підтвердження остаточного діагнозу цього виду АФ необхідно провести тестування з інсектними АР [20]. Шкірні тести з АЛ з тіла або жалячого апарату комах проводять за відсутності клінічних проявів ІА з метою виявлення сенсibiliзації до інсектних АЛ.

При реагiновому типi реакцiї проводять визначення рiвня загального IgE i специфiчних IgE- i IgG-АТ до АЛ з тiла i отрути бджiл i ос, можна проводити як в гострий перiод, так i за вiдсутностi проявiв ІА.

Зразки формулювання діагнозу:

1. Інсектна алергія, набряк Квінке в ділянці обличчя, легкий ступінь тяжкості.
2. Інсектна алергія, генералізована кропив'янка і набряк Квінке, середньотяжкий ступінь.
3. Інсектна алергія, анафілактичний шок, середньої тяжкості.

У разі підтвердження діагнозу ІА хворому, що переніс АФ на укуси перетинчастокрилих, показана АСІТ (за даними зарубіжних досліджень, вона ефективна в 98% випадків). Однак деякі пацієнти мають переконливий анамнез, який вказує на АФ, що виникла у відповідь на укуси комах, але негативні результати алергологічного обстеження. Подібна ситуація вимагає виключення у хворого мастоцитозу, оскільки останнім часом дослідники звернули увагу на різке збільшення поширеності АФ у таких пацієнтів.

Анафілаксія на латекс

Анафілаксія на латекс – це АЗ, обумовлене сенсibiliзацією до латексу. Латекс є молочним соком тропічної рослини *Hevea brasiliensis* сімейства *Euphorbiaceae*. Відомо 11 АЛ натурального латексу [17, 119]. Сенсibiliзація до нього виникає аерогенним, контактним або парентеральним шляхами. АР на латекс можуть бути негайного, сповільненого або змішаного типів. Латексною алергією (ЛА) страждає не менше 1,0% населення земної кулі. Поширеність її в групі медичних працівників коливається від 3% до 10% [54, 121, 128, 138].

Контакт з виробами з латексу, до переліку яких відносяться хірургічні рукавички, пластир, повітряні кульки, еластичні бінти, уретральні сечові катетери, латексні презервативи, маски для анестезії, пірнання, плавання, ізоляційний матеріал, повітряні матраци, обладнання для плавання, марки, фарби, соски та пустушки для дітей, завіси для душу тощо, може бути причиною розвитку АФ у сенсibiliзованих до латексу пацієнтів [128, 138]. У його складі нараховують до 250 різних високомолекулярних білків, значна частина яких (не менше 20), здатна індукувати IgE-опосередковані реакції. Латекс в процесі виробництва гуми піддається технічній обробці, а для надання гумовим виробам необхідної міцності та еластичності до нього додають різні хімічні

речовини: амоній, антиоксиданти, оксид цинку, тіурам, каптакс, наповнювачі, пігменти, емульсії, кислоти, солі металів, сірку та ін. До групи ризику розвитку АФ до латексу відносяться медичні працівники, діти із *spina bifida* (28-57% випадків) і аномаліями сечостатевого тракту, працівники, що контактують з виробами з латексу, пацієнти з перехресною ХА між ХП та АЛ латексу, особи з чисельними оперативними втручаннями в анамнезі [176 54].

Відомо, що АР на латекс можуть перебігати за негайним, сповільненим або змішаному типами. Тому клінічні прояви АФ на латекс розвиваються від декількох секунд до 24-48 годин після контакту з латексом, а також характеризуються різноманітними симптомами (від легких/тяжких місцевих до системних/фатальних анафілактичних реакцій) [17, 54, 119].

Класифікація латексної алергії

Місцеві реакції: 1) контактна КР; 2) АН; 3) ірітантний дерматит; 4) АДтит; 5) алергічний контактний дерматит; 6) еритема.

Найбільшпоширені типи місцевих реакції на латекс:

1. *ірітантний дерматит* (до 40% випадків) виявляється свербінням; гіперемією, подразненням, сухістю шкіри, відчуттям печіння в місцях безпосереднього контакту рукавиць з шкірою. Місцеві реакції ЛА можуть швидко зникати після припинення контакту з латексом і використання живильних кремів;
2. *алергічний контактний дерматит* (до 30% випадків) розвивається за сповільненим (IV) типом через 24—48 год. після припинення контакту з латексом і характеризується (окрім приведених симптомів) розвитком локального набряку, екземи, КР, дрібного висипу; місце ураження мокне.
3. *контактна кропив'янка* (до 20% випадків), виникає за негайним (IgE-обумовленим) типом. Характерно виражене шкірне свербіння, розвиток локальної або генералізованої КР, часто в поєднанні з АН, можливо також додатковий розвиток ринокон'юнктивіту і бронхообструктивного синдрому.

Системні реакції:

1. алергічний риніт і/або кон'юнктивіт; БА; АШ (до 0,3% випадків захворювання).

При використанні латексних рукавичок частіше виникають місцеві прояви ЛА у вигляді різного характеру уражень шкіри, рідше можуть розвиватися системні прояви ЛА. Розвиток системних АР на латекс частіше пов'язаний з потраплянням латексних АЛ в в організм аерогенним шляхом. При цьому основним джерелом латексу у повітрі є пудра для обробки медичних рукавичок, оскільки її частинки здатні абсорбувати на собі АЛ латексу.

Ознаками АРО на латекс може бути широкий діапазон симптомів – від свер-

бежу будь-якої локалізації, почервоніння очей, риніту, почуття першіння в горлі і нападів утрудненого дихання до поширеної КР та АН. У самому несприятливому випадку розвивається АШ, який частіше виникає у пацієнтів під час проведення їм хірургічних втручань. За даними різних авторів [17, 54, 119, 121, 128, 138], час початку АФ на латекс є дуже варіабельним. Відповідно симптоми АФ можуть проявитися під час вступного наркозу, при введенні ендотрахеальної трубки, через 45 хвилин – 1 годину після початку операції або в середині її (відразу після контакту очеревици з рукавичками з латексу, зазвичай через 5-10 хвилин після початку внутрішньоочеревициного етапу операції). Інтраопераційний контакт хірургічних рукавичок з латексу з очеревициною особливо небезпечний, тому що при цьому створюються умови для полегшеної абсорбції алергенів латексу очеревициною. Проте можливо і відстрочений розвиток латексної алергії. Так, АШ на латекс може розвинути через 4 години після операції у хворого у разі наявної ЛА. Однак для АШ більш типовим є гострий початок (протягом години після контакту з латексними АЛ, а частіше – навіть в перші 5 хвилин), різка артеріальна гіпотензія, колапс, порушення дихання (набряк гортані з характерним гучним диханням і бронхоспазмом), втрата свідомості, Можуть виникати болі в животі, кропив'янка, свербіж шкіри. Подібні стани можуть закінчитися летально, тому при їх розвитку хворому необхідно терміново надати відповідну медичну допомогу.

Діагностика. Збір анамнезу (зв'язок між початком захворювання і його маніфестацією з використанням предметів з латексу, робота у галузі медицини або гумової промисловості, часті діагностичні і оперативні втручання, спадковість, час виникнення реакцій, поєднання з іншими АЗ, розвиток АР на вживання ХП, які викликають перехресні АР з латексом) в знаному ступені допомагає в діагностиці ЛА. Для діагностики алергії до латексу також використовують шкірні проби, патч-тести, пробу з латексними рукавичками. Інші лабораторні тести, що застосовуються для діагностики ЛА: тест специфічного вивільнення гістаміну з базофілів крові; визначення рівня загально-го IgE та рівня латекс-специфічних IgE-антитіл. На жаль, стандартних тестів діагностики алергії на натуральний латекс в Україні немає. Проводять також назальний провокаційний тест з пудрою з латексних рукавиць.

Для постановки діагнозу потрібно не менше двох критеріїв (наприклад, обтяжений анамнез і позитивні результати шкірного, провокаційного, або лабораторного тестування з латексними алергенами). Маніфестацію клінічних проявів ЛА можуть викликати ХП, які мають загальні антигенні детермінанти з латексом (банани, авокадо, дині, ківі тощо).

Зразки формулювання діагнозу

1. Латексна алергія, локалізована контактна кропив'янка, легкий ступінь тяжкості.

2. Латексна алергія, локалізований ірітантний дерматит, легкий ступінь тяжкості.
3. Латексна алергія, алергічний контактний дерматит, середній ступінь тяжкості.
4. Латексна алергія, анафілактичний шок, легка ступінь тяжкості.
5. Латексна алергія, бронхіальна астма, 2 ст., персистуюча, легка ступень тяжкості, загострення.

Анафілаксія при контакті з аероалергенами

Випадки розвитку АФ при контакті сенсibiliзованих осіб з аероалергенами спостерігаються рідко, але можуть виникати в сезон пилювання рослин у осіб з високим рівнем ГЧ до пилюкових АЛ. Крім того, в літературі описаний випадок АФ у 6-річної дівчинки з АД та респіраторною алергією в анамнезі при тривалому контакті з конями. Повторний контакт з АЛ коня викликав у неї тяжку АФ.

Поширеність алергії до домашніх тварин. Найбільш часто з домашніх тварин алергію викликають кішки, собаки, описані випадки тяжких АР після контакту з більш рідкісними тваринами. У загальній популяції ~ 15% жителів Швеції у віці 20-45 років страждають алергією до кішок, і у більшості з них експозиція АЛ кішки викликає клінічні симптоми БА. У Туреччині, Пакистані та на Кіпрі, де традиційно мало сімей утримують будинки кішок, також відмічено підвищення чисельності хворих з алергією на домашніх тварин [31]. Серед хворих на алергічний риніт і БА повідомляється про надзвичайно високу поширеність сенсibiliзації до епідермальних АЛ: за даними різних зарубіжних авторів таких понад 60-70% [31]. Фахівці пояснюють збільшення поширеності алергії до домашніх тварин трьома основними причинами: значним ростом сімей, що мають вдома тварин (в Європі і США таких 30-80%); тісним контактом людини з сільським / агропромисловим господарством і його професійною діяльністю. Важливе значення має також істотне зростання чисельності гризунів повсюдно [31, 83].

Клініка алергії до домашніх тварин Симптоми алергії можуть з'явитися вже через 5 хв після контакту з домашнім тварином, як правило, вони з часом нарастають і досягають максимуму через 3 год. Реакції ГЧ негайного і сповільненого типу перебігають у сенсibiliзованих осіб у вигляді таких клінічних проявів, як алергічний кон'юнктивіт, алергічний риніт, рино-кон'юнктивальний синдром; з боку шкіри – уртикарія (КР) на місці контакту з твариною, свербіж, гіперемія шкіри. У сенсibiliзованих осіб з БА, як правило, інгаляція АЛ тварин вже через 20-30 хв може викликати кашель, задишку, бронхоспазм; іноді реакція ГЧ перебігає за сповільненим типом, коли зниження бронхіальної прохідності по-

чинається у хворих через 3-4 год після контакту з аероалергенами. Рідко (в 2% випадків) астматичні симптоми спостерігаються без поєднання з назальними.

Поява клінічних симптомів алергії не завжди пов'язана з прямим контактом з домашніми тваринами і лінійно не залежить від концентрації їх АЛ: зокрема, одяг власників кішок є засобом перенесення основного АЛ (Fel d 1) в середовище, де немає кішок. Навіть і у такому випадку може розвинутися напад БА у сенсibiliзованих людей. Пасивний перенос АЛ кішки можливий також через волосся і взуття її власників. АЛ кішок знаходять в літаках, автобусах, в школах і дитячих садах. Є думка, що грає роль стать, кількість і вид кішок.

Алергени до домашніх тварин Найпотужнішими є АЛ кішок. На сьогоднішній день описано понад 12 АЛ кішок. Так званий великий АЛ – білок Fel d 1 м – виявлений на шкірі і епітелії шкіри, а також в секреті сальних залоз, сечі, але не в слині кішок. Більше 80% хворих з алергією на кішок мають IgE-АТ саме до цього глікопротеїну. Завдяки маленьким розмірам частинок (3-4 мікрона), Fel d 1 легко переноситься по повітрю і при попаданні в дихальні шляхи викликає появу кашлю / сухих хрипів у сенсibiliзованих осіб. У котів вміст Fel d 1 вище, ніж у кішок або кастрованих котів. Близько 25% людей з алергією на кішок чутливі також до альбуміну кішок – Fel d 2, який міститься в їх сироватці, лупі і слині; 12% – сенсibiliзовані до сечі.

У людей з IgE-сенсibiliзацією до Fel d 1 зустрічається перехресна алергія на інші види тварин (сибірський тигр, лев, ягуар, леопард), а також собаку і коня. Описано синдром «кішка-свинина», можливо, опосередкований перехресною реакцією між сироватковими альбумінами цих тварин. Відомі також випадки АФ, індукованої ФН після прийому свинини або яловичини.

Основні АЛ собак – Can f 1 і Can f 2 – виділені з собачої лупи та вовни. Лупа тварин – це не тільки шерсть, але і складний комплекс інших АЛ. Так, для діагностики алергії до собаки важливо визначити чутливість до трьох АЛ: лупи, епітелію і сироваткового альбуміну. Епітелій тварин з діагностичною метою отримують шляхом зіскоблювання епітеліального шару шкіри.

Діагностика алергії до домашніх тварин. Для діагностики алергії до домашніх тварин використовують шкірні прик-тести. В якості стандартного АЛ для постановки шкірних проб використовують АЛ вовни кішок. Згідно з інструкцією, епідермальний АЛ з шерсті кішки являє собою водно-сольовий розчин білково-полісахаридних комплексів, виділених з шерсті і лупи тварини. Зауважимо, що за кордоном з цією метою в основному використовують екстракт з «епітелію кішки» (собаки), а також лупи цих тварин. Вважається, що при діаметрі папули 6 мм на епітелій кішки з високою часткою ймовірністю у хворого можна діагностувати алергію до кішки. Важливу діагностичну цінність представляє визначення специфічних IgE-АТ до АЛ тварин, особливо у всіх тих випадках, коли є протипоказання для постановки шкірних проб.

Доведено, що ці тести практично порівнянні, зокрема, в 100-94% випадків при порівнянні тест-системи PharmaciaCAPsystem і шкірних проб з епітелієм кішки [31].

Інші тести (назальний / бронхопровокаційний тест з епітелієм кішки або тести з використанням певних умов (environmental exposure chamber)) мають науковий інтерес і ставлять своєю метою вивчення патогенезу захворювань, а також оцінки ефективності проведеної терапії.

Лікування алергії до домашніх тварин Сенсibilізація може розвинутися у відповідь на експозицію навіть низького рівня АЛ. Для зменшення ризику розвитку АЗ хворому рекомендують виключити / зменшити контакт з АЛ (прямий, пасивний).

Всіх хворих з алергією на домашніх тварин слід віднести до групи ризику з розвитку важкої АР (описані летальні випадки від нападів БА після поновлення контакту з домашніми тваринами). Як вважають фахівці, найкраща рекомендація для всіх хворих з подібною алергією – абсолютне по можливості виключення контакту з тваринами. Фізичні методи, спрямовані на зниження вмісту АЛ тварин в повітрі, абсолютно не виправдані: встановлено, що після миття кішок вже через 24 год рівень Fel d 1 повертається до вихідного [31].

Назаваль – мікродисперсний порошок на основі целюлози, який після розпилення утворює на слизовій носа прозорий гелеподібний захистимо шар, що вистилає носову порожнину. Тим самим створюється природний бар'єр від проникнення аероаллергенів (пилкових, епідермальних АЛ тварин і птахів, грибкових, АЛ комах і тарганів, хімічних речовин, бактерій і вірусів) і поллютантів в організм. Назаваль – ефективний і безпечний засіб профілактики та лікування алергічного риніту у дорослих, дітей і вагітних жінок. Хворим з алергією на домашніх тварин препарат слід призначити перед передбачуваним контактом, а також з профілактичною та лікувальною метою по 1 інстиляції 3 рази на день тривало.

У лікуванні алергії до домашніх тварин використовують всі антиалергічні ЛЗ, включаючи АГП, а також антагоністи лейкотрієнових рецепторів. За кордоном вже більше десятиліття з успіхом застосовують алерговакцинацію (АСІТ) епітелієм кішки (рідше АЛ собаки) [31]. У міжнародному погоджувальному документі з АСІТ ефективність лікування АЛ кішки оцінена за критеріями доказової медицини як рівень 1а [31]. Останнім часом з'явилися повідомлення з оцінки ефективності та безпеки алерговакцинації рекомбінантним АЛ кішки.

Професійні АЛ, рідше вдихання таких АЛ, як лупа тварин або пилок трав, також можуть викликати АФ [24, 32].

Медикаментозна анафілаксія

Медикаментозна анафілаксія – гостра, важка, загрозлива для життя генералізована або системна реакція ГЧ негайного типу, що виникає після введення ЛЗ і характеризується швидким початком з небезпечними для життя порушеннями дихання і кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі та слизових оболонках.

ЛЗ можуть викликати АФ через IgE-залежні, IgE-незалежні імунологічні механізми або пряму стимуляцію небезпечних клітин. Реакції ГЧ є імунними і зручно розділяються на окремі типи (табл. 15) за рекомендаціями Джелла-Кумбса та інших дослідників [92, 145, 150].

Таблиця 15

Типи медикаментозних алергічних реакцій відповідно до їх імунологічних механізмів

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
Тип I	IgE-опосередковані АлР негайного типу	Алергічні висипання*, ангіоEDEMA*, анафілактична реакція*, бронхоспазм*	Скарифікаційна кожна проба, внутрішкірна проба, визначення специфічних IgE, провокаційна проба
Тип II	IgG/M-опосередковані цитотоксичні реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	Загальний аналіз крові/реакція Кумбса
Тип III	IgG/M-опосередковані імунні комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихорадка, артропатія, висипання, сывороточная болезнь	С3, С4, АНФ, АЦА, ФПП, МЕ, гістологія, рентгенографія ОГК
Тип IVa	Th1 активують моноцити/макрофаги через інтерферон-γ і ФНО-α	Контактний дерматит, булезна екзантема	Аплікаційні шкіряні проби
Тип IVb	Th2 провокують еозинофільне запалення через ІЛ-5, -4, -13, еотаксин	Макулопапулезні і булезні висипання і т. п.	Аплікаційні шкіряні проби

Реакція	Механізм	Клінічні ознаки	Дослідження
Тип IVc	CD4+/CD8+-цитотоксичні клітини вбивають клітини-мишені через перфорин, гранзим В, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапулезна, пустулезна и булезна екзантема і т. п.	Аплікаційні шкіряні проби
Тип IVd	Т-клітини привертають і активують нейтрофіли через хемокін CXCL8, ГМКСФ	Пустулезна ксантома	Аплікаційні шкіряні проби

Примітка: * можуть бути також неімунологічно опосередкованими. АНФ – антинуклеарний фактор; АЦА – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; ФПП – функціональні проби печінки; МЕ – сечовина і електроліти; ОГК- рентгенографія органів грудної клітки.

За даними фармаконагляду в багатьох країнах, за частотою причин медикаментозних АР лідерами виступають антибіотики (насамперед, β-лактами), вакцини і гормони (наприклад, прогестерон, інсулін, АКТГ), білкові препарати (імуноглобуліни), препарати вітамінів, НПЗП, загальні анестетики і міорелаксанти, місцеві анестетики, що суттєво в цьому поступаються іншим препаратам, які використовуються під час анестезії. При цьому у більшості випадків пеніцилін, міорелаксанти, інсулін та інші гормони діють через IgE-опосередкований механізм, в той час як опіати, інгібітори АПФ, НПЗП, рентгеноконтрастні засоби та плазмозамінники викликають АФ через не-IgE-опосередковані механізми, хоча в деяких випадках дегрануляція опасистих клітин все одно відбувається. Приблизно 10% побічних реакцій на ліки представляють собою непрогнозовані реакції лікарської ГЧ. Парентеральне введення препаратів часто викликає тяжкі реакції, включаючи АШ [123]. При цьому пеніцилін може викликати до 75 % фатальних реакцій на ЛЗ. Проте вивчення медикаментозної АФ у Великобританії показало, що тільки 12 з 67 фатальних реакцій були пов'язані з антибіотиками. Так, у 6 з 12 пацієнтів прояви АФ виникли після першої дози цефалоспоринів; у 4 з цих 6 пацієнтів раніше відзначалися реакції на пеніциліни [65, 144]. При цьому слід враховувати можливість перехресного реагування пацієнтів з алергією до пеніцилінів на карбапенеми (майже 50% вірогідності) та цефалоспоринони (1-2% вірогідності) [46, 59, 60, 153]. Не-β-лактамі антибіотики (аміноглікозиди, метронідазол, сульфаметоксазол, триметоприм і ванкоміцин) також можуть викликати IgE-залежні реакції у сенсibiliзованих до них осіб. Аспірин та інші НПЗП називають другою за частотою причиною виникнення АФ на

лікарські засоби. При цьому реакції можуть перебігати як за ІgЕ-залежним, так і за іншими імунними механізмами, частіше за рахунок змін метаболізму арахідонової кислоти [106, 118, 139]. Але в останні роки встановлено, що все ж таки механізм АФ після застосування даної групи препаратів найбільш близький до ІgЕ-залежного типу, а реакція розвивається після 2 та більше випадків застосування НПЗП.

Деякі агенти (анальгетики, РКР, декстрини, протамін та ванкоміцин) демонструють пряму неімунну дію на опасисті клітини, що призводить до вивільнення медіаторі АР [24]. Описані також ІgЕ-залежні реакції на гормони (АКТГ, кальцітонін, інсулін) і ферментні препарати (хімопапаїн, апротинін, стрептокіназа) [24].

При анестезії розвиток АФ залежить від дуже широкого спектра факторів, в тому числі латексу; використання багатьох препаратів, а також неанестезіологічних засобів (наприклад, дезінфікуючих, антисептиків). За літературними даними АФ, розвившуюся під час загального наркозу, найчастіше пов'язують з нейром'язовими блокаторами, латексом і антибіотиками [18, 128, 166].

Також в літературі описані випадки тяжких анафілактичних реакцій в результаті вакцинації від грипу, кіру, краснухи, паротиту, коклюшу і правця [75]. Розвиток АФ при цьому міг бути пов'язаним з компонентами даних вакцин, зокрема з желатином, неоміцином, декстраном або овальбуміном яйця [109].

Недавно були описані випадки АФ через 1 рік після застосування АКДС у дітей з алергією до коров'ячого молока, що фахівці пов'язали із наявністю в даній вакцині казеїном (відомо, що рівень специфічних ІgЕ-антитіл до білків коров'ячого молока не обов'язково корелює зі ступенем тяжкості алергічних реакцій). З'явилися повідомлення про АФ, що виникають при використанні моноклональних антитіл (сетуксімаб, інфліксімаб, омалізумаб). Зокрема, АФ на омалізумаб розвивається в 0,09% випадків, в 61% через 2 год після 3-й ін'єкції і в 14% – через 30 хв після 4-5 ін'єкції. Відомі випадки, коли АФ виникала у хворих з тяжкою БА через 1 рік після початку терапії омалізумабом.

Нижче наведений перелік препаратів, які найбільш часто викликають розвиток МА, в т.ч й АФ.

Препарати, які частіше викликають розвиток медикаментозних алергічних реакцій [10, 11, 24, 35]:

- Пеніциліни та інші β -лактами
- Не- β -лактамі антибіотики
- Реакції під час загальної анестезії, викликані:

➤ Міорелаксантами

- Анестетиками
- Латексом (під час загальної анестезії)
- Анестезуючі засоби місцевої дії
- Аспірин / інші НПЗП
- Інгібітори АПФ
- Плазмозамінники: желатин, декстран

Інші: інсулін, гепарин, опіати, вакцини, РКР, хлоргексидин, йод, рекомбінантні білки (омалізумаб), екстракти АЛ, внутрішньовенні вітаміни групи В (наприклад тіамін), кортикостероїди.

Клінічні прояви медикаментозної анафілаксії: алергічні висипання, ангіоедема, АШ, бронхоспазм.

За характером ураження:

1. Системні реакції: АШ, медикаментозна лихоманка.
2. Органні реакції з переважним ураженням
 - 2.1. шкіри (КР і набряк Квінке тощо).
 - 2.2. вісцеральних органів:
 - бронхо-легеневої системи (риніт, бронхоспазм, алергічний альвеоліт);
 - серця (гострий міокардит, перикардит);
 - шлунково-кишкового тракту (ентероколіт, виразко-некротичні прояви, гепатит);
 - нирок (інтерстиціальний нефрит).

Анафілактичний шок може виникати при використанні міорелаксантів, снодійних ЛЗ, колоїдних розчинів тощо [19]. Так, міорелаксанти широко використовуються при оперативних втручаннях, часто даючи можливість знизити дозу анестетику. При цьому АФ внаслідок застосування даної групи препаратів у дітей складає 70-80% всіх імунних реакцій, що виникають під час анестезії. Деякі міорелаксанти можуть викликати і неімунну відповідь з прямим вивільненням гістаміну, а застосування інших обумовлює розвиток IgE-залежних реакцій [123]. Міорелаксанти надходять до складу деяких харчових продуктів, косметичних речовин та дезінфектантів, що створює умови до розвитку сенсibiliзації до них і без оперативних втручань. Слід відмітити, що речовини, які спричиняють негайну АР під час анестезії, визначалися у літературі починаючи з 1980 р. Так, нервово-м'язові блокатори спричиняють 63 % реакцій, латекс – 14%, снодійні – 7%, антибіотики – 6%, плазмозамінники – 3% і морфіноподібні речовини – 2%. Реакції на антибіотики та протамін, які часто використовуються при оперативних втручаннях, можуть перебігати як за імунним, так і за неімунним механізмами [123]. АР на місцеві анестетики є

дуже рідкісними, особливо якщо врахувати, наскільки часто вони використовуються. Дані про анафілактичні реакції на галогеновані анестетики ще не були опубліковані. Інші речовини, які можуть призвести до негайної алергії під час анестезії включають аprotинін, хлоргексидин, папаїн, гепарин, патентований або метиленовий синій, і НПЗП.

Алергічна лихоманка може супроводжувати КР, а у 3 – 5% хворих є єдиним проявом МА. Підвищення температури відмічається в період в/в інфузії препарату, рідше на 7- 10-й день терапії. Про медикаментозне походження лихоманки слід подумати при МА алергію в анамнезі, наявності висипу і еозинofilії, використанні препарату з алергенними властивостями (частіше при застосуванні беталактамів, цефалоспоринів, рідше – сульфаніламідів, барбітуратів). За відсутності у хворих висипу після відміни препарату, що викликав лихоманку, температура нормалізується менш ніж за 48 годин, але у пацієнтів з шкірними висипаннями зниження температури затягується до декількох днів або тижнів.

При переливанні крові можуть виникати різноманітні системні реакції, як IgE-залежні, так і ті, що перебігають за іншими механізмами [123]. Але частіше все ж розвиваються імунні IgE-незалежні реакції, які пов'язані з активацією комплементу. Дані імунні реакції виникають за рахунок формування циркулюючих ІК, активації комплементу і утворення анафілотоксинів (C3a, C4a, C5a), дегрануляції опасистих клітин і базофілів при переливанні крові або використанні її препаратів (наприклад, внутрішньовенних імуноглобулінів) [154]. Вказані анафілотоксини призводять до скорочення гладеньких м'язів судин, збільшення судинної проникності і бронхоспазму [132].

Гострі токсико-алергічні реакції – це системні реакції організму, які виникають у відповідь на введення терапевтичної дози медикаменту або діагностичного засобу і які мають у своїй основі як імунні так і неімунні механізми розвитку [25, 26, 72, 147].

Макулопапульозний або кореподібний висип є одним з самих частих проявів МА, частіше виникає при застосуванні β-лактамних антибіотиків і сульфаніламідів. Зазвичай локалізується симетрично, проявляється у вигляді еритематозних плям і папул, що мають тенденцію до злиття, які рідко вражають долоні і підшви. Висип часто виникає на кінцівках або місцях найбільшого тиску. Висипання зазвичай розвиваються протягом першого тижня застосування ЛЗ.

Медикаментозна токсикодермія – гостре токсико-алергічне запальне ураження шкіри, що представляє собою алергічну реакцію на введення в організм (вдихання, прийом всередину, введення парентерально) лікарського засобу, що володіє сенсibiliзуючими властивостями. Спостерігається у 2-3% госпіталізованих хворих і становлять 19% всіх ускладнень медикаментозного лікування. В основі патогенезу найбільш часто лежить алергія сповільненого

типу. Медикаментозна токсикодермія виникає гостро, через кілька годин, частіше на другий, третій чи сьомий день після введення ЛЗ. Клінічна картина характеризується поширеним, дисемінованим, мономорфним, симетрично локалізованим висипом, що складається з плямистих, папулезних сверблячих елементів. Плямисті висипання зливаються, в результаті чого утворюються ділянки еритеми дифузного характеру. На еритематозному фоні можуть з'явитися уртикарний висипання, пухирці і міхури з прозорим вмістом різної величини, при розтині і підсиханні яких утворюються ерозії, кірки. Після регресу висипань розвивається гіперпігментація, далі з'являється шелушіння шкіри, що сповіщає про початок реконвалесценції. Шкірний висип може поєднуватися з ураженням слизових оболонок, внутрішніх органів (серця, печінки, нирок), порушенням загального стану хворого.

Багатоморфна ексудативна еритема – гостра, часто рецидивуюча хвороба шкіри і слизових оболонок. Висипання носять різноманітний характер (плями, папули, везикули, міхурці), поодинокі чи зливні (міхури).

Синдром Стівенса-Джонсона характеризується більшою площею ураження шкіри і слизових, формуванням епідермального некролізу (симптом Нікольського позитивний), який становить менше, ніж 10% шкірного покриву. У хворого розвиваються стоматити, кератокон'юнктивіти, ерозивне ушкодження слизової урогенітального каналу, бронхіоліти, гломерулонефрити, шлунково-кишкові кровотечі, перитоніт, сепсис тощо. В основі розвитку захворювання лежить не тільки медикаментозна непереносимість, але і вірусна інфекція. Вона приводить до підвищення продукції IgE, кількості еозинофілів у крові і швидкості їх міграції в шоківий орган, що визначає темпи маніфестації важких форм алергічних уражень шкіри.

Синдром Лаяла – токсичний епідермальний некроліз (синдром обпеченої шкіри), ознаки якого з'являються через 10-21 день від моменту початку прийому ліків, характеризується висипкою з наступним утворенням тонкостінних міхурів, ерозій, суцільним ураженням слизових, поліорганною патологією. Синдром Лайела характеризується гострим поширеним токсичним епідермальним некрозом, епідерміс і слизові відшаровуються у вигляді “рукавичок” і “шкарпеток” утворенням ерозивної поверхні, приєднанням інфекційних ускладнень, порушенням водно-електролітного і білкового балансу. Основним патогенетичним механізмом гострих токсикоалергічних реакцій є розвиток неспецифічного генералізованого васкуліту (від серозного до некротичного). Смертність 30-50%.

Діагностика медикаментозної анафілаксії (МА). Нозологічна та етіологічна діагностика МА в найбільш типових випадках, коли хворий приймає декілька ЛЗ, є дуже складною [33, 35, 45, 133, 152]. Частота діагностичних помилок досягає 30-50%, що пов'язане з поліморфізмом клінічної картини

МА, неправильною оцінкою анамнезу, помилками в інтерпретації клінічних і лабораторних даних, труднощами в ідентифікації медикаментозного АЛ.

Анамнез. Детально зібраний анамнез є важливим першим кроком на шляху до точної діагностики лікарсько-індукованої реакції. Детальна історія захворювання необхідна для точної діагностики медикаментозної АР і повинна включати відомості про ЛЗ, дозі, оцінку часу і клінічної картини реакції. Це може свідчити про імунологічний механізм і визначити подальший діагностичний процес і лікування пацієнта (рівень рекомендації (РР) А).

Основні відомості, які необхідно з'ясувати у пацієнта при підозрі на МА:

- Детальний опис реакції
- Послідовність виникнення симптомів і їх тривалість:
 - Проведене лікування
 - Результат
- Послідовність появи симптомів після введення ЛЗ
- Чи вводився підозрюваний препарат раніше, ще до даного курсу лікування ?
- Як довго приймався препарат перед початком прояви алергії?
- Коли прийом препарату (препаратів) припинився ? Яким був ефект?
- Опис очевидців (хворий, родич, лікар)
- Чи є фотографія проявів алергії?
- Захворювання, для лікування якого приймався підозрюваний препарат, тобто основне захворювання (що може стати причиною виникнення симптомів, а не підозрюваний препарат)
- Перелік препаратів, які приймалися під час виникнення МА (включаючи регулярно прийняті препарати, а також препарати, що продаються без рецепту, і засоби нетрадиційної медицини)
- Анамнез життя
- АЗ
- Інші захворювання

На підставі збирання анамнезу виділяються наступні контингенти:

1. з підвищеною вірогідністю виникнення АР на ЛЗ. До них відносяться:
 - хворі з побічними реакціями на ЛЗ в минулому, які проявлялися вищенаведеними проявами МА;
 - хворі з АЗ немедикаментозного генезу (БА, алергічний риніт, КР, дерматити, ХА, ІА тощо);
2. категорії, що мають (чи мали) постійний професійний контакт з МП: мед-, фармпрацівники, співробітники хімпідприємств тощо;

3. хворі з автоімунними захворюваннями, а також ті, хто часто і тривало приймає ЛЗ.

Критеріями алергії на ліки є: зв'язок клінічних проявів з прийомом ЛЗ; полегшення або зникнення симптомів після відміни МП; відсутність схожості симптомів захворювання з проявами інших видів побічної дії ліків (токсичного, фармакологічного і ін.); прояви алергії на попередні введення цих ЛЗ або хімічно схожих з ним з'єднань (перехресно-реагуючих речовин); наявність латентного періоду сенсибілізації при первинному призначенні МП; схожість клінічних проявів з симптомами АЗ.

При дослідженні реакцій під час загальної анестезії особливо важливо вивчити графік введення анестетиків (наркозні карти), медичні записи, листи призначень ЛЗ, записи показників життєво важливих функцій (РР С).

Якщо на підставі анамнезу не вдалося визначити причину МА, удаються послідовно до лабораторного тестування і потім, при необхідності, до провокаційних проб на самому пацієнті [82, 103, 127, 152]. Тестування проводять відносно тих медикаментів, алергія на які, виходячи з анамнезу, представляється вірогідною [2-7, 48].

Дослідження тріптази крові. Сироваткова тріптаза, серинова протеаза, що вивільняється з тучних клітин, є єдиним в даний час показником крові для діагностики гострих АР. Вивільнення тріптази є специфічним для дегрануляції опасистих клітин, але не дозволяє відрізнити IgE-опосередковану і не-IgE-опосередковану/пряму дегрануляцію опасистих клітин. Таким чином, рівень сироваткової тріптази підвищується при активації опасистих клітин, як це і відбувається при АФ. Підвищення рівня сироваткової тріптази має не оціненне значення і свідчить про АФ, але не дозволяє визначити її конкретні причини. Піки сироваткової тріптази спостерігаються протягом 1-2 год від початку реакції, тому 5 мл зразка крові повинні бути взяті в цей період. Серійні зразки крові для дослідження рівня сироваткової тріптази повинні бути визначені при підозрі на АФ через 2 і 24 год або пізніше (базовий зразок) після появи її проявів (РР С).

Шкірні проби дозволяють виявити сенсибілізацію до конкретних ЛЗ. Вони найчастіше використовуються у діагностиці АР 1 типу (реагінових реакцій), завжди повинні бути інтерпретовані в контексті відповідних клінічних проявів і не використовуються для скринінгу МА [38, 60, 73].

Відносно пеніциліну, міорелаксантів та карбоплатину шкірні проби можуть надати корисну інформацію. Однак для більшості ЛЗ прогностична цінність шкірної проби залишається невизначеною, можуть спостерігатися хибнопозитивні і помилково негативні результати. З етичних причин прогностична цінність позитивної шкірної проби багатьом ЛЗ не може бути точно визначена, так

як тестування може спровокувати виникнення загрозливих для життя реакцій [84, 106, 155].

Прик-тест і внутрішньошкірні проби підтверджують IgE-опосередкований характер сенсibilізації; аплікаційні проби (патч-тести) або відстрочені результати внутрішньошкірних тестів свідчать про уповільнене реагування або Т-клітинно-опосередкований процес, спрямований на конкретний ЛЗ [103, 120, 166, 167].

Тим не менше, всі результати шкірних проб повинні завжди інтерпретуватися в рамках відповідних клінічних проявів (РР В). Якщо реакція не є IgE-опосередкованою, негативні результати шкірних проб не виключають причетність препарату до розвитку реакції; в таких випадках необхідно продовжувати подалше дослідження (РР С).

Шкірні проби можуть бути помилково негативні, навіть якщо реакція є IgE-опосередкованою, із-за обмеженої доступності відповідних реагентів для шкірного тестування.

Шкірні тести особливо тяжко інтерпретувати якщо підозрюваним препаратом є прямий лібератор гістаміну, наприклад опіат і деякі міорелаксанти (NMBA), або якщо препарат був використаний в концентрації, що викликає місцеве пошкодження шкіри [166, 167].

Шкірні проби не повинні застосовуватися для виявлення АФ до ЛЗ при відсутності клінічного анамнезу, що припускає IgE-опосередковану МА (РР С).

Шкірне тестування ГЧ негайного типу не показано для реакції III типу (сироваткова хвороба) або Т-клітинно опосередкованих реакцій, включаючи тяжкі реакції, такі як шкірний синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальнийнекроліз і медикаментозна реакція/висипання з еозинофілією і системними симптомами (DRESS; РР В) [25, 26].

Шкірні проби на ГЧ уповільненого типу за допомогою патч-тестів можуть бути корисні при ГЧ, опосередкованої Т-клітинами, – DRESS-синдромі та ССД / ТЕН (РР С) [48, 82].

Визначення загального IgE та специфічних IgE в сироватці є доступним тільки щодо обмеженого числа ЛЗ.

Лабораторні тести, в основі яких лежить активація клітин алергенами: прямий тест дегрануляції базофілів, тест активації базофілів, з використанням методу проточної цитометрії, тест антигенної стимуляції клітин (CAST – Cellular Antigen Stimulation Test та FLOW – CAST – цитометричний варіант тесту антигенної стимуляції клітин) [2-6].

Визначення кількості активованих базофілів за рівнем експресії CD63 дозволяє виміряти in vitro рівень IgE-залежної відповіді на АЛ у сенсibilізованих пацієнтів шляхом аналізу базофілів за допомогою проточної цитометрії. Данні тести допомагають у діагностиці найбільш загрозливих проявів МА, якими є

АФ. Перевагою цих тестів є відсутність необхідності використання специфічних IgE і IgG до досліджуваних ЛЗ та можливість проведення тесту в період гострих проявів алергії, у вагітних, під час годування дитини груддю. Обмеженням інформативності цих тестів є однотипність результатів тесту як при імунному так і при неімунному варіанті АФ.

Провокаційні тести Можливість проведення провокаційного медикаментозного тесту повинна розглядатися тільки після того, як інші дослідження були вичерпані і діагноз залишається під сумнівом. Основною метою медикаментозної провокації має бути виключення медикаментозної гіперчутливості/непереносимості, але цей тест також може бути використаний для діагностики або підтвердження переносимості альтернативних препаратів (PP B) .

Не рекомендується проводити провокаційну пробу, якщо попередній тест чи вживання ЛЗ привели до розвитку небезпечної для життя анафілактичної реакції [103, 106, 139].

Медикаментозна провокація повинна проводитися персоналом, який має досвід її проведення за наявності відповідних засобів реанімації (PP C) [118, 120].

Медикаментозна десенсибілізація Якщо немає підходящої альтернативи, медикаментозна десенсибілізація може бути проведена для одного курсу лікування, особливо антибіотиками, аспірином, таксанами і хіміотерапевтичними препаратами на основі платини (PP B) [98, 118].

Попередження майбутніх реакцій є важливою частиною лікування пацієнта. Йому повинна бути предоставлена письмова інформація про те, застосування яких ЛЗ необхідно уникати. Такі МП необхідно підкреслити у виписці з лікарні і інформувати лікаря загальної практики/сімейної медицини про виникненні подібної реакції під час лікування (PP B).

Корисні гравіровані браслети алергії, коли є ризик внутрішньовенного введення препаратів в екстрених випадках, наприклад міорелаксантів, опіатів пеніциліну або його похідних, або коли препарати, наприклад НПЗП, доступні без рецепта (PP B).

Фахівці охорони здоров'я повинні повідомляти про АФ на МП за допомогою карти-повідомлення про побічну реакцію ЛЗ або on line засобів у місцеві установи охорони здоров'я, а при розвитку тяжкої анафілактичної реакції на МП – безпосередньо у ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Анафілаксія до інсуліну

Точні дані про поширеність МА на інсулін невідомі. Останнім часом відмічена тенденція до зменшення АР на цей гормон, що може бути пов'язано із зростаючим використанням рекомбінантного інсуліну, хоча його застосування не виключає можливості розвитку виражених АР. Одна з причин імуногенності

рекомбінантного інсуліну полягає у зміні третинної структури молекули. Крім того, у хворих, у яких розвиваються системні АР на інсуліни тваринного походження, виявляють позитивні шкірні проби і з рекомбінантними інсулінами, а в сироватках крові цих пацієнтів виявляються IgE- і IgG-АТ, що реагують з інсуліном. Ймовірно, що утворюються антиінсулінові АТ спрямовані проти детермінанти, присутньої у всіх комерційних препаратах інсуліну. У більшості хворих, які отримують будь-які препарати інсуліну щодня, протягом кількох тижнів утворюються антиінсулінові АТ, що відносяться до різних класів Ig. Взаємодіючи з гормоном, ці АТ знижують його біологічну активність; але у зв'язку з низькою зв'язуючою здатністю цих АТ до інсуліну в більшості випадків резистентності до нього не розвивається. Приблизно у 40% хворих, які отримують препарати інсуліну тваринного походження (свинячий, бичачий), виявляється не маюча клінічного значення позитивна шкірна реакція негайного типу на обраний для лікування інсулін. Частота позитивних шкірних реакцій у хворих, які приймають рекомбінантний інсулін, невідома. Припускають, що антиінсулінові IgG-АТ виконують роль блокуючих АТ і попереджають розвиток АР, викликаних антиінсуліновими IgE-АТ. Імунологічно опосередкована резистентність до інсуліну, пов'язана з продукцією антиінсулінового IgG-АТ, може проявлятися одночасно з IgE-зумовленою алергією до інсуліну.

Найчастіше ГЧ до інсуліну у вигляді місцевих АР виявляється протягом перших 1-4 тижнів лікування; ураження являють собою еритематозні ущільнення на місці ін'єкції, характерні відчуття печіння і свербіж. Реакція може розвинутиися відразу (через 15-30 хв) після ін'єкції, або на більш пізніх (через 4 або більше годин) термінах. У деяких хворих розвивається двофазна IgE-опосередкована реакція, при якій ознаки негайної шкірної реакції, що розвинулася, зникають протягом 1 год, але пізніше (через 46 год) розвивається відстрочена реакція у вигляді ущільнення, що зберігається протягом доби і більше. При продовженні лікування інсуліном місцеві АР у більшості випадків зникають протягом 34 тижнів, але в окремих випадках вони можуть зберігатися і передувати розвитку системної реакції. Переривання лікування інсуліном у зв'язку з розвитком місцевих реакцій може підвищити ризик виникнення генералізованої реакції при поновленні введення інсуліну. Лікування місцевих реакцій зводиться до симптоматичного призначення АГП протягом декількох тижнів, аж до зникнення ознак реакції. Іноді доводиться замінювати препарат інсуліну. Рідко виникає АФ – генералізовані АР на інсулін, обумовлені IgE-АТ, що проявляється у вигляді КР, АН, бронхоспазму та гіпотензії. Ймовірність системної АФ вище у хворих, які переривали терапію інсуліном. Такі ускладнення найбільш часто розвиваються протягом перших 12 днів відновлення інсулінової терапії, причому їм, як правило, передують прогресуючі по тяжкості місцеві реакції. У рідкісних випадках розвивається імунологічно опосередкована інсулінова резистентність, пов'язана з виробленням високих

титрів антиінсулінових IgG-АТ з високим афінітетом, достатніх для зв'язування і нейтралізації великих (понад 200 ОД в день) доз введеного ззовні інсуліну. Така резистентність частіше розвивається у осіб старших 40 років на першому році інсулінової терапії. Після виключення неіммунних причин інсулінової резистентності (ожиріння, ендокринопатії) проводять лікування з використанням ГКС (60-100 мг преднізону на день), що дає позитивний ефект приблизно у 75% хворих вже протягом перших 2 тижнів лікування. При появі ознак поліпшення дозу преднізону поступово зменшують, але в більшості випадків хворі протягом 6-12 міс змушені отримувати невеликі підтримуючі дози ГКС (звичайно не більше 20 мг преднізону через день).

Діагностика У зв'язку з тим, що приблизно половина хворих на цукровий діабет, які отримують інсулін, при постановці шкірних тестів з гормоном дають позитивний результат, подібне тестування має обмежену діагностичну цінність; його використовують лише з метою підбору найменш алергенного інсуліну (свинячого, людського) для проведення десенсибілізації (табл. 16).

Таблиця 16.

Схема проведення шкірної проби з інсуліном

Розведення ^{1,2}	Концентрація, Од/мл	Доза	Свинячий інсулін	Людський інсулін
1:100000000	0,000001	0,00000002	.	.
1: 10 000 000	0,00001	0,0000002	.	.
1: 1000 000	0,0001	0,000002	.	.
1: 100 000	0,001	0,00002	.	.
1: 10 000	0,01	0,0002	.	.
1:1000	0,1	0,002	.	.
1:100	1	0,02	.	.
1:10	10	0,2	.	.
Нерозведений	100	2	.	.

Примітка.¹Інсулін вводять внутрішньошкірно в об'ємі 0,02 мл. ²Для приготування розведень використовують людський інсулін короткої дії, 100 Од/мл.

Ведення хворих При розвитку генералізованої реакції на інсулін і необхідності його подальшого застосування гормон продовжують вводити без перерви (якщо реакція розвинулася не більше ніж 24 год назад). При цьому кількість препарату зменшують приблизно до 1/3 від тої, яка спровокувала реакцію, потім здійснюють поступове підвищення дози на 2-5 ОД за кожен ін'єкцію доти, поки не буде досягнута терапевтична доза. Якщо системна АР на інсулін розвинулася більш 24 год тому, а застосування препарату необхідно продовжувати, слід зробити спробу обережною десенсибілізації. Для цього вибирають

найменш алергенний з доступних комерційних препаратів інсуліну (свинячий або рекомбінантний), використовуючи шкірне тестування. Рекомендована схема десенсибілізації інсуліном представлена в таблиці 17.

Таблиця 17.

Схема десенсибілізації при алергії до інсуліну

Доба ^{1,2}	Час доби	Концентрація, Од/мл	Об'єм, мл	Доза, ОдЗ
1-а	7:30	0,0001	0,1	0,0000 1в
	12:00	0,001	0,1	0,0001
	16:30	0,01	0,1	0,001
2-а	7:30	0,1	0,1	0,01
	12:00	1	0,1	0,1
	16:30	10	0,1	1
3-я	7:30	100	0,02	2
	12:00	100	0,04	4
	16:30	100	0,08	8
4-а	7:30	100	0,12	12
	12:00	100	0,16	16
5-а	7:30	100	0,2	20

Примітка.¹Інсулін вводять внутрішньошкірно. ²Спочатку вводять інсулін короткої дії, на 3-ю добу його можна замінити на інсулін середньої тривалості дії. ³Початкову дозу и препарат підбирають по результатам шкірних проб.

Якщо необхідності в терміновому введенні інсуліну немає, проводять повільну схему десенсибілізації, що займає кілька днів. При розвитку під час процедури виражених місцевих або системних реакцій схема повинна бути змінена. Лікар повинен бути готовий до невідкладної терапії не тільки анафілактичної реакції, але і гіпоглікемії, розвиток якої може бути спровоковано частим введенням інсуліну, необхідним для десенсибілізації. При кетоацидозі може знадобитися більш швидка десенсибілізація. В цьому випадку використовують ту ж схему, але введення доз при цьому проводять з інтервалом 15-30 хв. Зазвичай десенсибілізація проходить успішно і супроводжується зниженням рівнів інсулінсвязиваючих IgE-АТ, що підтверджують негативні результати шкірних тестів.

Анафілаксія при проведенні шкірного тестування з алергенами та асіт

Проведення АСИТ парентеральним (підшкірним) шляхом і рідше шкірного тестування з причинно-значущими АЛ інколи може викликати розвиток IgE-залежної АФ, хоча ризик тяжкої або фатальної АФ при цьому вкрай низький. Так, частота фатальних реакцій на тлі АСИТ складає, за даними різних авторів [44,

51, 125, 176], 1:2 500 000 ін'єкцій АЛ. Повідомляється лише про 104 фатальних випадках АФ при проведенні АСИТ та шкірного тестування з алергенами з 1945 р. до 2001р. [24]. Серед дітей, що отримували АСИТ, описаний лише 1 випадок на 12х1018 ін'єкцій алергенів [68]. При цьому фактори ризику розвитку АФ при АСИТ можуть бути пов'язані як безпосередньо з проведенням АСИТ (змішування різних АЛ, проведення АСИТ по прискореній схемі, передозування АЛ, застосування нестандартизованих АЛ, перерви в режимі дозування), так і безпосередньо з самими пацієнтами (системні АР в минулому, попередні тяжкі локальні реакції, гострі інфекції, в т.ч. ГРВІ, гіпертермія, інфекції або ураження слизової оболонки ротової порожнини при проведенні АСИТ пероральним або сублінгвальним шляхами, тяжка або неконтрольована БА, мастоцитоз, передменструальний статус, молодий вік, емоційний стрес, надмірне фізичне навантаження, висока концентрація рослинного пилку у повітрі [1, 32, 123].

У разі появи АФ в процесі проведення АСИТ, алерголог-імунолог має ідентифікувати фактори, пов'язані безпосередньо з проведенням самої імунотерапії, з одного боку, та станом здоров'я пацієнта – з іншого (табл. 18) [74, 97].

Таблиця 18.

Потенційні фактори ризику розвитку анафілаксії при проведенні АСИТ (сублінгвальної АСИТ)

Фактори	
Пов'язані безпосередньо з АСИТ чи СЛІТ	Пов'язані безпосередньо власно з пацієнтом
<ul style="list-style-type: none"> • Використання суміші алергенів • Проведення за прискореною схемою • Передозування алергену • Застосування нестандартизованого алергену • Перерви в режимі дозування 	<ul style="list-style-type: none"> • Системні реакції в минулому, включаючи АФ на АСИТ (СЛІТ) • Попередні важкі локальні реакції • Гостра інфекція (наприклад, ГРВІ) • Підвищення температури тіла • Інфекції або пошкодження слизової оболонки порожнини рота (наприклад, виразки, періодонтит, гінгівіт і т. п.) під час проведення СЛІТ • Бронхіальна астма, особливо, важка або неконтрольована • Мастоцитоз • Передменструальний статус • Молодий вік • Емоційний стрес • Фізичне навантаження • Висока концентрація пилку в повітрі

Анафілаксія на сперму

Раніше були описані [50] лише поодинокі випадки розвитку АФ на білки сперми різної молекулярної маси. Вперше подібна реакція була описана в 1958 році Specken у 65-літньої жінки, у якої після полового акту виникала генералізована КР і бронхоспазм. В подальшому було опубліковано достатньо багато повідомлень [89, 99, 117, 140] про виникнення анафілактичної реакції на сперму. Частіше така посткоїтальна АФ реєструється серед жінок, але, вірогідно, ГЧ до АЛ сперми може виникати і у гомосексуалістів. Частіше посткоїтальна АФ відмічається у молодих жінок, хоча описані і випадки її розвитку в постменопаузальному періоді [15]. АФ після вступу в статевий контакт розглядають як результат IgE-опосередкованої сенсibiliзації до протеїнів сперми різного молекулярного ваги (> 90% простат-специфічних антигенів мають молекулярну вагу 12-75 kDa), що містяться в секреті передміхурової залози і семенних пухирців, які при статевому акті змішується зі спермою [111]. В анамнезі у більшості таких пацієнтів відзначалася виражена сенсibiliзація до АЛ собаки [32]. До факторів, які сприяють розвитку посткоїтальної АФ, відносяться обтяжений особистий і родинний алергологічний анамнез, “спадкова” форма алергії на сперму (familial allergic seminal vulvovaginitis), оскільки описані випадки вагінальної алергії на сперму у матерів та їх доньок, лігатура маткових труб, видалення матки, застосування внутрішньоматкових спіралей, вагінальних супозиторіїв із сперміцидною дією, вагітність, використання засобів інтимної гігієни, лубрикантів, наявність вірусних, бактеріальних і грибкових уражень статевої сфери та ін. [111]. Слід також враховувати, що у частини пацієнтів може мати місце одночасний розвиток ГЧ до АЛ сперми і латексу, при тому, що використання презервативів є одним з головних методів профілактики рецидивів даного виду АФ [89, 117].

Для АФ, що пов’язується з АЛ сперми більш характерний розвиток місцевих симптомів (гіперемія, печіння, свербіж вульви, піхви і голівки пенісу протягом декількох хвилин або годин після статевого акту) [15, 89]. Рідше відзначаються явища алергічного вульвовагініту з набряком малих і великих статевих губ, періанальної області з вираженим печінням і свербіжем, утворенням везикул, лихеніфікацією і розвитком контактного дерматиту вульви, генералізованої екземи [15, 89, 99, 117]. Ще рідше виникають генералізовані форми АФ у вигляді КР, носових і очних симптомів, набряку гортані, бронхоспазму, лихоманки, артралгії, болю внизу живота, блювоти, діареї, порушенні мозкового кровообігу, гіпотензії і АШ [111]. Не дивлячись на те, що системні прояви АФ на АЛ сперми досить рідкісні, але вони можуть бути небезпечними для життя пацієнтів. Слід зазначити, що симптоми посткоїтальної АФ можуть з’являтися як через декілька місяців, так і через багато років після початку статевого життя, а також і після першого статевого акту з одним або різними

партнерами. Крім того, необхідно мати на увазі, що імунопатологічні процеси, що лежать в основі розвитку посткоїтальної алергії, можуть в подальшому викликати безпліддя, оскільки продуковані при цьому АТ знищують або ушкоджують клітини сперми.

Даний вид АФ діагностують за даними прик-тестів зі свіжою спермою людини або її фракцій. Разом з тим у таких пацієнтів слід виключити інші причини алергії (латекс, ХА, пасивний перенос АЛ через сперму) [32].

Анафілаксія фізичної напруги

Анафілактична реакція, що викликана ФН, виникає при надмірному м'язевому перенапруженні (гра в футбол, теніс, аеробіка, танці тощо, а також перегрів або переохолодження тіла) і проявляється уртикарним шкірним висипом, АН, нудотою, блюванням, нападаподібним болем у животі, діареєю, а в найбільш тяжких випадках – набряком гортані, бронхоспазмом та судинним колапсом. Подібна патологічна реакція розвивається або під час або одразу після закінчення фізичних вправ. АФ, яка пов'язана з ФН, відноситься до рідких форм анафілактичної реакції [24, 29]. Така АФ частіше буває двох основних типів. При першому з них для виникнення реакції потрібне як ФН, так і попереднє (за 2-4, рідше – за 12 годин до ФН) вживання певних ХП (наприклад, селери, креветок, пшениці, яблук, гречки, горіхів, курячого м'яса) або застосування певних ЛЗ (наприклад, аспірин або інші НПЗП) [107]. У таких пацієнтів ізольоване ФН або ізольоване застосування ХП та/або ЛЗ не призводить до виникнення АФ. Іноді ці епізоди збігаються з періодом високої концентрації пилку в повітрі.

Другий тип АФ, що асоціюється з ФН, характеризується інтермітуючими епізодами АФ під час ФН, які не залежать від вживання їжі. Крім того, частина вказаних та інших авторів [68, 107] виділяють і декілька підтипів анафілактичних реакцій, які пов'язані з ФН, перелік яких наведений у таблиці 19.

Таблиця 19.

Підтипи анафілактичних реакцій, розвиток яких пов'язаний з фізичною напругою

Підтипи АФ	Характеристика цих підтипів
Класична	10-15 мм уртикарії
Варіантна	1-3 мм уртикарії
Родинна	Наявність у родичів
Залежна від прийому будь-якої їжі	Симптоми з'являються після вживання будь-якої їжі
Залежна від прийому специфічної їжі	Симптоми з'являються після вживання певного харчового продукту

Слід також відмітити, що 1/2-2/3 пацієнтів з даним видом АФ мають обтяжений особистий або родинний алергологічний анамнез. Хоча патогенез цього виду АФ до кінця не відомий, але існує думка, що її розвиток пов'язаний з викидом медіаторів АР (гістаміну, серотоніну, лейкотрієнів) внаслідок вивільнення опіоїдних пептидів під час ФН у сприйнятливих до цього пацієнтів [107].

При розвиткові АФ слід одразу припинити фізичне навантаження. Профілактичний прийом ЛЗ при даному виді АФ неефективний, хоча деяким хворим може допомогти щоденний прийом АГП [123]. Прогноз при даному виді АФ в цілому позитивний, але описані і летальні випадки. Тяжкі напади з часом проходять, мабуть, через уникнення хворими ФН або зміни умов життя.

Анафілаксія під дією холоду

Клінічні прояви АФ під дією холоду варіюють від незначної гіперемії і КР до важких системних реакцій [16]. Описані випадки смерті відповідної категорії пацієнтів після купання в холодній воді незалежно від пори року. Типові форми АФ під дією холоду проявляються свербезом, еритемою, пухирями на тих ділянках шкіри, які піддалися дії охолоджувальних чинників. Найчастіше страждають відкриті частини тіла (обличчя, кисті і стопи), а також литки ніг, підколінна область і внутрішня поверхня стегон. Вживання холодної води або інших напоїв може викликати АН глотки і язика (у 5% хворих), рідше можливий розвиток болю в животі, діареї. Часто максимальна симптоматика спостерігається під час відігрівання охолоджених ділянок тіла. Тяжкість клінічних проявів захворювання залежить від площі охолодження і охолоджувального чинника. Загальне охолодження значної поверхні тіла може викликати загальну слабкість, нудоту, блювоту, головний біль, запаморочення, задишку, тахікардію, зниження, артеріального тиску, шок. Найбільш небезпечною для життя пацієнтів є системна анафілактична реакція, яка характеризується розвитком важких генералізованих проявів внаслідок одночасної дегрануляції великого числа опасистих клітин при охолодженні значних ділянок тіла.

Більш рідкісні причини АФ – фізичні фактори (холод, тепло, вода). У хворих, які страждають на холодову КР, АФ може розвинути при загальному переохолодженні (наприклад, купання в холодній воді).

Гормонально-опосередкована анафілаксія

Гормонально-опосередкована АФ виникає у жінок дітородного віку і проявляється наростаючими по тяжкості епізодами АФ протягом менструального періоду. АФ у таких жінок може провокуватися шкірними пробами з прогестероном і інфузією гонадолиберину і гонадотропінів [24, 32].

Ідіопатична анафілаксія

Відомо, що інколи АФ може розвиватися без видимої причини. Таку **ідіопатичну АФ** діагностують тоді, коли на підставі анамнезу хвороби, результатів шкірних проб і тестів *in vitro* (визначення специфічних IgE-АТ в сироватці крові, бажано в комбінації з клітинними реакціями) не вдається виявити причину розвитку АФ [81, 96]. В цій ситуації також слід виключити системний мастоцитоз. При незрозумілій АФ або АФ, яка супроводжується тяжкими серцево-судинними симптомами (гіпотензія і непритомність при відсутності КР), також слід запідозрити наявність клональних розладів опасистих клітин [24, 32]. У хворих з недіагностованим мастоцитозом можуть бути вказівки в анамнезі на незвичайні відчуття, що виникають після дії тепла (гарячий душ) або прийому алкоголю, які активують опасисті клітини, а також незрозумілі переломи. Ідіопатична рецидивуюча АФ може супроводжувати в'ялоперебігаючий (індолентний) мастоцитоз, при якому шкірні прояви можуть бути відсутні [29, 32]. Так, у 22-49% дорослих хворих, що страждають системним мастоцитозом, виникають епізоди важкої АФ. У хворих з недіагностованим мастоцитозом корисним доповненням можуть бути вказівки в анамнезі на незвичайні відчуття, що виникають після впливу тепла (гарячий душ) або прийому алкоголю (два найсильніших фактора, що активують гладкі клітини), а також незрозумілі переломи. Незрозуміла АФ або АФ, що супроводжується тяжкими серцево-судинними симптомами (гіпотензія і непритомність при відсутності КР), при яких також слід запідозрити наявність клональних розладів опасистих клітин [81, 96].

Анафілаксія у хворих на мастоцитоз

АФ може бути проявом *мастоцитозу* – захворювання, що характеризується накопиченням и проліферацією опасистих клітин в різних органах і тканинах, в тому числі у шкірі. Останнім часом в літературі [39, 40, 62, 100, 157, 158, 177] з'являється все більше повідомлень про дане захворювання, поширеність якого складає 0,12-1,0 випадки у дітей на 1000 пацієнтів. Слід відмітити, що у хворих на мастоцитоз прийом алкоголю, ванкоміцину, РКР, ХП, інших БАР, а також ужалення перетинчастокрилим комахами можуть призводити до прямої дегрануляції опасистих клітин і виникнення характерних для АФ клінічних ознак.

Патогенез. Опасисті клітини розвиваються з плюрипотентних клітин-попередників кісткового мозку, експресіруючих на своїй поверхні антиген CD34. Звідси вони розсіюються у вигляді попередників і піддаються проліферації і дозріванню в певних тканинах. Нормальний розвиток опасистих клітин вимагає взаємодії між фактором їх росту, цитокінами та рецепторами с-KIT, які експресуються на опасистих клітинах в різних стадіях їх розвит-

ку. Фактор росту опасистих клітин пов'язує білковий продукт протоонкогену с-KIT. На додаток до стимуляції проліферації опасистих клітин, фактор їх росту стимулює розростання меланоцитів і синтез меланіну. З цим пов'язана гіперпигментація висипань на шкірі при мастоцитозі. Опасисті клітини можуть бути активовані IgE-опосередкованими і не-IgE-залежними механізмами, в результаті чого з їх секреторних гранул вивільняються хімічні медіатори (тріптаза, гістамін, серотонін, гепарин, тромбоксан, простагландин D2, лейкотрієн C4), а також фактор активації тромбоцитів, фактор хемотаксису еозинофілів; ІЛ-1, 2, 3, 4, 5, 6 та інші). Епізодичне вивільнення медіаторів з опасистих клітин, які піддалися надмірної проліферації, призводить до широкого спектру симптомів. Порушення рецепторів с-KIT або надлишкова продукція їх лігандів, можливо, призводять до невпорядкованою клітинної проліферації. Мутація в локусі гена с-KIT викликає конституціональну активацію і посилення його експресії на опасистих клітинах. Така гіперпроліферація може являти собою реактивну гіперплазію або пухлинний процес. Вважається, що саме така клональна проліферація відіграє основну роль у патогенезі мастоцитозу [157].

Відомі два типи мутацій, що ведуть до розвитку мастоцитозу у дорослих: мутація протоонкогену з-KIT (найчастіше) та інші мутації. Білок цього гену – трансмембранний рецептор тирозинкінази (CD117), ліганд якого є фактором стовбурових клітин (фактор росту огрядних клітин). Мутація в кодоні 816 названого протоонкогену призводить до пухлинної трансформації опасистих клітин. Зрідка можна виявити й інші мутації с-KIT (табл. 20) [157].

Таблиця 20.

KIT-мутації, що спостерігаються у хворих на мастоцитоз

KIT-мутація	Варіант мастоцитозу (частота зустрічі)
D816V	СМ (70-90%)
	КМ (10-30%)
D816Y	СМ (< 5%)
	КМ (< 5%)
D816F*	СМ (< 5%)
	КМ (< 5%)
D816H	СМ (< 5%)
R815K»	КМ (< 1%)
I817V	СМ (< 1%)
D820G	СМ (< 1%)
E839K*	КМ (< 1%)
V533D*	КМ (< 1%)
V560G	СМ (<1%)
V559A'	КМ (< 1%)

K1T-мутація	Варіант мастоцитозу (частота зустрічі)
F522C* *	СМ (< 1%)
СІЕІ419* *	СМ, сімейний тип (< 1%)
K509Г*	СМ, сімейний тип (< 1%)
A533D*-**	СМ, сімейний тип (< 1%)

Примітка: СМ – системний мастоцитоз; КМ – шкірний мастоцитоз; ЖКОС-шлунково-кишкова пухлина стромі: ОМ/І – гострий мієлолейкоз: 4 – описано тільки у дітей: 44 – мутація зародкових клітин.

Інша мутація може відбуватися в хромосомі 4q12 у вигляді делеції цієї ділянки хромосоми, що призводить до активації гемопоетичних клітин і гіперпроліферації опасистих клітин і еозинофілів.

Згідно Консенсусу по стандартам та стандартизації мастоцитоз 2005 [157], в біоптаті слід визначити такі маркери, як:

1. CD2 – Т-клітинний поверхневий антиген (в нормі міститься на Т-лімфоцитах, природних кілерах, опасистих клітинах). Відсутність цього антигену на опасистих клітинах говорить про те, що інфільтрація опасистими клітинами не пов'язана з мастоцитозом;
2. CD34 – маркер адгезивної молекули, експресується на опасистих клітинах, еозинофілах, стовбурових клітинах;
3. CD25 – альфа-ланцюг інтерлейкіну-2, експресується на активованих В-і Т-лімфоцитах, на деяких пухлинних клітинах, включаючи опасисті клітини. CD25 є маркером системного мастоцитозу;
4. CD45 – загальний лейкоцитарний антиген, присутній на поверхні всіх представників кровотворних рядів, крім зрілих еритроцитів. В нормі знаходиться на поверхні опасистих клітин;
5. CD117 – трансмембранний рецептор с-KIT, знаходиться на поверхні всіх опасистих клітин;
6. АТ до триптази.

Класифікація мастоцитозу Сучасна класифікація мастоцитозу була запропонована С. Akin та D. Metcalfe. Вона одночасно є класифікацією ВООЗ (2001 р.) [40]. Згідно з її рекомендаціями виділяють:

1. Шкірний мастоцитоз.
2. Млявий (індолентний) системний мастоцитоз.
3. Системний мастоцитоз, асоційований з гематологічним захворюванням (не опасистих клітин).
4. Агресивний системний мастоцитоз.
5. Лейкемія опасистих клітин (лейкемічний системний мастоцитоз).

6. Саркома опасистих клітин.

7. Позашкірна мастоцитома.

Клініка і діагностика мастоцитозу. Розрізняють шкірний і системний мастоцитоз. Шкірною формою страждають переважно діти і рідко – дорослі. Дитячий мастоцитоз ділять по поширеності на наступні три категорії: найчастіша форма (60-80% випадків) – пігментна КР; рідше (10-35%) спостерігаються випадки солітарної мастоцитоми; ще більш рідкісні форми – дифузний шкірний мастоцитоз або телеангіоектатичний тип. На щастя, шкірний мастоцитоз у дітей схильний до спонтанного регресу. Значна частина дорослих пацієнтів має системний мастоцитоз, так як типово вони мають клональну проліферацію опасистих клітин з кісткового мозку. Серед дорослих з системним мастоцитозом, що не асоційований з гематологічним захворюванням, 60% мають млявий перебіг захворювання і 40% – агресивний мастоцитоз (такі пацієнти зазвичай не мають шкірних проявів).

Симптоми системного мастоцитозу визначаються залежно від локалізації інфільтратів і медіаторів, що викидаються опасистими клітинами, і включають: свербіж, флашинг (раптове почервоніння шкіри, особливо обличчя та верхньої частини тулуба), уртикарії та АН, головні болі, нудоту і блювоту, болі у животі, діарею, виразку 12-палої кишки та / або шлунка, мальабсорбцію, астма-подібні симптоми, переднепритомні і непритомні стани, АФ.

Ці симптоми можуть виникати спонтанно або бути результатом факторів, що сприяють дегрануляції опасистих клітин (наприклад, вживання алкоголю, морфіну, кодеїну або тертя великих ділянок шкіри). Нерідко у таких хворих укуси комах можуть викликати АФ. Гіперреактивність на деякі неспецифічні фактори (наприклад, прийом аспірину та інших НПЗП, холод, контакт з водою), що викликають виражені прояви гострої рецидивуючої або хронічної КР, можуть бути також проявом системного мастоцитозу.

У крові таких пацієнтів немає підвищення рівня загального IgE і рідко виявляють специфічні IgE-АТ, оскільки у таких хворих алергія може бути не частіше, ніж у загальній популяції. У той же час стабільно підвищений рівень тріптази в крові є ознакою системного мастоцитозу. Так як опасисті клітини продукують гепарин, то це може призводити до носових кровотеч, кривавої блювоти, мелени, екхімозів. У хворих на системний мастоцитоз частіше зустрічаються спонтанні переломи внаслідок остеопорозу. Ймовірно, остеопороз обумовлений порушенням балансу між остеобластами і остеокластами в бік активізації останніх під дією гепарину [157].

Тактика ведення пацієнта в залежності від ступеня тяжкості шкірних проявів при мастоцитозі представлена в табл. 21.

Тактика ведення пацієнта залежно від ступеня тяжкості шкірних проявів при мастоцитозі

Ступінь тяжкості	Тактика ведення
0 – без висипу	Тільки профілактика
1 – легка, ускладнення рідкі нечасті	Профілактика, лікування – по необхідності
2 – помірна, ускладнення часті (недівлячись на мери профілактики)	Потребує і може контролюватися постійним лікуванням
3 – тяжка, часті ускладнення	Постійне лікування не дає достатнього ефекту
4 – тяжкі побічні ефекти	Потребує негайного лікування і шпиталізації

Дитячий тип генералізованих висипань (пігментна кропив'янка) Ця форма шкірного мастоцитоз спостерігається в 60-90% випадків мастоцитозу у дітей. В цьому випадку висипання з'являються протягом перших тижнів життя дитини і являють собою рожеві, сверблячі, уртикарні, злегка пігментовані плями, папули або вузли. Висипання мають овальну або округлу форму, розмірами від 5 до 15 мм, іноді зливаються між собою. Колір їх варіює від жовто-коричневого до жовто-червоного. Зрідка висипання можуть бути блідо-жовтого кольору (їх ще називають «ксантелазоподібними»). Утворення везикул і бульбашок – ранній і досить частий прояв захворювання. Вони можуть бути першим проявом пігментної КР, однак ніколи не тривають більше трьох років.

Зазвичай на початку захворювання висипання виглядають як КР, з тією різницею, що уртикарії більш стійкі. З часом висипання поступово стають бурого кольору. При подразненні шкіри в області висипань з'являються уртикарії на еритематозному тлі або пухирьки (позитивний симптом Дар'ї); у третини пацієнтів відзначається уртикарний дермографізм. Гіперпігментації залишаються протягом кількох років, поки не починають бліднути. Всі прояви захворювання зазвичай проходять до статевого дозрівання. Рідко висипання залишаються і в дорослому віці. Незважаючи на те, що можливо системне ураження, злоякісне системне захворювання буває вкрай рідко при цій формі мастоцитозу.

Солітарна мастоцитома зустрічається у 10 – 40% дітей, хворих на мастоцитоз. Солітарні (одиначні) висипання можуть бути присутніми при народженні або розвиватися протягом перших тижнів життя дитини. Як правило, це коричневі або рожево-червоні набряклі папули, які дають утворення пухиря при подразненні шкіри (позитивний симптом Дар'ї). Нерідко зустрічаються

кілька мастоцитом на шкірі дитини. Мастоцітоми можуть виглядати також як папули, бляшки округлої або овальної форми або як пухлина. Розміри зазвичай менше 1 см, проте іноді можуть досягати 2-3 см в діаметрі. Поверхня звичайно гладка, але може мати вигляд апельсинової кірки. Локалізація мастоцітоми може бути будь-яка, але частіше зустрічається на дорсальній поверхні передпліччя, поблизу від лучезапястного суглоба. Набряк, уртикарії, везікули і навіть міхури можуть бути виявлені разом з мастоцітомою. Одиначна мастоцітома може давати системні симптоми. Протягом трьох місяців з дня появи першої мастоцітоми подібні висипання можуть поширюватися. Мастоцітоми можуть поєднуватися з пігментного КР у одної і тої ж дитини. Більшість мастоцитом регресують спонтанно протягом десяти років. Окремі новоутворення можна видаляти. Рекомендується також захищати висипання від механічних впливів за допомогою гідроколідних пов'язок. Прогресування в злякисне захворювання не відмічається.

Дифузний шкірний мастоцитоз Захворювання рідке, проявляється у вигляді суцільної інфільтрованої поверхні шкіри особливого оранжевого кольору, що отримала назву «home orange» (фр. «помаранчева людина»). При пальпації визначається тестовата консистенція, іноді – ліхеніфікація. Це обумовлено дифузною інфільтрацією дерми опасистими клітинами. У грудному віці можливі розповсюджені міхуреві висипання, які помилково діагностуються як вроджений бульозний епідермоліз або інші первинні міхуреві дерматози. Це явище носить назву «бульозного мастоцитозу».

Шкірний мастоцитоз дорослих. Зазвичай шкірні прояви мастоцитозу у дорослих є частиною млявого (індолентного) системного мастоцитозу [157]. Виняток становить макулярна еруптивна персистуюча телеангіектазія, особливо якщо вона проявилася в дитячому віці, яка найчастіше є дерматозом без системних проявів. Крім рутинного обстеження, гістологічного і імуногістохімічного дослідження шкіри з вогнища ураження, слід провести дослідження кісткового мозку, визначення рівня тріптази в сироватці крові, УЗД органів черевної порожнини та рентгенівське дослідження органів грудної клітки. При підозрі на залучення лімфовузлів бажано використовувати пози-тронно-емісійну комп'ютерну томографію.

Генералізований шкірний мастоцитоз, дорослий тип Найбільш часта шкірна форма мастоцитозу у дорослих. Висипання генералізовані, симетричні, монорморфні, представлені плямами, папулами або вузлами темно-червоного, фіолетового або коричневого кольору. Зрідка вони можуть нагадувати звичайні придбані меланоцитарні невуси. Суб'єктивна симптоматика відсутня. Можливий позитивний симптом Дар'ї.

Еритродермічна форма мастоцитозу – це еритродермія, що має вигляд «гусячої шкіри». На відміну від дифузного шкірного мастоцитозу у дітей, колір

шкіри не має характерного помаранчевого забарвлення і менш виражена інфільтрація. Характерні пухирі в самих різних ділянках тіла.

Телеангіектазія макулярна еруптивна персистуюча. Для неї характерні висипання у вигляді генералізованих або поширених еритематозних плям, які мають розмір менше 0,5 см в діаметрі, з легким червоно-коричневим відтінком. Незважаючи на назву, телеангіектазії при цій формі мастоцитозу майже відсутні або відсутні взагалі. Висипання не супроводжуються суб'єктивними відчуттями; симптом Дар'ї негативний. На відміну від інших шкірних проявів мастоцитозу у дорослих рідко має відношення до системного мастоцитозу. Проте, як і при інших формах шкірного мастоцитозу у дорослих, необхідний скринінг з метою виключити системне ураження, включаючи біопсію кісткового мозку.

Лабораторна діагностика системного мастоцитозу. Для лабораторної діагностики системного мастоцитозу необхідно мати, принаймні, один головний і один малий критерій або 3 малих критерії з нижченаведених.

Головним критерієм є густа інфільтрація опасистими клітинами (по 15 і більше клітин) в кістковому мозку або в іншій тканини, крім шкіри.

Малі критерії: атипові опасисті клітини; нетиповий фенотип опасистих клітин (CD25 + або CD2 +); рівень тріптази в крові вище ніж 20 нг/мл; наявність мутації в кодоні 816 с-KIT в клітинах периферичної крові, кісткового мозку або уражених тканинах [157].

Незважаючи на те, що зазвичай у дітей мастоцитоз обмежується ураженням шкіри, слід було б у кожної дитини хоча б одноразово дослідити рівень тріптази в крові у зв'язку з можливістю розвитку у них системного мастоцитозу. При цьому слід переконатися, що протягом 4-6 тижнів у дитини не було АР негайного типу. Якщо рівень тріптази в сироватці крові буде від 20 до 100 нг/мл, без інших ознак системного мастоцитозу, слід припустити індолентний системний мастоцитоз і спостерігати дитину до пубертатного віку з цим діагнозом. В цьому випадку біопсія кісткового мозку дитині не потрібна. Якщо ж рівень тріптази виявиться вище 100 нг / мл, необхідно провести дослідження кісткового мозку. У тих випадках, коли немає можливості досліджувати рівень тріптази в крові, вирішальним критерієм можуть бути дані УЗД печінки та селезінки: наявність збільшення печінки та/або селезінки повинно служити підставою для проведення дослідження кісткового мозку. Дослідження рівня тріптази – це більш об'єктивний показник, якомув слід віддати перевагу для діагностики.

Млявий (індолентний) системний мастоцитоз – найбільш типова форма системного мастоцитозу у дорослих. Ці пацієнти не мають проявів гематологічних захворювань, асоційованих з системним мастоцитозом, а також дис-

функцію органів (асцит, мальабсорбцію, цитопенії, патологічні переломи) або лейкемію опасистих клітин. Характерні вищеописані шкірні висипання, і іноді можуть спостерігатися системні симптоми, особливо у випадку впливу тригерів, що активують опасисті клітини. Це захворювання діагностують на підставі клінічних, гістологічних та імуногістохімічних даних ураженої шкіри, а також моніторингу рівня тріптази в сироватці крові. На ураження органів вказують інфільтрація кісткового мозку, де не менше 30% складають опасисті клітини, рівень тріптази в крові більш 200 нг/мл і гепатоспленомегалія [157].

Системний мастоцитоз, асоційований з гематологічним захворюванням (не опасистих клітин). Як правило, пацієнти з системним мастоцитозом, асоційованим з гематологічною патологією, – літні люди, що мають різну системну симптоматику. Гематологічна патологія може включати: справжню поліцитемію, гіпереозинофільний синдром, хронічну мієло- або моноцитарну лейкемію, лімфоцитарну лейкемію, первинний мієлофіброз, лімфогранулематоз. Найбільш часта супутня патологія – це хронічна мономієлоїдна лейкемія, рідше – лімфоїдна неоплазія (зазвичай – В-клітинна, наприклад, плазмоклітинна мієлома). Зазвичай такі пацієнти не мають висипань на шкірі. Прогноз залежить від супутнього захворювання, однак наявність системного мастоцитозу погіршує прогноз.

У разі *системного мастоцитозу з еозінофілією*, при якій визначається постійне підвищення кількості еозінофілів в периферичній крові (більше 1500 в одному мкл крові), остаточний діагноз можна ставити тільки на підставі аналізу ДНК. Інші ознаки мають допоміжне значення. Так, наприклад, наявність гену FIP1L1 / PDGFRA (два гени, що злилися між собою) і/або делеція гену SHC2 дозволяє поставити діагноз «системний мастоцитоз з хронічною еозінофільною лейкемією». У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної еозінофілії, у яких не були підтверджені вищевказані клональні порушення, діагноз змінюють на «системний мастоцитоз з гіпереозинофільним синдромом» [157].

Агресивний системний мастоцитоз дорослих має більш блискавичний перебіг, з дисфункцією органів-мішеней внаслідок їх інфільтрації опасистими клітинами (недостатність кісткового мозку, дисфункція печінки, гіперспленізм, патологічні переломи, залучення ШКТ з синдромом мальабсорбції і втратою ваги). Такі пацієнти мають поганий прогноз.

Лейкемія опасистих клітин виявляється тоді, коли атипових опасистих клітин (клітини з багаточастковими або множинними ядрами) 10% і більше в периферичній крові і 20% і більше в кістковому мозку. Прогноз поганий. Тривалість життя таких пацієнтів зазвичай менше одного року.

Саркома опасистих клітин є вкрай рідкісною формою мастоцитозу. На сьогоднішній день в світі описані лише поодинокі випадки цього захворювання. Це руйнівна саркома, що складається з вельми нетипових опасистих клітин. У

цих випадках при постановці діагнозу не було знайдено системного ураження. Тим не менше, була описана вторинна генералізація із залученням внутрішніх органів і кровотворної тканини. В термінальній стадії саркома опасистих клітин може не відрізнятися від агресивного системного мастоцитозу або лейкемії опасистих клітин. Прогноз у хворих на саркому опасистих клітин поганий. Її не слід плутати з позашкірними мастоцитомами, рідкісними доброякісними пухлинами опасистих клітин без руйнівного зростання.

Профілактика системних ускладнень мастоцитозу. Оскільки системні ускладнення, пов'язані з вивільненням БАР з опасистих клітин, можливі не тільки у пацієнтів з системним мастоцитозом, а й при будь-якій шкірній формі хвороби, за винятком персистоючої макулярної еруптивної телеангіектазії (якщо вона не поєднується з системним мастоцитозом), такі пацієнти повинні дотримуватися наступних правил:

1. У випадку розвитку АФ бажано мати два або більше автоматичних шприца з епінефрином, особливо якщо передбачається вихід на природу (на жаль, в Україні поки немає таких шприців) або ж ампули з адреналіном та шприци до них.
2. Пацієнтам з IgE-опосередкованою алергією за показаннями проводять АСІТ для зниження ризику розвитку АР.
3. Слід уникати вживання продуктів, які можуть викликати дегрануляцію опасистих клітин: морепродукти (кальмари, креветки, лобстери); сир, алкоголь, гарячі напої, гострі продукти.
4. Слід по можливості уникати призначення наступних ЛЗ: НПЗП, особливо аспірин, оскільки вони сприяють прямій дегрануляції опасистих клітин; антибіотики – ванкоміцин, поліміксин (в т. ч. в краплях для зовнішнього лікування); декстран (розчин реополіглюкіну для в/в введення, а також співкомпонент очних крапель для зволоження рогівки); хінідин (антиаритмічний препарат); наркотичні анальгетики (у тому числі кодеїн в таблетках від кашлю, морфін та ін.); вітамін В1 (тіамін); скополамін (в очних краплях для лікування глаукоми). Небажано використання деяких препаратів при проведенні наркозу. Зокрема, сукцинілхолін і цісатракуріум мають найменшу здатність до дегрануляції опасистих клітин; аміностероїди (векуроніум, рокуроніум, рапакуроніум) – середню активність; атракуріум і мівакуріум найбільш активні в цьому відношенні, тому їх використання небажано у таких пацієнтів. Інгаляційні анестетики безпечні для хворих на мастоцитоз. Серед внутрішньовенних засобів для наркозу кетамін незначно впливає на стабільність мембран опасистих клітин, а використання пропофолу і тіопенталу слід уникати [39]. При проведенні місцевої анестезії не слід призначати бензокаїн і тетракаїн (можна використовувати лідокаїн або бупівакаїн). Небажано використовувати РКР з

йодом і препарати галію, β -адренергічні блокатори (пропранолол, метопролол і ін.). Якщо застосування вищевказаних препаратів неминуче, для запобігання небажаних побічних ефектів слід, як мінімум, попередньо дати пацієнту АГП. У разі необхідності проведення хірургічної операції або рентгенівського обстеження з використанням РКР на основі йоду додатково вводять ГКС (наприклад, преднізолон 1 мг/кг маси тіла за 12 год до процедури, з подальшим поступовим зниженням дози протягом трьох-п'яти днів).

5. Слід звертати увагу на склад косметичних та миючих засобів, де може використовуватися метилпарабен як консервант. Ця речовина також може викликати дегрануляцію опасистих клітин.

Лікування мастоцитозу. Шкірний мастоцитоз у дітей, якщо він не супроводжується системними симптомами, зазвичай не потребує лікування, оскільки має тенденцію до самолікування. Тут важливі заходи профілактики активації опасистих клітин. У разі системних симптомів АГП є основою терапії. Оскільки шкірні симптоми (почервоніння, свербіж, КР) опосередковані в основному через H_1 -рецептори, їх можна контролювати за допомогою АГП. H_1 -антагоністи можуть також полегшити спазми ШКТ. Антагоністи H_2 -рецепторів пригнічують надмірну секрецію кислоти в шлунку, яка є важливим чинником у розвитку гастриту і виразкової хвороби. Поєднання блокаторів H_1 -і H_2 -рецепторів підвищує ефективність пригнічення ефектів гістаміну. В цьому випадку антихолінергічні препарати або кромони можуть дати полегшення (табл. 22). Кромони, призначені всередину, крім того, знімають шкірні симптоми, порушення з боку ЦНС, зменшують біль у животі. Як і шкірний мастоцитоз, уповільнений системний мастоцитоз лікують за допомогою антигістамінних препаратів.

Системні ГКС можуть допомогти при тяжких проявах висипань на шкірі, порушеннях всмоктування в кишечнику або асциті. Топічні ГКС, особливо у вигляді оклюзійних пов'язок протягом обмеженого періоду часу, або внутрішньовогнищеві ін'єкції ГКС можуть тимчасово зменшити кількість опасистих клітин і полегшити симптоми. Такі методи використовують при мастоцитомах в деяких випадках. Фотохіміотерапія (ультрафіолетове опромінення спектра А в комбінації з фотосенсибілізатором, ПУВА-терапія) призводить до зниження сверблячки і зникненню висипань, однак після припинення терапії симптоми поновлюються. Інгібітори лейкотрієнових рецепторів використовують для купірування сверблячки, проте даних про ефективність такої терапії мало. Інтерферон- α може контролювати симптоми агресивного системного мастоцитозу, особливо в поєднанні з системними ГКС. Інтерферон- α використовують також для лікування остеопорозу, обумовленого системним мастоцитозом. Відносно недавно з'явився інгібітор рецепторів тирозинкінази

(імагініб мезілат), який можна використовувати при агресивному системному мастоцитоз, проте в Україні цей препарат дозволений тільки для лікування хронічного мієлолейкозу. Якщо мають місце гематологічні захворювання, пацієнти повинні отримувати відповідне лікування.

Таблиця 22.

Основні етапи лікування шкірного мастоцитоз залежно від ступеня тяжкості

Симптоми (варіант)	Лікування при 1-й та 2-й ступені тяжкості хвороби	Лікування при 3-й ступені тяжкості (додаткові призначення)
Свербіж	H ₁ -антигістамінні препарати, кромолін-натрій – зовнішньо	УФО, ПУВА-терапія, H ₁ - та H ₂ -антигістамінні препарати
«Прилив крові» (флашинг)	H ₁ -антигістамінні препарати, антагоністи лейкотрієнів	H ₁ - та H ₂ -антигістамінні препарати, УФО, ПУВА-терапія
Утворення міхурків	Локальне лікування. H ₁ -антигістамінні препарати	H ₁ - та H ₂ -антигістамінні препарати, системні кортикостероїди, кромолін-натрій – зовнішньо
Міхури (зазвичай – мастоцитомичи дифузний шкірний мастоцитоз)	Локальне лікування, пов'язки	H ₁ - та H ₂ -антигістамінні препарати, зовнішньо кортикостероїди, кромолін-натрій
Мастоцитома, зростаюча у розмірах	Зовнішньо імуносупресанти, локальна ПУВА-терапія	Хірургічне видалення

Лікування лейкемії опасистих клітин відповідає лікуванню гострої мієлоїдної лейкемії, проте ефективних методів лікування цього стану поки не знайдено.

Діагностика анафілаксії

Діагностика IgE-залежної та IgE-незалежної АФ базується на використанні традиційних для алергології методів дослідження [10, 11, 19, 22-24]. Схема алергологічного обстеження складається з декількох етапів:

1. Ретельне збирання анамнезу у пацієнта (особливо алергологічного).
2. Оцінка клінічних симптомів.
3. Діагностичні тести *in vivo* через 4 тижні після епізоду АФ (ведення щоденника, прик-тести з АЛ, провокаційні тести з ХП).

4. Лабораторні тести *in vitro* (визначення рівня тріптази сироватки крові, рівня гістаміну плазми крові, його метаболітів у сечі, специфічних IgE та інші).
5. Використання необхідних функціональних, інструментальних, рентгенологічних, генетичних та інших методів дослідження.

Анамнез Детально зібраний анамнез має визначальне діагностичне значення і дуже часто призводить майже до вирішальної постановки не лише клінічного, але й етіологічного діагнозу АФ. При збиранні анамнезу повинні ставитися наступні завдання:

1. Встановлення діагнозу АФ, визначення її виду.
2. Орієнтовна диференційна діагностика АФ з подібними до неї станами.
3. Встановлення алергічної або неалергічної природи АФ.
4. Встановлення IgE-залежного або не-IgE-залежного механізму АФ.
5. Орієнтовне визначення АЛ, з якими доцільно проводити шкірне та лабораторне тестування.
6. Визначення факторів ризику розвитку АФ (спадкова схильність до атопії, різноманітні тригерні фактори – фактори навколишнього середовища, професійні та побутові агенти, клімат, погода, фізичні фактори, сезонність, інфекційні захворювання, ятрогенні впливи, оперативні втручання із знеболенням).
7. Фармакологічний та харчовий анамнез.
8. Виявлення супутніх алергічних та неалергічних захворювань, які підсилюють ризик розвитку АФ.
9. Оцінка клінічного ефекту від застосування протиалергічних заходів та засобів.

Алергічне походження можуть мати захворювання багатьох органів і систем, в т.ч. і АФ. При збиранні анамнезу слід враховувати: а) зв'язок появи симптомів АФ при контакті з підозрюваним АЛ (при вдиханні, вживанні з їжею, при безпосередньому контакті, укусах перетинчастокрилих, прийомі ЛЗ, ін'єкціях вакцин, сироваток, наркозі тощо); б) гострота (от декількох хвилин до години) та скороминучість цих явищ, їх повторюваність при контакті з АЛ, можливість двофазного (через 1-72 години після першого епізоду АФ) розвитку реакції; в) ефект елімінації; г) інформація про еозинофілію відповідних біологічних рідин, тканин; д) ефект АГП, ГКС, епінефрину.

Слід детально розпитати пацієнта та/або його близьких про те, з чим він пов'язує початок реакції (вживання ХП, ЛЗ, контактом з латексом, укусами комах), уточнити послідовність виникнення симптомів, приділяючи особливу увагу кардіореспіраторним симптомам, з'ясувати можливий зв'язок розвитку симптома-

тики з ФН, дією теплових або холодових факторів, менструальним циклом, анестезією, переливанням крові або її препаратів тощо. Анамнез повинен містити дані про перебіг захворювання: початок, його причини, зв'язок з ендогенними та екзогенними обставинами, прогресування, ремісії та їх причини, вплив сезону року, професійних (умови праці, виробничі шкідливості, професійний маршрут), побутових (умови проживання, хатні тварини, птахи, акваріумні риби, таргани) факторів, супутніх хвороб, погоди, незвичайні побічні реакції на їжу, ЛЗ, вакцини, сироватки, вироби з латексу, укуси комах, засоби побутової хімії, косметичні, миючі засоби, ФН, вплив на розвиток симптомів анестезії, статевого життя, гормонального фону, результати попередніх обстежень та лікування. Для підтвердження одержаних даних необхідно брати до уваги дані медичної документації, листів призначень, позначки медсестер, а також фотографії та свідчення очевидців. При дослідженні реакцій під час загальної анестезії необхідно вивчити графік введення анестетика.

Схема алергоанамнезу хворого з алергічним захворюванням

1. Скарги.
2. Яка за рахунком вагітність, результат попередніх вагітностей, перебіг вагітності (захворювання, прийом ЛЗ, наявність токсикозу 1-ї або 2-ї половини вагітності, професійні шкідливості, характер харчування).
3. Як перебігали пологи, вага і ріст при народженні. Особливості періоду новонародження.
4. Вигодовування (тривалість годування грудьми, терміни введення і склад прикорму, соків, реакція дитини на введення прикорму, соків).
5. Стан шкіри на першому році життя, зв'язок шкірних змін з харчуванням.
6. Стан шкіри після першого року життя, зв'язок шкірних змін з харчуванням.
7. Стан ШКТ на першому році життя, зв'язок патологічних симптомів з харчуванням.
8. Стан ШКТ після року, зв'язок патологічних симптомів з харчуванням.
9. Реакції хворого на щеплення, реакції Манту і γ -глобулін.
10. На які ліки відмічена реакція? У чому вона виявляється?
11. Які ХП викликають реакцію, і в чому вона виявляється?
12. Відомості про перенесені захворювання:
 - а) дитячі інфекції;
 - б) респіраторно-вірусні інфекції (частота, наявність обструктивних змін);
 - в) бронхо-легеневі (кількість, клінічна картина);
 - г) шлунково-кишкові (частота, клінічна картина).
13. Туберкульозний анамнез (відомості про туберкулінові проби).

14. Основне захворювання (коли почалося, клінічні прояви, зв'язок загострень з часом року, часом доби, з фізичними або емоційними навантаженнями, з різкими запахами, з охолодженням, з інфекційними респіраторними захворюваннями, з перебуванням у певних побутових умовах).
15. Які ЛЗ використовують для припинення загострення основного захворювання?
16. Де частіше виникають загострення – вдома, у дитячій установі, на вулиці, у селі, у місті, у полі, у лісі?
17. Житлово-побутові умови: будинок – кам'яний, дерев'яний, новий, старий; квартира (кімната) – суха, сира, тепла, холодна.
18. Чи є у квартирі (кімнаті) килими, старі м'які меблі, квіти, півчі птахи, акваріум, кішка, собака, інші домашні тварини (які), відкриті книги?
19. Постільне приладдя дитини містить пух, перо, шерсть, синтепон? Метраж квартири (кімнати), кількість проживаючих членів сім'ї.
20. Спадковість обтяжена по АЗ (батько, мати і найближчі родичі).

Анамнестичні ознаки побутової алергії:

1. Ефект елімінації, що полягає у зменшенні або зникненні симптомів хвороби, коли хворі знаходяться поза домашньою обстановкою (у лікарні, на дачі, у санаторії, тощо).
2. Цілорічний перебіг захворювання із загостреннями у холодну пору року (восени, зимою, ранньою весною). Це пов'язано з тим, що у цей період підвищується насиченість пилом житла і збільшується чисельність у ньому кліщів.
3. Поява симптомів вночі, особливо у першу її половину. Причиною цього є тісний контакт хворих з АЛ з постільного приладдя.
4. Виникнення клінічних проявів захворювання під час прибирання квартири, під час гри з м'якими іграшками

Особливості алергологічного анамнезу при епідермальній алергії:

1. Виникнення симптомів при контакті з тваринами, при відвідинах цирку або зоопарку. У зв'язку з високою активністю АЛ хворі або їх батьки нерідко самі указують лікареві на цю ознаку.
2. Клінічні прояви можуть виникати при носінні одягу з шерсті і хутра (дублянки, пуховики, хутрянні шапки, вироби з шерсті).
3. Непереносимість препаратів, що містять білки тварин (гетерологічні сироватки, імуноглобуліни тощо).

Анамнестичні ознаки пилкової алергії:

1. Сезонність загострень (поява ознак хвороби у теплу пору року – навесні,

влітку, восени у період пилювання рослин, при контакті з квітучими рослинами).

2. Поява загострення (або посилення ознак захворювання) при користуванні парфумерією з квітковим пилюком, використанні фітотерапії.
3. Метеозалежність (погіршення самопочуття хворих у суху погоду з вітром, коли створюються умови для розповсюдження пилюку, і поліпшення стану після дощу).
4. Перехресна харчова сенсibilізація, при споживанні меду, горіхів, яблук, груш, сливи, тощо і непереносимість фітопрепаратів. У цьому випадку захворювання може набувати цілорічного перебігу.

Особливості алергологічного анамнезу при харчовій алергії:

1. Поява або прогрес симптомів захворювання після прийому їжі (через декілька хвилин або годин). Іноді реакція може виникати на запахи їжі або при контакті з нею (наприклад, риби).
2. Поєднання АЗ шкіри (АД, хронічної рецидивуючої КР, набряків Квінке) і БА.
3. Наявність хронічних захворювань органів травлення (хронічного гастриту, холециститу, панкреатиту, коліту, дисбактеріозу кишечника та ін.).

Медикаментозна алергія

За наявності у хворого вказівок на непереносимість МП слід пам'ятати про наступні закономірності її розвитку:

1. АР виникають у невеликого числа хворих (приблизно у 2-3%, що отримували препарат).
2. МА може розвиватися тільки у тому випадку, якщо хворий сенсibilізований даним препаратом або засобом, що має з ним загальні антигенні детермінанти. Її розвиток викликають ті МП, які пацієнт отримував раніше. Виняток становлять випадки латентної сенсibilізації (вживання їжі, що містить антибіотики, спори плісняви, наявність грибкових захворювань шкіри та її придатків).
3. Як правило, сенсibilізація до ЛЗ розвивається протягом тривалого часу (тижні і місяці). Проте у хворих на АЗ вона може з'являтися через 4 – 9 днів після прийому МП. Найчастіше ГЧ розвивається при парентеральному введенні ЛЗ.
4. МА не нагадує фармакологічну дію препаратів.
5. АР не залежить від дози ЛЗ і може виникати від його мінімальної кількості.
6. МА проявляється класичними симптомами АЗ (КР, набряк Квінке, БА, АШ та ін.).

Особливості анамнезу при грибковій сенсibiliзації:

1. Непереносимість продуктів, що містять дріжджі (пива, квасу, сухих вин, молочнокислих продуктів і антибіотиків ряду пеніциліну).
2. Погіршення стану у вологу погоду, а так само при відвідинах сирих, погано провітрюваних приміщень.
3. Сезонний або цілорічний перебіг хвороби, що пов'язане з особливостями грибів, що викликають її розвиток. Відомо, що концентрація грибів *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida* збільшується навесні, влітку і на початку осені. Тому самопочуття хворих погіршується у теплу пору року, у дощаний період, при прибиранні пожухлого листя. Кількість грибів роду *Penicillium* і *Aspergillus* у повітрі залишається високою протягом всього року. У сенсibiliзованих хворих відмічається цілорічний перебіг хвороби.
4. Наявність осередків грибової інфекції (онихомікози, грибовий дисбактеріоз та ін.).

Оцінка клінічних симптомів Після з'ясування скарг та даних анамнезу лікар повинен оцінити клінічні симптоми захворювання у пацієнта, які можуть підтвердити або спростувати діагноз АФ. Симптоми, на які слід звернути увагу при фізичному обстеженні пацієнта, пов'язані насамперед з ураженням дихальної, серцево-судинної, нервової систем, шкіри та ШКТ [10, 11, 22, 23]. Симптоми з боку дихальної системи (у 50% пацієнтів) полягають в АН язика, гортані і губ, що призводить до обструкції дихальних шляхів. При набряку гортані можливі поява стридорозного дихання, втрата голосу, осиплість, дистонія. Також достають характерні закладеність носа, нежить, бронхоспазм, хрипи в легенях, сухий кашель, гіперсекреція слизу, виражений набряк в різних відділах дихальних шляхів, гіпоксія, що може викликати порушення свідомості. З боку серцево-судинної системи (у 30-35% хворих) характерні головокружіння, біль в грудях, гіпотензія, тахікардія (у 25% осіб), рідше брадикардія, іноді втрата свідомості. При швидко прогресуючій АФ шкірні прояви можуть бути відсутні або приєднатися пізніше. Найбільш типовим (до 90% випадків) є розвиток КР в області будь-яких ділянок тіла, частіше на поверхні долоней, стоп і внутрішньої поверхні стегон, АН гортані, губ, повік, геніталій та/або верхніх і нижніх кінцівок, свербіж, відчуття жару. Крім того, типовими симптомами АФ (у 25-30% осіб) є металевий присмак у роті, дисфагія, нудота, блювота і діарея, а також неврологічні симптоми – головний біль, слабкість, «туман перед очима», страх смерті [64, 123, 132, 160, 170]. Частота розвитку вказаних симптомів АФ наведена в табл. 23.

Частота розвитку симптомів АФ в залежності від ураженої системи органів

Симптоми АФ	Частота симптомів, у %
Шкіра та слизові оболонки	
Кропив'янка та ангіоневротичний набряк	85-90
Висип різного характеру	45-55
Свербіж без висипу	2-5
Дихальна система	
Диспное, хрипи	45-50
Ангіоневротичний набряк верхніх дихальних шляхів	50-60
Риніт	15-20
Інші	
Головокружіння, гіпотензія	30-35
Нудота, блювота, діарея, абдомінальний біль	25-30
Головний біль	5-8
Біль за грудиною	4-6

Оскільки основні клінічні симптоми АФ були викладені нами раніше, ми не зупиняємося більш детально на них в даному розділі.

Шкірні проби дозволяють виявити сенсibiliзацію до конкретних АЛ, але завжди повинні бути інтерпретовані в контексті даних анамнезу та відповідних клінічних проявів захворювання. При цьому слід мати на увазі, що в Україні внаслідок відсутності стандартизованих АЛ обмежені можливості проведення шкірного тестування з ЛЗ та АЛ з латексу, а шкірне тестування навіть із стандартизованими харчовими АЛ малоінформативне і не рекомендується для практичного використання. Ставлення провідних фахівців-алергологів до проведення шкірного тестування з розчинами МП різне. Відносно пеніциліну, міорелаксантів та карбоплатину шкірні проби можуть надати корисну інформацію [73, 103, 134, 155, 167]. Однак для більшості ЛЗ відповідні імуногени (проміжні метаболіти) невідомі, і, отже, прогностична цінність шкірної проби залишається невизначеною, можуть спостерігатися хибнопозитивні і помилково негативні результати. З етичних причин прогностична цінність позитивної шкірної проби для багатьох ЛЗ не може бути точно визначена, так як тестування може спровокувати виникнення загрозливих для життя реакцій.

Алергічні шкірні проби:

- Надають допоміжні дані (з історією хвороби) для діагностики (або виключення) IgE-опосередкованої алергії

- Інформативна цінність: надають наочний прояв, який може підкріпити словесні рекомендації для пацієнтів
- Потрібне навчання як для отримання результату, так і для його аналізу

Показання і вибір алергенів. Основне показання для проведення шкірних проб – виявлення АЛ, контакт з якими викликає захворювання. При виборі АЛ для проведення проб слід враховувати дані анамнезу. Існують діагностичні препарати АЛ для шкірних проб.

Загальні вимоги

1. Шкірне тестування проводять тільки у період ремісії захворювання.
2. Будь-яке шкірне тестування може дати системну реакцію у вигляді АШ або загострення з боку шокового органу.
3. Шкірні проби може проводити лише спеціально навчена медична сестра, але лікар обов'язково присутній під час проведення проб і оцінює результати.
4. Перед постановкою проб слід заздалегідь відмінити прийом АГП, причому цей час багато в чому залежить від групи, до якої відноситься цей препарат. Прийом більшості Н1-блокаторів припиняють за 48 годин, лоратадину, цетиризину – за 96 годин, астемізолу – за 4 тижні, системні ГКС – за 10 діб, топічні (шкірні) ГКС – за 2 – 3 місяця, кетотифен – за 1 тиждень, фенотіазини – за 48 год до дослідження. Теофілін, адреноміметики (інгаляційні і для прийому всередину), препарати з групи кромонів і недокромілу не впливають на шкірну чутливість.
5. Робити певні висновки після шкірного тестування можна лише при співпадінні його результатів з даними анамнезу.

Вибір АЛ для постановки шкірних тестів диктується даними, отриманими при зборі алергологічного анамнезу. Шкірні тести з більшістю причинно-значущих АЛ (пилкові, побутові, харчові, інсектні) проводять за традиційними умовами. Проведення шкірних тестів з медикаментозними АЛ та компонентами латексних виробів має певні особливості, на яких ми зупинимося більш детально. Так, модифікована технологія шкірного тестування з розчинами МП передбачає проведення тестування за правилами, прийнятими у алергології: постановка проб з розчином ЛЗ і паралельно з позитивним (гістамін) і негативним (розчинна рідина) контролями. У якості розчинної рідини, згідно вищенаведених причин, повинна бути застосованою рідина з суто нейтральними якостями (спеціальна розчинна рідина для алергенів або виготовлений у медичному закладі відповідний розчинник) [10]. При неможливості постановки проб на передпліччях, їх можна проводити на шкірі спини. Шкірні тести проводять після того, як принаймні 1-2 тижні хворий перебуває без будь-яких висипань на шкірі. Робити певні висновки після

шкірного тестування можна лише при співпадінні його результатів з даними анамнезу.

Провідні вітчизняні алергологи [10] пропонують поетапну тактику проведення шкірного тестування з ЛЗ:

1 ЕТАП. Виготовлення розчину лікарського препарату зі стандартною розчинною рідиною (використовується стандартна розчинна рідина для АЛ або ex tempore виготовляється фізіологічний розчин з рН 7,2-7,4).

Для виявлення неінфекційної сенсibilізації використовуються набори пилкових, побутових, епідермальних, харчових АЛ, що є водними екстрактами з концентрацією білка 1000 – 10 000 од., білкового азоту (Protein-Nitrogen Unit – PNU) у 1 мл.

Зазвичай створюються 0,5-2% розчини (при ознаках високого ступеня сенсibilізації до ЛЗ доцільно приготувати концентрації нижче – 0,1-0,2%). Для антибіотиків виготовляють розчин, що містить 1000 од. відповідного антибіотика в 1 мл. Концентрації препаратів, які зазвичай неактивні під час шкірних проб і розведення яких треба вживати при постановці шкірних проб, указані в табл. 24.

Таблиця 24.

Концентрації препаратів, які зазвичай неактивні під час шкірних проб

Доступні агенти	мг/мл	Скарифікаційні проби		Інтрадермальні проби	
		Розчинення	мг/мл	Розчинення	мкг/мл
Концентрації локальних анестетиків, які зазвичай неактивні під час шкірних проб					
Лідокаїн	10	Нерозчинений	10	1/10	1000
Мепівакаїн	10	Нерозчинений	10	1/10	1000
Ропівакаїн	2	Нерозчинений	2	1/10	200
Неподразнюючі концентрації антибіотиків для інтрадермальних проб					
Цефотаксим	100			10-1	
Цефуросим	100			10-1	
Цефазолін	330			10-1	
Цефтазидим	100			10-1	
Цефтріаксон	100			10-1	
Кліндаміцин	150			10-1	
Гентаміцин	40			10-1	
Ко-тримоксазол	80			10-2	
Левофлоксацин	25			10-2	
Еритроміцин	50			10-4	
Азитроміцин	100			10-4	
Ванкоміцин	50			10-4	

Одночасно не слід проводити тестування більш, ніж з 3-4 ЛЗ. З метою уникнення хибнопозитивних результатів тестування, визначення реактивності шкіри тощо, слід разом з розчином МП проводити тестування з позитивним контролем (0,01% розчин гістаміну) і розчинною рідиною (негативний контроль).

Після виявлення позитивної реакції будь-яким зі шкірних тестів (або навіть при їх від'ємних результатах але переконливих даних анамнезу) лікар повинен заборонити застосування відповідної речовини або засобу, куди ця речовина входить як компонент. Навіть різні за назвою, але тотожні за хімічним складом речовини повинні бути усуненими.

Нагляд за особою, якій проведено тестування, повинен проводитися не менше, ніж 30 хвилин.

При виникненні небажаних реакцій організму на шкірне тестування екстрена медична допомога повинна надаватися згідно загальних принципів лікування при анафілактичних станах. Для цього кожен подібний пункт повинен мати аптечку з засобами надання екстреної допомоги при анафілактичних реакціях.

2 ЕТАП. Постановка і оцінка шкірної проби.

1. **Крапельна проба:** на внутрішню поверхню передпліччя після дезінфекції спиртом чи ефіром наносять по одній краплі розчинів ЛЗ, а поруч краплю тест-контрольної рідини для виключення хибнопозитивного результату реакції; місце реакції покривають поліетиленовою плівкою для запобігання випарювання розчинів. Вимірювання результатів проводять через 20 хв. Позитивна місцева реакція характеризується гіперемією, набряком навкруги місця контакту з розчином ЛЗ, при інтенсивній реакції можлива поява пухирця. Такий вид тестування є найбільш фізіологічним та специфічним, але найменш чутливим. Тому його використовують у якості першого етапу дослідження на чутливість до хімічних речовин, токсичний вплив яких на шкіру є невідомим.
2. **Прик-тест (тест уколом)** Визначення IgE сенсibiliзації за допомогою прик-тесту може сприяти встановленню діагнозу АФ [103].

Прик-тест (тест уколом) є найбільш технологічним, уніфікованим серед усіх шкірних проб, практично виключає неспецифічні реакції за рахунок подразнення шкіри, реакції її судин. Серед шкірних тестів тест уколом є найбільш безпечним. В порівнянні зі скарифікаційним тестом він є значно специфічнішим. Його певними перевагами є більша естетичність, менша болючість, що є важливим при обстеженні дітей. Все це робить тест уколом найбільш поширеним у світі методом шкірного алергологічного тестування.

Методика проведення прик-тесту полягає у наступному: шкіру внутрішньої поверхні передпліччя обробляють 70% спиртом, чекають його висихання.

Після цього за допомогою одноразового шприца набирають розчин АЛ або гістаміну чи тест-контрольної рідини і наносять їх краплі на шкіру передпліччя, не торкаючись голкою поверхні шкіри, на відстані 4 – 5 см один від одного. Потім знімають з компакт-ланцета ковпачок і, пропускаючи вістря через краплю алергена або гістаміну чи тест-контрольної рідини, перпендикулярно до попередньо натягнутої шкіри здійснювали укол шкіри (до обмежувача). Глибина проколу шкіри при цьому завжди стандартна – 1 мм. Через 10 хвилин окремими стерильними ватними тампонами промокають надлишок розчину у місці проколу. Оцінка результатів прик-тесту проводять через 15-20 хвилин після його проведення.

3) Скарифікаційна проба При проведенні скарифікаційної проби контакт АЛ зі шкірою забезпечується порушенням цілісності останньої. Стерильними одноразовими скарифікаторами, окремими для кожного АЛ та кожного хворого, наносять по дві паралельних подряпини через краплі АЛ, тест-контрольної рідини та розчину гістаміну довжиною по 5 мм так, щоб не пошкодити кровоносних судин шкіри з відстанню між ними у 2,5 – 3 см. Через 5-10 хвилин стерильними ватними тампонами промокають надлишок кожної рідини в місці подряпини (при цьому ватний тампон повинен бути окремим для кожної рідини). Реакцію оцінюють через 15-20 хвилин.

Вимірюють найбільший діаметр пухиря і віночок гіперемії у міліметрах. Паралельно з тестуванням АЛ ставиться контроль з розчинною рідиною (проба негативна) і з 0,01% розчином гістаміну (проба позитивна). Проби можна оцінювати, тільки якщо контроль оцінюється негативно, а реакція на гістамін – позитивна. Одномоментно дітям раннього віку допустима постановка не більше 5 проб з неінфекційними АЛ і не більше 10 у дітей старшого віку і дорослих. Основним недоліком скарифікаційних тестів є неможливість обліку кількості АЛ, введеного в шкіру, оскільки глибину та довжину скарифікацій важко уніфікувати. Помилки при оцінці тесту можуть також бути пов'язаними з пошкодженням капілярів шкіри, її подразненням, у зв'язку з чим цей тест дає чималу кількість хибнопозитивних реакцій.

4) Внутрішньошкірна проба є більш чутливою, ніж скарифікаційна, але й менш специфічною. Внутрішньошкірні проби частіше можуть ускладнюватися місцевими та системними АР, що робить цей вид шкірного тестування достатньо небезпечним для пацієнтів з АФ, особливо при проведенні тестування з розчинами ЛЗ. Ці тести використовуються зазвичай к завершальний етап тестування з неінфекційними АЛ, якщо на попередніх етапах тестування не було отримано діагностично значущих результатів. Якщо на попередньому етапі шкірного тестування (прик-тест, скарифікаційна проба) було отримано 5 і більше позитивних результатів, внутрішньошкірний тест бажано в цей проб з однотипними АЛ в один день. Внутрішньошкірні тести з харчовими АЛ не

проводять. Як позитивний контроль так само використовується 0,01% розчин гістаміну, реакція на який повинна бути позитивна, як негативний контроль – тест-контрольна рідина.

Для проведення внутрішньошкірної проби використовують внутрішню поверхню передпліччя. У туберкуліновій шприці набирають 0,1 мл екстракту АЛ та тест-контрольну рідину до 1 мл. Доза АЛ, що вводиться внутрішньошкірно, має бути у 1000 разів меншою за ту, що вводилася при прик-тесті. У заздалегідь знежирену 70 % розчином спирту ділянку шкіри внутрішньошкірно вводять 0,02 мл розчину АЛ, відстань між якими повинна бути не менше 2,5 см. Шкіру розтягують і вводять голку під кутом 45° зрізом вниз. Зріз голки повинен повністю зануритися в шкіру. Вимірювання результатів проводять через 20 хв. Після введення приблизно 0,02 мл розчину повинна утворитися папула діаметром 1 – 3 мм. Якщо розчин потрапляє під шкіру або витікає назовні, папула відсутня. В цьому випадку АЛ вводять повторно в інше місце. Реакцію оцінюють через 20 хв. Щоб межі пухиря були видні виразно, шкіру навколо нього декілька розтягують двома пальцями. При оцінці результатів звертають увагу на форму пухиря. У разі нерівних меж пухиря, це відзначають у результатах дослідження як псевдоподії.

Позитивна місцева реакція характеризується утворенням м'якої блідо-рожевої папули-пухирця з чіткими контурами. При дуже сильній реакції пухир має псевдоподії, може супроводжуватися свербіжем. Окрім негайних при проведенні внутрішньошкірних проб, реєструються також і сповільнені реакції, при яких через декілька годин після стихання негайної реакції може з'являтися повторна реакція.

Щодо чутливості та специфічності шкірних тестів для алергодіагностики, то якщо їх розташувати по мірі зниження чутливості, то виходить така послідовність: внутрішньошкірний – скарифікаційний – прик-тест – крапельний. Якщо ж розташувати їх по мірів зниження специфічності, то послідовність буде іншою: крапельний – прик-тест – скарифікаційний – внутрішньошкірний. Оцінку результатів шкірних проб наведено у табл. 25.

Таблиця 25.

Схема оцінки шкірних проб з алергенами (у мм)

Варіанти реакцій	Крапельний	Скарифікаційний, мм	Прик-тест, мм	Внутрішньошкірний тест, мм
Негативна	Відсутність проявів	0 – 2	0	0-5
Сумнівна	Мінімальна гіперемія	3 – 4	1-2	6-9

Варіанти реакцій	Крапельний	Скарифікаційний, мм	Прик-тест, мм	Внутрішньошкірний тест, мм
Позитивна	Гіперемія, інфільтрація	5 – 10	3 – 7	10-15
Виразено позитивна	Інфільтрація, пухирі	11 – 15	8 – 12	16-20
Гіперергічна		16 і більше	13 і більше	21 і більше

Примітки. 1. Згідно SFAR – SFA критеріїв, позитивний результат прик-тесту визначається через 20 хвилин, за зовнішнім виглядом пухиря, діаметр якого на 3 мм більше, ніж негативний контроль або діаметр не менше половини діаметра пухиря позитивного контролю. 2. SFAR – SFA критерії для позитивного результату внутрішньошкірної проби – це зовнішній вигляд еритематозного пухиря після 20 хвилин (часто сверблячий), діаметр якого щонайменше вдвічі перевищує діаметр постін'єктних пухирів. 3. Група дослідників ENDA розробила загальний протокол проведення шкірних проб, зчитування та інтерпретації результатів [103], який був прийнятий у кількох центрах.

Для висновку про достовірну діагностичну значущість шкірних проб з неінфекційними АЛ достатній збіг анамнестичних відомостей з шкірними реакціями від ++ і вище для дітей до 3 років, і від +++ і вище для дітей після 3 років і дорослих. Нерідко крім місцевої реакції при постановці шкірних проб виникають і загальні реакції з боку шокowego органу, як правило, через 10 хв – 3 годин після тестування. Наявність загальних реакцій служить абсолютним підтвердженням діагностичної значущості тестових АЛ.

Тільки при негативному результаті такого тестування лікар може дозволити повторити внутрішньошкірний тест із більшою концентрацією АЛ.

Отримання сумнівних результатів шкірного тестування, розбіжність даних анамнезу з даними, отриманими при шкірно-скарифікаційному тестуванні, вимагає поглиблення алергологічного обстеження.

5) Аплікаційний тест (патч-тест). Застосовують при АЗ на ділянках шкіри, які не пошкоджені. АЛ частіше всього служать різні хімічні речовини, у тому числі і ЛЗ. Їх застосовують у чистому виді або у розчинах у концентраціях, що не викликають подразнення шкіри у здорових людей.

Патч-тест являє собою розміщення потенційних АЛ в неподразнюючих концентраціях на спині пацієнта протягом 48 год в спеціальних алюмінієвих дисках, закріплених гіпоалергенної стрічкою. Оцінку результатів проводять через 48 і 96 год. Хибнонегативні реакції спостерігаються через погане проникнення

через шкіру великих молекул ЛЗ або в зв'язку з використанням низької дози препарату. Діапазон чутливості складає від 11 до 43% для різних популяцій, у яких проводились аплікаційні проби. У пацієнтів з макулопапульозною екзантемою наймовірніше можуть спостерігатися позитивні результати патч-тесту. Механізм реакції полягає в тому, що нанесений на шкіру хворого АЛ взаємодіє з Т-лімфоцитами і АПК (клітинами Лангерганса і макрофагами). За наявності сенсibiliзації це приводить до розвитку запалення, вираженість якого оцінюється за спеціальною шкалою.

Техніка постановки шкірних проб варіює. Для постановки та оцінки шкірних тестів здійснюється нанесення АЛ на шкіру. Одночасно таким же чином проводять пробу з тест-контрольною рідиною.

Вимірювання результатів проводять через 20 хвилин і 5-6 год після нанесення речовини на шкіру при аплікації розчинів речовин (для виключення негайних реакцій на розчини ЛЗ), а також через 48-72 (96) годин для реєстрації уповільнених реакцій.

Зазвичай через 48 годин клапті знімають і через 15-20 хв оцінюють місцеву реакцію. Остаточний висновок роблять при огляді через 72 години. Якщо в місці аплікації АЛ виникає виражене печіння і свербіж, то пацієнт повинен звернутися до лікаря. В цьому випадку клапоть знімають раніше 2-х діб, а реакцію оцінюють, користуючись спеціальною шкалою (табл. 26). Якщо пацієнт (про це його слід попередити) до цього почує будь-який дискомфорт у місці тестування (свербіння, печіння, біль), він повинен самостійно зняти наклейку і промити це місце водою, просушити і змастити любим жиром, кремом або маззю з вмістом ГКС.

Таблиця 26.

Шкала для оцінки аплікаційних шкірних тестів з алергенами (Паттерсон Р., 2000)

Позначення реакції	Умовні позначки	Опис реакції
Негативна	–	Зміни шкіри відсутні
Сумнівна	±	Невелика еритема без набряку
Слабко позитивна	+	Еритема та набряк в ділянці аплікації
Позитивна	++	Еритема, набряк, папули
Різко позитивна	+++	Еритема, набряк, папули, ізольовані везикули
Дуже різко позитивна	++++	Еритема, набряк, папули, зливні везикули

Для постановки аплікаційної проби або патч-тесту з розчинами ЛЗ або виробами з латексу шкіру на передпліччі або у верхній або середній третині спини

обробляють 70% спиртом. Зазвичай розчином АЛ змочують шматочок марлі розміром близько 1-2 см і накладають його на шкіру передпліччя, живота або спини. Потім прикривають целофаном і закріплюють лейкопластирем.

Широко застосовуються спеціальні камери з інертних матеріалів (наприклад, Finn Chamber), які дозволяють точно локалізувати місце введення АЛ. На поверхню шкіри накладають аплікатор, що містить камери для АЛ, який попередньо за допомогою крапельниці змочують 1-2 краплями досліджуваного розчину, зверху його закривають спеціальним інертним рідинонепроникним матеріалом і приклеюють спеціальним лейкопластирем.

За кордоном використовують стандартизовані тест-системи, які не володіють дратівливою дією на шкіру (табл. 27). Вони виготовляються з поліефірної плівки з введеними в гідрофільний полімер АЛ. Коли смужки прикріплюються до шкіри, піт розм'якшує плівку і сприяє виділенню АЛ.

Таблиця 27.

Стандартизовані набори алергенів для виконання аплікаційних шкірних тестів (Kalish R.S., 1997)

Групова назва наборів	Хімічні сполуки і їх концентрації
Клейкі речовини	Епоксидна смола 1% Формальдегід 1% п-tert-бутилфенолформальдегідна смола 1%
Антимікробні речовини	Формальдегід 1% Імідазолідил сечовини 2% Неоміцин сульфат 20% Квартеніум-15
Ароматизатори	Перуанський бальзам 25% Циннаміковий альдегід 1%
Барвники для волосся	Парафенілендіамін 1%
Метали	Нікеля сульфат 2.5%
Компоненти гуми	Суміш чорної гуми 0.6% Суміш карбаматів 3% Меркаптобензотіазол 1 % Суміш «Mergarto» 1% Парафенілендіамін 1% Суміш «Thiuram» 1%
Медикаменти місцевої дії	Бензокаїн 5% Етнлендіамін гідрохлорид 1% Спирт ланоліновий (спирт шерстяного воска) 30% Неоміцина сульфат 20%
Інші речовини	Каніфоль 20% Дихромат калію 0.25%

При 1+ слід повторити тестування і тільки при виникненні аналогічної реак-

ції і її збереженні ще на 24-48 годин вона вважається за позитивну.

Якщо аналогічні явища мають місце і в контрольній пробі – реакція не реєструється. При виявленні позитивної реакції цю ділянку шкіри змащують маззю з вмістом ГКС. Слід відмітити, що оскільки АФ, як правило, перебігає за негайним типом, то цей вид шкірного тестування для її діагностики використовується порівняно рідко.

Причини помилково-негативних результатів: 1) неправильне зберігання АЛ; 2) неправильна техніка виконання проб; 3) зниження реактивності шкіри (літній вік, низька температура при охолодженні, індивідуальні особливості та ін.); 4) рефрактерний період після системної АР, пов'язаний із споживанням IgE і зменшенням його концентрації на опасистих клітинах шкіри.

Причини помилково-позитивних результатів: 1) порушення техніки постановки шкірних проб і зміна властивостей АЛ (низький рН, зміна осмолярності розчинів, ін'єкції великого об'єму та ін.); 2) прийом МП і ХП, що є лібераторами гістаміну; 3) виражений шкірний дермографізм.

Протипокази для проведення шкірних проб з АЛ: загострення АЗ, гострі інфекції чи загострення хронічних інфекційних та запальних захворювань, шкірні хвороби, вагітність (доцільно проведення лабораторних тестів), туберкульозний процес будь-якої локалізації в період загострення, психічні захворювання в період загострення, колагенози, злоякісні захворювання.

Результати тестування повинні обов'язково зіставлятися з клінічними даними. Можлива поява позитивних шкірних проб у пацієнтів, що не мають клінічних симптомів захворювання. Причинами цього є латентна сенсibilізація або сенсibilізація до АЛ хворих, що мали раніше клінічні симптоми АЗ.

У випадках розбіжності даних шкірного тестування з даними анамнезу, клінічних даних і лабораторної діагностики проводять провокаційні проби.

Відносні протипокази для проведення шкірних проб з АЛ: під час годування дитини груддю і в перших 2 – 3 дні менструального циклу, за відсутності переконливого анамнезу і попереднього обстеження, що свідчать про алергічний характер захворювання.

Після виявлення позитивної реакції будь-яким зі шкірних тестів (або навіть при їх від'ємних результатах але переконливих даних анамнезу) лікар повинен заборонити застосування відповідної речовини або засобу, куди ця речовина входить в якості компоненту. Навіть різні за назвою, але тотожні за хімічним складом речовини, повинні бути усуненими.

Скарифікаційна проба і особливо прик-тест є відносно простими у виконанні і виявляють прийнятну конкретність результатів для більшості розглянутих препаратів, за винятком МП з подразнюючими властивостями або препаратів, схильних до вивільнення гістаміну, такі як хінолони і опіоїди. Звичайною і

доцільною практикою є перш за все визначення специфічних IgE, якщо є такі можливості, потім проведення скарифікаційної проби (прик-тесту), особливо в осіб з тяжкими системними реакціями, і тільки у випадку, якщо реакція негативна, можливий перехід до інтрадермальної проби. Інтрадермальні проби без попереднього проведення скарифікаційної проби неодноразово ставали причиною системної АФ з летальним результатом.

Внутрішньошкірні тести більш чутливі, але менш специфічні при однакових використовуваних концентраціях порівняно з шкірним прик-тестом. Внутрішньошкірний тест вимагає значного досвіду як у техніці виконання, так і в оцінці результатів. Якщо результати шкірного прик-тесту виявляються негативними, то внутрішньошкірні проби проводять шляхом введення 0,02-0,03 мл відповідного МП внутрішньошкірно з початковою концентрацією 10-5-10-1 від тієї, яка використовувалася для прик-тесту залежно від клінічної ситуації. Якщо тест негативний, то концентрація послідовно десятикратно збільшується до досягнення позитивної реакції або максимальної неподразливої концентрації [84]. Внутрішньошкірні тести повинні бути оцінені через 15-20 хв і вимагають інтерпретації фахівцем, щоб відрізнити справжню реакцію від подразливої дії і зрозуміти значення негативного тесту. Водорозчинні препарати готують з парентеральних препаратів шляхом розведення в стерильному 0,9 % розчині NaCl. Внутрішньошкірні тести частіше можуть викликати системні АР і, отже, повинні проводитися тільки після шкірного прик-тесту досвідченим персоналом в умовах стаціонару з обладнанням для реанімації [84, 176]. При дослідженні попередніх анафілактичних реакцій, які загрожують життю, необхідно ретельно проаналізувати ризик і переваги проведення внутрішньошкірних тестів. Всі результати повинні бути зіставлені з відповідними негативними контролями, а в ідеалі дані безлічі тестів контрольної групи повинні бути доступні як для шкірного прик-тесту, так і внутрішньошкірних тестів, щоб виключити хибнопозитивні реакції, обумовлені подразливими властивостями і власною здатністю препаратів вивільняти гістамін, наприклад опіатів і деяких міорелаксантів. Точно так само повинні бути визначені дратівливі концентрації препаратів, в той же час для деяких препаратів такі дози вже встановлені [84]. Затримка розвитку позитивних внутрішньошкірних реакцій протягом 48 год може свідчити про ГЧ уповільненого типу і бути використана в поєднанні з аплікаційними тестуванням для документування реакції ГЧ уповільненого типу на антибіотики [156].

Цінність аплікаційних проб при інших типах шкірних реакцій, таких як DRESS-синдром, багатоформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і фоточутливість, не дуже добре підтверджена, проби мають низьку чутливість при синдромі Стівен-

са-Джонсона / токсичному епідермальному некролізі, але в окремих випадках можуть бути корисними. Допоміжні речовини пероральних, парентеральних або місцевих препаратів – це потенційні АЛ, але, як правило, причиною алергії є активний агент. Зазвичай тестування починається з 1% чистого препарату в білому м'якому парафіні; якщо відповіді на 1% концентрація не спостерігається, то наступні проби виконуються в концентраціях від 5 до 10%. Ймовірність спровокувати аплікаційною пробю розвиток синдрому Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз дуже мала, хоча зрідка можуть виникнути помірні висипання, які відображають деяке системне всмоктування з патчів. Якщо є підозра на розвиток хибнонегативної реакції при виконанні аплікаційної проби і доступна підходяща ін'єкційна форма, то може бути корисним внутрішкірне тестування з АЛ. При синдромі Стівенса-Джонсона, токсичному епідермальному некролізі це повільний процес, так як тестування має починатися з дуже низьких концентрацій препарату. При уповільнених АР на пеніциліни внутрішкірне тестування може бути більш чутливим, ніж патч-тести. При дослідженні фіксованих медикаментозних уражень аплікаційний тест також може бути корисний, але дає позитивну реакцію, тільки якщо проба проводиться на ділянках уражень.

Практичні аспекти шкірного тестування:

- Повинен бути проведений контроль: позитивний (гістамін) і негативний (розчинник)
- Позитивний контроль – пухир діаметром ≥ 3 мм; обширніший, ніж при негативному контролі, оточений дерматографічною реакцією
- Результати повинні бути зафіксовані протягом 10-15 хв
- Є ймовірність отримання хибнопозитивних і хибнонегативних результатів шкірних проб, особливо при застосуванні препаратів, здатність яких провокувати IgE-опосередковану алергію не встановлена, або при невстановленій концентрації АЛ для скарифікаційних проб та прик-тесту
- Дерматографізм може знизити вірогідність результатів тестування
- Коли механізм побічної реакції на ЛЗ невідомий, негативний результат шкірної проби ненадійний
- Проби не повинні проводитися на ділянках, уражених екземою важкого ступеня
- Проби не повинні проводитися із застосуванням анестетиків місцевої дії із судинозвужувальними засобами типу адреналіну, оскільки вони маскують АР з яскравою шкірною симптоматикою
- Якщо МП володіє власною гістамінвивільнюючою активністю (наприклад атракурій і мівакурій), тестування, як правило, здійснюється в терапевтичних концентраціях

- Щоб уникнути хибнопозитивних результатів тестування, повинно застосовуватися відповідне розведення 10-3-10-1.
- Шкірні проби з харчовими АЛ та НПЗП проводити недоцільно
- При неможливості постановки проб на передпліччях, їх можна проводити на шкірі спини
- Якщо пацієнт приймає системні АГП, тестування можна проводити через тиждень після їх відміни, якщо ГКС, цитостатики, шкірне тестування слід проводити не раніше, ніж через 2 тижні після відміни цих препаратів
- Робити певні висновки після шкірного тестування можна лише при співпадині його результатів з даними анамнезу
- Скарифікаційні проби та особливо прик-тест – більш точні, безпечні, зручні для інтерпретації результатів, однак менш чутливі, ніж внутрішньошкірні проби
- Нагляд за особою, якій проведено тестування, повинен проводитися не менше, ніж 30 хвилин
- При виникненні небажаних реакцій організму на шкірне тестування, екстренна медична допомога повинна надаватися згідно загальних принципів лікування при анафілактичних станах
- У випадках негативних результатів шкірних проб, МА не може бути виключена, і слід розглянути необхідність проведення провокаційної проби.

Слід пам'ятати, що шкірне тестування з розчинами ЛЗ можна розглядати лише у якості скринінгового тесту, який не має достатньої інформативності щодо наявності сенсibiliзації до ЛЗ (пов'язане з тим, що далеко не всі АР на МП є IgE-залежними, що більшість реакцій викликають метаболіти, а не початкові форми ЛЗ тощо). Шкірна проба уколом (прик-тест) і внутрішньошкірні проби підтверджують IgE-опосередкований характер сенсibiliзації; аплікаційні проби (патч-тести) або відстрочені результати внутрішньошкірних тестів свідчать про уповільнене реагування або Т-клітинно опосередкований процес, спрямований на конкретний ЛЗ. Тим не менш, всі результати шкірних проб повинні завжди інтерпретуватися в рамках відповідних клінічних проявів. Якщо реакція не є IgE-опосередкованою, негативні результати шкірних проб не виключають причетність препарату до розвитку реакції; необхідно продовжувати подальше дослідження. Шкірні проби можуть бути хибнонегативними, навіть якщо реакція є IgE-опосередкованою через обмежену доступність відповідних реагентів для кожного тестування. Шкірні тести особливо важкі для ідентифікації ЛЗ, які є прямими лібераторами гістаміну, наприклад опіати і деякі міорелаксанти, або якщо препарат був використаний у концентрації, що викликає місцеве ураження шкіри. Шкірні проби не повинні застосовуватися для виявлення АФ при відсутності клінічного анамнезу, що

припускає IgE-опосередкований її характер. Шкірне тестування ГЧ негайного типу не показано для реакції III типу (сироваткова хвороба) або Т-клітинно опосередкованих реакцій, включаючи важкі реакції, такі як шкірний синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і лікарська реакція / висипання з еозинофілією і системними симптомами.

На сьогодні доступність спеціальних препаратів лікарських речовин для проведення шкірних проб обмежена. Саме при проведенні шкірного тестування тому слід користуватися концентраціями препаратів, які базуються на доказах. Необхідно звернути увагу, що АФ може бути викликана метаболітами препаратів, і такі реакції проявляються негативними шкірними пробами. Розвиток таких реакцій не виключається при негативних результатах шкірних тестів. За таких випадків мають бути проведені провокаційні проби.

Шкірні проби дозволяють виявити сенсibiлізацію до конкретних ЛЗ, але завжди повинні бути інтерпретовані у контексті відповідних клінічних проявів і не використовуються для скринінгу МА (табл. 28) [103].

Таблиця 28.

Скарифікаційна (прик-тест) і внутрішкірна проби

Показані	Не показані
<p>Можуть застосовуватися (відстрочене зчитування результатів внутрішньошкірних проб)</p> <p>Для встановлення IgE-залежного механізму реакції</p>	<p>Для ідентифікації IgG/M-опосередкованого імунних станів</p> <p>При синдромі Стивенса-Джонсона, токсичному епідермальному некролізі і синдромі медикаментозної ГЧ, однак аплікаційні шкірні проби можуть застосовуватися при документуванні ГЧ уповільненого типу</p>

Примітка: Синдром медикаментозної ГЧ – це медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується симптомами системної еозинофілії.

Коли в якості причини негайної реакції підозрюється пеніцилін, шкірні проби з основною детермінантою пеніциллоїл полілізіном (ППЛ) і малими детермінантами – пеніллоатом, пеніциллоатом і бензилпеніциліном (суміш мінорних детермінант; СМД), а також амоксициліном можуть надати корисну інформацію у випадку позитивної реакції [73, 155]. Спроба стандартизації реагентів для шкірного тесту була зроблена відносно пеніциліну з пеніциллоїл полілізіном і сумішшю його мінорних детермінант з подальшим створенням комерційного набору для діагностики МА.

До теперішнього консенсусу, в основному згідно документів США, визначено, що за наявності позитивного аналізу щодо β -лактамної алергії і негативних шкірних тестах з пеніциллоїл полілізіном і сумішшю його мінорних детер-

мінант пацієнти мали тільки 0-6% ризик розвитку реакції при пероральному прийомі ЛЗ і близько 6% – при подальшому застосуванні препарату [84, 103]. Така позиція була оскаржена Європейською групою з МА в документі з викладенням позиції про те, що негативні шкірні тести для мажорних і мінорних компонентів пеніциліну, амоксициліну та ампіциліну є недостатніми для виключення β -лактамною алергії і необхідні провокаційні тести з конкретними β -лактамними препаратами [60, 73, 155]. Недавно була знову підкреслена абсолютна необхідність пероральної провокації у хворих з позитивним анамнезом і негативними шкірними тестами з β -лактамами. В цьому дослідженні у 32,9% пацієнтів з алергією відзначалися негативні шкірні проби, але спостерігалася позитивна реакція при провокації. У подальшому дослідженні 17,4% пацієнтів з негативними шкірними тестами до основних і мінорних компонентів пеніциліну позитивно реагували на β -лактамні провокації. Позиція BSACI заключається в наступному: пацієнти з позитивним анамнезом і негативним шкірним тестом повинні пройти провокаційну пробу з β -лактамом, передбачуваним як причинний агент. Деякі пацієнти реагують на бічні ланцюги β -лактамних кілець, і, отже, шкірні тести повинні включати в себе конкретні β -лактамні з'єднання (наприклад цефалоспорини), які беруть участь в реакції [152].

У деяких пацієнтів відзначалися позитивні негайні реакції на кілька β -лактамів, звичайно в межах одного сімейства. Пеніцилін може бути безпечно введений окремим пацієнтам з алергією до цефалоспоринів, але тільки після негативних результатів шкірних тестів до детермінант пеніциліну і після негативного провокаційного тесту з ним. Навпаки, пацієнт з негайною реакцією на пеніцилін в анамнезі, але який має негативні шкірні тести і негативний провокаційний тест з пеніциліном, можна призначати цефалоспорини II або III покоління, при цьому подальша реакція виникає менш ніж у 1% пацієнтів.

Шкірні проби з міорелаксантами як за допомогою прик-тесту, так і внутрішньошкірних тестів мають неоціненне значення для діагностики анафілактичних реакцій під час загальної анестезії. Завжди необхідно з обережністю інтерпретувати результати, так як повідомлялося про розвиток АФ до міорелаксантів, незважаючи на негативні шкірні проби [166, 167].

Користь проведення шкірних проб при діагностиці ГЧ до солей платини була підтверджена недавно [120]. Для карбоплатину прогностична цінність негативною шкірної проби є гарною, оскільки в проведеному дослідженні тільки у 4% пацієнтів спостерігалися анафілактична реакція після негативною шкірної проби.

Таким чином, шкірні проби корисні для діагностики IgE-опосередкованих реакцій на препарати як з низькою, так і з високою молекулярною масою. Але, коли механізм реакції невідомий, негативний результат шкірної проби ненадійний. Препарат для парентерального застосування також повинен

пройти шкірне тестування. Якщо це неможливо, то можна використовувати лікарську форму у вигляді оральної суспензії або сиропу або розчинити таблетку (для розчинних лікарських речовин), хоча забезпечити надійний результат малоймовірно. Препаратами, які варто досліджувати за допомогою шкірних тестів, є протимікробні засоби (особливо β -лактами, кліндаміцин і триметоприм), гіпотензивні та протисудомні засоби.

Тести з медикаментозною провокацією

Провокаційні проби – метод виявлення сенсibiliзації, заснований на введенні АЛ в орган-мішень або виявлення підвищеної реактивності бронхів при інгаляції медіаторів АФ. Це найбільш достовірний метод алергологічної діагностики, проте і найбільш небезпечний, тому проводиться рідко. Передбачити реакцію хворого на провокацію МП неможливо, що вимагає наявності строгих показань для їх проведення.

Медикаментозні провокаційні тести є надзвичайно відповідальною процедурою під час діагностики МА та пошуків альтернативних препаратів для призначення хворому, який раніше переніс АФ. На сьогодні відсутні єдині стандартизовані підходи для проведення такого тестування. Проблема група ЕААСІ розробила основні принципи проведення медикаментозних провокаційних проб, які можуть бути застосовані в клінічній практиці [38]. Підтвердження передбачуваного діагнозу за допомогою медикаментозного провокаційного тесту часто є єдиним надійним способом встановлення діагнозу, якщо інші діагностичні процедури, такі як шкірні проби *in vivo* та лабораторні випробування *in vitro* не дають переконливих результатів. Ця процедура повинна проводитися з великою обережністю і за нагальної необхідності, оскільки дані тести також може викликати тяжкі або навіть смертельні реакції.

Медикаментозні провокаційні тести – це контрольоване введення МП з метою діагностування реакцій ГЧ. Вони проводяться під медичним наглядом, незалежно від того, чи є даний препарат альтернативою сполукою, або структурно/фармакологічно пов'язаним із підозрюваним препаратом, чи вводиться сам підозрюваний препарат. Провокаційні проби з конкретними препаратами можуть здійснюватися після того, як інші діагностичні можливості вичерпані і діагноз залишається під сумнівом. Основною метою медикаментозної провокації є визначення непереносимості конкретного ЛЗ, але вона також може бути використана для діагностики або підтвердження переносимості альтернативних препаратів. У кожному випадку їх проведення повинна бути проведена точна оцінка пацієнтом і лікарем співвідношення ризику і користі від даного виду тестування. У більшості випадків не слід проводити провокаційну пробу, якщо попередня реакція призвела до небезпечних для життя наслідків. Навіть при менш серйозній реакції підстави для провокації повинні бути ретельно зважені

[38], і тільки тоді проба може проводитися персоналом, що має досвід проведення таких проб, і за наявності відповідних умов для здійснення реанімаційних заходів. Лише в кабінеті алерголога допускається пероральна проба для водонерозчинних лікарських засобів, в умовах алергологічного або реанімаційного відділення – провокаційні парентеральні введення доз відповідного медикаментозного препарату, що поступово зростають.

Якщо шкірні проби негативні, провокаційна проба може бути показана, щоб виключити хибнонегативні шкірні тести, які можуть спостерігатися у хворих з реакцією на пеніцилін і, більш імовірно, у пацієнтів з реакцією на амоксицилін [60, 73б 155]. Шкірні тести недоцільно проводити з такими препаратами, як аспірин та НПЗП [106, 118, 139], і тому провокація підозрюваним препаратом в таких випадках необхідна, особливо якщо є сумніви в анамнезі або кілька препаратів застосовувалися одночасно. Провокаційна проба повинна бути проведена або для встановлення, або для виключення причетності конкретного ЛЗ до розвитку реакції або для пошуку відповідного альтернативного препарату, який потенційно може перехресно реагувати з підозрюваним препаратом, наприклад тестування з використанням цефалоспоринів (до яких шкірні проби негативні) у пацієнтів з алергією на пеніцилін [46, 98]. При місцевих реакціях на анестетики провокаційна проба показана, так як діагностична цінність шкірних проб залишається недоведеною. Провокація також здійснюється у випадках, якщо не можна уникнути прийому препарату або при відсутності підходящої альтернативи, наприклад у випадку опіатів і деяких антибіотиків, для остаточного доказу їх непереносимості.

До проведення провокаційної проби має бути отримана письмова інформована згода від пацієнта. У випадках, якщо попередня реакція на препарат може пояснюватися суб'єктивними симптомами, може бути доцільним почати провокаційну пробу з плацебо (пацієнт «засліплений»), щоб звести до мінімуму можливість хибнопозитивних результатів обстеження [38]. Початкова доза препарату для провокації буде варіювати залежно від тяжкості попередньої реакції, дози ЛЗ, що її викликала, і виду провокації (пероральна або парентеральна). При деяких парентеральних провокаціях це може бути 10-9 від терапевтичної дози з подальшим її підвищенням (у 2-10 разів) до досягнення терапевтичної. Для того щоб звести до мінімуму ризик рецидиву АФ, більш доцільно застосовувати пероральний, а не парентеральний спосіб провокації, якщо це можливо. Негативна реакція вказує, що пацієнт не чутливий до провокації певним ЛЗ [97].

Тим не менш, хибнонегативні реакції можуть виникати через наявність супутніх факторів, таких як вірусні інфекції або ФН, використання для провокації занадто низьких доз, поточний або попередній прийом протиалергічних препаратів (АГП, ГКС або антилейкотрієни), або, імовірно, через десенсибілізацію, викликану самою провокаційною пробою [38]. Теоретично можливо,

що медикаментозна провокація призводить до ресенсибілізації, хоча докази того, що це відбувається за провокації пеніциліном, відсутні [60]. У пацієнтів, що приймають ГКС, АГП або трициклічні антидепресанти, може відзначатися змінена відповідь на провокацію. Прийом β -блокаторів слід припинити за 24 год до медикаментозної провокації. Доза для проби повинна бути адаптована до конкретного пацієнта залежно від характеру попередньої реакції і фармакокінетичного профілю препарату. Вагітність, як правило, вважається протипоказанням для проведення провокаційної медикаментозної проби, навіть якщо препарат необхідний під час вагітності або пологів.

Найбільш надійним методом для підтвердження діагнозу підвищеної чутливості до НПЗП є провокаційна проба з аспірином [98, 106, 118, 139]. Нещодавно були опубліковані європейські [139] та американські [98] керівництва щодо проведення провокаційних тестів з аспірином. Хоча чутливість перорального, інгаляційного і носового тестів з аспірином істотно не відрізняється (89%, 77-90% і 80,0-86,7 % відповідно), пероральне введення вважається золотим стандартом при підтвердженні ГЧ до НПЗП [98, 106, 118]. Прийом всередину і інгаляційна проба повинні виконуватися під наглядом лікаря, який є фахівцем в проведенні провокаційних тестів, а також при наявності обладнання для надання невідкладної допомоги. Протипоказане проведення пероральної та інгаляційної провокацій у хворих з нестабільною астмою або якщо ОФВ1 нижче, ніж 70 % від належного значення [139], або нижче, ніж 1,5 л [31]. Носові провокації з аспірином особливо рекомендуються для пацієнтів з тяжкою астмою і можуть бути виконані в поліклініці [118].

Відповідно до вимог протоколу EAACI/GA2LEN, проведення пероральної провокаційної проби з аспірином займає 2 дні: у перший день вводяться 4 капсули плацебо, і на другий день – 4 зростаючі дози аспірину до досягнення максимальної разової дози 500 мг або до розвитку клінічної реакції [139]. Інші протоколи рекомендують як максимальну дозу 325 мг препарату виключаючи ГЧ до аспірину [98]. Як плацебо, так і аспірин вводять з 1,5-2-годинним інтервалом, і ОФВ1 вимірюється на початку дослідження і через кожні 30 хв. Зниження ОФВ1 $\geq 20\%$ від початкового рівня та / або поява клінічних симптомів після прийому аспірину розглядаються як позитивна реакція. Вдихання провокуючого агента включає введення зростаючих доз лізин-аспірину (L-ASA) за допомогою небулайзера з дозиметром кожні 30 хв з вимірюванням ОФВ1 кожні 10 хв після кожного введення аспірину. При назальному введенні із збільшенням дози лізин-аспірину відповідь оцінюється за вираженістю назальних симптомів і за допомогою акустичної ринометрії або активної передньої риноманометрії з визначенням величини пікового носового диху [139]. Провокаційні проби мають обмежені показання при АФ на препарати, що використовуються під час анестезії. У випадках виникнення негайної реакції

ГЧ на дану групу ЛЗ, провокаційні тести можуть бути виконані з препаратами, для яких шкірні проби не можуть бути проведені або коли шкірні проби негативні (місцеві анестетики, антибіотики, або, у виняткових випадках, латекс) або їх результати не підтверджені даними інших методів дослідження (НПЗП). Для анестезіології, цей золотий стандарт для діагностики АФ зазвичай не може бути використаний, у зв'язку з особливостями фармакологічного впливу цих ЛЗ. Таким чином, можливо діагностувати ГЧ до вказаних препаратів тільки опосередковано, наприклад, шляхом позитивного результату шкірної проби або виявлення специфічних IgE-антитіл.

Показаннями до проведення провокаційних проб з алергенами є: а) розбіжності між даними алергологічного анамнезу, результатами шкірного тестування і лабораторними тестами; б) сумнівні результати шкірних проб з неінфекційними АЛ при виразних анамнестичних даних.

Так само, як і шкірні проби з АЛ, провокаційні проби можуть проводитися тільки у період повної ремісії захворювання.

Протипоказаннями до проведення провокаційних проб з алергенами Провокаційні проби протипоказані, якщо в анамнезі є вказівки на негайний розвиток КР, набряку Квінке, бронхоспазму або АШ при контакті з даним АЛ.

Види провокаційних тестів

1. Назальний провокаційний тест проводиться при алергічному риніті у фазі ремісії. Перед проведенням провокаційного тесту для виключення неспецифічної реакції слизової оболонки носа в один носовий хід закачують розводящу рідину, якщо через 10 – 20 хв. не з'являється закладеність носа, виділення, чхання, у протилежну ніздрю послідовно, через кожних 15 – 20 хв., закачують декілька крапель АЛ в зростаючих концентраціях (від 1/100000 до 1/10). Тест вважається позитивним при появі через 10 – 20 хв. після нанесення чергового розведення випробовуваного АЛ закладеності носа, ринореї, чхання. Після отримання позитивної назальної провокаційної проби необхідно відразу ж промити слизову оболонку носа фізіологічним розчином і закапати судинозвужувальні препарати. У разі генералізованої реакції окрім вказаних заходів показано парентеральне введення ГКС, АГП і адrenomіметиків.

2. Кон'юнктивальний тест проводиться при підозрі на наявність у хворого алергічного кон'юнктивіту. Для проведення проби використовуються двократні розведення підозрюваного АЛ від 1/1200 до 1/2. Спочатку закапується розводяща рідина для виявлення неспецифічної реакції. За відсутності гіперемії кон'юнктиви, слезотечі починають закапувати у протилежну очну щілину АЛ у поступово зростаючій концентрації кожні 15 – 20 хвилин. Проба вважається позитивною, якщо після закапування чергового розведен-

ня з'являється свербіння і набряк повіки, гіперемія кон'юнктиви, слезотеча, світлобоязнь. У цьому випадку кон'юнктива промивається фізіологічним розчином, у кон'юнктивальний мішок закачують краплі з ГКС, адреналін, всередину даються АГП.

3. Інгаляційні провокаційні тести з гістаміном і дистильованою водою.

Ці тести використовують для виявлення неспецифічної гіперреактивності бронхів. Досліджувана речовина вводиться у дихальні шляхи за допомогою аерозольного інгалятора у трьох послідовних концентраціях: для гістаміну – 0,01; 0,05 і 0,1 мг/мл. Час кожної інгаляції – 3 хвилини. Перерва між інгаляціями (при негативному результаті найменшої концентрації) – 15 хвилин. Інгаляції з дистильованою водою дозують або часом (при цьому швидкість потоку залишається незмінною) або використовують один і той же час інгаляції, але міняють швидкість повітряного струменя. Позитивною інгаляційною провокаційною пробою вважається при появі аускультативних ознак бронхіальної обструкції, падінні ОФВ1 більш ніж на 20%.

4. Тест з фізичним навантаженням на велоергометрі проводять для оцінки ступені гіперреактивності бронхів. ФН дозується з розрахунку 1,5–2 Вт/кг (залежно від важкості захворювання). Час навантаження – 6 хв. Частота серцевих скорочень не повинна перевищувати 160 уд/хв. Позитивна провокаційна проба вважається при появі фізикальних ознак порушення бронхіальної прохідності, падінні ОФВ1 не менше ніж на 20% від початкового рівня.

Практичні аспекти медикаментозного провокаційного тестування:

- Провокаційні проби з конкретними препаратами можуть здійснюватися після того, як інші діагностичні можливості вичерпані і етіологічний діагноз АФ залишається під сумнівом
- У кожному випадку їх проведення повинна бути проведена точна оцінка пацієнтом і лікарем співвідношення ризику і користі від даного виду тестування
- Слід уникати проведення тестування з препаратами, необхідність використання яких у майбутньому конкретним пацієнтом є обмеженою
- Перед отриманням інформованої згоди, пацієнт повинен бути повністю інформований про тести та пов'язані з ними ризики і отримати вичерпний інформаційний лист
- У більшості випадків не слід проводити провокаційну пробу, якщо попередня реакція призвела до небезпечних для життя наслідків
- Тести мають проводитися кваліфікованим персоналом, під суворим контролем в спеціалізованих центрах за наявності обладнання для інтенсивної терапії

- Негативний результат тестування не може абсолютно передбачити переносимість або непереносимість даного препарату у майбутньому
- Провокаційні проби мають обмежені показання при АФ на препарати, що використовуються під час анестезії.
- У провокаційних тестах з використанням місцевих анестетиків вводять підшкірно дозу від 0,5 до 1 мл нерозбавленого розчину місцевого анестетика (без адреналіну). Результат вважається негативним, якщо негайної реакції гіперчутливості не відбувається протягом 30 хвилин після ін'єкції
- У провокаційних тестах на латекс, натуральний латекс носить протягом 15 хвилин. Тест вважається негативним, якщо не з'являться жодних ознак негайної реакції ГЧ, тобто протягом 30 хвилин носіння рукавичок. Якщо відбувається бронхоспазм під час первісної реакції, слід розглянути можливість використання бронхопровокаційного тесту з латексом
- У випадках, якщо попередня реакція на препарат може пояснюватися суб'єктивними симптомами, може бути доцільним почати провокаційну пробу з плацебо, щоб звести до мінімуму можливість хибнопозитивних результатів обстеження
- Тестування зазвичай слід починати з низьких доз препарату, поступово збільшуючи їх і роблячи зупинки при виникненні перших цільових симптомів
- Слід почекати протягом проміжку часу, що дорівнює п'яти інтервалам виведення препарату, щоб гарантувати його повну елімінацію з організму
- Провокаційне тестування проводиться пероральним, парентеральним (внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно) і місцевим (назальний, бронхіальний, кон'юнктивальний, шкірний) шляхами
- Хоча препарат в принципі повинен бути введений шляхом, аналогічним тому, при якому сталася АФ, все ж надається перевага пероральному шляху введення, так як всмоктування відбувається повільніше і розвиток побічних реакцій може бути ліквідованим раніше порівняно з парентеральним тестом
- Випробування проводять принаймні протягом 1 місяця після реакції ГЧ з використанням того ж препарату, часто застосовуючи той же шлях введення (якщо шлях пероральної провокації не підходить)
- У пацієнтів, що приймають ГКС, АГП або трициклічні антидепресанти, може відзначатися змінена відповідь на провокацію. Прийом β -блокаторів слід припинити за 24 год до медикаментозної провокації.
- Хибнонегативні реакції можуть виникати через наявність супутніх факторів (вірусні інфекції або ФН, використання для провокації занадто низьких доз, поточний або попередній прийом протиалергічних препаратів (АГП, ГКС

або антилейкотрієни), або, імовірно, через десенсибілізацію, викликану самою провокаційною пробою

- Слід уникати проведення медикаментозного провокаційного тестування у пацієнтів з тяжкою АФ в анамнезі, у вагітних, а також у осіб із супутніми захворюваннями (гострі інфекції або неконтрольована астма або захворювання серця, печінки, нирок чи інші захворювання, чий вплив може спровокувати ситуацію, яка знаходиться за межами медичного контролю)
- Вагітна жінка з підозрою на ГЧ до місцевого анестетика із запланованою епідуральною анестезією / знеболювання під час пологів, і з негативними результатами внутрішньошкірних проб, виконаних у пологовому залі, може бути протестована з місцевим анестетиком у пологовому залі анестезіологом перед введенням епідурального катетера
- Нагляд за особою, якій проведено медикаментозне провокаційне тестування повинен проводитися не менше 24 годин
- При виникненні небажаних реакцій організму на провокаційне тестування, екстренна медична допомога повинна надаватися згідно загальних принципів лікування при анафілактичних станах.

Провокаційні проби з конкретними препаратами можуть здійснюватися після того, як інші діагностичні можливості вичерпані і діагноз остається під сумнівом. В кожному випадку повинна бути проведена точна оцінка пацієнтом і лікарем співвідношення ризику і користі, і у випадках високого ризику слід прийти до консенсусу з родичами хворого.

Основною метою провокаційного тесту є виключення чутливості до лікарського засобу, але він також може бути використаний для підтвердження діагнозу. В більшості випадків недоцільно проводити провокаційну пробу, якщо попередня анафілактична реакція привела до небезпечних для життя наслідків. Навіть при менш серйозній реакції підстави для провокації повинні бути ретельно зважені [38], і тільки тоді проба може проводитися персоналом, що має досвід проведення таких проб, і при наявності відповідних засобів реанімації. Провокаційні тести проводяться також при сповільненій реакції. В цьому випадку необхідно тривале дослідження підозрюваного препарату після початкової негативної проби в клініці. Має бути розроблений план заходів при надзвичайних ситуаціях, що забезпечує хворому можливість надання самостійної невідкладної допомоги при розвитку алергічної реакції.

Провокаційні проби протипоказані при деяких типах реакцій, таких як Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром і багатобачна ексудативна еритема, а також у пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями.

Отже, для β -лактамів, як правило, достатньо позитивного анамнезу, підтвер-

женого шкірною пробою. Якщо шкірні проби негативні, провокаційна проба може бути показана, щоб виключити хибнонегативні шкірні тести, які можуть спостерігатися у хворих з реакцією на пеніцилін і, ймовірно, у пацієнтів з реакцією на амоксицилін [60, 73, 155]. Шкірні тести майже завжди марні щодо таких препаратів, як аспірин та НПЗП [106, 118, 139], і, отже, провокація підозрюваним препаратом необхідна, якщо є сумніви в анамнезі або кілька препаратів застосовувалися спільно. Провокаційна проба повинна бути проведена або для встановлення, або для виключення причетності конкретного ЛЗ до розвитку реакції або для пошуку відповідного альтернативного препарату, який потенційно може перекресно реагувати з підозрюваним препаратом, наприклад тестування з використанням цефалоспоринів (до яких шкірні проби негативні) у пацієнтів з алергією до пеніциліну [60, 73, 155]. При місцевих реакціях на анестетики ймовірність істинних АР низька, при цьому провокаційна проба показана, так як діагностична цінність шкірних проб залишається недоведеною [166, 167]. Провокація також здійснюється у випадках, якщо не можна уникнути прийому препарату або при відсутності підходящої альтернативи, наприклад у випадку опіатів і деяких антибіотиків, для остаточного доказу непереносимості.

Письмове інформовану згоду повинно отримати до проведення провокаційної проби. У випадках, якщо попередня реакція на препарат може пояснюватися суб'єктивними симптомами, може бути доцільним розпочати провокаційну пробу з плацебо (пацієнт «заслеплен»), щоб звести до мінімуму можливість хибнопозитивних результатів [38]. Початкова доза препарату для провокації буде варіювати в залежності від тяжкості попередньої реакції, що викликала її дози і виду провокації (пероральна або парентеральна). При деяких парентеральних провокаціях це може бути 10-9 від терапевтичної дози з подальшим її підвищенням (в 2-10 разів) до досягнення терапевтичної. Щоб звести до мінімуму ризик АФ, переважно застосовувати пероральний, якщо це можливо, а не парентеральний спосіб. Негативна реакція вказує, що пацієнт не чутливий до провокації [98, 118, 139].

Алгоритм надання допомоги при підозрі на алергічну реакцію на препарат показаний на рис. 3.

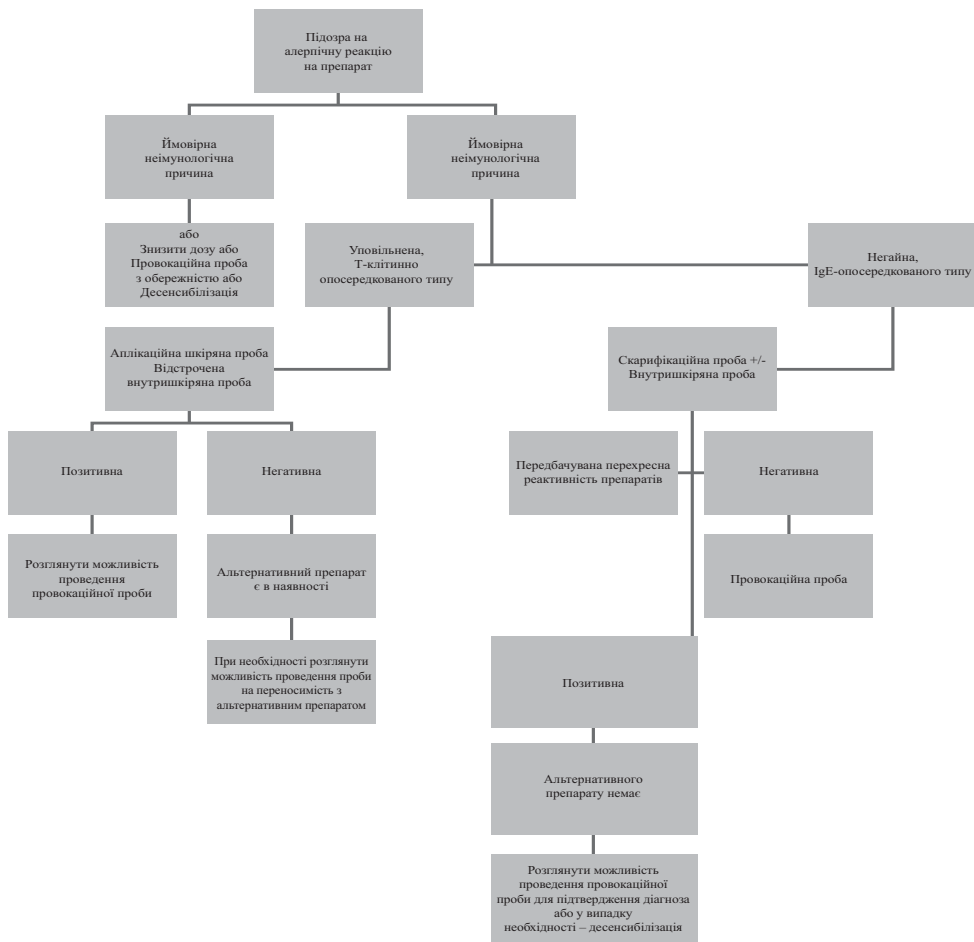


Рисунок 3. Алгоритм дій при підозрі на алергічну реакцію на препарат

Таким чином, незважаючи на певну обмеженість, медикаментозне провокаційне тестування більшістю фахівців вважається золотим стандартом під час встановлення або виключення діагнозу ГЧ до певних речовин. Проведення провокаційних проб або пробних введень препарату є невідомою складовою обстеження та постановки заключного діагнозу у хворого. Крім того, це є основним підґрунтям рекомендації пацієнту альтернативного препарату, що особливо важно для життєво необхідних препаратів та препаратів для анестезії. Медикаментозні провокаційні тести мають переваги перед усіма іншими процедурами і навіть можуть довести або спростувати клінічне значення результатів випробувань, отриманих *in vivo* та *in vitro*. Однак вони мають бути виконані тільки тоді, коли інші, менш небезпечні методи випробувань не дозволяють зробити відповідні висновки і, якщо результат тестування зможе

допомогти прояснити незрозумілий патологічний стан. Точний діагноз, звичайно, оптимізує уникнення АЛ, і тому дані тести можуть бути необхідні для оцінки реакції ГЧ до певних препаратів, метаболітів препаратів та лікарських інгредієнтів. Однак, питання про проведення медикаментозного провокаційного тестування слід розглядати тільки після зваженого аналізу співвідношення ризику і користі для конкретного пацієнта та в умовах, які дають змогу надати останньому невідкладну медичну допомогу.

Лабораторна діагностика анафілаксії

Оскільки лабораторна діагностика АЗ повинна виявляти як специфічні, так і патогенетичні зміни, за метою вона підрозділяється на специфічну і патогенетичну. Специфічна алергологічна лабораторна діагностика має основну мету – визначення ГЧ до певних АЛ. Патогенетична лабораторна алергодіагностика має іншу мету – встановлення за допомогою лабораторних методів патогенетичних змін, що типові для різноманітних АЗ.

Отже, основними завданнями лабораторної специфічної та патогенетичної (неспецифічної) діагностики АЗ є:

- визначення сенсibiliзації до АЛ (специфічна алергодіагностика);
- встановлення наявності та типу/типів АР (неспецифічна алергодіагностика);
- встановлення характеру, ступеня порушень функції ІС та виявлення інших патогенетичних змін, типових для конкретного АЗ (неспецифічна алергодіагностика).

Найбільш важливим результатом будь-якого виду діагностики є встановлення етіології захворювання. Етіологічна діагностика АЗ полягає у виявленні конкретних його причин – АЛ, що викликають розвиток симптомів хвороби, а також зв'язків між причиною (АЛ) і наслідком (АЗ). Для цієї мети використовуються як клінічні (анамнез, шкірні тести), так і лабораторні дослідження (наприклад, визначення алергенспецифічних IgE), результати яких оцінює лікуючий лікар.

Лабораторна діагностика АЗ повинна допомогти клініцисту у встановленні етіології захворювання, його патогенетичній характеристиці, включаючи характер і ступінь порушень імунної та інших систем організму.

Тому основними завданнями лабораторної алергодіагностики можна вважати наступні:

- визначення типу (типів) АР, встановлення ГЧ до АЛ (специфічна алергодіагностика);
- виявлення характеру і ступеня імунних порушень (імунодіагностика);
- характеристика патогенетичних змін, типових для даного АЗ (клінічна лабораторна діагностика);

- рання діагностика факту наявності алергії як захворювання та основних АЛ, що спровокували її розвиток. Вирішення цієї задачі дозволить знизити число запущених випадків захворювання, у тому числі тих випадків, коли до первинних ефекторів приєдналися нові компоненти з числа родинних АЛ;
- диференційна діагностика алергічних і схожих з ними за симптоматикою та лабораторної картині захворювань неалергічної природи, що дозволить максимально підвищити ефективність лікування хворих;
- оптимізація методів виявлення специфічних АЛ, що призвели до розвитку патології та розробка методів нейтралізації їх впливу (визначення можливих перехресних реакцій, рекомендації з ведення хворого);
- моніторинг хворих на АЗ для оцінки ефективності та можливої корекції проведеного лікування.

У зв'язку з цим лабораторна діагностика повинна включати в себе виявлення не тільки сенсibiliзації до АЛ і визначення типу (типів) АР, але і визначення їх ролі у розвитку даного АЗ. При цьому використання специфічних методів лабораторної діагностики АЗ показано в першу чергу для:

- підтвердження наявності сенсibiliзації;
- виявлення прихованої (субклінічної) сенсibiliзації;
- диференціальної діагностики позитивних/хибнопозитивних чи негативних/хибнонегативних результатів, отриманих при шкірному тестуванні з АЛ;
- визначення етіологічного фактора при наявності протипоказань до проведення шкірних проб з АЛ.

Однією з найважливіших діагностичних проблем є зіставлення клінічної та лабораторної інформації про хворого на АЗ. Довгі роки найбільш затребуваними методами специфічної алергологічної діагностики були шкірні тести: скарифікаційні, проби уколом (прик-тест), внутрішньошкірні і аплікаційні, рідше використовувалися провокаційні проби з АЛ (інтраназальні, кон'юнктивальні, інгаляційні). В останні роки стрімко почали удосконалюватися методи алергодіагностики *in vitro*, передусім визначення специфічних імуноглобулінів Е та методи активації клітин (базофілів та Т-лімфоцитів) відповідними АЛ.

Таким чином, перелік бстеження хворих на АФ повинен включати всі можливі дослідження, які можуть допомогти виявити спектр сенсibiliзації до АЛ та інших тригерних факторів і визначити зміни з боку задіяних у патологічному процесі органів і систем. Саме тому в даному розділі зупинемося на можливостях лабораторної діагностики АФ.

Тріптаза крові. Специфічним аналізом, що допомагає підтвердженню діагнозу анафілактичної реакції, є вимір рівня тріптази опасистих клітин. Сироваткова тріптаза є нейтральною сериною естеразою з тріпсиноподібною

активністю, що вивільняється з опасистих клітин, і є єдиним в даний час показником крові для діагностики гострих анафілактичних реакцій [49, 51]. Тріптаза міститься в гранулах мастоцитів і впродовж декількох годин зберігається в циркуляції. Мастоцити, активовані в період IgE-опосередкованої реакції негайного типу, вивільняють в навколишні тканини протеазу, депонований гістамін, і знову утворені вазоактивні медіатори. Вивільнення тріптази є специфічним для дегрануляції опасистих клітин, але не дозволяє відрізнити IgE-опосередковану і не-IgE-опосередковану/пряму дегрануляцію опасистих клітин [49]. Таким чином, рівень сироваткової тріптази підвищується при активації опасистих клітин як при анафілактичних, так і анафілактоїдних реакціях. При АФ втрата зернистості опасистих клітин призводить до помітного збільшення в крові концентрації тріптази (рис. 4).

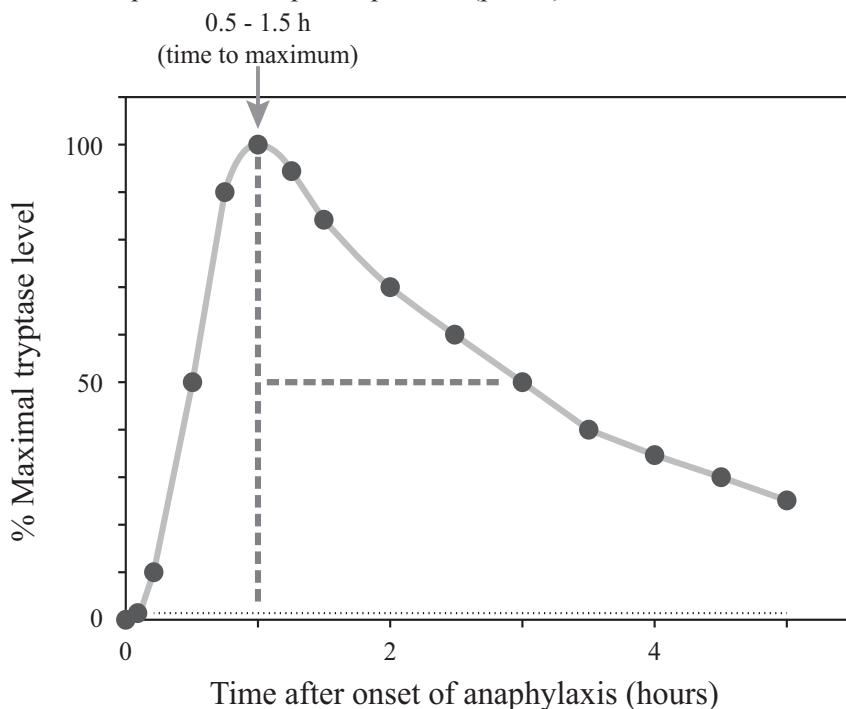


Рисунок 4. Передбачувана динаміка появи тріптази в сироватці або плазмі під час системної анафілаксії [49].

Підвищення рівня сироваткової тріптази свідчить про АФ, але не дозволяє визначити її конкретні причини. Імунореактивні рівні тріптази в сироватці здорових людей складають менше 5 мкг/л. Підвищення рівня тріптази в сироватці крові більше 10 мкг/л спостерігається впродовж 4 год від початку анафілактичної реакції, період напіврозпаду тріптази складає 2 год. Рекомендований час взяття сироватки крові для визначення рівня тріптази від 30 хв до

4 год після початку гострої АР. Піки сироваткової тріптази спостерігаються протягом 1-2 годин від початку реакції, так що 5 мл крові (згорнутої) повинні бути взяті саме в цей період. Мінімального обсягу (1 мл крові), як правило, достатньо для аналізу. В деяких випадках АФ, викликаній введенням ЛЗ, рівень сироваткової тріптази вище відразу після її початку, ніж через 1 год, і, отже, краще взяти дві проби крові: першу – відразу після реанімації пацієнта, другу – протягом 2 год після неї, третю – через 24 години або після одужання. Це забезпечує визначення базового рівня тріптази, оскільки у деяких людей він підвищений початково. Проте рівень тріптази може оставатися підвищеним протягом декількох годин після початку реакції, тому забір крові через 6 год теж ще може мати значення. Дуже важливо фіксувати час забору кожного зразка. Відокремлена від згортку сироватка повинна бути заморожена (оптимально), але якщо потрібно, зразки можна зберігати при температурі +4о С протягом 24-48 год в лабораторії клінічної біохімії і потім відправити в лабораторію імунології у вигляді або цільної крові, або сироватки. Нині розроблені набори реактивів для кількісного визначення тріптази в сироватці крові імуноферментним методом [49]. Вихідний рівень тріптази необхідний для інтерпретації результатів дослідження, але він може бути установлений і через 24 годин після АР, або коли пацієнта в подальшому направлять на даний вид дослідження.

Існують дані, які дозволяють припустити, що підвищення рівня тріптази не завжди спостерігається при АФ, а її рівень може залежати від клінічних особливостей. Наприклад, при гіпотонії зазвичай спостерігається підвищення рівня тріптази в сироватці. Таким чином, одноразове визначення нормального рівня тріптази опастистих клітин не виключає АФ, і результати завжди слід інтерпретувати з урахуванням клінічних проявів і тяжкості реакції.

Рівні тріптази можуть бути підвищені протягом 72 год після смерті від АФ. У дослідженні рівня тріптази в 193 посмертних зразках, серед яких 7 спостережень від осіб, які померли від анафілактичних або анафілактоїдних реакцій, чутливість і специфічність використання порогового значення в 10 мг/л склали 86% і 88% відповідно [49]. Вихідні рівні тріптази можуть бути підвищені при деяких порушеннях, включаючи мастоцитоз, оскільки, як вказувалося раніше, пацієнти з цим захворюванням більш сприйнятливі до розвитку медикаментозної АФ.

Пізнiшi дослідження

У багатьох випадках ніяких подальших досліджень проводити негайно не потрібно. Визначення показників функції нирок, мікроскопія сечі, дослідження функції печінки, загальний аналіз крові, рівні ШОЕ, С-реактивного протеїну, електрокардіографія і рентгенографія органів грудної клітки можуть бути показані пацієнтам у відповідності з клінічними проявами, ускладненнями, що

викликали причинно-значущі ЛЗ, або при наявності клінічно значущої супутньої патології, що може погіршити прогноз АР.

Загальний аналіз крові. Найбільш інформативними є визначення числа лейкоцитів і еозинофілів. Число лейкоцитів при АЗ зазвичай нормальне. Виняток становлять ті випадки, коли АЗ супроводжується інфекцією або стресом. У нормі абсолютне число еозинофілів у новонароджених складає 20-850 мкл⁻¹, у дітей 1-3 років – 50-700 мкл⁻¹, у дорослих – 0 – 450 мкл⁻¹. Незначне підвищення числа еозинофілів до 5-15% не патогномонічно для АЗ, але дозволяє припустити цей діагноз. Помірна еозинофілія (15-40% від загального числа лейкоцитів) зустрічається не тільки при atopії, але і при злочиєсних новоутвореннях, наприклад при лімфогранулематозі, імунодефіцитах, вроджених вадах серця, цирозі печінки, вузликовому періартеріїті, герпетиформному дерматиті, а також підчас застосування деяких препаратів. Виражена еозинофілія (50-90% від загального числа лейкоцитів) зазвичай спостерігається при гельмінтозах. Особливе значення має визначення еозинофілів у мазках харкотиння і секретах з носа або очей. Вибір методів лабораторного підтвердження сенсифілізації обумовлений механізмом реалізації АР у хворого.

Виявлення еозинофілів в різних біологічних рідинах з високим ступенем достовірності корелює з деякими клінічними варіантами АФ. Однак при цьому слід враховувати, що виявлення еозинофілії в крові може свідчити не тільки на користь АЗ, а й ряду наступних станів:

- імунодефіцитних станів (хронічна гранулематозна хвороба, реакція відторгнення трансплантата, гіпер-IgE-синдром, селективний IgA-дефіцит, синдром Віскотта-Олдрича);
- паразитарних інвазій;
- захворювань шкіри (бульозні пемфігоїд, шкірно-слизовий кандидоз, ангіолімфоїдна гіперплазія, герпетиформний дерматит Дюринга, герпетична інфекція, іхтіоз, псоріаз та ін.);
- патології травного тракту (хвороба Крона, еозинофільний гастроентерит, виразковий коліт та ін.);
- інфекційних захворювань (туберкульоз, бруцелез, хламідійна інфекція, мононуклеоз та ін.);
- автоімунної патології (дерматоміозит, синдром Фелти, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія);
- неопластических і мієлопроліферативних захворювань (гостра лімфоцитарна лейкемія, карціноматоз, еозинофільна гранульома, гістіоцитоз, системний мастоцитоз та ін.);
- гематологічних захворювань (поліцитемія, постспленектомічний синдром, перніціозна анемія та ін.);

- гормонального дисбалансу (мікседема, тиреотоксикоз і ін.);
- інших захворювань (склеродермоподібний синдром, синдром Гудпасчера, спадкова еозинофілія, гіпоксія, перитонеальний діаліз, саркоїдоз та ін.).

Імунограма. Типові зміни імунограми, які виникають при АЗ:

- зниження абсолютного і відносного рівня Т-клітин (фенотип CD3 + CD8 +);
- зміна кількості Т-хелперів (фенотип CD3 + CD4 +);
- підвищення рівня активованих Т-лімфоцитів (HLA-DR +, CD25 +);
- зміна рівня цитокінів – підвищення концентрації ІЛ-4 та ІЛ-5, зниження вмісту γ -інтерферону;
- підвищення рівнів IgG, IgM, загального IgE;
- зниження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів;
- підвищення рівня катіонного білка нейтрофілів;
- підвищення рівня циркулюючих ІК.

Наявність антинуклеарних антитіл або низького рівня комплементу може свідчити про медикаментозний системний червоний вовчак, хоча багато випадки залишаються серонегативними. Позитивні рівні антинуклеарних антитіл також підтверджують діагноз васкуліту, а наявність кріоглобулінів вказує на імунокомплексний процес.

Імунологічні лабораторні методи. Лабораторна діагностика АЗ насамперед повинна бути спрямованою на визначення провідного механізму розвитку хвороби. Головним завданням діагностики є визначення винного АЛ або декількох АЛ, а також відповідь на питання до якого класу вони відносяться. При плануванні лабораторної діагностики та необхідності застосування специфічних методів дослідження слід враховувати існуючі відмінності в імунологічних механізмах різних типів АР, так як більшість лабораторних методів дає інформацію лише відносно конкретних учасників імунного реагування (наприклад, виявляти специфічні IgG або IgM при АР цитотоксического типу, а також сенсibiliзовані лімфоцити при АЛ уповільненого типу). Таким чином, припущення про провідні патогенетичні механізми АЗ обумовлює вибір адекватних методів дослідження, що знайшло своє відображення в даних, наведених в табл. 29. Сучасні методи *in vitro*, які застосовуються для діагностики АЗ, в залежності від призначення тесту представлені в табл. 30.

Діагностика алергічних реакцій реагінового типу, IgE залежних (I тип)

У лабораторній діагностиці алергічних реакцій I типу основними методами є хоча нормальний рівень IgE не виключає наявність цього типу реакцій? З метою виявлення гіперчутливості негайного типу використовують наступні *in vitro* тести: визначення активності триптази у сироватці крові з метою встановлення наявності дегрануляції мастоцитів; визначення рівня загального IgE

у крові, визначення концентрації специфічних імуноглобулінів Е у сироватці крові; проведення тесту активації базофілів в присутності потенційного алергену[19, 23].

Таблиця 29.

Методи лабораторної ідентифікації алергенів в залежності від провідного типу алергічної реакції [10]

Тип реакції	Клінічні форми алергічного захворювання	Лабораторні методи ідентифікації алергенів
I (IgE-залежний, реактивний)	Анафілактичний шок, кропив'янка, набряк Квінке, бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт, харчова, інсектна, латексна алергія, atopічний дерматит; неінфекційні алергени, харчові, лікарські речовини	Визначення sIgE науково доведеними методами (радіоаллергосорбентний тест, імуноферментний аналіз (ІФА), хемілюмінесцентний аналіз (МАСТ), а також непрямими методами, серед яких найбільш придатні базофільні тести, тест гальмування міграції лейкоцитів в капілярах, визначення показника пошкодження нейтрофілів, тест гальмування міграції лейкоцитів в порожнині рота, реакція пасивної гемаглютинації (РПГА), нефелометричний варіант мікропреципітації поУанье, імунофлуоресцентні тести, імунотермістометрія, тест виділення гістаміну під впливом алергену
II (цитотоксичний)	Гемопатії: гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія (лікарські, хімічні, органічні речовини)	Прямий тест дегрануляції базофілів, тест стимуляції базофілів алергеном, тест інгібіції алергеном люмінол-залежної хемілюмінесценції сенсибілізованих лейкоцитів, реакція алерген-специфічного ушкодження гранулоцитів (РАСУГ), тест виділення гістаміну під впливом алергену, реакція викиду іонів калію із сенсибілізованих лейкоцитів під впливом антигену

Тип реакції	Клінічні форми алергічного захворювання	Лабораторні методи ідентифікації алергенів
III (імуно-комплексний)	Сироваткова хвороба, екзема, ураження імунними комплексами внутрішніх органів, екзогенний алергічний альвеоліт, артюсоподібні реакції, анемія, агранулоцитоз, алергічний васкуліт (автоалергени)	Імунофлуоресцентні тести, реакції преципітації, визначення імунних комплексів, імунотермістометрія, радіоімунний і імуноферментний методи визначення sIgG і sIgM
IV (уповільнена гіперчутливість)	Контактний дерматит, фотоалергічний дерматит, макуло-папульозні висипки, геморагічний васкуліт, лактексна алергія (інфекційні, хімічні АГ)	Реакція інгібіції міграції лейкоцитів (макро і мікрометод), тест розеткоутворення, реакція бластної трансформації лімфоцитів (макро- і мікрометод), хемілюмінесцентний аналіз

Таблиця 30.

Сучасні методи, застосовувані для *in vitro* – діагностики алергічних захворювань

Призначення тесту	Принцип тесту	Технологія	Тест-системи
Виявлення сенсibiлізації до певних алергенів	Виявлення імуноглобулінів E, G, G4 до певних алергенів	Анти- IgE (G, G4) -антитіла, сорбовані на твердій фазі, захоплюють IgE (G, G4) з сироватки крові хворого. Далі захоплений IgE (G, G4) кількісно визначається анти- IgE (G, G4) -антитілами з відповідною міткою	UniCap, імуноферментний аналіз (ІФА), імуноблот, алерген-мікроерей
Виявлення медіаторів алергічного запалення	Виявлення: <ul style="list-style-type: none"> • гістаміну; • тріптази; • лейкотриєнів і простагландинів; • медіаторів еозинофілів 	Те ж	UniCap, імуноферментний аналіз ІФА

Призначення тесту	Принцип тесту	Технологія	Тест-системи
Виявлення активації клітин-ефекторів гіперчутливості негайного типу за медіаторним типом (пізня фаза гіперчутливості негайного типу)	Продукція лейкотриєнів і простагландинів. Експресія маркерів активації.	Те ж Пряме виявлення антигенів CD63, CD203с антитілами, що мітять флуорохромом	CAST Цитофлуориметрія

Для виявлення ГЧ уповільненого типу використовують наступні *in vitro* тести: тест трансформації лімфоцитів в присутності потенційного АЛ, визначення появи маркерів CD69 Т-лімфоцитів в присутності потенційного АЛ, визначення рівнів цитокінів у супернатанті лімфоцитів після інкубації в присутності потенційного АЛ визначення цитотоксичності (чи її продуктів) [22, 23].

Методи визначення рівнів загального IgE в сироватці крові

При АР негайного типу, як правило, відзначається підвищення загального рівня IgE в сироватці крові, проте у ряді випадків цей показник може відповідати нормі. Високочутливі методи імунологічних досліджень, що дозволяють визначати концентрації IgE менше 50 МО/мл представлені нижче.

Імуноферментний аналіз (ІФА). Для кількісного визначення рівня загального IgE застосовують твердофазний ІФА, при якому антитіла до IgE сорбовані на твердому носії, в лунках планшету з полістиролу. Комплекс, який утворився при введенні досліджуваної сироватки виявляють додаванням АТ, що відповідають їм, кон'югированих з ферментом-міткою (пероксидазою хрину, бета-галактозидазою і/або лужною фосфатазою) [23].

Після з'єднання антигена з міченою ферментом імунною сироваткою (кон'югатом) в суміш додають субстрат/хромоген і зупинюючий реагент (стоп-розчин). Субстрат розщеплюється ферментом і змінюється колір продукту реакції. При цьому інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості молекул антигена і мічених АТ, що зв'язалися. При позитивному результаті змінюється колір хромогену. Кожного разу після додавання чергового компонента з лунок видаляють реагенти, що не зв'язалися, шляхом їх промивання. Облік інтенсивності реакцій тестових і контрольних проб проводять на планшетному спектрофотометрі (стриповом фотометрі, ІФА-рідері) за величиною поглинання світла з певною довжиною хвилі (для хромогену ТМБ (тетраметилбензидин) вона складає 450 нм).

Хемілюмінесцентний («сендвіч») аналіз із застосуванням парамагнітної мітки. До сироватки крові пацієнта додають анти-IgE-АТ, що мітяться люмінесцентною міткою (ефіром акридину) [23]. Після відмивання АТ, що не зв'язалися, додають анти-IgE-АТ, ковалентно пов'язані з парамагнітними частками. Для обліку потрібний спеціальний вимірювальний пристрій, який включає фотометр і електрод з магнітом. Магніт захоплює парамагнітні частки, пов'язані з IgE-кон'югатами, а в результаті електрохімічної реакції відбувається люмінесценція мітки, яка вимірюється фотометрично. Метод є високочутливим і дозволяє визначати концентрацію загального рівня IgE в діапазоні 1,5-3000 кОд/л.

Радіоімунний аналіз (RIA) – метод, заснований на тому, що антиген або АТ мітяться радіонуклідом I125. Для кількісного визначення рівня загального IgE застосовують непрямий або конкурентний твердофазний RIA (на твердій фазі іміобілізовані захоплюючі АТ проти IgE). У останньому випадку в систему одночасно вносять сироватку пацієнта і певну кількість IgE, міченого I125. В результаті реакції відбувається зв'язування цього компонента, обернено пропорційне до змісту IgE в сироватці пацієнта. Результати оцінюють за допомогою γ -лічильника по радіоактивності ІК, що утворюються. Оскільки RIA вимагає дорогого устаткування і реактивів, наявності радіонуклідів, він нині мало використовується [23].

Недоліком методів визначення загального IgE є неспецифічність до АЛ, тобто можливість встановити тільки факт наявності АР негайного типу на протязі до 1 місяця з моменту спостереження, але при цьому не можна вказати, який АЛ викликав розвиток відповідних імунних порушень.

Концентрація загального IgE виражається у кО/л (кО – кілоодиниця). У нормі загальний IgE складає менше 0,001% від всього імуноглобуліну сироватки крові. Його концентрація у сироватці крові дорослої людини (табл. 31.) складає менше 0,05 г/л (близько 100 кО/л), що набагато нижче за концентрацію IgG у сироватці (близько 10 г/л).

Таблиця 31.

Вміст загального IgE у сироватці крові здорових

Вікова група	Вміст IgE (кО/л)
Новонародженні	0–2
Діти: 3–6 місяців	3–10
1 рік	8–20
5 років	10–50
10 років	15–60
Дорослі	20–100

Особливості інтерпретації і діагностичні обмеження визначення рівня загального IgE.

Ізольована діагностична цінність визначення рівня загального IgE в алерголо-

гії невисока, оскільки підвищення його рівня характерно не тільки для АЗ, а нормальні показники загального IgE абсолютно не виключають наявності алергопатології. В табл. 32 наведені провідні причини зміни рівня загального IgE в сироватці крові. У даній ситуації визначення рівнів загального IgE може грати лише орієнтовну роль при обстеженні пацієнтів з АЗ, в першу чергу через можливість наявності atopії без клінічних проявів. У зв'язку з цим в даний час в країнах ЄС і США його виявлення практично не використовується для скринінгу і діагностики АЗ. Визначення рівня загального IgE можна використовувати для встановлення ступеня алергізації і оцінки ефективності фармакотерапії при бронхолегеневому аспергілозі, для визначення показань до проведення терапії омалізумабом і підбору початкових доз даного препарату.

Таблиця 32.

Перелік захворювань, що супроводжуються підвищенням або зниженням рівня загального IgE в сироватці крові

Захворювання та стани	Можливі причини
Підвищення вмісту загального IgE	
АЗ, обумовлені IgE-антитілами: atopічні хвороби: <ul style="list-style-type: none"> • алергічний риніт; • atopічна бронхіальна астма; • алергічна гастроентеропатія; • анафілактичні стани: системна анафілаксія; кропив'янка (ангіоневротичний набряк) 	Множинна алергопатологія: <ul style="list-style-type: none"> • пилокві, епідермальні, харчові алергени; • медикаментозні препарати, хімічні сполуки; • метали; ч • ужерідні білки
Алергічний бронхопульмональний аспергілоз	Невизначені
Гельмінтози	IgE-антитіла, пов'язані з імунним захистом
Деякі вірусні інфекції	
Гіпер-IgE-синдром (синдром Джоба)	Дефект Т-супресорів
Селективний дефіцит IgA	Дефект Т-супресорів
Синдром Віскота-Олдріча	Невизначені
Тимусна аплазія (синдром Ді Джорджи)	Невизначені
IgE-мієлома	Неоплазія IgE-продукуючих плазматичних клітин
Реакція «трансплантат проти хазяїна»	Дефект Т-супресорів
Зниження вмісту загального IgE	
Атаксія-телеангіектазія	Дефекти Т-клітин

Крім того, при АЗ рівень сироваткового загального IgE може варіювати в залежності від виду захворювання, що також знижує діагностичну цінність даного показника. У зв'язку з цим при інтерпретації показників загального

IgE слід враховувати ряд факторів: 1. Приблизно 30% хворих на atopічні захворювання мають рівень загального IgE у межах норми. 2. Деякі хворі на БА можуть мати підвищену чутливість тільки до одного АЛ (антигену), внаслідок чого загальний IgE може бути у межах норми, тоді як шкірна проба і специфічний IgE будуть позитивними. 3. Низькі концентрації загального IgE можуть спостерігатися через конкурентного зв'язування АЛ зі специфічними АТ інших класів, наприклад, IgG 4 (особливо при визначальних профіль АЗ РГЧ 3-4 типів). 4. Концентрація загального IgE у крові також підвищується при неатопічних станах (особливо при гельмінтозах, деяких формах імунодефіцитів і бронхопультмональному аспергільозі) з подальшою нормалізацією після відповідного лікування. 5. Хронічна рецидивуюча КР і АН не є обов'язковими показаннями для визначення загального IgE, оскільки зазвичай мають неімунну природу. 5. Межі норми, визначені для європейців, не можуть бути застосовані для представників зон, ендемічних по гельмінтозах. 6. Зниження концентрації IgE в крові відзначається і при деяких прогресуючих пухлинах, атаксії – телеангіоектазії.

Визначення специфічних імуноглобулінів Е (IgE) в сироватці крові

Значно більшу діагностичну цінність в алергології набуває визначення у пацієнта рівня специфічних IgE (sIgE).

Виявлення специфічних IgE дозволяє:

- виявити факт сенсibilізації організму певним АЛ, навіть за відсутності істотно підвищеного рівня загального IgE;
- оцінити ступінь сенсibilізації, тобто прогнозувати гостроту реакції саме на цей АЛ (у більшості випадків, алергія, що має множинні і гостро виражені клінічні ознаки не є монофакторною, тому необхідно оцінити внесок кожного АЛ, які беруть участь в АР, в розвиток загального процесу);
- при достатній інформованості лікаря про перехресних реакціях і типових панелях АЛ, про що вказувалося в попередніх розділах, дослідження індивідуальних sIgE дозволяє прогнозувати ризик розвитку у пацієнта АР і на деякі види АЛ, з якими він поки ще не зустрічався (наприклад, виявлення серед причин АЗ АЛ певних тропічних фруктів дозволяє припустити подібну реакцію і на пилок тих же дерев, незважаючи на те, що вони не входять до типових для даної клімато-географічної зони.

Головні показання до визначення рівня sIgE:

- диференційна діагностика між IgE-залежним і не-IgE-залежним механізми АР;
- необхідність кількісної оцінки чутливості і специфічності АЛ.

Переваги методів *in vitro* визначення специфічних IgE для діагностики АЗ:

- відсутність впливу на стан шкіри фармакопрепаратів;
- незалежність від взаємодії з пацієнтом (особливо з дітьми);
- одноразова інвазивність при заборі крові,
- відсутність протипоказань для проведення дослідження при будь-якому захворюванні, вагітності і лактації;
- об'єктивний (за допомогою приладів) характер оцінки і інтерпретації результатів лабораторних тестів;
- кількісний (в міжнародних одиницях виміру концентрації) спосіб реєстрації результатів;
- відсутність ризику виникнення первинної сенсibiliзації, розвитку побічних ефектів або загострення АЗ;
- наявність єдиних (за методикою ВООЗ) стандартів контролю якості, що дозволяють порівнювати результати, отриманих на різних тест-системах;
- відсутність необхідності обмеження або скасування призначеної хворому терапії;
- проведення досліджень протягом короткого (години) часу в 1 етап;
- відсутність впливу реактивності шкіри і тканин на вірність оцінки результату;
- можливість виявлення при одному обстеженні значної (до декількох сотень) кількості АЛ;
- відсутність необхідності виключення з діагностичного переліку АЛ, що викликали системні реакції;
- відсутність спеціальних вимог до умов обстеження (спеціалізований алергологічний кабінет або стаціонар, фахівець-алерголог, засоби невідкладної допомоги).

Недоліки *in vitro* методів специфічної алергодіагностики:

- необхідність участі фахівців (алергологів та/або імунологів), наявність спеціального обладнання та тест-систем;
- досить тривалий час для отримання результатів;
- не можуть повністю замінити методи діагностики *in vivo* (немає повної взаємозамінності);
- неможливість коректного порівняння результатів досліджень *in vivo* і *in vitro* при невідповідності екстрактів АЛ, що використовуються для діагностики *in vitro*, екстрактам АЛ, що використовуються для діагностики *in vivo*;
- відносно висока вартість.

Оскільки тривалість життя вільних IgE не перевищує декількох днів, то найбільша достовірність результатів досліджень *in vitro* досягається при аналізі проб, відібраних в гострій фазі АЗ.

В даний час існують методи, спрямовані на реєстрацію алерген-специфічних IgG-, IgG4-, IgA-АТ, що істотно підвищує шанс виявлення причинно-значущих АЛ поза залежності від часу загострення АЗ.

Для визначення специфічного IgE існують тест-системи для пилоквих, побутових, харчових, медикаментозних і професійних АЛ, рівень яких також визначається кількісно (у кО/л) або напівкількісно.

У тому випадку, якщо список АЛ налічує 15-20 і більш, доцільно проводити визначення специфічного IgE у два етапи. Етап 1 припускає використання скринінгових панелей – суміші з 4-6 алергенів. У разі наявності позитивного результату необхідно перейти до етапу 2, під час якого специфічний IgE визначається доокремлених самостійних АЛ, що входять у дану панель.

Визначають наступні класи АЛ, до яких на даний час розроблені специфічні імуноглобуліни (міжнародне позначення), що містяться у панелях.

Номенклатура алергенів У 1994 році номенклатура АЛ була уніфікована відповідним номенклатурним субкомітетом ВООЗ. У назві АЛ беруть участь перші три букви роду, перша буква виду, арабська цифра позначає гомологічні АЛ (порядок відкриття) різних видів.

Наприклад: *Dermathophagoides farinae* – Derfl

Der – рід

f – вид

1 – гомологічні АЛ різних видів.

0.000 – ізоформи АЛ позначають додатковими чотирма цифрами.

Компанії-виробники АЛ, призначених до використання в медичній практиці, випускають каталог продукції з міжнародним позначенням АЛ і зазначенням їх структури.

Принципи класифікації алергенів. Перелік відомих у даний час АЛ надзвичайно різноманітний. Існує кілька принципів, за якими їх групують:

- за походженням: АЛ пилку рослин, грибів і цвілі, комах, тварин, лікарські АЛ;
- за способами надходження в організм: аероалергени (інгаляційні), харчові, ін'єкційні, контактні АЛ;
- за зустрічаємністю в тих чи інших умовах: побутові та професійні.

При цьому досить часто АЛ з однієї групи може бути включений і в інші групи АЛ. Крім того, загальноприйняті групи АЛ мають міжнародне позначення, яке складається з букви латинського алфавіту і порядкового номера АЛ. Така нумерація дозволяє швидко знайти цікавий АЛ.

Основні класи рекомбінантних алергенів, що застосовують для діагностики алергії

Пилкові алергени. Пилок – чоловічі статеві клітини рослин, що мають різну

будову і розміри. На поверхні пилоквих зерен є борозни, шипи, пори, за розмірами яких і проводиться ідентифікація пилку.

Міжнародне позначення:

gl ... n – пилок лугових трав (кожен вид має індивідуальний порядковий номер, наприклад, gl -колосок запашний);

wl ... n – пилок бур'янистих трав;

tl ... n – пилок дерев і чагарників.

АЛ, які відносяться до групи пилоквих, є одними з найбільш докладно вивчених. Ця група АЛ має важливе клінічне значення, тому що є дані, що серед хворих на АЗ сенсibiliзація до пилоквих АЛ рееструється в 30-70% випадків, однак етіологічна значимість окремих груп пилоквих АЛ в механізмі розвитку АЗ нерівнозначна. Слід зазначити, що з безлічі поширених на Землі видів рослин тільки 50 продукують пилок, що володіє алергенною активністю. Найчастіше до розвитку АЗ призводить контакт з пилом вітрозапильованих рослин. Їх пилок має летючість і під час цвітіння таких рослин накопичується в повітрі в кількості, достатній для того, щоб створити певну досить високу концентрацію.

Вага та розмір пилоквих зерен також має велике значення. Так, пилок великого діаметра – від 60 до 100 мкм і більше – затримується при вдиханні на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, а пилок діаметром від 20 до 30 мкм проникає в слизову оболонку середніх і дрібних бронхів, що полегшує сенсibiliзацію організму. Пилок вітрозапильованих рослин являє собою досить малі гранули розміром 20-50 мкм, які легко переносяться вітром і володіють алергенною активністю. Тому така пилок зазвичай проникає вглиб дихальної системи та індукуює ІgE-відповідь.

З точки зору можливої алергізації, найбільш небезпечними є пилові АЛ весняних дерев і чагарників, лугових і бур'янистих трав. Серед злакових і лугових трав яскраво виражену алергенну активність має пилок тимофіївки. Серед пилоквих АЛ складноцвітних і засмічених трав переважає пилок полину й амброзії, що особливо проявляється в південних регіонах Європи з сухим і теплим субконтинентальним кліматом, що полегшує тривале знаходження пилку в повітрі. Серед листяних дерев АЗ найбільш часто викликають пилок берези, вільхи, ліщини, клена, дуба та ін. Хвойні рослини виробляють пилок у великих кількостях, але їх алергенність нижча, так як діаметр пилоквих зерен становить від 30 до 100 мкм.

Алергенну активність в пилку мають альбуміноподібні білки, комплекси білків з вуглеводами. Кожна рослина має кілька АЛ білкової природи, кількість і різноманіття яких впливає на алергенну активність пилку в цілому. Так, пилок берези володіє найбільш вираженою алергенною активністю серед анало-

гів – пилку листяних вітрозапилюваних рослин, оскільки містить близько 40 білків, 6 з яких мають властивості АЛ. Хімічний склад пилкових АЛ в даний час активно вивчається. Встановлено, що АЛ пилку є пептидами, містять від 2 до 5 епітопів і зазвичай складаються з 8-15 амінокислотних залишків. Наприклад, з АЛ пилку амброзії методом електрофорезу були виділені пептиди, що складаються з трьох амінокислот. Дуже важливим як для діагностики, так і для подальшого ведення хворого, є той факт, що деякі види пилку мають у своєму складі ідентичні епітопи, що призводить до формування спільних алергенних властивостей. Так, між АЛ пилку дерев існує структурна гомологія, причому виражена вона набагато слабкіше, ніж така ж спорідненість у АЛ пилку трав. Тому хворі, які мають ГЧ до пилку берези, одночасно реагують на пилки ліщини та вільхи. Подібні алергенні властивості можуть мати і антигенні детермінанти пилкових та інших класів АЛ (наприклад, при вживанні в їжу листя і плодів тих же рослин). Тому важливість вивчення перехресного реагування серед індивідуальних різновидів рослин, а також між пилковими і харчовими АЛ, важко переоцінити.

Так, розвиток технології отримання різних рекомбінантних АЛ дозволило встановити, що загальні алергени білкової природи (наприклад, «паналергени», Bet v 1 білок і Bet v 2 профілін берези) є відповідальними за перехресне реагування АЛ пилку весняних дерев. Так само було показано і перехресне реагування між квітучими деревами і деякими ХП. Нижче представлена інформація про роль основних АЛ пилку берези – Bet v 1, профіліна берези Bet v 2 і «паналергенів» у розвитку різних варіантів перехресного реагування між АЛ пилку дерев, чагарників, трав і інсектицидів (табл. 33, 34).

Таблиця 33.

Роль основних алергенів пилку берези – Bet v 1, профіліна берези Bet v 2 і «паналергенів» у розвитку різних варіантів перехресного реагування

<p>Urticaceae (береза, вільха) Corylaceae (лещина) Fagaceae (бук, дуб)</p>	<p>Перехрестне реагування між квітучими деревами і чагарниками</p>	<p>Bet v 1 – білок м.м. 17 кДа</p>
<p>Клен, береза, платан, дуб, вяз, тополя, олива, вільха</p>	<p>Перехресне реагування між ботанічно неспорідненими деревами і чагарниками</p>	<p>Профілін берези Bet v 2 – білок м.м. 14 кДа</p>
<p>Береза, полин, тимофіївка, Інсектециди</p>	<p>Високо стійкі білки, відповідальні за перехресне реагування між ботанічно неспорідненими видами дерев, чагарників, трав, бур'янів, овочів, інсектицидів</p>	<p>“Паналергени”</p>

Перехресне реагування між квітучими рослинами і харчовими продуктами

Пилкова алергія	Продукти харчування
Тополя	Селера, морква, перець (спеції)
Береза	Яблуко, персик, лісові горіхи, груша, вишня
Тимофіївка	Томати, пшенична мука

До найбільш значущих з точки зору можливої алергізації організму бур'янистих трав можна віднести пилкові АЛ рослин класу *Ambrosia*, *Artemisia* і *Parietaria*. Як показав екологічний моніторинг, в останні роки в навколишньому середовищі південних регіонів нашої країни зросла кількість пилкових АЛ амброзії, що супроводжувалося одночасним ростом числа випадків алергії до її пилку. Насправді, крім прямого збільшення концентрації цього АЛ в повітрі, свою лепту вніс і той факт, що основною АЛ пилку амброзії *Amb a 1* має перехресне реагування з цілим рядом АЛ інших таксономічних видів і сімейств, таких як *Artemisia* (полин), *Heliantus* (соняшник), *Parietaria* (постенніца лікарська). Високий ступінь перехресного реагування спостерігається також і серед трав, які знаходяться в тісному кореляційній залежності з їх таксономічною класифікацією. Встановлено перехресне реагування серед трав одного субкласу (наприклад, *Roaceae*, *Avenae*, *Triticeae*) або підкласу (наприклад, *Pooideae/Panicoideae* або *Panicoideae/Chloridoideae*).

Між АЛ пилку трав існує яскраво виражена гомологія. Пилок тонконогу, тимофіївки, польовиці, їжі збірної має подібні антигенні детермінанти і може викликати перехресні АР. АЛ пилку полину має подібні антигени і, отже, може викликати перехресні реакції з АЛ пилку амброзії, соняшнику, кульбаби, мати-й-мачухи, берези. З іншого боку, одна і та ж рослина може мати кілька АЛ, що розрізняються за властивостями. Так, пилок амброзії містить два основних антигени – антиген Е і антиген К, причому антиген Е більш ніж в 200 разів активніше антигену К.

Повнота інформації про перехресні реакції і, навпаки, різноманіття алергенних властивостей у одного і того ж вихідного продукту, особливо важлива при призначенні методів дослідження та первинному пошуку причин сенсibiliзації організму. Так, саме загальними алергенними властивостями пилку можна пояснити прояв ознак захворювання у хворого з алергією до пилку амброзії в кліматичній зоні, де амброзія не зустрічається, але росте в достатній кількості соняшник або тополя. При обстеженні та веденні пацієнтів з пилковою алергією необхідно враховувати також сезонні і добові коливання вмісту пилку в навколишньому середовищі.

Алергія до пилку трав і дерев розвивається лише в період їх цвітіння, тому для кожного регіону існують свої сезонні піки захворюваності. Максимальна кон-

центрація пилку в повітрі припадає на ранні ранкові години – з світанку до 12 години дня. Визначення специфічних IgE до поширених в даному регіоні рослин, які запилюються вітром, з урахуванням сезонності їх цвітіння, рекомендується включати в схему обов'язкового лабораторного обстеження хворих на атопію.

Перехресні реакції існують не тільки між пилковими АЛ, а й між пилком і плодами, листям, стеблами рослин як усередині одного виду, так і серед рослин різних видів. Саме тому у хворих на поліноз симптоми захворювання можуть проявлятися в будь-який час року внаслідок вживання в їжу горіхів, меду або яблук. Так, за деякими даними яблука і персики можуть спровокувати приступ захворювання у пацієнтів з алергією до пилку *Artemisia*. Більш поширена ситуація, коли відмічається розвиток симптомів пилкової алергії при вживанні ЛЗ із сировини рослинного походження: кори крушини, березових бруньок, вільхових шишок, ромашки, полину та ін. Приклади такої полівалентної непереносимості представлені в таблиці 35.

Ще однією актуальною проблемою, що набуває все більшу роль в патогенезі АЗ у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації, є мінливість алергенних властивостей. Останнім часом з'явилися дані про те, що хімічні сполуки, що забруднюють навколишнє середовище, можуть змінювати алергенні властивості пилку рослин і, як наслідок, призводити до утворення нових властивостей і комбінацій АЛ.

Таблиця 35.

Можливі варіанти непереносимості родинних рослинних алергенів, харчових продуктів і фітопрепаратів при алергії до пилку рослин

Екологічний фактор (пилкок)	Можливі перехресні реакції		
	Пилкок, листя та стеблини рослин	Рослинні харчові продукти	Лікарські рослини (фітопрепарати)
Береза	Лещина, вільха, яблуня	Яблука, черешня, горіхи (фундук), персики, сливи, морква, селера, картопля, помідори, огірки, лук, ківі	Березовий лист (бруньки), вільхові шишки
Злаки		Харчові злаки (овес, пшениця, ячмінь, та інші), щавель	
Полин	Жоржини, ромашка, кульбаба, соняшник	Цитрусові, соняшникове насіння (оля, халва), цикорій, мед	Полин, ромашка, календула, мати-й-мачуха, оман, низка
Лебеда Амброзія	Соняшник, кульбаба	Буряк, шпинат, диня, банани, соняшникове насіння	

Алергени умовно патогенних мікроорганізмів і грибів (плісняви).

ml...n – гриби і пліснява

АЛ мікроскопічних грибів широко поширені завдяки їх величезному різноманітності і унікальній здатності до виживання. Умовно патогенні мікроорганізми, мікрогриби і цвілі, що мешкають у житлових приміщеннях, часто служать причиною цілорічних АЗ. Вони активно заселяють сирі приміщення, ванні кімнати, туалети, сантехніку, старі меблі, зіпсовані продукти і органічні відходи. Гриби, що мешкають в природі, паразитують на корі дерев, в ґрунті і листі. Спори грибів розносяться вітром, водою, тваринами і людиною. За сучасною класифікацією гриби ділять на 4 класи: Ascomycetes, Basidiomycetes, Ligimycetes, Oomycetes. Гриби родів *Alternaria*, *Penicillium* і *Aspergillus*, які відносяться до класу Ascomycetes, викликають алергію найчастіше.

Як правило, гриби вражають дихальні шляхи і викликають важкі АЗ, такі, як бронхолегеневий аспергільоз, цілорічний алергічний риніт, БА. Крім того, при проведенні диференціальної діагностики необхідно врахувати, що в осіб зі зниженим імунітетом в умовах постійного контакту з мікофлори можуть розвинути істинні мікози, що призводять до деструкції тканин легенів і носоглотки, що також здатне привести до підвищення сумарного рівня IgE і базофілів в крові.

Епідермальні алергени

el ... n – індивідуальні АЛ тварин

До епідермальних АЛ відносяться: епідерміс собак і кішок, перо (качине, куряче), шерсть (частіше козяча або овеча), слина і сеча тварин. Епідермальні АЛ володіють дуже великою алергенною активністю, і навіть короткочасний контакт з ними може спровокувати бурхливу алергічну відповідь. До найбільш активних епідермальних АЛ відносять епідерміс кішок.

Інгаляційні алергени

h1 ... n – домашній пил з різним вмістом епідермальних АЛ, мікрокліщів та ін.;

dl ... n – мікрокліщі;

II ... n – інсектні АЛ (АЛ комах).

Пил є основним багатокомпонентним інгаляційним АЛ. Саме АЛ з домашнього пилу за антигенним складом відрізняє багатокомпонентність і складність. Він складається з грибів, пилкових частинок, продуктів життєдіяльності комах, частинок епідермісу тварин і людини. Потужним складовим компонентом АЛ домашнього пилу є також мікрокліщі *Dermatophagoides pteronyssimus* і *Dermatophagoides farinae* – крихітні членистоногі, невидимі неозброєним оком, діаметр тіла яких становить близько 0,3 мм. Чисельність мікрокліщів зростає восени. Ці кліщі харчуються лусочками слущеного рогового шару шкіри людини, яка становить найбільшу частину компонентів

домашнього пилу, і живуть у симбіозі з мікроскопічними пліснявими грибами, що мешкають в матрацах та інших постільних принадлежностях. Екскременти кліщів також є ідеальними АЛ. Антигени кліщів досить великі, тому АР на них виникають не так швидко, як на епідерміс кішок. Алергія на домашній пил найбільш часто проявляється у вигляді БА, алергічного риніту, рідше – кон'юнктивіту.

Результати досліджень останніх років промедонстрували етіологічну значимість сенсibilізації до АЛ з тарганів та інших домашніх комах (мурахи, моль, мошки, жуки) у хворих на БА. Так, у 71% хворих на БА виявили поєднану сенсibilізацію до АЛ домашнього пилу, кліщів роду *Dermaphagoides* і АЛ таргана. Ці дані мають велике значення, оскільки дозволяють припустити можливість появи нових комплексних АЛ, що обов'язково має бути враховано при діагностиці та лікуванні АЗ [1, 37].

Харчові алергени

fl ... n – харчові продукти

Харчові АЛ – це компоненти глікопротеїновими природи з молекулярною масою 10-60 кДа, добре розчинні у воді. Вони стійкі до температури, дії кислот, протеаз і травлення. До найбільш поширених харчових АЛ відносять молоко, рибу, яйця, м'ясо тварин і птахів, злаки, бобові, горіхи, овочі, фрукти та ін. Прийнято вважати, що найбільш вираженими сенсibilізуючими властивостями володіють продукти білкового походження, хоча пряма залежність відсутня. За даними ряду дослідників у 40% хворих, що страждають на АЗ, була виявлена ХА до риби, у 26% – до молока і яєць, у 34% – до рисового борошна, у 20% – до інших харчових злаків, у 8% – до курки, а у 2% – до яловичини. При цьому нерідко відзначається поєднання алергії до риби з алергією до річкових і морських панцирних тварин (раки, краби, креветки та ін.). Є дані про розвиток АР при проведенні профілактичних щеплень вакцинами, що містять домішки тканин курячого ембріона, у хворих на ХА до яйця. Також встановлено наявність перехресних АР між АЛ м'яса і АЛ сироваткових та інших препаратів, отриманих від цих тварин (наприклад, яловичини і бичачого альбуміну) [1, 37]. Є також відомості, що приблизно 50% хворих, які страждають на непереносимість молока, не переносять також і клейковину, яка міститься в зернах пшениці, жита, у вівсяній, ячмінній, рисовій і кукурудзяній муці. Відзначено також, що хворі, які страждають на целиакію, не переносять ні клейковину, ні молоко.

ХА найчастіше (від 5 до 50%) спостерігається у дітей, а також серед хворих, що страждають на захворювання ШКТ і гепатобіліарної системи, а зустрічальність її коливається. Нерідко під маскою ХА перебігають придбані ензімопатії, глистяні інвазії, психічні захворювання та ін. Симптоми ХА можуть викликати також і екзогенні речовини, що містять гістамін і ви-

кликають псевдоалергічні реакції, які рпозвиваються без участі Ig E. Такі речовини містяться в багатьох ХП, наприклад, в полуниці, суниці, малині, грибах, прянощах, копченостях та в алкоголі. Деякі харчові добавки, дозволені до вживання, можуть також викликати псевдоалергічні реакції. Найбільш небезпечні в цьому відношенні консерванти: сульфіти E220-227, нітриди E249-252, бензойна кислота і її похідні E210-219; антиоксиданти, наприклад, бутил-гідроксінізол E321; барвники: E102, E110, E122-124, E127, E151; ароматизатори: B 550-553.

У пацієнтів з алергією на пилок дерев і чагарників часто з'являється АР після споживання горіхів цих дерев. Відповідальним за ці реакції є профілін, виділений з пилку дерев, трав і бур'янів. Цей білок присутній у всіх еукаріотичних клітинах – як квітів, так і плодів, і бере участь у перехресному реагуванні між інгаляційними пилковими АЛ та широким спектром харчових АЛ. У представлених нижче таблицях наведено інформацію по перехресному реагуванню між харчовими, інгаляційними та контактними алергенами, а також описано характер і частота клінічних проявів (табл. 36-38).

Таблиця 36.

Алергія на харчові і пилкові алергени

Пилкові алергени	Харчові алергени
Тополя	Селера, морква, спеції (перець)
Береза	Персик, яблуко, лісові горіхи, груша, вишня
Тимофіївка	Томати, пшениця
Амброзія	Петрушка, кріп, диня, огірок, банани, морква

Таблиця 37.

Перехресна алергія на латекс і харчові алергени

Алергени лактексу	Харчові алергени
Латекс	Томати, банани, ківі, картопля, авокадо, каштан

При визначенні специфічних IgE до ХП методами *in vitro* лікар вирішує двояку задачу. З одного боку, при отриманні позитивної відповіді при визначенні специфічних IgE, цей ХП або група ХП виключаються із споживання пацієнта. З іншого боку, при негативних результатах тестування, вирішується завдання розширення раціону харчування даного пацієнта.

Перехресне реагування між індивідуальними харчовими алергенами і ймовірність прояву клінічних симптомів

Групи харчових продуктів	Присутність специфічних IgE проти різних видів харчових продуктів однієї групи	Клінічні симптоми
Молоко коров'яче, козяче, овече	зазвичай присутні	звичайно є
Бобові: арахіс, горох, соєві боби, квасоля	зазвичай присутні	звичайно немає
Крупи: пшениця, овес, жито, ячмінь, рис, кукурудза	зазвичай присутні	звичайно немає
Риба	зазвичай присутні	звичайно немає
Горіхи: волоські горіхи, фундук, фісташки	зазвичай присутні	звичайно немає
Куряче м'ясо – яйце	Інколи	Рідко
Молоко – яловичина	Інколи	звичайно є

Крім того, при пошуку АЛ у хворих на ХА слід чітко диференціювати її з харчовою непереносимістю (докладні відмінності були описані вище), оскільки в другому випадку патогенез реакцій ГЧ принципово відрізняється від класичної IgE-опосередованої алергії, а виключення з раціону продукту, який не є АЛ в повному сенсі цього слова, може не привести до очікуваних результатів навіть при правильному його визначенні.

При визначенні алерген-специфічних АТ *in vitro* можливе визначення не тільки індивідуальних АЛ, але і визначення «панелей» – груп з кількох споріднених АЛ, імобілізованих на твердофазному носії. Подібний підхід дуже зручний при обстеженні хворих з багатофакторними АЗ, оскільки він значною мірою дозволяє знизити кількість кроків на шляху від первинного напрямку на аналіз до отримання точної картини захворювання. З одного боку, це економічно вигідно, оскільки означає зниження загальної вартості дослідження та його тривалості. З іншого боку, «панельне» дослідження дає можливість прогнозувати ризик розвитку АР при контакті з новими АЛ, гомологічними до вже наявних у списку пацієнта. У наведеній нижче таблиці перераховані категорії АЛ, для яких можливо проводити визначення специфічних IgE реагентами виробництва «BioCheck» (Німеччина) (табл. 39).

Категорії алергенів, для яких можливо проводити визначення специфічних IgE

Алергопанель	Складові
Інгаляційна панель № 1	Пилок рослин (береза, вільха, ліщина, дуб, лугова тимофіївка, жито, полин, подорожник), кліщі <i>D.pteronyssinus</i> , <i>D.farinae</i> , епідерміс собаки, кішки, коня, морської свинки, хом'яка, кролика, гриби роду <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> та ін.
Інгаляційна панель № 2	Пилок рослин (хризантема, мітлиця біла, клен, чортополох, кедр, бузок, ясен, акація, ліщина, амарант, овес, польові трави та ін.), Латекс, гриби роду <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> та ін.
Загальна панель	Арахіс, молоко, білок і жовток курячі, картопля, морква, тріска, яблуко, соя, пшеничне борошно, пилок берези, лугова тимофіївка, пилок полину, кліщі <i>D.pteronyssinus</i> , <i>D.farinae</i> , епідерміс собаки, кішки, коня, гриби роду <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Харчова панель № 1	Лісовий горіх, арахіс, волоський горіх, мигдаль, молоко, білок і жовток курячі, казеїн, картопля, селера, морква, помідор, тріска, креветки, персик, яблуко, соя, пшеничне борошно, кунжут, житнє борошно
Харчова панель № 2	Арахіс, картопля, помідор, тріска, пшеничне борошно, гречка, какао, сир, тунець, лосось, свинина, курятина, телятина, суміш цитрусових, дріжджова випічка, рис, ячмінна мука, часник, каштан, скумбрія
Педіатрична панель	Молоко, білок курячий, пил домашній, суміш пилку вільхи та берези, пилок білого дуба, пилок полину, кліщі <i>D.pteronyssinus</i> , <i>D.farinae</i> , епідерміс собаки, кішки, краби, суміш креветок, персик, суміш тарганів, тимофіївка, соя, жито, загальний IgE

Наведена вище інформація як про можливі механізми розвитку АР, так і про основні чинники запуску і прогресування ЗАЗ і їх джерелах, ще раз підкреслює необхідність адекватної діагностики як самого факту алергопатології, так і причин, що викликали її розвиток.

Медикаментозні алергени

dl ... n – лікарський препарат

МА в основному викликають такі групи препаратів:

1. Повноцінні АЛ, до яких відносять інсулін, АКТГ, протиправцеву і протифтерийну сироватку.

2. Гаптени, до яких належить більшість ЛЗв або продуктів їх метаболізму. До другої групи можна віднести: антибіотики β-лактамного ряду (penicilloyl G & V, ampicilloyl, amoxosilloyl), цефалоспорины, сульфаніламідні препарати, хлоргексидин, міорелаксанти, желатин, контактні сенсibiliзатори, що викликають алергічний дерматит: аміноглікозиди, формальдегід, сполуки металів, анестезин та ін.

Переважає більшість груп інших лікарських препаратів – РКР, плазмозамінники, похідні піразолону, антибіотики різних груп тощо частіше призводять до розвитку псевдоаллергических реакцій.

Слід відмітити, що дуже часто АЛ з однієї групи може входити до складу складного багатокомпонентного АЛ іншої групи і ствати причиною розвитку самих різних АЗ. Різноманіття АЛ і неоднозначність варіантів клінічних проявів алергопатології, пов'язаних з одним і тим же АЛ, вимагає не тільки і не стільки знання класифікації АЛ, скільки розуміння загального принципу розвитку того чи іншого клінічного прояву АЗ в залежності від:

- основного ефекторного АЛ (групи АЛ);
- шляху потрапляння його в організм;
- типу розвитку реакції ГЧ та відповідного їй механізму;
- локалізації патологічного процесу.

У таблиці 40 представлена зведена інформація про зв'язок найбільш поширених АЗ з тими чи іншими АЛ, що можуть викликати їх розвиток.

Таблиця 40.

Типи основних алергічних захворювань, їх поширеність та основні чинники розвитку і прогресування

Алергічні захворювання	Частота виявлення, %	Алергени, які відіграють першорядну роль в розвитку захворювання
Поліноз	5-30%	Пилок трав і дерев
Алергічний риніт цілорічний	4-32%	Гриби, мікрокліщі, шерсть, епітелій, слина домашніх тварин, харчові алергени (рідко)
Алергічний кон'юнктивіт		Домашня і бібліотечний пил, епідермальні алергени (шерсть, пух, лупа тварин), харчові і лікарські алергени, косметичні засоби
Бронхіальна асма	2,6-20,3%	Неінфекційні: пилок, пил, епідермальні алергени, харчові продукти, лікарські засоби, укуси комах Інфекційні: бактерії і продукти їх життєдіяльності, грибові (патогенні і непатогенні), вірусні, паразитарні

Алергічні захворювання	Частота виявлення, %	Алергени, які відіграють першорядну роль в розвитку захворювання
Атопічний дерматит	Діти – 50,0-66.4% до-рослі – 45-60%	Харчові: яйце, молоко, арахіс, пшениця і т.д, Інгаляційні: грибкові, домашній пил, кліщі домашнього пилу, шерсть, епітелій, слина домашніх тварин лікарські алергени
Інсектиа алергія	17-20%	Алергени слини комах, отрути, алергени комах та їх метаболіти (при вдиханні частинок тіла і при контакті)
Харчова алергія	0,1-50%	У порядку зниження значимості: молоко, риба та рибні продукти, яйця, м'ясо різних тварин і птахів, харчові злаки, бобові, горіхи, овочі, фрукти та ін.
Медикаментозна алергія	1-30%	Чужорідні сироватки, антибіотики, сульфаміламідні препарати, анальгетики, вітаміни, саліцилати, препарати теофілінового ряду

Імунологічні тести для визначення специфічних імуноглобулінів Е (sIgE)

Нині для визначення специфічних імуноглобулінів Е (sIgE) в сироватці крові широке поширення отримали алергосорбентні тести з використанням флуорохромних, ферментних або хемілюмінесцентних міток, які мають велику чутливість, специфічність і автоматизацію, зокрема МАСТ, імуноблотинг, твердофазний ІФА, мікроерей, РАСТ [2-6, 22, 23, 58, 77, 78, 90, 91, 126].

Імуноферментний аналіз (ФА, enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), за допомогою якого проводиться кількісне визначення алерген-специфічних IgE в крові пацієнта, представляє собою «capture»-варіант імуноферментного аналізу, який ґрунтується на тому принципі, що на першому етапі аналізу досліджуваний антиген ковалентно зв'язується з твердою фазою (паперовий диск, активований полімер і ін.). При додаванні сироватки пацієнта відбувається зв'язування антигену, фіксованого на твердій фазі, з АТ, якщо в сироватці містяться відповідні даному антигену АТ. Після відмивання незв'язаних IgE додаються АТ проти IgE, мічені флуорохромом (пероксидазою хрину, b-галактозидазою та ін.). Надалі відбувається утворення комплексу: антиген на твердій фазі + sIgE + анти-IgE-АТ (АТ проти IgE). Незв'язані АТ видаляють. Рівні специфічного IgE-зв'язування визначають за інтенсивністю світіння (реакція оцінюється в інтервалі 1-4 класу). Чим вище показник світіння по відношенню до негативного контролю (сироватка, в якій відсутні sIgE), тим більше sIgE в сироватці пацієнта. Специфічний

характер реакції враховується на основі позитивного контролю (IgE-зв'язування інтенсивністю 4 класу).

Цінність цього методу полягає в можливості визначення великої кількості АТ до АЛ і потребує невеликої кількості сироватки пацієнта.

Визначення алергенспецифічних IgE алергосорбентним методом із застосуванням флюоресцентної мітки

До АЛ, наприклад ЛЗ або його метаболіту, сорбованому на целюлозному носії, додають сироватку крові пацієнта. Потім додаються мічені ферментом (β -галактозидазою) анти-IgE-АТ, які зв'язуються з утвореним кон'югатом. Після відмивання АТ, що не зв'язалися, додають субстрат (4-метилімбеліферил- β -D-галактозид), у разі ферментації якого утворюються флюоресцентні речовини, концентрація яких виявляється за допомогою рідера (FluoroCount). В якості прикладу методу, заснованого на ефекті хемілюмінесценції, можна привести МАСТ [2-6].

МАСТ (множинний алергосорбентний тест) – метод визначення алергенспецифічних IgE, де АЛ сорбований на целюлозних нитках, а в якості індикатора реакції використовуються фотореагенти, світ яких реєструється на люмінометрі. Метод дозволяє швидше отримати результати дослідження, дає можливість визначити необхідні параметри у одного хворого, не чекаючи накопичення проб для використання цілого набору. У МАСТ-панелях застосовуються стандартизовані АТ до IgE, IgG та IgG4, що дозволяє визначити різні механізми ГЧ. МАСТ-тест вважається золотим стандартом алергодіагностики *in vitro*.

ІФА, заснований на технології виявлення алергенспецифічних імуноглобулінів E на нітроцелюлозних мембранах (імуноблотінг).

Основною частиною системи імуноблоту є тестова нітроцелюлозна мембрана. Специфічні АЛ при виготовленні тест-системи наносяться на певні участки поверхні нітроцелюлозній мембрани. Після того як проба сироватки крові пацієнта наноситься на тестову нітроцелюлозну мембрану касети, вона інкубується при кімнатній температурі. Алергенспецифічні IgE-АТ, що містяться в пробі сироватки крові, вступають в реакцію з АЛ, нанесеними на тестову нітроцелюлозну мембрану касети і зв'язуються з ними. Незв'язані алерген-специфічні IgE-АТ видаляються шляхом промивки. Після цього на тестову нітроцелюлозну мембрану наносяться АТ до людських імуноглобулінів E, мічені біотином, і інкубуються при кімнатній температурі. Вони вступають в реакцію з відповідними специфічними IgE, що зв'язалися після першої інкубації проби сироватки крові з відповідними АЛ на тестовій нітроцелюлозній мембрані. Не зв'язані АТ до людських IgE видаляються шляхом промивки. На наступному етапі на тестову нітроцелюлозну мембрану касети наносять стрептавідин, кон'югова-

ний з лужною фосфатазою, який після інкубації при кімнатній температурі зв'язується з біотином із складу комплексу АЛ/алергенспецифічні IgE/пов'язані з біотином поліклональні АТ до людських IgE. Не зв'язаний з АТ стрептавідин-кон'югат видаляється шляхом промивання. При нанесенні субстрату на тестову нітроцелюлозну мембрану касети відбувається специфічна ферментативна реакція фарбування лужної фосфатази, що веде до формування преципітату на мембрані касети (прояв полосок, кожна з яких знаходиться на місці фіксації конкретного АЛ). Інтенсивність фарбування смужок прямо пропорційна вмісту (концентрації) специфічних IgE в пробі сироватки крові.

Існують три відмінних підходи до оцінки результатів дослідження: якісний, напівкількісний і кількісний. При якісному варіанті оцінка відбувається візуально (тобто суб'єктивно), за рахунок порівняння інтенсивності фарбування смуг тестового і контрольного зразків. Результат при даному підході фіксується за принципом «так-ні» (в нашому випадку виявлені або не встановлені специфічні АТ класу IgE). При напівкількісному способі оцінка результату може проводитися в умовних одиницях, наприклад у класах або хрестах. Для сироваток пацієнтів з діагностованою алергією було сформовано п'ять груп (класи від 0 до IV) – по мірі зростання титру IgE-АТ і клінічних проявів. Потім для ІФА методів була прийнята методика визначення концентрації sIgE в кЕ/мл по калібрувальній кривій, побудованій на результатах визначення загального IgE (1 кО / мл = 0,001 мО / мл). Тому у визначення «негативних» входили всі результати нижче певного порогового рівня. Пороговий рівень визначався мінімальним значенням калібратора і в різних тест-системах варіював від 0,20 до 0,30 кО / л г а більш малі значення при необхідності розраховувалися методом екстраполяції. Для напівкількісного способу оцінки результатів визначення специфічного IgE використовують варіант оцінки в класах, відповідних кордонів концентрації IgE (табл. 41). При цьому інтенсивність фарбування смуг проби порівнюють з інтенсивністю забарвлення смужок зразків, отриманих при відповідних концентраціях специфічного IgE, підбираючи за подібністю ступеня інтенсивності (проба повинна бути подібна зразком).

Таблиця 41.

Напівкількісний спосіб оцінки концентрації специфічних імуноглобулінів E

Клас	Концентрація специфічного IgE kU/L	Інтерпретація результату
0	< 0.35	Негативний
1	0.35-0.69	Неоднозначний, часто без клінічних проявів
2	0.70-3.49	Слабо позитивний

Клас	Концентрація специфічного IgE kU/L	Інтерпретація результату
3	3.50-17.49	Позитивний, з вираженими клінічними проявами
4	17.50-52.49	
5	52.50-99.99	
6	>100	

При кількісному варіанті оцінка проводиться за рахунок точного вимірювання інтенсивності фарбування смуг тестового зразка і зіставлення її з графіком, отриманим при різних концентраціях специфічного IgE. Результат фіксується в одиницях концентрації специфічного IgE (kU/l або МО/мл), або, можливо, також в класах, які мають відповідність визначеним кордонам концентрацій.

Чутливість методу імуноблотінгу для визначення специфічних IgE за даними світової наукової літератури, в порівнянні з імуноферментним методом (ELISA system), є більш низькою і становить приблизно 85%, а специфічність 95%. Основним призначенням даного методу діагностики є попереднє встановлення наявності сенсibiлізації на основі якого может бути намічено більш розгорнуте уточнююче клінічне та лабораторне обстеження хворих на АЗ Імуноблотінг застосовують при наявності вказівок на причинний АЛ (дані анамнезу, елімінаційного теста) і негативних результатів тестування на специфічний IgE з мажорними компонентами цього АЛ. У таких випадках з екстракту АЛ (у тому числі ЛЗ) отримують блоти і проводять аналіз сироватки хворого на наявність IgE-специфічних до мінорних компонентів АЛ. Подібний тест розроблений для діагностики наявності специфічних IgE до мінорних детермінант пенициліну (пенициллоату і пениллоату), інших бета-лактамів. Позитивні результати імуноблотінгу з мінорними детермінантами вказують на високий ризик розвитку анафілактичних реакцій [156].

Псевдоімуноблот – метод, що дозволяє одночасно виявляти специфічні IgE-АТ до різних АЛ в сироватці крові. Псевдоімуноблот заснований на твердофазному імуноферментному аналізі (ІФА), але на відміну від останнього має більшу специфічність (але меншу чутливість), швидкість виконання, мінімальний об'єм крові (менше 0,5 мл), можливість одночасного тестування з великим числом АЛ (близько 20 в кожній панелі).

Мікроерей заснований на ДНК-олігонуклеотидах, проте розвивається і мікроурей із застосуванням моноклональних АТ і рекомбінантних антигенів. Зокрема, подібна технологія застосовується для діагностики і оптимізації лікування алергії, у тому числі і медикаментозної [2-6].

Дослідження проводиться у 2 етапи. 1). *Приготування мікрочипа*: рекомбінантні АЛ розкачуються на поверхню предметного скла. Одно скло містить 12 осередків. Кожен осередок містить різні АЛ і калібрувальну криву (зростаючі кіль-

кості IgE) в триплетах. Таким чином, одночасно можна обстежувати до 12 пацієнтів. 2). *Хід виконання тесту:* а) розкапування сироваток пацієнтів (15 мкл); б) інкубація (IgE пацієнта з'єднуються з АЛ); в) додавання моноклональних АТ проти IgE, що мітяться флуорохромом; г) сканування мікрочипа. При цьому використовують такий варіант сканограми мікрочіпа: перші три рядки – калібрувальна крива (інтенсивність світу пропорційна кількості IgE); далі – профіль сенсibiliзації пацієнта (види і кількість специфічних IgE в сироватці пацієнта).

Радіоалергосорбентний тест (РАСТ) – метод визначення специфічних IgE-АТ в сироватці крові пацієнта до АЛ, заздалегідь сорбованому на пористому носії з використанням радіоактивної мітки. У сироватку хворого вноситься нерозчинний полімер – алергенний кон'югат, що містить ЛЗ або його метаболіти, який сорбував на собі специфічні АТ по відношенню до використовуваного АЛ. Далі додають антиглобулінову сироватку (проти IgE), що мітить радіонуклід. Після відмивання реагентів, що не зв'язалися, результати оцінюють за допомогою γ -лічильника по рівню радіоактивності ІК, що утворюються, в зіставленні з контролем і стандартною кривою. Визначення специфічних IgE до ЛЗ за допомогою РАСТ показане при високому ризику анафілактичних реакцій, ураженні шкіри і проведенні лікування, що впливає на результати шкірних проб [2-6]. В зв'язку зі складностями доставки, зберігання та утилізації реагентів для РАСТ цей метод в останні роки має вельми обмежене застосування, загалом у науково-дослідних цілях.

Методи виявлення специфічних імуноглобулінів Е у сироватці крові є високоспецифічними та точними, однак їх використання можливо тільки у випадках, коли потенційні АЛ входять до тих, набори для визначення яких є у лабораторії. Цього недоліку позбавлені методики визначення активації клітин медикаментозними АЛ, оскільки вони дозволяють використовувати в якості позитивного контролю один з стандартних антигенів.

Додаткові дослідження, що рекомендуються при диференціальній діагностиці алергічних і псевдоалергічних реакцій:

- обстеження на приховані паразитарні інфекції (гельмінти, лямблії, токсоплазмоз);
- обстеження на приховані системні вірусні інфекції;
- дослідження при мікогенній інфекції.

Третє покоління тестів для лабораторної *in vitro* діагностики алерген-специфічних IgE дозволило проводити автоматизоване імуоферментне визначення алерген-специфічних IgE за допомогою хемілюмінесцентного способу реєстрації результатів. Метод заснований на пробірочній технології, тобто на відміну від планшетних методів дозволяє досліджувати індивідуальні зразки пацієнта безпосередньо після їх взяття для визначення короткоживучих циркулюючих sIgE. Однією з незаперечних переваг цієї модифікації методу є

повна автоматизація визначення, що дозволяє скоротити час аналізу в 2-4 рази в порівнянні з імуноферментними аналізаторами другого покоління, а також можливість використання реальних калібраторів, рекомендованих ВООЗ.

Основною перевагою нової технології є введення в каліброчну криву реального калібратора із значенням 0,0 кО / л і другого додаткового калібратора із значенням 0,1 кО / л, що дозволяє відповісти на питання про присутність циркулюючих специфічних IgE до АЛ навіть при надмалих їх кількостях.

Методи моніторингу хворих на АЗ, що знаходяться на лікуванні. Ведення хворих на АЗ, що знаходяться на лікуванні, особливо при наявності важких форм алергопатології, до яких відноситься АФ, включає в себе регулярне відвідування фахівця алерголога-імунолога, а також регулярне дослідження динаміки цілого ряду лабораторних показників. АТ класу IgE входять в список параметрів, призначених для ведення таких пацієнтів, проте в цьому випадку роль їх визначення дещо змінюється. Як було сказано вище, в ході розвитку АЗ чинники їх розвитку можуть змінюватися, приєднуватися нові, елімінуватися з обігу (примусово або довільно) деякі діагностовані раніше АЛ. Тому основними параметрами для моніторингу є:

- загальний рівень IgE для оцінки ефективності дії ЛЗ та реєстрації відсутності синтезу циркулюючих IgE de novo;
- індивідуальні алерген-специфічні IgE рекомендується досліджувати тільки в разі реєстрації раптового збільшення рівня загального IgE;
- в цілях виявлення нового агента, який спровокував загострення АЗ;
- у хворих на БА та при деяких інших видах atopії рекомендовано дослідження рівня ЕКБ, який, на відміну від імуноглобулінів класу Е відображає не сам факт сенсibiliзації, а саме активність патологічного процесу на даний момент. У ряді випадків рекомендується виконання повної імунограми пацієнта, а також дослідження рівня циркулюючих ІК та інших компонентів імунної відповіді. Це особливо важливо при спостереженні за пацієнтами з імунодефіцитними станами, особами з поєднаною інфекційно-алергічною патологією або при підозрі на приєднання вторинної інфекції.

У всіх описаних випадках допустимо проведення in vitro обстеження, причому розроблені на справжній момент методи дозволяють провести адекватне визначення всіх перерахованих параметрів як одноразово, так і в динаміці.

Технологія ImmunoCAP – визначення алерген-специфічних IgE. В основі методу лежить автоматизоване імуноферментне визначення алерген-специфічних IgE з реєстрацією результатів хемілюмінесцентним способом. Ідея даної технології полягає в можливості виявлення наднизьких концентрацій IgE та інших показників в надмалих кількостях крові пацієнта. Технічно це реалізується шляхом використання спеціального спіненого матеріалу, похідного

бромціанактивованої целюлози. Завдяки своїй пористій структурі матеріал має велику поверхню взаємодії та забезпечує високу зв'язувальну здатність з нанесеним на нього антигеном або АТ. Поверхня взаємодії такого матеріалу в 150 разів більше внутрішньої поверхні звичайної пробірки. Для використання в автоматичних установках, зберігання і маркування цей матеріал поміщають в мініатюрний спеціальний відкритий пластмасовий ковпачок – CAP. Ковпачок зроблений таким чином, що спеціальна система промивки дозволяє всього за кілька секунд отримати повне відділення незв'язаної речовини від пористого матеріалу. Все це забезпечує досить високу точність досліджень, їх відтворюваність і швидкість виконання.

Визначення медіаторів і цитокінів в системному кровотоці

1. Виявлення гістаміну ускладнене украй високою швидкістю його інактивації (хвилини), тому для виявлення його наявності в системній циркуляції (АШ) частіше застосовують визначення метилгістаміну в сечі (високий рівень зберігається декілька годин після зникнення проявів системної АФ) [23]. Результати, отримані шляхом автоматизованого спектрофлуориметричного аналізу, відображають в нг/мл гістаміну в крові.

2. Визначення тріптази в сироватці крові було описано вище.

3. Визначення цитокінового статусу периферичної крові (ІЛ-4, ІФН- γ , ІФН- γ /ІЛ-4) дає загальне уявлення про характер типу реагування ІС в момент проведення тесту. В останні роки модель Th1/Th2 поступилася місцем дослідженню ролі Т-регуляторів при алергії.

4. Визначення вмісту клітин, що секретують ті або інші цитокіни. Нині є можливість визначення цих параметрів для алергенспецифічних клітин (технологія тетрамерів). Частіше для вказаних цілей застосовують проточну цитофлуориметрію і еліспот.

5. Еозинофільний катіонний протеїн (Eosinophilic Cathionic Protein – ЕСР, маркер активації еозинофілів і хемоаттрактантів) Підвищення рівня ЕКБ в біологічних рідинах може бути індикатором алергічного запалення. Так, ЕСР-тест дає можливість визначити рівень ЕКБ в сироватці крові, однак необхідно пам'ятати, що це дуже варіабельний показник і не завжди підвищений при АЗ. Крім того, підвищення концентрації ЕКБ може відзначатися при паразитарних інфекціях, неалергічному риніті з еозинофільним синдромом, назальних поліпах. Оскільки еозинофіли головним чином відповідальні за показники запального процесу при БА, то в міру їх активації в дихальних шляхах відбувається дегрануляція цих клітин, що приводить до пошкодження і десквамації епітелію дихальних шляхів, що може викликати ГЧ і загострення запального процесу в них. Оскільки ЕКБ вивільняється з активованих еозинофілів в ході запального процесу, то визначення його рівня методами імуноферментного

аналізу та імуофлуоресценції дозволяє судити про активність запалення, ефективність лікування та рівні контролю симптоматики захворювань.

Тести активації клітин алергенами

Для діагностики АЗ розробляються тести, в основі яких лежить активація клітин АЛ [23]. Перевагою цих тестів є відсутність необхідності використання специфічних IgE і IgG до досліджуваних ЛЗ. Обмеженням інформативності цих тестів є однотипність результатів тесту як при алергічній так і при псевдоалергічній реакції на МП. Раніше подібну реактивність виявляли в тестах ушкодження лейкоцитів і стимуляції виділення гістаміну базофілами.

Активація базофілів специфічними алергенами

При контакті АЛ з молекулами IgE на базофілах і мастоцитах відбувається каскад ферментних реакцій, що призводить до дегрануляції і вивільнення медіаторів з гранул (гепарин, гістамін). Ці реакції призводять також до синтезу і секреції лейкотрієнів, цитокінів, медіаторів запалення, що викликають розвиток симптомів АЗ. Лейкотрієни синтезуються також і у разі псевдоалергічних реакцій, тобто реакцій, що проходять без участі IgE. При цьому відбувається активація базофілів і неспецифічне вивільнення медіаторів (гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів) через тригерні механізми: активацію комплементу, IgG-опосередовану ГЧ, авто-IgE-АТ або через неімунні реакції (пряма активація базофілів) [22, 23].

Тест антигенної стимуляції клітин (Cellular Antigen Stimulation Test – CAST) є методом оцінки активації базофілів АЛ in vitro в суспензії лейкоцитів з подальшим кількісним визначенням лейкотрієнів імуоферментним методом або методом проточної цитометрії. CAST відноситься до сучасних методів діагностики ГЧ негайного типу [77]. Тест високо чутливий і специфічний для виявлення АР:

- на ЛЗ (β-лактамі антибіотики, аспірин та інші НПЗП, міорелаксанти тощо);
- на латекс;
- на отруту комах;
- на інгаляційні АЛ;
- на харчові добавки;
- для виявлення харчової непереносимості;
- у пацієнтів, у яких проведення шкірних тестів утруднено: пацієнти з алергодерматозми, ті особи, що отримують АГП, ГКС, діти з низьким порогом шкірної чутливості і вагітні з неспецифічною шкірною чутливістю. Актуальність CAST пов'язана з необхідністю підтвердження неясних результатів шкірних тестів незалежним від використання специфічних IgE методом. Крім того, деякі види алергії (ХА на харчові добавки, частина випадків МА)

дуже погано виявляються шкірними або лабораторними тестами (виявлення специфічних IgE – sIgE) і для них нині достовірні тільки небезпечні провокаційні тести. CAST – є єдиним з тестів in vitro, здатних виявити неіммунні механізми МА, характерні для деяких реакцій на ЛЗ.

Технологія CAST заснована на визначенні сульфідолейкотрієнів (LTC₄, LTD₄, LTE₄), що секретуються примірованими ІЛ-3 базофілами під дією АЛ in vitro. Його також називають провокаційним тестом in vitro. Завдяки синтезу сульфідолейкотрієнів (sLT) de novo аналіз CAST має високу специфічність в порівнянні з класичним тестом вивільнення гістаміну [77]. В якості позитивного контролю для кожного зразка використовують моноклональні АТ до високоафінного рецептора для IgE (FcεRI), що імітують зв'язування IgE-АТ з рецептором на мембрані базофілів. Щоб отримати надійні і відтворні результати, важливо правильно підібрати АЛ для реакції і їх дози, оскільки деякі з них здатні неспецифічно взаємодіяти з базофілами in vitro (ЛЗ, харчові добавки та ін.) [77].

CAST виконується наступним чином: 1. Виділення лейкоцитів крові: а) до стабілізованої ЕДТА крові додають декстран для осадження еритроцитів; б) надосадок центрифугують для осадження лейкоцитів (видалення декстрану і тромбоцитів); в) осад лейкоцитів ресуспендують у буферному розчині. 2. Стимуляцію лейкоцитів здійснюють: а) анти-FcεRI-АТ (позитивний контроль); б) фізіологічним розчином (негативний контроль); в) алергеном(ами) в різних концентраціях. 3. Супернатанти відбирають і негайно визначають зміст сульфід-лейкотрієнів (ЛТC₄), виділених сенсibilізованими лейкоцитами під впливом анти-FcεRI-АТ та АЛ за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. Для кількісного визначення необхідно використовувати декілька розведень стандартів для побудови калібрувальної кривої. 4. Інтерпретація тесту. Для медикаментозних АЛ нижній (пороговий) рівень (cut off) близько 40 пг/мл [77].

Слід зазначити, що CAST не рекомендуються як тести для первинного алергологічного обстеження (вони складніше, дорожче і поступаються стандартним тестам виявлення специфічних IgE (UniCAP і т. д.)).

Тест активації базофілів, з використанням методу проточної цитометрії. Цей метод дозволяє виміряти in vitro рівень IgE-залежної відповіді на АЛ у сенсibilізованих пацієнтів шляхом аналізу базофілів за допомогою проточної цитометрії [58, 78, 91, 126]. CD63 знаходиться всередині базофілів, на мембрані гранул, які містять гістамін, лейкотрієни і цитокіни. Після стимуляції клітин АЛ відбувається дегрануляція клітин і CD63, відокремившись від гранул, виявляється на поверхні базофілов. Навпаки, CD203c є антигеном самої поверхневої мембрани клітини. Активація базофілів у присутності АЛ відбувається поетапно, починаючи зі змін усередині клітини (сигнальної трансдукції від FcεRI за допомогою фосфорилування p38MAPK і припливу кальцію), подальшими змінами на клітинній мембрані (поява CD203c) і роз-

витком дегрануляції базофілів (CD63 на мембрані базофіла виявляється після злиття внутрішньоклітинних гранул з клітинною мембраною і вивільнення медіаторів) [57].

Реагенти у складі набору дозволяють знайти відмінності між активованими базофілами і базофілами, що знаходяться у стані спокою, за допомогою проточної цитометрії. Для цієї мети використовується трибарвна комбінація АТ, яка є сумішшю двоколірних мишачих моноклональних АТ (CD203с-PE і CD3-PC5) і одноколірних щурячих моноклональних АТ (CRTh2-FITC). Серед лейкоцитів цільної крові здорових донорів клітинні рецептори CRTh2 експресуються на базофілах і еозинофілах, а також на Т-хелперах 2 типу, які відповідають за розвиток гуморального імунітету і АР. Клітинний рецептор CRTh2 і рецептор простагландину D зв'язані з G-белками і обоє є рецепторами простагландину D2, проте при зв'язуванні їх з лігандом активуються різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Простагландин D2 є основним метаболітом арахідонової кислоти, який виробляється активованими АЛ мастоцитами і є ліпідним медіатором запалення при АР. Моноклональні АТ 97A6 розпізнають поверхневий антиген, який експресується виключно на базофілах периферичної крові людини і не експресується на інших клітинах крові. Було доказано, що моноклональні антитіла 97A6 спрямовані проти CD203с [23]. Антиген CD3 експресується тільки на поверхні зрілих Т-лімфоцитів. Моноклональні АТ UCHL1 взаємодіють з ε-ланцюгом комплексу CD3 [23].

Тест активації базофілів виконується наступним чином. Базофіли експресують високоафінний рецептор IgE (FcεR1). В якості позитивного контролю IgE-опосередкованої активації базофілів використовують АТ до IgE, що містяться в реактиві, які здатні розпізнавати IgE, пов'язані з рецепторами, і викликати активацію базофілів.

Розчин для активації є оптимізованим буфером з високим вмістом кальцію, який дозволяє активувати *in vitro* базофіли крові, зібраної в пробірки з використанням в якості антикоагулянта ЕДТА (етилендіамінтетраацетата). Розчином для зупинки реакції виступає буфер з високим вмістом ЕДТА, який дозволяє зупинити процес активації базофілів *in vitro*.

Для аналізу зразка методом проточної цитометрії необхідно підготувати монодисперсну суспензію клітин і елімінувати еритроцити, що утрудняють аналіз. Основним компонентом лізуючого розчину є циклічний амін, який у присутності карбоангідрази еритроцитів перетворюється на з'єднання, здатне лізувати еритроцити.

Фіксувальний розчин дозволяє приготувати зразок цільної крові шляхом фіксації суспензії клітин в процесі лізису еритроцитів. Цей розчин використовують і для фіксації готової проби до аналізу.

Базофіли забарвлюють моноклональними АТ у присутності АЛ або контролю. Потім проводиться лізис еритроцитів і аналіз отриманих зразків на проточному цитофлуориметрі. Після виключення з області аналізу Т-лімфоцитів (як CD3-позитивних клітин), виконується аналіз базофілів по експресії CRTh2 і CD203c. Неактивовані базофіли (базофіли, що знаходяться в стані спокою) виявляють по фенотипу CRTh2posCD203c dimCD3neg, тоді як активовані *in vitro* базофіли мають фенотип CRTh2posCD203c brightCD3neg [91].

При іншій модифікації методу визначають кількість активованих базофілів за рівнем експресії CD63. (рис. 5-7). Після стимуляції АЛ рівень експресії CD63 підвищується в 2-3 рази [15].

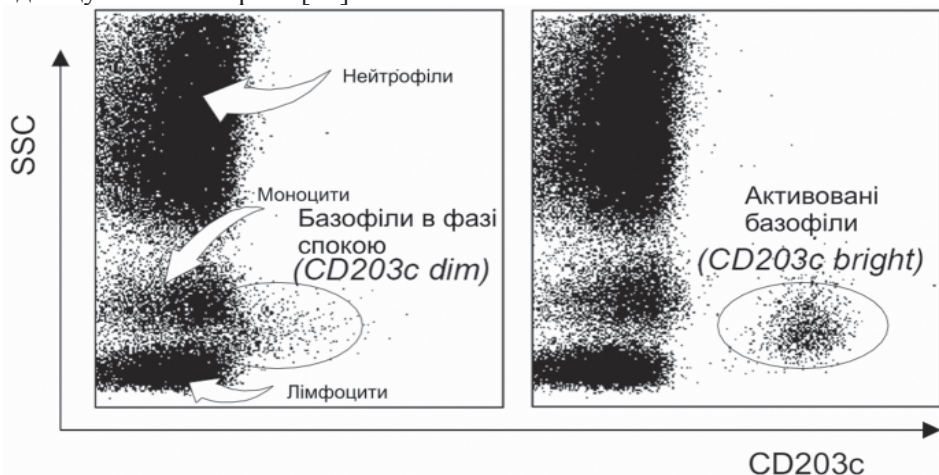


Рисунок 5. Результати тесту активації базофілів, що виконаний з використанням проточної цитометрії.

Представлені CD203c в цільній крові до і після активації базофілів. Невідібрані лейкоцити представлені в лівій частині біпараметричної системи координат, де вісь x – це значення CD203c, а вісь y – значення бічного розсіяння SSC (side scatter characteristics). Ліва гістограма відображає клітини, що покоються, базофіли експресують низькі рівні CD203c (деякі з них не відрізняються від лімфоцитів і моноцитів). Права гістограма відображає клітини після антигенної активації, активовані базофіли визначаються по наявності високого рівня CD 203c (Bühring, H.J., «E-NPP3 (CD203c)», 2002, Leucocyte typing VII, Section New CD antigens, MC10, Oxford University Press, 377-378.).

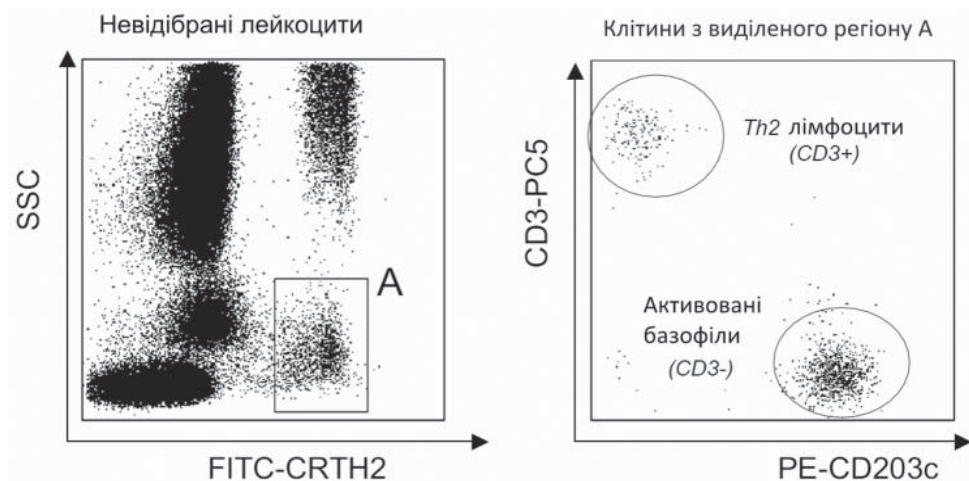


Рисунок 6. Ідентифікація клітин, експресуючих рецептори CRTh2, за допомогою проточної цитометрії.

Зліва гістограма відображає невідібрані лейкоцити у біпараметричній системі координат, де вісь x – це значення клітинного рецептора CRTh2, пов'язаного з FITC, а вісь y – значення бічного розсіювання SSC (side scatter characteristics). Виділяються 2 типи клітин: одні – з високим розсіюванням світла – характеризують популяцію еозинофілів, інші (у відібраному регіоні А) містять субпопуляції Th2 -лімфоцитів і базофілів. На правій гістограмі представлені клітини з виділеного регіону А, в якому містяться Th2-лімфоцити (містять CD3) і активовані базофіли (що не містять CD3, але містять високий рівень CD203c). Ці популяції клітин відібрані за допомогою моноклональних антитіл PE-CD203c (вісь X) і PC5-CD3 (ось Y) (Bühning, H.J., «E-NPP3 (CD203c)», 2002, Leucocyte typing VII, Section New CD antigens, MC10, Oxford University Press, 377-378.).

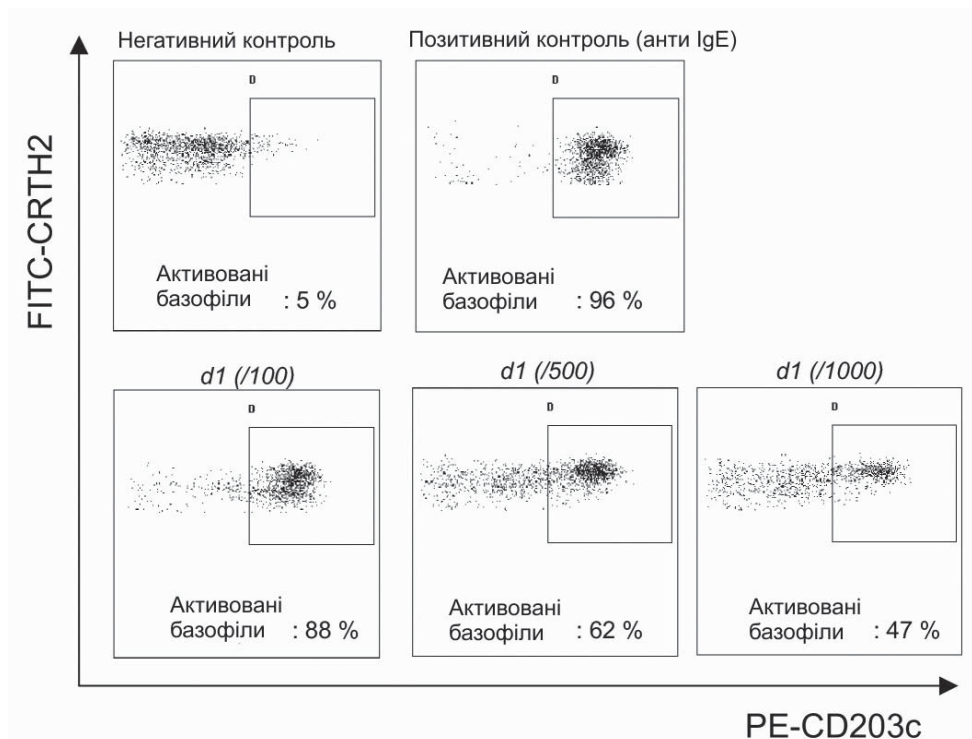


Рисунок 7. Представлена підвищена експресія CD203с у базофілах після стимуляції алергеном у хворого з алергією на *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (d1).

Були виділені CRTh2 позитивні базофіли (після виключення Th2 -лимфоцитів, як показано на рис. 3). Ці клітини були відібрані за допомогою фарбування CD203с – CRTH2: до стимуляції – негативний контроль, після стимуляції антитілами до IgE – позитивний контроль і після стимуляції алергеном (алерген *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (d1) в розведенні 1/100, 1/500 і 1/1000). Активовані базофіли – відсоток базофілів, експресуючих маркер CD203с (Boumiza R., Debard A.-L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives// Clinical and Molecular Allergy.- 2005.-№3.- P.3-9.).

Цитометричний варіант тесту антигенної стимуляції клітин – FLOW – CAST (FAST). Етапи виділення лімфоцитів і стимуляції АЛ для обох варіантів (імуноферментного і цитометричного) ідентичні. Але замість sLT в третьому етапі в тесті FLOW – CAST визначають кількість активованих базофілів, що експресують на поверхні антиген CD63 (gp53) у відповідь на стимуляцію АЛ. Основні показання для застосування CAST/FAST наступні: підозра на ГЧ негайного типу і відсутність специфічних IgE до респіраторних, харчових, ін-

сектних АЛ; наявність ГЧ до харчових добавок і медикаментозних АЛ; підозра на наявність псевдоалергічного механізму клінічних проявів; діагностика аспіринової астми і подібних станів [23].

β -лактамі антибіотики (пеніцилін, амоксицилін, ампіцилін, цефалоспори́ни) потрапивши в організм, формують кон'югати типу гаптен-транспортний білок, які можуть стимулювати ІС. Використання комбінації тестів *in vivo* і *in vitro* дозволяє ефективно і об'єктивно діагностувати клінічні реакції ГЧ негайного типу до β -лактамічних антибіотиків. Бензилпеніцилін і його метаболіти ідентифіковані як головні антигени. Відомо, що визначення алерген-специфічних IgE має обмежене значення для цих АЛ, оскільки вони зникають впродовж декількох тижнів або місяців після останнього введення ЛЗ. Крім того, 25% пацієнтів з алергією до β -лактамічних антибіотиків мають негативні шкірні тести і результати визначення алерген-специфічних IgE. У третини цих пацієнтів можливо ідентифікувати МА тільки методом CAST/FAST – одним з небагатьох тестів *in vitro*, здатних виявити псевдоалергічну реакцію, характерну для багатьох МП [3, 4].

Для оцінки контрольованої стимуляції клітин ІС АЛ групи пеніциліну за допомогою методу CAST/FAST був створений комплекс бензилпеніцилін-полілізин (PPL), а для оцінки алергенності метаболітів бензилпеніциліну була підібрана суміш мінорних детермінант (MDM). Таким чином, при включенні в діагностичний алгоритм CAST/FAST у багатьох випадках стає можливим уникнути провокаційного тєста *in vivo*. Чутливість цього методу для пеніциліну складає 70%, специфічність – 100%. Окрім бензилпеніциліну методом CAST/FAST можна виявити ГЧ до амоксициліну [5, 6].

Аспірин і інші НПЗП часто ведуть до розвитку АР при їх повторних введеннях. Визначення алерген-специфічних IgE мало ефективно, оскільки ГЧ до НПЗП має не-IgE-опосередкований характер. Встановлено, що класичні клітинні алерготести мають негативні результати для виявлення ГЧ до аспірину. В той же час проведені дослідження показали, що аспірин/НПЗП можуть індукувати звільнення sLT і дегрануляцію базофілів. Нині розроблені CAST/FAST для аспірину, диклофенаку і напроксену. Для аспірину чутливість методу досягає 63% і специфічність – 93%, для інгібіторів циклооксигенази-1 – 53% і 89%, відповідно, для метамізолу (анальгін) чутливість CAST – 76%, в комбінації з FLOW – CAST (CAST/FAST) – до 77% [22, 23].

Останніми роками збільшується кількість повідомлень про анафілактичні реакції під час проведення наркозу, опосередковані міорелаксантами. У зв'язку з цим розроблений CAST/FAST з міорелаксантами, його чутливість складає 54-90%, специфічність – 100%. У комбінації з шкірними тестами чутливість досягає 80%, що знижує ризик для пацієнта і необхідність в провокаційних тестах *in vivo* [166, 167].

Тест трансформації лімфоцитів за розведенням ефіру сукцинімідил-карбоксіфлюоресцеїн-діацетату (КФЦД) дозволяє *in vitro* виявити МА уповільненого типу за наявності сенсibilізації Т-лімфоцитів [171]. Методика заснована на проведенні рідинної цитометрії з фарбуванням проліферуючих Т-лімфоцитів за допомогою нерадіоактивної мітки – ефіру сукцинімідил-карбоксіфлюоресцеїн-діацетату. Він є мембранопроникливим фарбником, який здатний зв'язувати аміногрупи цитоплазматичних білків. В період поділу клітин мічені ним білки однаково розподіляються між дочірними клітинами, тим самим подвоюючи інтенсивність флюоресценції звичайних Т-клітин. В той же час флюоресценція антигенспецифічних Т-клітин зменшується.

Принцип тесту трансформації лімфоцитів за розведенням (КФЦД) заключається у наступному. Виділені за допомогою фікол-верографінового градієнту Т-клітини інкубують з КФЦД (у концентрації 5 μM) 10 хв при 37°C та відмивають надлишок краски. Після цього мічені Т-клітини культивують з потенційним АЛ (з ЛЗ, наприклад з фенітоїном, у концентрації 50 $\mu\text{g/ml}$). Т-клітини розводять 5% аутологічною плазмою до концентрації 1×10^6 кл/мл в присутності зволоженого 5% CO_2 . Після 7 днів культивування в присутності зволоженого 5% CO_2 Т-клітини повторно стимулюють потенційним АЛ (з ЛЗ, наприклад, з фенітоїном у концентрації 50 $\mu\text{g/ml}$) (рис. 8). Потім до Т-клітин додають форболовий ацетат меристата (50 ng/ml) та іономіцин (1 $\mu\text{g/ml}$) в присутності брэфелдину (10 $\mu\text{g/ml}$), інкубують розчин протягом 6 год. Активація Т-клітин виникає при взаємодії клітинного поверхневого рецептора з молекулою його специфічного ліганда, що приводить до гідролізу інозитол фосфоліпідів у діацилгліцерол та інозитол фосфатів під дією фосфоліпази С. Діацилгліцерол є алостеричним активатором протеїнкінази С та інозитол фосфатів, які стимулюють внутрішньоклітинне вивільнення іонів кальцію (Ca^{2+}), які активують клітинну відповідь Т-лімфоцитів, продукцію ІЛ-2, що приводить до активації Т-клітин. Форболовий ацетат меристата (структурний аналог діацилгліцеролу) також активує протеїнкіназу С. У нормальних умовах росту ІЛ-2 не продукується клітинами, чи продукується у незначній кількості. Форболовий ацетат меристата через активацію протеїнкінази С може активувати Т-клітини і стимулювати низький рівень продукції ІЛ-2. Коли форболовий ацетат меристата активує Т-клітини в присутності костимулятора, такого як фітогемаглютинін чи АЛ, продукція ІЛ-2 значно зростає. Потім Т-клітини фарбують РG-5 міченими анти-CD4-АТ за допомогою FIX & PERM cell permeabilization kits (Caltag Laboratories, Burlingame, CA, USA), і підраховують флюоресценцію [171].

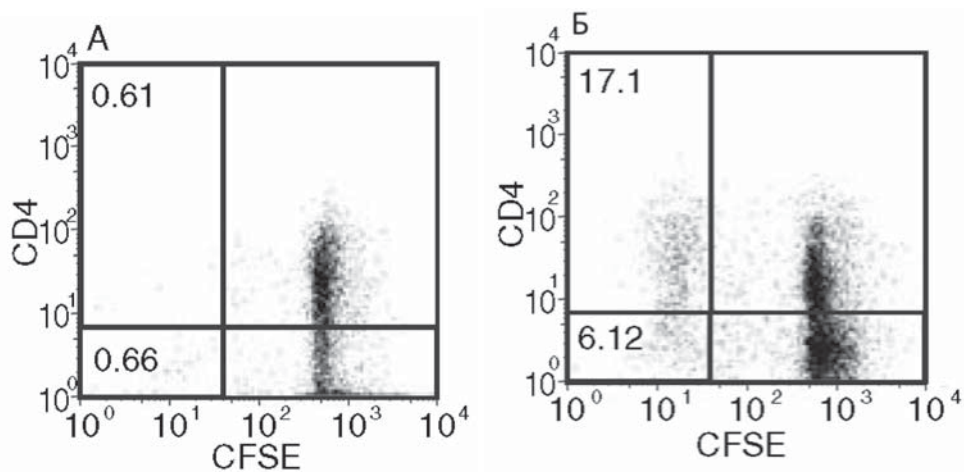


Рисунок 8. Представлені результати тесту трансформації лімфоцитів пацієнта, що має медикаментозну алергію до фенітоїну [171].

T-клітини периферичної крові хворого мічені ефіром сукцинімідил-карбоксіфлюоресцеїн-діацетату (КФЦД) були культивовані протягом 7 днів в присутності 50 $\mu\text{g/ml}$ фенітоїну. На 7-й день T-клітини повторно стимулювали додаванням 50 $\mu\text{g/ml}$ фенітоїну. Потім T-клітини були стимульовані форболовим ацетатом мерістата та іономіцином в присутності брефелдину. А. Представлені фонові рівні КФЦД CD4+T-клітин (лівий верхній квадрант) і CD4+T-клітини (лівий нижній квадрант) в культурі без фенітоїну. В. Представлені КФЦД CD4+T-клітини (лівий верхній квадрант) і CD4 – - клітини (лівий нижній квадрант) в культурі в присутності фенітоїну (Tsuge I, Okumura A, Kondo Y, Itomi S, Kakami M, Kawamura M, Nakajima Y, Komatsubara R, Urisu A. Allergen-specific T-cell response in patients with phenytoin hypersensitivity; simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) dilution assay.// Allergol Int. 2007;56(2):149-55.).

Визначення активації T-лімфоцитів по маркеру підвищеної регуляції рецепторів CD69.

Після активації лімфоцити експресують кілька молекул на своїй поверхні. Одним з цих маркерів є CD69, який виявляється в ранні терміни після активації клітин [23]. У пацієнтів з реакціями ГЧ уповільненого типу спостерігається підвищення CD69 на T-клітинах через 48 год після їх стимуляції препаратами залученими в АР. Підвищена регуляція CD69 T-клітин після стимуляції ЛЗ набагато вище, ніж кількість проліферуючих T-клітин, що була виявлена за допомогою фарбування T-лімфоцитів ефіром сукцинімідил-карбоксіфлюоресцеїн-діацетата. Обмеженням цього методу є те, що деякі МП можуть ви-

кликати активацію CD69 Т-лімфоцитів навіть при відсутності специфічного розпізнавання ними ЛЗ. У зв'язку з цим МП, що використовуються в будь-якому аналізі, повинні оцінюватися у осіб без ознак АЗ.

Виконання методики тесту активації Т-лімфоцитів по маркеру підвищеної регуляції рецепторів CD69 заключається у наступному. Лімфоцити виділяють за допомогою фікол-верографічного градієнта та культивують як описано вище. МП використовують у нетоксичних концентраціях, їх розчини готують безпосередньо перед застосуванням. Використовують препарати в наступних концентраціях: 100, 200, 500 $\mu\text{g/ml}$ амокциліну; 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ ванкоміцину; 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ карбамазепіну; 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ сульфапіридину; 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ цефуроксиму; 50, 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ сульфаметоксазолу; 10, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ фенітоїну; 1, 10, 50 $\mu\text{g/ml}$ клавулонової кислоти; 1, 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ левофлоксацину тощо.

Свіжевиділені Т-лімфоцити (2×10^5) культивують в трьох дублях у 96 луночних планшетах з U-образним дном для культур тканин в присутності зазначених концентрацій ЛЗ; правцевого анатоксину або ІЛ-2 (пролейкіну) – позитивний контроль. Появу маркерів CD69, що з'являються на поверхні CD4+/CD8+ Т-лімфоцитів, вимірюють за допомогою проточної цитометрії в присутності людських моноклональних АТ (PE-CD69, APC-CD3, FITC-CD-8, CD-4 PERCP-I, PE-IgG1) та в ізотипічному контролі. Дані цитометрії виражають у вигляді нормованої середньої інтенсивності флюоресценції. Індекс стимуляції визначають як відношення нормованої середньої інтенсивності флюоресценції культивованих клітин в присутності антигену поділене на нормовану середню інтенсивність флюоресценції культивованих клітин у відсутності антигену [126].

Для підготовки до внутриклітинного фарбування Т-лімфоцити периферичної крові стимулюють розчинами МП чи антигенів протягом 24 год, паралельно інкубують нестимульовані Т-лімфоцити – негативний контроль. Додають мондензин до концентрації 6 мкг/мл в останні 8 год інкубації перед визначенням результатів тесту. Клітини 2 рази відмивають льодяним забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,5% бичачий сироватковий альбумін (БСА) і 0,1% азид натрію і фарбують протягом 20 хв людськими моноклональними АТ (PE-CD4 mAb, PERCP-CD3 mAb, FITC-CD69 nAb). Клітини фіксують з додаванням розчину Cytofix/Cytoperm протягом 20 хв, ресуспендують у Per/Wosh розчині, що містить препарат і інкубують протягом 30 хв в темному місті. В ролі ізотипів контролю використовують FITC- та алофікоціанін-кон'юговані IgG1 і IgG2a. Після дворазової промивки з Perm/Wash клітини ресуспендують у забуференому фосфатом фізіологічному розчині, що містить 0,5% БСА і 0,1% азид натрію і аналізують, як зазначено вище [126].

Приклад підвищеної регуляції рецепторів CD69 на поверхні CD4+Т-клітин у пацієнта з алергією на сульфапіридин показано на рис. 9. Під час експозиції сульфапіридину та протиправцевого анатоксину 1,9% та 1,1% клітин CD4+

показали підвищену кількість рецепторів CD69+, і тільки 0,1% цих клітин мали відповідні рецептори при інкубації у середовищі без додавання ліків. Через 6 і 12 год антигенної стимуляції підвищеної регуляції рецепторів CD69+ на поверхні як CD4+Т-клітин, так і CD8+Т-клітин, не виявлено. Збільшення інкубаційного періоду (36 чи 72 год) супроводжувалося появою рецепторів CD69+, тому інкубація впродовж 18 год є мінімальною для реєстрації підвищеного рівня рецептору CD69+. Підвищений рівень CD69+ не визначався в контролі без додавання препарату. Для практичних цілей можна рекомендувати 48 годинну інкубацію CD4+Т- клітин з додаванням препарату (рис. 9.).

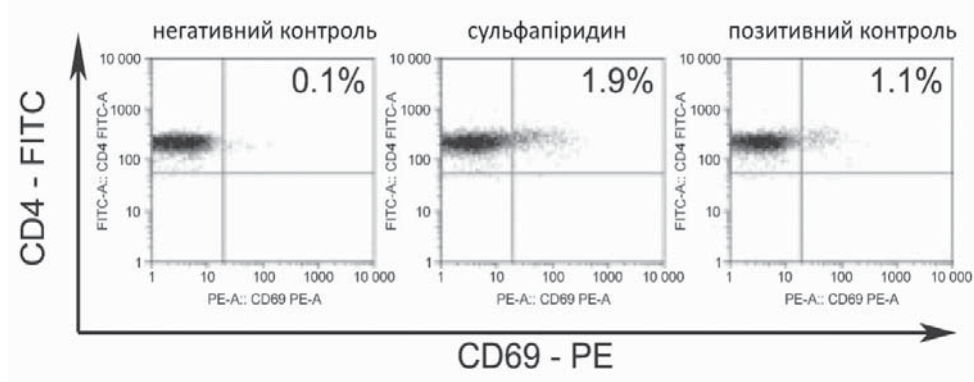


Рисунок 9. Проточна цитометрія виявляє підвищену регуляцію рецепторів CD69 на CD4+Т-клітинах.

Експресія рецепторів CD69 на поверхні CD4+Т-клітин через 48 год інкубації в культурі без додавання препарату чи правцевого анатоксину (негативний контроль), з додаванням сульфapіридину (препарат) чи протиправцевого анатоксину (позитивний контроль) (Beeler A., Zaccaria L., Kawabata T., Gerber B.O., Pichler W. J. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity// *Allergy*.- 2008.-V.63.-P. 181–188.).

Таким чином, лабораторна діагностика АЗ залежить від даних алергологічного (в т.ч. фармакологічного та харчового) анамнезу, результатів шкірних проб і лабораторних тестів з АЛ, правильний вибір яких базується на визначенні типу реакції ГЧ. Чутливість вказаних тестів не є 100%, тому в окремих випадках виникає потреба в проведенні провокаційних тестів з АЛ. Нові лабораторні діагностичні методи, зокрема тест активації базофілів, тест антигенної стимуляції клітин, тест трансформації лімфоцитів розроблені декілька років тому і в теперішній час проходять ретельну перевірку у провідних імунологічних центрах світу. Їх використання може призвести до збільшення результативності діагностичних обстежень, підвищення точності діагностики АЗ, особливо МА, тим самим зменшуючи необхідність проведення провокаційних тестів з АЛ.

Диференціальна діагностика анафілаксії

Диференціальний діагноз АФ включає в себе обширний перелік різноманітних захворювань органів і систем, які найчастіше уражені при цьому патологічному стані:

- *Ураження шкіри або слизової оболонки:* хронічна ремітуюча або фізична КР та АН; пилково-харчовий алергічний синдром.
- *Захворювання органів дихання:* гострий ларинготрахеїт; трахеальна або бронхіальна обструкція (наприклад, сторонні речовини, дисфункція голосових зв'язок); астматичний стан (без участі інших органів).
- *Серцево-судинні захворювання:* вазовагальна непритомність; тромбоемболія легеневої артерії; інфаркт міокарда; серцеві аритмії; гіпертонічний криз; кардіогенний шок.
- *Фармакологічна або токсична реакції:* етанол; гістамін, наприклад, отруєння скумбрією; опіати.
- *Психоневрологічні захворювання:* синдром гіпервентиляції; страх і панічний розлад; соматоформні розлади (наприклад, психогенна задишка, дисфункція голосових зв'язок), дисоціативний розлад і конверсія (наприклад, істеричний комок); епілепсія; цереброваскулярне порушення; психози; артефакт (симулятивний розлад); синдром Хойна; кома, наприклад, метаболічна, травматична.
- *Ендокринологічні захворювання:* гіпоглікемія; тиреотоксичний криз; карциноїдний синдром; феохромоцитома.

Лікування анафілаксії

(ведення хворого, надання невідкладної допомоги)

Ключові моменти допомоги при гострій анафілактичній реакції:

- Припинити введення АЛ;
- Провести усунення симптомів анафілактичної реакції;
- В обмежені терміни встановити перекресно-реагуючі АЛ та уникати їх введення;
- Точно зафіксувати у медичній документації (історія хвороби чи амбулаторна картка хворого) всі прояви АН і проведене лікування;
- Якщо можливо, визначити безпечну альтернативу/альтернативний МП;
- Якщо необхідно – провести десенсибілізацію (така тактика використовується рідко, застосовується відносно пеніциліну, деяких антибіотиків, таксанів, хіміотерапевтичних препаратів на основі платини і інсуліну).

Виділяють три найбільш важливих принципи сучасного підходу до терапії

АФ, про які завжди слід пам'ятати лікарям [67, 161, 162, 123]. По-перше, як тільки виникає підозра на АФ, основоположним в її лікуванні має стати негайне і послідовне введення хворому тільки адреналіну внутрішньом'язово, в переднебокову поверхню стегна, повторно кожні 5-20 хвилин за показаннями. Усі інші заходи проводять одночасно, в залежності від клінічних проявів АФ, і вони не повинні бути послідовними (табл. 42, 43) [65, 105, 161, 162].

Таблиця 42.

Фармакотерапія анафілаксії у дорослих

У амбулаторних хворих

Терапія 1 лінії

Адреналін внутрішньом'язово (в/м), аутоін'єктор або розчин 1: 1000:

- адреналін 0,1% в дозі 0,01 мл/кг (максимальна доза 0.5 мг, 0,3-0,5 мл стандартного розчину адреналіну), внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз. Можливо введення препарату в передньолатеральну поверхню стегна внутрішньом'язово, особливо при середній, важкій або прогресуючої анафілаксії. Препарат вводять повторно за показаннями (уникати передозування і побічних реакцій!);
- Адреналін вводять повторно кожні 5 хв. якщо є показання під контролем симптомів і артеріального тиску
- Контроль за гемодинамікою (свідомість, колір шкіри, частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску);
- при прогресуванні анафілаксії – 0,1% адреналін в дозі 1 мл розчиняють в 9 мл фізіологічного розчину і вводять в дозі 0,1-0,3 мл (по 1 – 3 мл розчину, що міститься у шприці після розведення стандартного розчину адреналіну) в/в повільно протягом декількох хвилин, повторне введення за показаннями (необхідний моніторинг гемодинаміки);
- при термінальному стані хворого 0,1 мл 0,1% адреналіну розчиняють в 0,9 мл венозної крові або фізіологічного розчину; вводять в/в до підтримання систолічного артеріального тиску в межах 100 мм рт. ст.

Додаткове лікування

- Укласти пацієнта в положення на спині з опущеним головним кінцом, підняти нижні кінцівки
- контроль за диханням (може виникнути необхідність в інтубації або трахеостомії);
- киснетерапія зі швидкістю 6-8 л / хв;
- внутрішньовенне введення фізіологічного або колоїдних розчинів.

В шпитальних умовах

Терапія 1 лінії

Адреналін 0,1-0,2 мг 0,1% р-н (0,1-0,2 мл) в/в, як зазначено вище чи в/м; розглянути варіант постійної інфузії адреналіну при персистуючій гіпотензії (в ідеалі – під постійним контролем неінвазивного моніторингу артеріального тиску і пульсу); альтернативно – адреналін ендотрахеально

Додаткова терапія

- покласти хворого на спину, підняти нижні кінцівки;
- Н₁-антигістамінні препарати I покоління (димедрол 1% р-н 1 мл в/м 2-3 рази на день 2-3 дні; клемастин 1 мг/мл, ампула 2 мл в/м 2 рази на день та інш.) за показаннями;
- Н₁-антигістамінні препарати метаболіти II покоління (левоцетиризин 5 мг, дезлоратадин 5 мг, фексофенадин 180 мг 1 раз в день), II покоління (неседативні – цетиризин 10 мг, лоратадин 10 мг 2 рази на день) за показаннями;
- при бронхоспазмі, рефрактерном до адреналіну, небулізація з вентоліном (беродуалом);
- Еуфілін 2 % по 5 мл в ампулах (1 мл розчину містить теофіліну – 20,0 мг) в дозі 5 мг/кг кожні 30 хв в/в чи в/в крапельним методом, для чого 5 мл препарату розводять в 10-20 мл фізіологічного р-ну і вводять в/в повільно або додають у 250-500 мл фізіологічного р-ну, вводять в/в крапельно протягом 30 хвилин) і в підтримуючих (0,9 мг/кг протягом 1 – 3,5 год) дозах в разі неефективності бронходилататорів; якщо хворий приймав препарат теофіліну, дозу слід знизити на 50% і більше; бажано проводити контроль плазмової концентрації теофіліну;
- Колоїдні/кристалоїдні розчини в/в при збереженні ортостаза, гіпотензії або неповній відповіді на адреналін в/м
- при гіпотензії, рефрактерної до адреналіну та інфузії плазмозамінних р-нів, вводять допамін 400 мг, розведений у 500 мл 5% глюкози, в/в крапельно повільно до досягнення рівня систолічного тиску 90 мм рт. ст., потім методом титрування;
- Глюкагон 1-5 мг (20-30 мг/кг, максимум 1 мг у дітей) внутрішньовенно кожні 5 хв, зі швидкістю 5-15 мкг/хв – особливо хворим, які приймають β-адреноблокатори (препарат може викликати аспірацію);
- кортикостероїди
 - Метилпреднізолон 2-3 мг/кг/сут;
 - Преднізолон 1-2 мг/кг 3 рази на добу,
 - Гідрокортизон 5 мг/кг (максимальна разова доза 110 мг) кожні 6 год.
 - Преднізон 1 мг/кг, максимум 30-60 мг, перорально 2-3 дні;
 - Метилпреднізолон 1 мг/кг, максимум 30-60 мг, перорально 2-3 дні;
- кисень;

- Н₂-антигістамінні препарати: фамотидин 20 мг 2 рази на день 2-3 дні;
- Атропін – при брадикардії, 0.3-0.5 мг підшкірно (п/к) кожні 10 хв (максимум 2 мг дорослим); титруючи дозу до досягнення ефекту.

Навчання пацієнта

Терапія 1 лінії

- Адреналін 1-2 ампули або епінефрин аутоін'єктор (2 дози), інструктаж по застосуванню;
- навчання плану дій;
- відвідування сімейного лікаря;
- консультація алерголога з метою виявлення причини анафілактичної реакції.

Таблиця 43.

Фармакотерапія анафілаксії у дітей

У амбулаторних хворих

Терапія 1 лінії

Адреналін внутрішньом'язово (в/м), аутоін'єктор або розчин 1: 1000;

- Вага 10-25 кг: 0.15 мг епінефрину – аутоін'єктор. в / м (в передньолатеральну область стегна);
- Вага > 25 кг: 0.3 мг епінефрину – аутоін'єктор. в / м (в передньолатеральну область стегна);
- Адреналін (1: 1000 розчин, в / м), 0.01 мг / кг; максимальна доза 0.5 мг (в передньолатеральну область стегна);
- Адреналін вводять повторно кожні 5-15 хв., якщо до цього є показання;
- Додаткове лікування
- укласти пацієнта в положення на спині, підняти нижні кінцівки;
- бронходилататори (бета-2-агоністи): сальбутамол
 - дозований аерозольний інгалятор (ДАІ) (дітям: 4-8 вдихів; дорослим: 8 вдихів) або
 - розчин через небулайзер (дітям: 1.5 мл; дорослим: 3 мл) кожні 20 хв або постійно, за необхідністю Н1-антигістамінні препарати метаболіти II покоління (левоцетиризин 5 мг), II покоління (неседативні – цетиризин 10 мг 2 рази на день).

В шпитальних умовах

Терапія 1 лінії

Адреналін в/м, як зазначено вище; розглянути варіант постійної інфузії адреналіну при персистуючій гіпотензії (в ідеалі – під постійним контролем неінвазивного моніторингу артеріального тиску і пульсу); альтернативно – адре-

налін ендотрахеально або внутрішньокістково

Додаткова терапія

- покласти хворого на спину, підняти нижні кінцівки;
- бронходилататори (бета-2-агоністи): сальбутамол;
-ДАІ (дітям: 4-8 вдихів; дорослим: 8 вдихів) або
- розчин через небулайзер (дітям: 1.5 мл; дорослим: 3 мл) кожні 20 хв або постійно, за потребою;
- Н₁-антигістамінні препарати II покоління (неседативні – левоцетиризин та інш.) за показаннями;
- кортикостероїди
- Преднізон 1 мг/кг, максимум 60-80 мг в/в, в/м, перорально;
- Метилпреднізолон 1 мг/кг, максимум 60-80 мг в/в, в/м;
- кисень
- колоїдні/кристалоїди розчини в/в при збереженні ортостаза, гіпотензії або неповного відповіді на адреналін;
- вазопресори (інші, не адреналін) при рефрактерній гіпотензії, титруючи до досягнення ефекту;
- Глюкагон при рефрактерній гіпотензії, з титруванням дози при неефективності
- дітям: 20-30 мкг/кг;
- дозу слід повторити або продовжити інфузію розчину в дозі 5-15 мкг/хв;
- Атропін – при брадикардії, 0.3-0.5 мг підшкірно (п/к) кожні 10 хв (максимум 1 мг дітям); титруючи дозу до досягнення ефекту.

Навчання пацієнта

Терапія 1 лінії

- Епінефрин аутоін'єктор (2 дози), інструктаж по застосуванню;
- навчання плану дій;
- відвідування сімейного лікаря;
- консультація алерголога з метою виявлення причини анафілактичної реакції;

Додаткове лікування

- Н₁-антигістамінні: димедрол кожні 6 год 2-3 дні; альтернативно – неседативні препарати (левоцетиризин та інш.);
- Н₂-антигістамінні препарати: фамотидин 5-20 мг 2 рази на день 2-3 дні;
- Кортикостероїди: преднізон 2-3 дні.

По-друге, паралельно медперсонал проводить заходи з відновлення життє-

во важливих функцій організму, використовуючи алгоритм «АВС» (Airway, Breathing, Circulation: дихальні шляхи → подих → кровообіг).

По-третє, лікарів необхідно навчити, як правильно вводити адреналін внутрішньовенно (бажано, при постійному моніторингу артеріального тиску і серцево-судинної діяльності).

Пацієнта необхідно помістити в положення лежачи на спині, ноги підняти на 30°; він не повинен стояти або рухатися, оскільки це може привести до раптової смерті у випадках важкої АФ (рис. 10) [65, 105, 161, 162].

Препаратом I лінії є адреналін, ін'єкцію якого вводять хворому в/м в передньобоківу поверхню стегна. Ні за яких обставин не слід відкладати введення саме адреналіну і не починати лікування іншими системними препаратами (АГП і ГКС), оскільки вони не ефективні при обструкції верхніх дихальних шляхів (набряк гортані), артеріальної гіпотензії і в цілому при гострих проявах АН.

Хоча діагноз АН, як правило, має на увазі участь двох систем організму (наприклад, шкіра + дихальні шляхи; шкіра + серцево-судинна система), іноді вона може перебігати тільки як гостра серцева або дихальна недостатність; як артеріальна гіпотензія або як ураження шкіри. Адреналін показаний і у випадках підозри на АН, навіть якщо мова йде тільки про одну з вказаних систем організму [123].

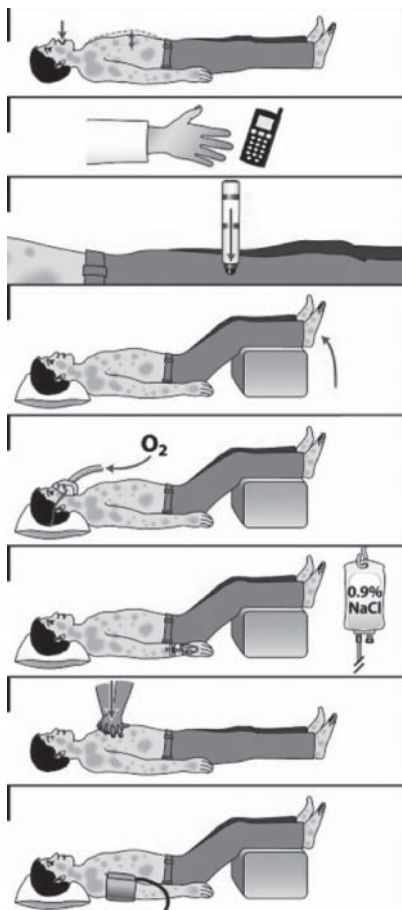


Рисунок 10. Перша допомога пацієнту з АФ

Адреналін

Адреналін – найважливіший препарат в лікуванні анафілаксії [129]. Застосування його при АФ – це цілком логічний підхід [64] і його введення узгоджується з позитивним ефектом при спостереженні клінічних випадків, що виявляється у відновленні серцевого викиду і в полегшенні утрудненого дихання.

Показання, механізми дії Адреналін практично не має протипоказань при лікуванні АН (в педіатричному керівництві Євросоюзу експерти рекомендують з обережністю призначати його дітям з гіпертрофічною кардіоміопатією) [112].

Здатність адреналіну усувати патофізіологічні наслідки АФ пов'язана з його прямою альфа-і бета-адренергічною дією. При використанні адреналіну ще дуже важливі такі моменти, як час його введення хворому від початку епізоду АФ, дозування і частота призначенн даного ЛЗ.

Дії адреналіну полягають в наступному:

- Як агоніст альфа-адренорецепторів, адреналін редукує периферичну вазодилатацію, збільшує резистентність периферичних судин і зменшує набряк, що призводить до підвищення артеріального тиску, покращення прохідності бронхів, зменшення ознак АН і КР;
- β -1-адренергічні ефекти препарату проявляється в позитивному хронотропні і інотропному впливі на серце (збільшенню частоти і сили серцевих скорочень), дилатації бронхіального русла;
- β -2 адренергічні рецептори існують також в опасистих клітинах і рано введений адреналін зменшує викид запальних медіаторів, таких як гістамін та лейкотрієни з опасистих клітин і базофілів, що зменшує вираженість АР, обумовлених IgE [102, 163];
- адреналін працює найкраще при ранньому введенні після початку реакції, але це несе певні ризики, особливо при внутрішньовенному введенні препарату. Він може викликати сильний спазм периферичних судин, особливо при захворюваннях нирок та інших внутрішніх органів. Але слід вказати, що негативний вплив адреналіну надзвичайно рідко зустрічається при внутрішньом'язовому введенні правильних доз;
- в цілому даний ЛЗ стимулює метаболізм, підвищуючи споживання кисню, викликає розвиток ацидозу внаслідок накопичення молочної кислоти, посилює ліполіз і сприяє виникненню гіперглікемії в результаті стимуляції глікогенолізу.

Всі ці механізми дії адреналіну дозволяють поліпшити шкірні, респіраторні і серцево-судинні показники у пацієнта при АФ.

Дозування і побічна дія. Адреналіну гідротартрат випускають у вигляді 0,18% розчину в ампулах по 1 мл. *Слід мати на увазі, що терапевтичні дози адреналіну гідрохлориду для парентерального введення складають зазвичай для дорослих 0,3-0,5-0,75 мл 0,1 % розчину, а адреналіну гідротартрату – такі ж кількості 0,18 % розчину. У зв'язку з різницею у відносній молекулярній масі (333,3 у гідротартрату і 219,66 у гідрохлориду) гідротартрат використовують в більшій дозі.* Адреналін має бути введений всім пацієнтам з небезпечними для життя проявами АФ. Якщо ці прояви відсутні, але є інші симптоми системної АР, пацієнт потребує обережного спостереження та симптоматичного лікування з використанням підходу ABCDE. Адреналін повинен бути легко доступним в клінічних відділеннях, де може зустрітися анафілактична реакція.

Адреналін внутрішньом'язово Внутрішньом'язовий шлях введення адреналіну є кращим при лікуванні більшості анафілактичних реакцій. Моніторинг пацієнта рекомендується починати якомога раніше (пульс, артеріальний тиск,

електрокардіограма, пульсоксиметрія). Це допоможе контролювати реакцію на адреналін. В/м шлях володіє декількома перевагами: він більш безпечний, не вимагає внутрішньовенного доступу, в/м шлях легше виконувати. Найкраще місце для внутрішньом'язової ін'єкції – передньобокова поверхня середньої третини стегна [161], голка, що використовується для ін'єкції, повинна бути досить довгою, щоб гарантувати, що адреналін вводиться в м'яз [162]. Підшкірний або інгаляційний шлях введення при лікуванні анафілактичної реакції для адреналіну не рекомендуються, тому що вони менш ефективні. [161-163]

Доза адреналіну в/м для дорослих 0.5 мг в/м (= 500 мікрограмів = 0.5 мл 1:1000) адреналіну. Доза адреналіну в/м для дітей наступна [161-162]

> 12 років: в/м 500 мікрограмів (0.5 мл), тобто доросла доза;

300 мікрограмів (0.3 мл), якщо дитина невелика

або в предпубертатному віці;

> 6 – 12 років: в/м 300 мікрограмів (0.3 мл);

> 6 місяців – 6 років: в/м 150 мікрограмів (0.15 мл);

<6 місяців: в/м 150 мікрограмів (0.15 мл).

Повторіть дозу адреналіну в/м, якщо немає ніякого поліпшення стану пацієнта. Подальші дози можуть бути введені приблизно з 5-хвилинними інтервалами згідно реакції пацієнта.

Таким чином, рекомендована при АФ доза адреналіну в/м становить: для дітей 0,01 мл (мг)/кг; для дорослих – від 0,2 до 0,5 мл (максимум). Практично доза адреналіну при АФ коливається між 0,15 мл (у дітей вагою до 25 кг) і 0,3 мл – при вазі понад 30 кг і дорослим (в США максимальна доза для дорослих складає 0,5 мл).

Адреналін внутрішньовенно

Ризик розвитку шкідливих побічних ефектів при використанні адреналіну в/в набагато більше через невідповідне дозування або помилковий діагноз АФ. Саме це є основною причиною того, що в/м шлях введення даного ЛЗ рекомендується для більшості медичних працівників.

У деяких хворих внутрішньовенне введення адреналіну може викликати небезпечну для життя артеріальну гіпертензію, тахікардію, аритмії і ішемію міокарда.

Показання Через ризик розвитку потенційно смертельної аритмії та інших кардіальних ускладнень, адреналін слід вводити в/в тільки в особливих випадках: пацієнтам, які не реагують на внутрішньовенну інфузійну терапію і кілька ін'єкцій адреналіну в/м або п/к; при тяжкій артеріальній гіпотензії; легенево-серцевої недостатності [102, 112]. Сюди ж відносять хворих, яким потрібен тривалий час для транспортування до стаціонару або прибуття бри-

гади швидкої допомоги (в США бригада повинна прибути до такого хворому не пізніше, ніж 20 хв після появи АФ).

Якщо в/в доступ не можливий або не досягається швидко, рекомендується використовувати в/м шлях для введення адреналіну. Пацієнти, яким в/в введений адреналін, повинні знаходитися під постійним моніторингом – безперервна електрокардіографія, пульсоксиметрія та частий вимір артеріального тиску. Пацієнтам, яким потрібні повторні дози в/м адреналіну, може бути корисно його в/в введення. Важливо, щоб ці пацієнти отримали допомогу фахівця як можна раніше.

Дозування Хоча точна схема введення і дозування адреналіну для в/в введення не встановлені, проспективні дослідження вказують на ефективність 1: 100000 розчину адреналіну (0,1 мг в 100 мл фізіологічного розчину), який вводять зі швидкістю 30-100 мл/год (5- 15 мкг/хв), титруючи дозу до появи клінічної відповіді або побічних дій (токсичного ефекту) адреналіну. У міжнародних посібниках обговорюються інші протоколи: інфузію адреналіну починають з додавання 1 мг (1 мл) розчину адреналіну в 250 мл 0,9% фізіологічного розчину або в 5% розчин декстрази (особливо в тих випадках, якщо пацієнт знаходиться в групі ризику: має низький рівень цукру або високий рівень натрію в крові) до концентрації 4,0 мкг/мл. Отриманий розчин 1: 250000 вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 1 мкг/хв (15 крап./хв за допомогою мікроапарату (60 крап./хв = 1 мл = 60 мл/год)), титруючи дозу до досягнення гемодинамічного відповіді і підвищуючи максимум до 10,0 мкг/хв у дорослих та підлітків. Доза для дітей становить 0,01 мг г (0,1 мл/кг 1: 10000 розчину; максимум 0,3 мг). В педіатрії адреналін використовують як показано у табл. 44.

Таким чином, введення адреналіну в/в показано пацієнтам з важкою артеріальною гіпотензією або зупинкою серця при відсутності відповіді на його ін'єкції в/м та проведеної інфузійну терапію.

Клінічні спостереження показують, що АФ може в окремих випадках бути причиною ішемії міокарда, емболії, гострого коронарного тромбозу тощо, особливо у осіб молодого віку.

Таблиця 44.

Спеціальні рекомендації при лікуванні анафілаксії у дітей інфузіями адреналіну і допаміну внутрішньовенно [18]

I. Вікові групи	Ознаки артеріальної гіпотензії
Вік	Систолічний АТ (мм рт. ст.)
Новонароджені (0-28 днів)	<60
Діти (1-12 мес)	<70
Діти (> 1 года до 10 років)	< 70 + (2 x вік, років)
Старше 10 років	<90

I. Вікові групи		Ознаки артеріальної гіпотензії
II. Об'єм інфузії адреналіну і допаміну у дітей з остановкою серця або з тяжкою артеріальною гіпотензією		
Препарат	Доза	Підготовка*
Дофамін	2-20 мкг/кг/хв	6 х вага тіла (в кг); кількість в мг розводять до 100 мл фізіологічного розчину; вводять 1 мл/год или 1 мкг/кг/хв
Адреналін	0,1 мкг/кг/хв	0,6 х вага тіла (в кг); кількість в мг розбавляють до 100 мл фізіологічного розчину; вводять 1 мл/год или 0,1 мкг/кг/хв

*При інфузії можна підготувати більш розбавлений або більш концентрований розчин ліків на основі стандартної концентрації препарату в кожному випадку: при цьому доза повинна бути розрахована для кожного пацієнта індивідуально, при швидкості інфузії: швидкість інфузії (мл/год) – (вага [кг] x доза [мкг/кг/хв] x 60 хв/ч): концентрація (мкг/мл).

Якщо пацієнту потрібні повторні в/в болюсні введення адреналіну, рекомендують в/в інфузію адреналіну.

Нерозчинений адреналін в концентрації 1:1000 в/в вводити заборонено.

Внутрішньовенна інфузія адреналіну, яку титрують залежно від реакції при наявності тривалого гемодинамічного моніторингу, є ефективним способом введення хворого.

Деяким пацієнтам з персистуючими симптомами АФ може знадобитися повторне введення адреналіну. Вибір цього рішення залежить від відповіді на терапію, ретельного контролю над життєво важливими ознаками і клінічного стану пацієнта. Так, в одному ретроспективному дослідженні зроблено висновок про те, що з 105 випадків АФ в 36% була потрібна більше однієї ін'єкції адреналіну [102].

Побічна дія адреналіну Існує вірогідність того, що в/в введення адреналіну при АФ може привести до стрес-індукованої кардіопатії. При АФ має місце компенсаторний викид катехоламінів через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, з одного боку; з іншого боку – гістамін стимулює їх вивільнення шляхом прямої дії на медулярні клітини наднирників [165]. Крім того, введення катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) для купірування гемодинамічних порушень при АФ також сприяє збільшенню їх рівня в плазмі крові. Можливо, підвищення рівня циркулюючих катехоламінів при АФ провокує розвиток стрес-індукованої кардіоміопатії та її ускладнень в гострій фазі (*найбільш поширені з них – застійна серцева недостатність, тяжкий кардіогенний шок і фібриляція шлуночків*).

Кардіоміопатія Такотсубо. Імовірно, що артеріальна гіпотензія, яка розвива-

ється чи продовжується, не дивлячись на в/в введення адреналіну, є результатом його побічної дії на серце. Одним з таких ускладнень вчені розглядають кардіоміопатію Такотсубо, описану вперше в Японії, а потім і в багатьох інших країнах світу [165]. Кардіоміопатія Такотсубо найчастіше розвивається після високих доз адреналіну і клінічно нагадує інфаркт міокарда: у хворих з АФ, яким в/в ввели адреналін, з'являються біль у грудях, з раптовим розвитком серцевої недостатності, зміни на електрокаріограмі, характерні для переднього інфаркту міокарда (підйом сегмента ST в відведеннях I і aVL і депресія сегмента ST у відведеннях III і aVF), незначне підвищення біомаркерів (тропонин I (норма <0,04 мкг/л) і креатинкіназа-МВ (норма <24 МО/л) при нормальній коронарній ангіографії [165]. Однак патогномонічними є зміни рухливості серцевої стінки лівого шлуночка – нормальні скорочення або гіперкінез його базальних відділів в поєднанні з акінезією або дискінезією інших відділів. Хоча класичний ангіографічний опис кардіоміопатії Такотсубо включає кулясте розширення верхівки, зустрічаються й інші варіанти – вибух міжшлуночкової перетинки або, у більш рідкісних випадках, вибух інших сегментів. При сприятливому результаті початкового нападу функція лівого шлуночка відновлюється протягом 2 місяців. Оскільки при стрес-індукованої кардіопатії має місце надлишок ендогенних катехоламінів, додатково вводити синтетичні катехоламіни пацієнтам з гемодинамічною нестабільністю або кардіогенним шоком слід вкрай обережно.

Синдром Kounis («алергічна стенокардія» або «алергічний інфаркт міокарда»). Гострий коронарний синдром, який розвивається вдруге через дії медіаторів алергії на судини серця, відомий як синдром Kounis («алергічна стенокардія» або «алергічний інфаркт міокарда»). В патогенез хвороби включаються гістамін і опасисті клітини, які інфільтрують тканину серця у таких хворих [153]. Вважають, що адреналін при синдромі Kounis посилює ішемію міокарда і викликає спазм коронарних судин. Синдром найчастіше виникає у пацієнтів з алергією на МП, зокрема на β-лактамі антибіотики (описаний у хворих віком 13-72 років), а також при введенні ряду МП (морфін, кодеїн і меперидин), які можуть викликати масивну дегрануляцію опасистих клітин і погіршення перебігу АР (фентаніл і його похідні в більш слабкому ступені активують опасисті клітини і тому повинні бути препаратами вибору при наркотичній анальгезії). Клінічні прояви синдрому Kounis наступні: біль у грудях, артеріальна гіпотензія, які виникають протягом 30 хв після введення ЛЗ. У більшості хворих виявляють збільшення концентрації тропонину, зміни на електрокардіограмі (підвищення сегмента ST практично у всіх пацієнтів). В таких випадках адреналін використовують вкрай обережно, пацієнтам показано призначення коронаролітиків.

Автоматичні ін'єктори адреналіну Автоматичні ін'єктори часто видаються

пацієнтам, що мають реальний ризик розвитку АФ, для самостійного використання. У ньому зазвичай запрограмовані тільки дві доступні дози адреналіну: 0.15 і 0.3 мг.

Можливі ефекти адреналіну в залежності від діапазону застосовуваних доз [93, 163]:

- судиннозвужуючий (нирки): менше 1 мкг/хв.;
- кардіостимулюючий (активація β -адренорецепторів серця): від 1 до 4 мкг / хв.;
- наростаючий α -адреностимулюючий: від 5 до 20 мкг/хв;
- переважний α -адреностимулюючий: більш 20 мкг / хв.

Таким чином, малі (менше 1 мкг/хв) дози адреналіну можуть служити причиною розвитку гострої ниркової недостатності, високі – викликати гострий інфаркт міокарда, виражені аритмії і метаболічний ацидоз.

Навіть у тих випадках, коли адреналін був використаний в перші хвилини після розвитку анафілаксії, хворий може загинути. Можливі причини летального результату: погана абсорбція адреналіну або упущена необхідність введення повторних доз.

Автоін'єктор епінефрину Вірогідність розвитку вищеперелічених серйозних ускладнень є головною причиною, по якій рекомендується утриматися від широкого застосування адреналіну в офіційній ампулірованій формі, особливо без лікарського контролю. За кордоном ця проблема вже давно вирішена за допомогою спеціального шприця з адреналіном у вигляді автоін'єктора (його торговельні назви EpiPen, ANA-Kit, Twinject і т. п.).

Унікальність розробки автоін'єкторів епінефрину полягає в тому, що після відповідного навчання пацієнт в необхідних випадках самостійно вводить собі адреналін у фіксованій дозі – в потрібний час і в потрібній дозі. Так, один з таких пристроїв – Епіпен містить 2 мл адреналіну, проте після ін'єкції 1,7 мл розчину залишається в шприці і не використовується більше. Хоча сама голка автоін'єктора коротка, тиск в 14,6 мм рт. ст. дозволяє 0,3 мл адреналіну досягти м'яза. «Оптимальний дозовий режим» у дітей при вазі до 25 кг – 0,15 мл; старшого віку і дорослих з вагою більше 30 кг – 0,3 мл. Недавно було встановлено, що використання Епіпену через 1 сек від початку АФ так само ефективно, як і через 10 сек, про що свідчила майже постійна концентрація препарату в плазмі крові.

За кордоном лікар зобов'язаний виписати автоін'єктор епінефрину пацієнтам, що мають в анамнезі АФ або тяжкі АР, що викликані їжею (арахіс, горіхи, морепродукти, молоко та ін.); генералізовану КР при укусах комах; деяких супутніх захворюваннях (БА, застосування неселективних β -блокаторів та ін.); хто живе у віддалених районах далеко від доступу медичної допомоги [61, 70, 162].

Описані випадки (за літературними даними, від 12% до 14%), коли навіть при своєчасному використанні епінефрину аутоін'єктора не вдавалося повністю усунути ризик анафілаксії або запобігти летальності [123]. Проте, аналіз публікацій свідчить про високу терапевтичної ефективності цих пристроїв у пацієнтів з харчовою, латексною інсектною і ідіопатичною АФ [61, 158, 162].

Отже, можна констатувати, що відсутність на українському фармацевтичному ринку автон'єктора епінефрину – швидкодопомогового засобу, який в буквальному сенсі здатний врятувати життя людині при АФ – є фактом, який вимагає вирішення з боку відповідних структур охорони здоров'я. Зрозуміло, що дешевий ампулірованою адреналін не може служити виходом з такої складної ситуації, як АФ, де кардинальним чинником, що визначає успішний результат, є своєчасне введення адреналіну в правильному дозуванні.

Інфузія рідини

Великий обсяг рідини може просочуватися з кровоносного русла в інтерстиціальну тканину хворого під час анафілактичної реакції. Суттєву роль відіграє також вазодилатація, що обумовлює гіпотонію і клініку шоку. Якщо налагоджений внутрішньовенний доступ, інфузію починають негайно. Рідину в/в вводять швидко (20 мл/кг дитині або 500-1000 мл дорослому) і контролюють реакцію артеріального тиску. Подальші дози вводять по мірі необхідності. Немає свідчень, що підтримують використання колоїдів замість кристалоїдів при цій патології. Необхідно враховувати інфузію колоїдів як можливу додаткову причину АШ у хворого, що одержував колоїди під час початку анафілактичної реакції. Звичайно це вимагає зупинки інфузії. 0.9% розчин хлориду натрію нерідко у великій кількості є рекомендованим для початкового етапу реанімації.

H₁- і H₂-антигістамінні засоби (після реанімації)

Через уповільнений початок дії і обмежений вплив на симптоми АФ не слід використовувати АГП першочергово [70, 123]. Свідочть, що підтримують їх використання недостатньо, але існують логічні причини для їх призначення [27, 28, 70]. АГП (H₁-антагоністи) можуть допомогти у зменшенні вазодилатації і бронхоспазму, викликаних гістаміном. При використанні у монорежимі вони не здатні допомогти при істинній анафілактичній реакції. H₁-антагоністи (левоцетиризин або димедрол) можуть також полегшити шкірні симптоми АФ (КР, свербіж та АН), але вони ніяк не впливають на симптоми з боку респіраторної, серцево-судинної систем, а також ШКТ. Якщо у пацієнта немає блювоти, краще призначити цетиризин 10 мг або левоцетиризин 5 мг на добу, оскільки вони діють швидше, ніж димедрол, і роблять набагато меншу седативну дію (цетиризин), а левоцетиризин і зовсім не володіє седативними властивостями.

Вводять хлорфенамін повільно внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Доза хлорфенаміну залежить від віку:

> 12 років і дорослі: 10 мг в/м або в/в повільно;

> 6-12 років: 5 мг в/м або в/в повільно;

> 6 місяців-6 років: 2.5 мг в/м або в/в повільно;

<6 місяців: 250 мкг/кг в/м або в/в повільно.

Вводять хлоропірамін в/в дорослим 20-40 мг, при необхідності повторно (добова доза до 40-80 мг).

Вводять діфенгідрамін в/в дорослим 1% розчин – 10 мг/мл 1 мл 1-4 рази на день (добова доза до 50 мг).

Поєднане використання H_2 - (фамотидин) і H_1 -антагоністів краще усуває шкірні прояви, ніж монотерапія H_1 -антагоністом [85, 124].

Кортикостероїди

У зв'язку з повільним початком терапевтичної дії (через 4-6 год) швидше за все буде мало користі від їх використання в гострій фазі АФ. Проте більшість експертів як і раніше рекомендує вводити системні ГКС при АФ, оскільки існує думка, що, можливо, тим самим вдасться запобігти її рецидиву або важкого перебігу [71, 148]. ГКС можуть допомогти запобігти або скоротити час перебігу тривалих реакцій.

З іншого боку, ГКС мають важливе значення в лікуванні АЗ (БА, АД, алергічний риніт), що має на увазі нагальну необхідність їх призначення таким хворим.

Рекомендовані дози ГКС при АФ наступні: преднізон перорально в дозі 1 мг/кг (максимум одноразово 60-80) або у випадках більш важких реакцій:

- метилпреднізолон в дозі дорослим 1 мг/кг в/в (максимум одноразово 60-80 внутрішньовенно (в/в)) (табл. 1),

- дексаметазон в дозі 4 мг/мл в/в (максимум одноразово 12-16 мг в/м або в/в, добова доза до 20 мг), дітям 100 мкг в/м або в/в, добова доза – 200-500 мкг/кг в/м або в/в [61, 70].

- гідрокортизон доза для дорослих і дітей залежить від віку:

> 12 років і дорослі: 200 мг в/м або в/в повільно;

> 6-12 років: 100 мг в/м або в/в повільно;

> 6 місяців-6 років: 50 мг в/м або в/в повільно;

<6 місяців: 25 мг в/м або в/в повільно.

Інгаляційні препарати

При бронхоспазмі і задишці (особливо якщо у хворого в анамнезі є БА) йому

дають вдихнути сальбутамол (через спейсер або небулайзер) кожні 20 хвилин або постійно по мірі необхідності. У дітей зі стридорозним синдромом деяке полегшення настає після вдихання адреналіну через небулайзер [136]. Адреналін і в таких випадках залишається препаратом І лінії.

Спостереження за хворим з анафілаксією У експертів немає визначеності в цьому питанні. Вони рекомендують оптимальну тривалість моніторингу встановлювати індивідуально, виходячи зі ступеня тяжкості АФ. Пацієнти з хорошою реакцією на стартове лікування повинні бути попереджені про можливість раннього рецидиву симптомів [79, 122] Це застереження особливо важливо:

- при важких реакціях з повільним початком, викликаним ідіоматичною АФ;
- при реакціях у пацієнтів з тяжкою астмою або з важким бронхообструктивним синдромом;
- при реакціях з можливістю триваючого контакту з АЛІ;
- у пацієнтів з біфазними реакціями в анамнезі;
- у пацієнтів, що захворіли ввечері або вночі, а також у пацієнтів, які, можливо, не в змозі викликати допомогу;
- у пацієнтів з регіонів, в яких утруднений доступ до невідкладної допомоги.

Точний рівень зустрічаємості біфазної реакцій невідомий. Хоча дослідження вказують на рівень 1-20%, при цьому невідомо, наскільки була адекватною стартова терапія. [131, 169] Не існує також надійних способів прогнозування біфазної реакції. Тому важливо, щоб рішення про спостереження за кожним пацієнтом було прийнято досвідченим клініцистом.

Оскільки біфазна реакція при АФ може мати місце протягом перших 72 год, таким пацієнтам може знадобитися продовження терапії (аж до інтубації), а також повторне введення адреналіну або незапланована бронходилатаційна терапія [61, 70, 123]. Звідси був зроблений висновок: обов'язковий час спостереження за хворим з АФ – перші 4-6 год, бажано – до 72 год. Особливо це стосується категорії хворих, яким було потрібно повторне введення адреналіну в/м; які спочатку мали важкі симптоми (наприклад, артеріальну гіпотензію, тяжкий бронхоспазм) або перенесли повторний епізод АФ. Також слід залишити в стаціонарі для спостереження пацієнтів з ХА на арахіс; хворих на АЗ, що використовують у лікуванні β -блокатори [61, 65, 70].

Перед випискою з лікарні всі пацієнти повинні бути:

- оглянуті досвідченим лікарем;
- отримати чіткі інструкції про повернення в клініку при повторенні симптоматики;
- отримати рекомендації про необхідність і режим антигістамінної і перо-

ральної кортикостероїдної терапії протягом 3 днів. Це корисно при лікуванні КР [148] і знижує ймовірність подальших реакцій [63].

- одержати автоін'єктора адреналіну або його замітник (ампула з адреналіном і шприц до неї) та рекомендації по їх застосуванню;
- отримати от лікуючого лікаря план подальшого спостереження, включаючи рекомендації про контакт з сімейним лікарем пацієнта.

Лікування окремих клінічних форм анафілаксії

Лікування кропив'янки

Лікування гострих проявів кропив'янки.

Тяжкий перебіг. АГП першого покоління у парентеральній лікарській формі: клемастин (тавегіл) 0,1% р-н 2 мл або хлоропірамін (супрастин) 2,5% р-н 2 мл або дифенгідрамін (димедрол) 5 % р-н 1-2 мл в/м, в/в струменево або в/в краплинно на 200 мл фізіологічного розчину протягом 3 – 5 днів.

ГКС системної дії: преднізолон 30 – 60 мг або дексаметазон 4 – 8 мг в/м, в/в струменево або краплинно на 200 мл фізіологічного р-ну 2-3 дні.

При необхідності – призначення адреноміметиків: адреналін 0,18 % р-н або норадреналін 0,2 % р-н по 0,2 мл підшкірно через кожних 2 години.

Призначають ϵ -амінокапронову кислоту 5% 100 мл в/в краплинно.

При необхідності проводять дезінтоксикаційну терапію: неогемодез, реосорбілакт, реамбірин 200-400 мл в/в краплинно, 3-4 введення, плазмозферез.

Потім переходять на прийом АГП другого (лоратадин 10 мг або цетиризин 10 мг 1 раз на день) чи метаболітів другого покоління (левоцетиризин (Алерон) 5 мг, дезлоратадин 5 мг або фексофенадин 180 мг 1 раз на добу) та ін.

При особливо тяжкому перебігу гострої КР, набряку Квінке з ларингоспазмом призначають системні ГКС: преднізолон 60-90-120 мг, метілпреднізолон 100-150 мг, дексаметазон 8-12 мг в/м або в/в краплинно на 200 мл фізіологічного розчину і всередину преднізолон 16-30 мг/добу, дексаметазон 4-6 мг/добу протягом 4-5 днів з подальшим переходом тільки на пероральний прийом вказаних доз і їх поступовим зниженням по 1,25 мг в перерахуванні на преднізолон кожні 3- 5 днів (курс 2 – 4 тижні).

У разі постійної прогресуючого, рецидивуючого перебігу – проводять плазмозферез.

При тривалому перебігу гострої КР призначають тіосульфат натрію 30 % по 10-20 мл в/в 1 раз на день, ϵ -амінокапронову кислоту 5 % по 100-200 мл в/в краплинно 1 раз на день або по 10-20 мл всередину 3-6 разів на день на протязі 3-5 днів.

Хворим з тяжкою формою захворювання і торпидністю до симптоматичної

терапії можливе введення ГКС пролонгованої дії: бетаметазону (дипроспану) 1 мл в/м 1 раз в 2-3 тижні.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, фільтрум, лактофільтрум), клізми.

Гіпоалергенна дієта по А.Д. Адо. Рекомендується виключити з раціону: цитрусові (апельсини, мандарини, лимони, грейпфрути та ін.), горіхи (фундук, мигдаль, арахіс та ін.), рибу і рибні продукти (свіжа і солена риба, рибні бульйони, консерви з риб, ікра та ін.), м'ясо птиці (гусак, качка, індичка, курка та ін.) і вироби з них, шоколад і шоколадні вироби, каву, копчені вироби, оцет, гірчицю, майонез та інші спеції, хрін, редиску, редьку, томати, баклажани, гриби, яйця, свіже молоко, полуницю, суницю, диню, ананас, здобне тісто, мед. Категорично забороняється вживати всі алкогольні напої.

У їжу можна вживати: м'ясо яловичини нежирне, відварне, супи круп'яні, овочеві (на вторинному яловичому бульйоні, вегетаріанські), масло вершкове, оливкове, соняшникове, картоплю відварну, каші (гречану, геркулесову, рисову), молочнокислі продукти одноступінні (сир, кефір, кисле молоко). огірки свіжі, петрушку, кріп, яблука печені, кавун, чай, цукор, компоти з яблук, слив, смородини, вишні, з сухофруктів, білий не здобний хліб.

Харчовий раціон включає близько 2800 ккал (15 г білків, 200 г вуглеводів, 150 г жирів).

Перебіг середньої тяжкості. АГП першого покоління парентерально: клемастин (тавегіл) 0,1% р-н 2 мл або хлоропірамін (супрастин) 2,5% р-н 2 мл в/м, в/в струменево на фізіологічному розчині протягом 2 – 3 днів.

При неефективності до режиму лікування додають ГКС: дексаметазон 4-8 мг в/м або в/в, преднізолон 30-60 мг в/м, в/в 1-2 дні.

Потім переходять на прийом АГП другого (лоратадин 10 мг або цетиризин 10 мг 1 раз на день) і метаболітів другого покоління (левоцетиризин 5 мг (Алерон), дезлоратадин 5 мг або фексофенадин 180 мг 1 раз на добу) та ін. Тривалість прийому їх складає до 1 міс.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, фільтрум), активованого вугілля.

Легкий перебіг. Не вимагає застосування ГКС.

Призначають АГП другого (лоратадин 10 мг або цетиризин по 10 мг 1 раз на день) і метаболітів другого покоління (левоцетиризин 5 мг (Алерон), дезлоратадин 5 мг або фексофенадин 180 мг 1 раз на день) та ін. Тривалість прийому їх складає 1-2 тижня.

Проведення елімінаційних заходів: прийом ентеросорбентів (ентеросгель, фільтрум), активованого вугілля.

Тривалість стаціонарного лікування складає 5-10 днів. Подальша лікувальна тактика будується відповідно до спектру виявлених причинно-значущих АЛ. В період ремісії КР проводять курси АСІТ протягом 2-4 або 3-5 років чи неспецифічної імунотерапії гістаглобулін (гістаглобін) по 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 мл п/ш через 2 дні на третій в умовах алергологічного стаціонару або кабінету.

Вимоги до результатів лікування: усунення проявів КР, досягнення клінічної ремісії захворювання, зокрема медикаментозної.

Симптоматична терапія:

- при вираженому ларингоспазмі – інтубація трахеї, в критичному випадку – трахеотомія і трахеостомія;
- у разі супутніх колапсу, АШ – 0,3-0,5 мл 0,18% розчину адреналіну в/м чи в/в, 0,5 – 1,0 мл 0,1% розчину мезатону в/м чи в/в, 1,0 мл кордіаміну в/м чи в/в; ГКС у дозі, еквівалентній 90-120 мг преднізолону в/в;
- у разі сильного шкірного свербіння – димедрол 1% 1,0 мл в/м, тіосульфат натрію 30% 10,0 мл 5-10 введень на курс, гістафен 50 мг, фенкарол 25-50 мг 2-3 рази на день всередину, місцеві процедури (обтирання, душ).

Очікувані результати лікування. Результатом лікування гострої КР або набряку Квінке повинне бути повне усунення їх симптомів.

Гостра КР і набряк Квінке, що мають легкий перебіг можуть лікуватися амбулаторно. Тяжкий перебіг КР, включаючи набряк Квінке в життєво небезпечних ділянках тіла, повинні лікуватися в умовах алергологічного стаціонару.

Лікування набряку Квінке

Голод на 2-3 доби з поступовим переходом на гіпоалергенну дієту, призначення послаблюючих засобів (у клізмі), ентеросорбентів.

Невідкладна допомога при набряку Квінке:

1. Припинення надходження АЛ (медикаментозного, харчового, інсектного тощо).
2. Введення парентеральних форм АГП з наступним переходом на пролонговані АГП 2 покоління та їх метаболіти (Алерон).
3. ГКС: преднізолон (дорослим – 60-150 мг, дітям – з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла), або дексаметазон – 8-12 мг в/в, при необхідності повторно через 3-6 годин.
4. Петльові діуретики: фуросемід 60 мг в/в, при необхідності повторно через 3-6 годин.
5. При загрозі задухи – інтубація трахеї, штучна вентиляція легенів.

Після зникнення шкірних проявів набряку Квінке проводиться обстеження

хворого (з урахуванням попереднього введення АГП і ГКС) для виявлення його «причинного чинника». При виявленні причинно-значущих АЛ та інших тригерних факторів проводять їх елімінацію. При невиявленні цих чинників – продовження гіпоалергенної дієти, максимальне обмеження контакту з екзоаллергенами, тригерними факторами, АГП. Проводиться також лікування супутніх захворювань.

У хворих, в яких безпосередньою причиною захворювання є прийом ненаркотичних анальгетиків та НПЗП, які дають перехресну сенсibiliзацію, етіотропна терапія зводиться до елімінації цих препаратів, а також продуктів, які містять саліцилати – малина, полуниця, виноград, яблука, вишня, персики, абрикоси, сливи, помідори, морква, огірки, ХП, які містять харчові барвники – газовані води, шинка, торти, тістечка, карамель, пігулки у кольорових облатках, оскільки слід враховувати, що хворі з АР на ненаркотичні анальгетики та НПЗП часто мають перехресні АР із штучними добавками до ХП.

Лікування анафілаксії внаслідок ужалень/укусів комах

Важливими є елімінаційні і фармакотерапевтичні заходи. Елімінаційні заходи направлені на усунення або обмеження контакту з відповідними АЛ. Фармакотерапевтичні заходи спрямовані на надання невідкладної допомоги при гострих місцевих або системних реакціях, АШ.

Лікування гострої алергічної реакції.

Лікування місцевої алергічної реакції. Слід накласти джгут на кінцівку вище за місце ужалення на 20-30 хв., видалити жало без травмування мішечка з отрутою, прикласти лід на місце жалення. Місце жалення слід обколоти 0,18% розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл на 4,5 мл фізіологічного розчину. У разі значної місцевої і загальної реакції підшкірно ввести 0,2-0,5 мл 0,18% розчину адреналіну, АГП I покоління (хлоропірамін, тавегіл по 2 мл в/м). Надалі показані АГП II (лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг на добу впродовж 3-7 днів) або метаболіти II покоління (левоцетризин (Алерон) 5 мг, дезлоратадин 5 мг, фексофенадин 180 мг 1 раз на добу). Місцево рекомендується застосовувати кортикостероїдні мазі (локоїд, елоком, бетаметазон, кремген, мезодерм, гідрокортизонова мазь) або феністил-гель 2 – 4 рази на добу. Призначаються анальгезуючі засоби.

Лікування системної алергічної реакції. Лікування в терапевтичному або алергологічному відділенні впродовж 5-10 днів. Накласти джгут вище за місце ужалення (по можливості) до 1 год, обколоти місце ужалення 0,18% розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл з 4,5 мл фізіологічного розчину. В/в чи в/м ввести дексаметазон 4-8 мг, преднізолон 30-60 мг, 2 мл 0,1% розчину клемастина (тавегілу) або 2,5% розчину хлоропіраміна (супрастину). Протягом 7 днів ре-

комендується в/м введення АГП I покоління – тавегіл 2 мл 0,1%, хлоропірамін (супрастин) 2 мл 2,5% 1-2 рази на добу, а також АГП II покоління (лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг на добу) або їх метаболітів (левоцетиризин (Алерон) 5 мг, дезлоратадин 5 мг, фексофенадин 180 мг 1 раз на добу). При виникненні бронхообструктивного синдрому до схеми лікування додають амінофілін (еуфілін) 10 мл 2% розчину в/в на фізіологічному розчині.

Лікування енцефаломієлорадикулопатії (пізній тип реакції). Хворі підлягають лікуванню у невропатолога.

Профілактика інсектної алергії.

Специфічна імуноterapia інсектними алергенами (АСІТ) показана хворим з системними АР на ужалення перетинчастокрилих і позитивними результатами шкірних тестів з інсектними АЛ. Лікування починають АЛ в субпороговій концентрації у дозі 0,1 мл. В подальшому об'єм АЛ тієї ж концентрації, що вводиться, підвищують в 2 рази від 0,1 мл до 0,8 мл, після чого концентрація АЛ підвищується у 10 разів, а дозу знову поступово підвищують від 0,1 до 0,8 мл. Кожна наступна доза може бути введена лише за відсутності системної або місцевої реакції на заздалегідь введenu дозу. Підвищення дози АЛ здійснюється до досягнення його розведення 10-2, після чого переходять на введення підтримуючих доз АЛ від 0,1 мл до 0,8 мл один раз в 2 тижні, а надалі 0,5 мл АЛ в розведенні 10-1 1 раз на місяць протягом не менше 3 років. Бажано, щоб загальний курс АСІТ тривав (включаючи підтримуючу терапію) до 3-5 років. АСІТ проводиться виключно лікарем-алергологом, курс підтримуючої терапії може проводитися лікарями, підготовленими по цих питаннях (сімейними лікарями, терапевтами, педіатрами) під дистанційним контролем алергологів.

У сезон вильоту перетинчастокрилих рекомендовано приймати АГП- метаболіти II покоління (левоцетиризин (Алерон) 5 мг/добу, дезлоратадин 5 мг/добу, фексофенадин 120 мг/добу).

Вимоги до результатів лікування

Кінцева мета АСІТ – відсутність реакцій або значне зниження тяжкості клінічної симптоматики внаслідок зниження чутливості до інсектного АЛ. Кінцева мета лікування анафілактичної реакції – повне припинення клінічних проявів анафілактичної реакції.

Хворому дають рекомендації по зміні стилю життя.

З метою зменшення ризику ужалення хворий повинен: знаходитися далеко від пасік, не ходити босоніж по траві, закрити вікна захисною сіткою, не приймати їжу на вулиці, не користуватися косметичними засобами з різким запахом, не приймати участі в сільськогосподарських роботах, не відвідувати овочеві базари, надягати одяг, що максимально закриває тіло, використовувати голов-

ний убір; не приймати продукти бджільництва, не проводити курси апітерапії. Пацієнтам із загрозою розвитку АШ при ужаленні/укусі перетинчастокрилих комах рекомендується мати при собі необхідний набір для надання невідкладної допомоги (шприц, вату, спирт, по дві ампули адреналіну, хлоропіраміну, преднізолону, солу-медролу або дексаметазону), а також пам'ятку з викладом порядку надання невідкладної допомоги.

Самолікування при ужаленні комахою у разі алергії до неї в анамнезі. У разі ужалення необхідно негайно накласти джгут вище за місце ужалення (по можливості на протязі до 1 год), обколоти місце ужалення 0,18% розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл, ввести в/м 4-8 мг дексаметазону (30-60 мг преднізолону), 2 мл тавегілу (хлоропіраміну), викликати лікаря.

Лікування анафілактичного шоку

При АШ потрібна термінова допомога, оскільки хвилини і навіть секунди зволікання і розгубленості лікаря можуть привести до смерті хворого.

Лікувальні заходи до надходження хворого у відділення реанімації та інтенсивної терапії

Хворого необхідно покласти, повернути голову обличчям набік, висунути нижню щелепу, зафіксувати язик.

Якщо АШ виник у результаті введення МП або іншого АЛ в кінцівку, накласти джгут проксимально від місця їх введення на 20-30 хв. або обколоти місце введення препарату 0,18% розчином адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл з 4-5 мл фізіологічного розчину.

Якщо АШ виник внаслідок ужалення комахою, необхідно вийняти жало і негайно ввести внутришньом'язово 0,5 мл 0,18% розчину адреналіну, після чого необхідно повторювати ці ін'єкції в дозах 0,25-0,5 мл кожні 5 хв., під контролем артеріального тиску).

При прогресуванні АФ 0,18% адреналіну в дозі 1 мл розчиняють в 9 мл фізіологічного розчину і вводять в дозі 0,1-0,3 мл (по 1-3 мл розчину, що міститься у шприці після розведення стандартного розчину адреналіну) в/в повільно протягом декількох хвилин, повторне введення за показаннями (необхідний моніторинг гемодинаміки).

При термінальному стані хворого 0,1 мл 0,18% адреналіну розчиняють в 0,9 мл венозної крові або фізіологічного розчину; вводять в/в до підтримання систолічного артеріального тиску в межах 100 мм рт. ст.

Введення ГКС внутрішньовенно – преднізолон (1-2 мг/кг), дексметазон (0,2-0,4 мг/кг) кожні 6 годин.

Окрім цього доцільно «наповнювати» хворого полійонними розчинами. Ви-

користовують 0,9% розчин натрію хлориду (500-1000 мл), 5% розчин глюкози (1000-4000 мл), 5% розчин альбуміну (500-1000 мл).

Киснетерапія проводиться зі швидкістю 6-8 л / хв.

Лікувальні заходи у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Провести венепункцію/венесекцію і почати в/в введення препаратів:

При нестабільній гемодинаміці з безпосередньою загрозою для життя можливо внутрішньовенне крапельне введення адреналіну. При цьому 1 мл 0,18% розчину адреналіну розчиняється у 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і вводиться з початковою швидкістю 1 мкг/хв. (1 мл у хв.). При необхідності швидкість введення може бути збільшена до 2-10 мкг/хв. Внутрішньовенне введення адреналіну проводиться під контролем артеріального тиску.

Можливе введення адреналіну 0,1-0,2 мг 0,18% р-н (0,1-0,2 мл) в/в, як зазначено вище чи в/м; з інтервалами 5-10 хв. 2-4 рази.

Призначають ГКС у наступних дозах:

- метилпреднізолон 2-3 мг/кг/добу;
- преднізолон 1-2 мг/кг 3 рази на добу,
- гідрокортизон 5 мг/кг (максимальна разова доза 110 мг) кожні 6 год.
- преднізон 1 мг/кг, максимум 30-60 мг, перорально 2-3 дні;
- метилпреднізолон 1 мг/кг, максимум 30-60 мг, перорально 2-3 дні.
- плазмозамінні препарати: фізіологічний розчин (0,5-1 л), 5% розчин глюкози (1-4 л), 5% розчин альбуміну (0,5-1 л), 5% розчин натрію бікарбонату (0,1-0,2 л), реополіглюкін (0,5 л) вводять в/в краплинно із швидкістю 1 л на годину;
- при систолічному артеріальному тиску вище 90 мм рт. ст., якщо хворий в свідомості, можуть бути в/в введені АГП (хлоропірамін (супрастин) 2 мл 2% розчину або клемастин (тавегіл) по 2 мл 0,1 % р-на, потім їх вводять підшкірно, у тяжких випадках кожні 3 – 4 години;
- при виникненні бронхообструктивного синдрому до лікування додають амінофілін (еуфілін) 5 мл 2% розчину розводять в 10-20 мл фізіологічного розчину і вводять в/в повільно або додають у 250-500 мл фізіологічного р-ну, вводять в/в крапельно протягом 30 хвилин) і в підтримуючих (0,9 мг/кг протягом 1-3,5 год) дозах в разі неефективності бронходилататорів, але якщо хворий приймав препарат теофіліну, дозу слід знизити на 50% і більше; бажано проводити контроль плазмової концентрації теофіліну;
- при гіпотензії, рефрактерної до адреналіну та інфузії плазмозамінних р-нів, вводять допамін 400 мг, розведений у 500 мл 5% глюкози, в/в крапельно повільно до досягнення рівня систолічного тиску 90 мм рт. ст., потім методом титрування;

- глюкагон 1-5 мг (20-30 мг/кг, максимум 1 мг у дітей) внутрішньовенно кожні 5 хв, зі швидкістю 5-15 мкг/хв., особливо хворим, які приймають β-адреноблокатори (препарат може викликати аспірацію) [168];
- атропін вводять при брадикардії, 0.3-0.5 мг підшкірно (п/к) кожні 10 хв. (максимум 2 мг дорослим); титруючи дозу до досягнення ефекту.

Реанімація при украї тяжких станах або клінічній смерті. За допомогою електровідсмоктування видаляють з дихальних шляхів зайвий секрет, налагоджують подачу через маску 100% кисню із швидкістю 6-8 л за хвилину.

Проводять корекцію кислотно-лужного стану. Для ліквідації метаболічного ацидозу вводиться краплинно внутрішньовенно 4 % розчин натрію бікарбонату (150-200 мл).

Здійснюють терапію гострої дихальної недостатності; при необхідності переводять хворого на штучну вентиляцію легенів.

Слід завжди пам'ятати, що ліквідація гострих проявів АШ ще не означає сприятливого завершення цього патологічного процесу. Лише через 5-7 днів після гострої реакції прогноз для хворого може вважатися сприятливим. Тому АГП II покоління та їх активні метаболіти надалі призначають всередину на 10-21 день. ГКС парентерально і всередину абсолютно показані у всіх випадках АШ впродовж 4-6 днів. У разі набряку легенів дози ГКС слід підвищити. Діуретики показані після нормалізації артеріального тиску.

З метою нейтралізації і інгібування в крові медіаторів АР корисним може бути проведення плазмаферезу, ентеросорбції.

Тривалість стаціонарного лікування складає 3-5 діб. Вимоги до результатів лікування – повне одужання або відновлення працездатності.

Після виписки із клініки рекомендується консультація алерголога з метою виявлення причини анафілактичної реакції.

Лікування харчової алергії

Основними принципами лікування ХА є комплексний підхід і етапність, що передбачають усунення симптомів АЗ і профілактику їх загострень. Найважливішу роль грає призначення адекватного раціонального харчування, відповідного за об'ємом і співвідношенню харчових інгредієнтів віку хворого, його масі, супутнім соматичним захворюваннями та ін. Гіпоалергенна дієта вимагає виключення гістамінолібераторів, харчових фарбників (тартразину та ін.) у складі тістечок, тортів, морозива, пудингів; сирів, покритих оболонкою жовтого кольору. Рекомендується обмежити вживання вуглеводів, що швидко всмоктуються з ШКТ, екстрактних речовин, різних прянощів, напоїв, що містять алкоголь. У складних випадках необхідна консультація дієтолога.

При ХА застосовуються специфічні і неспецифічні методи лікування. Неспецифічні методи, або фармакотерапія, направлені на усунення симптомів розвинутого захворювання і профілактику загострень. Оскільки в розвитку ХА визначальну роль грає гістамін, в лікуванні захворювання особливе значення надається АГП.

При гострих системних тяжких клінічних проявах АФ, асоційованої з ХА, парентерально вводять ГКС (зокрема, дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон та ін.), АГП 1-го покоління (тавегіл, хлоропірамін). При клінічних симптомах легкого і середнього ступеня тяжкості частіше застосовують АГП II покоління та їх активні метаболіти: лоратадин, цетиризин, левоцетиризин (Алерон), дезлоратадин і фексофенадин. Принципи призначення, схеми і способи введення АГП при ХА ті ж, що і при інших формах АФ. Лікування Н1-АГП можна поєднувати з призначенням Н2-АГП – фамотидином 20 мг 2 рази на день за 30 хв. до прийому їжі протягом 4 – 6 тижнів.

Високоєфективен при ХА кромоглікат натрію (налкром) в капсулах по 100 мг. Призначається по 2 капсули 3-4 рази на день перед їжею.

Адреналін внутришньом'язово застосовують при системних АР на ХП. Хворі з тяжкими АР в анамнезі повинні завжди мати при собі набори для надання невідкладної допомоги, в які повинні входити 1-2 ампули з адреналіном, шприци для внутришньом'язового введення препарату або автоін'єктор з епінефрином.

ГКС призначають тільки при тяжких АР і еозинофільному гастроентериті, викликаному ХП. Ці препарати призначають короткими курсами.

До специфічних методів лікування ХА відносяться елімінація харчового АЛ і АСІП. Елімінація причинно-значущого харчового АЛ відноситься до основних методів терапії ХА, а у випадках ХА до ХП, що рідко вживаються (полуниця, шоколад, краби), вона є єдиним ефективним методом лікування.

При алергії до грудного і коров'ячого молока слід приділяти особливу увагу складу живильних сумішей. Як правило, буває досить змінити джерело білка, наприклад молочну основу замінити на соєву. Якщо немовля не переносить живильні суміші як на основі молока, так і на основі сої, застосовують елементні суміші.

Навчання і підтримка Хворому (або якщо хворий – дитина, його батькам), у якого у минулому відмічалися системні АР на ХП, пояснюють, що вживання цих ХП дуже небезпечно і може привести до смерті. Йому розповідають, що при харчуванні зовні удома він повинен завжди з'ясовувати, які продукти входять до складу запропонованої їжі. У кожній школі у медичному кабінеті повинні бути МП, необхідні для лікування тяжких анафілактичних реакцій, зокрема адреналін у ампулах та шприци для його внутришньом'язового

введення, апарати для виміру артеріального тиску, джгути. Дітей старше 7 років слід навчити самостійним ін'єкціям адреналіну або користуватися автоін'єктором з епінефрином. Вчителі повинні бути обізнані про захворювання дитини та навчені правилам надання невідкладної допомоги та мати доступ до медичного кабінету в будь-який час. Бажано не тримати вдома алергенні продукти. Якщо це неможливо, на них слід поміщати застережливі наклейки.

Лікування латексної алергії

Залежно від особливостей латексної алергії хворим призначають АГП системної і/або місцевої дії, препарати кромогліцинової кислоти, ГКС системної і/або місцевої дії, бронхолітики, назальні деконгестанти. Ефективним методом лікування і профілактики латексної алергії є припинення контакту з АЛ (використання медичних виробів, які не містять латекс, відповідний професійний відбір або зміну професійної діяльності, застосування кондиціонерів, використання елімінаційної дієти).

АСІТ латексним АЛ достатньо ефективна для IgE-обумовлених форм даного виду алергії. Основний курс АСИТ проводить виключно лікар-алерголог, підтримуючу терапію – підготовлені по цих питаннях сімейні лікарі, терапевти, педіатри під дистанційним контролем алергологів.

Клінічна фармакологія окремих препаратів

АГП отримали широку популярність при лікуванні хворих на АЗ. За сучасною класифікацією H₁-гістаміноблокатори підрозділяють на дві групи: що володіють помітними седативними властивостями (I покоління або класичні або традиційні) і неседативні або ті, що надають мінімальне седативну дію (II і метаболіти II покоління або сучасні або «нові»).

Традиційні АГП I покоління (хлоропірамін, мекгідролін, діфенгідрамін та інші) є конкурентними блокаторами H₁-рецепторів, і тому зв'язування їх з рецепторами відбувається швидко і оборотно. Це пояснює, що для досягнення основного фармакологічного дії необхідно використовувати відносно високі дози цих препаратів. Крім того, більшість традиційних H₁-гістаміноблокаторів надають короточасну дію і вимагають 4-6 разового прийому на добу. При цьому легше і частіше проявляються їх небажані побічні ефекти. Пік терапевтичної концентрації досягається через 2 години.

Основними побічними ефектами АГП I покоління є:

- блокада рецепторів інших медіаторів (M-холінорецепторів, що проявляється у вигляді сухості слизових оболонок порожнини рота, носа, горла, бронхів; рідко – розлад сечовипускання і погіршення зору);
- хінідин-подібна дія на серцевий м'яз;

- володіючи ліпофільністю вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр і впливають на ЦНС, що приводить до появи седативного ефекту, порушення координації, запаморочення, млявості, зниження здатності концентрувати увагу;
- підвищення апетиту;
- розлади ШКТ (нудота, блювота, пронос, втрата апетиту, неприємні відчуття в епігастральній ділянці);
- тахіфілаксія.

Препарат цієї групи (прометазін або піпольфен), потенціює ефекти катехоламінів і викликає коливання артеріального тиску. Обмеження клінічного використання АГП I покоління: астено-депресивний синдром, БА, глаукома, спастичні явища в пилорічному відділі або дуоденальній зоні, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, атонія кишечника і сечового міхура, затримка сечовипускання, епілепсія, всі види діяльності, що вимагають активної уваги і швидкої реакції.

«Нові» АГП вибірково блокують H_1 -рецептори і характеризуються високою спорідненістю до них. Це обумовлює мінімізацію побічних ефектів і тривалий терапевтичний ефект. Препарати цієї групи, що не метаболізуються, умовно відносять до III покоління через більш швидкий початок дії, відсутність необхідності корекції дози при метаболічних порушеннях і можливості поєднання з МП, що метаболізуються.

Антигістамінні препарати II покоління (лоратадин, цетиризин та ін.) є більш ліпофобними, тому вони набагато меншою мірою проникають через гематоенцефалічний бар'єр і мають значно меншу седатію. Прийом АГП II покоління в рекомендованих дозах не впливає на увагу, пам'ять, пильність, швидкість реакцій. Діють вони довгостроково (близько 24 годин), проте, з обережністю призначаються пацієнтам з нирковою та/або печінковою недостатністю, особам похилого віку. Деякі препарати цієї групи (астемізол, терфенадин) володіють кардіотоксичною ефектом і заборонені до застосування в Україні. Під час їх прийому протипоказано вживання алкоголю (табл. 45).

Антигістамінні препарати – метаболіти II покоління – левоцетиризин (Алерон), дезлоратадин, фексофенадин не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і не надають седативної, холіно- і адренолітичної дії, не володіють кардіотоксичністю, так як не викликають змін функції кальцієвих і калієвих каналів. Метаболіти АГП II покоління не піддаються метаболізму в печінки і виводяться через ШКТ і нирки в незмінному вигляді, не вимагають корекції дози у пацієнтів з нирковою та / або печінковою недостатністю та у осіб літнього віку.

АГП, займаючи H_1 -рецептори, блокують дію гістаміну – важливого, але не

єдиного медіатора запалення. При алергічному запаленні, яке запущено раною фазою алергічного відповіді і підтримується залученням до процесу клітинних учасників пізньої фази, необхідні ЛЗ, які дозволять загальмувати залучення в зону АР клітин запалення та інфільтрацію тканин цими клітинами, загальмувати вираженість пізньої фази та її наслідків у вигляді неспецифічної тканинної гіперреактивності.

Таблиця 45.

Способи застосування і дозування деяких протиалергічних засобів

Протиалергічні препарати	Доза	
	Діти	Дорослі
Адреналін 0.18% р-н, ампули по 1 мл	0.1-0.5 мл 0.18% р-ну (або з розрахунку 0.01 мг/кг маси тіла) в/м. При неефективності повторити через 20 хвилин	0.3-0.5 мл 0.18% р-ну в/м. При неефективності повторити через 20 хвилин
Преднізолон 30 мг, ампули по 1 мл	1-2 мг/кг кожні 4-6 годин в/в	60- 50 мг в/в струйно
Пульмікорт (будесонід)	500-1000 мкг (1/2 небули) через небулайзер протягом 5-10 хвилин	1000-1200 мкг (1/2 небули) через небулайзер протягом 5-10 хвилин. 1-2 мл в/м
Дипроспан	1 мл в/м	1 мл в/м
Димедрол (дифенгідрамін), 1% р-н, ампули по 1 мл	0.1 мл/рік життя, не більше 1 мл	1.0 мл 1% р-ну в/м
Супрастин (хлоропірамин) 2% р-н, ампули по 2 мл	0.1 мл/рік життя, не більше 1 мл	1.0 мл 1% р-ну в/м
Алерон (левоцетиризин) таблетки по 5 мг	Дітям 6-12 років і старше – 5 мг	1 таблетка 5 мг
Фексофенадин таблетки по 120 та 180 мг	Дітям старше 12 років – 120 мг (1 табл.)	1 таблетка 120, 180 мг

Протиалергічні препарати	Доза	
	Діти	Дорослі
Беродуал р-н для небулайзера (20 мл)	Дітям старше 6 років – 20 крапель через небулайзер. Дітям до 6 років – 10 крапель через небулайзер. При неефективності повторити	20 крапель через небулайзер. При неефективності повторити через 20 хвилин – всього 3 рази.

До основної базової антиалергічної терапії відносяться ГКС, які інгібують синтез, вивільнення і дію багатьох медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, кінінів, лейкотрієнів, простагландинів та ін.), пригнічують проліферативні процеси, зменшують проникність біологічних мембран, вазодилатацію, надходження лейкоцитів в зону запалення, зменшують активність фібробластів, посилюють апоптоз еозинофілів та експресію β_2 -адренорецепторів. ГКС мають виражену протиалергічну, імунодепресивну і десенсибілізуючу дію з одного боку, а з іншого – мають широкий спектр небажаних ефектів та ускладнень (порушення сну, артеріальна гіпертензія, улцерогенність, інфекційні ускладнення, гіперглікемія, атеросклероз, підвищення маси тіла, атрофія шкіри, остеопороз та інше). Удосконалення застосування ГКС з метою зменшення їх системної (особливо небажаної) дії направлено в двох напрямках – застосування топічних форм (інгалятори, небулайзери, мазі, креми) та застосування пульс-терапії короткими курсами (максимум побічних ефектів відзначається при тривалому застосуванні системних ГКС). Перевагою пульс-терапії є можливість її припинення без поступової відміни, причому різкий обрив тим безпечніше, ніж коротшим було застосування ГКС (доза в цьому випадку відіграє меншу роль).

Десенсибілізація (десенситизація)

Якщо медикаментозна АР є IgE-опосередованою і немає підходящої альтернативи для заміни «винного» МП, то можливо десенсибілізувати пацієнта за один курс лікування. Це потрібно рідко, але така тактика застосовується відносно пеніциліну, деяких антибіотиків, таксанів, хіміотерапевтичних препаратів на основі платини і інсуліну [141-143]. Десенсибілізація починається з меншої дози (10-1000-кратне зменшення), ніж та, яка привела до позитивної внутрішкірної реакції (прик-тест, скарифікаційна проба). В подальшому дозу постійно підвищують в 2 рази через рівні проміжки часу (кожні 20-30 хвилин або кожні 60-90 хвилин для перорального приему), поки не буде досягнута терапевтична доза [101]. Необхідно строго слідувати протоколам для конкретних препаратів, якщо такі є в наявності. Ця процедура може зайняти від 6 год

до кількох днів залежно від початкової дози, шляху введення і виникаючих симптомів, що потребують модифікації дозування та режиму введення.

В таблиці 46 представлена схема внутрішньовенної десенсибілізації (десенситизації) для калієвої солі пеніциліну G або будь-якого іншого β-лактамно-го антибіотика. Необхідну дозу розчиняють в невеликому об'ємі 5% розчину глюкози і вводять через внутрішньовенний катетер. Препарат спочатку вводять повільно, потім (за відсутності насторожуючих об'єктивних ознак, наприклад свербіння або почервоніння) введення можна прискорити. Якщо під час процедури розвиваються симптоми АР, вливання уповільнюють або припиняють зовсім і проводять необхідне лікування.

Таблиця 46

Схема внутрішньовенної десенсибілізації при алергії на β-лактамі антибіотики

Концентрація β-лактамного ЛЗ, мг/мл	Концентрація пеніциліну G, ОД/мл	Номер дози'	Введений обсяг, мл	Отримана доза, мг/ОД
0,1	160	1	0,10	0,01/16
		2	0,20	0,02/32
		3	0,40	0,04/64
		4	0,80	0,08/128
1	1600	5	0,15	0,15/240
		6	0,30	0,30/480
		7	0,60	0,60/960
		8	1,00	1,0/1600
10	16000	9	0,20	2,0/3200
		10	0,40	4,0/6400
		11	0,80	8,0/12 800
100	160000	12	0,15	15,0/24 000
		13	0,30	30,0/48000
		14	0,60	60,0/96000
		15	1,00	100,0/160000
1000	1600 000	16	0,20	200,0/320000
		17	0,40	400,0/640000
		18	0,80	800,0/1 280000

Після зникнення симптомів поновлюють повільне введення препарату. При досягненні і нормальної переносимості 800000 ОД пеніциліну G або 800 мг будь-якого іншого β-лактаму можна давати повну терапевтичну дозу препарату і продовжувати лікування. Схема пероральної десенсибілізації (десенситизації) β-лактамами антибіотиками представлена в таблиці 47.

Схема пероральної десенсibiliзації при алергії на β -лактамні антибіотики

Концентрація β -лактамного антибіотика, мг/мл	Номер дози	Введений обсяг, мл	Отримана доза, мг
0.5	1	0,10	0.05
	2	0,20	0,10
	3	0,40	0,20
	4	0,80	0,40
5	5	1,60	0,80
	6	3,20	1,60
	7	6.40	3,20
	8	1,20	6
50	9	2,40	12
	10	4,80	24
	11	1	50
	12	2	100
	13	4	200
	14	8	400

Примітка. *Спостерігати хворого протягом 30 хв; ввести повну терапевтичну дозу обраним шляхом.*

Якщо хворий не може самостійно приймати пероральні ЛЗ, їх можна вводити через шлунковий зонд. При розвитку в процесі десенсibiliзації невиражених реакцій у вигляді незначного свербіння, скороминущої КР, легких проявів риніту або утруднення дихання викликала ускладнення дозу повторно вводять до тих пір, поки вона не буде нормально переноситися. Якщо виникають серйозні реакції у вигляді зниження артеріального тиску, набряку гортані або нападу БА, слід зменшити дозу принаймні в 3 рази і вводити її до тих пір, поки стан хворого не буде стабілізовано. Якщо пероральна форма обраного для лікування β -лактамного антибіотика недоступна, необхідно розглянути питання про внутрішньовенну десенсibiliзацію. Після досягнення необхідної дози лікування не повинно припинятися до повного завершення курсу. Незалежно від обраного способу, приблизно у 30% хворих під час або після процедури десенсibiliзації можливий розвиток невиражених реакцій, найчастіше у вигляді зуду. Ці реакції при триваючому лікуванні зазвичай проходять самостійно, але можуть зажадати і симптоматичної терапії.

Після успішної десенсibiliзації певна частина хворих потребує застосування β -лактамних антибіотиків і в подальшому. Для підтримки стану десенсibiliзації між курсами лікування високими внутрішньовенними дозами пацієнтів з муковісцидозом, хронічною нейтропенією, а також особам, які знаходяться в умовах професійного впливу цих речовин, рекомендують постійний перо-

ральний прийом пеніциліну (два рази на день). У зв'язку зі складністю 100% виконання підтримуючого режиму хворими на муковісцидоз в амбулаторних умовах деякі лікарі вважають за краще проводити внутрішньовенну десенсибілізацію щоразу при виникненні потреби в лікуванні β -лактамним антибіотиком.

Схема десенсибілізації при алергії на інсулін представлена у розділі «Анафілаксія до інсуліну»

Пероральна десенсибілізація рідко викликає тяжкі реакції [98], але іноді може бути необхідна внутрішньовенна десенсибілізація, наприклад при застосуванні цефалоспоринів, тоді ризик тяжкої АФ значно підвищується. Десенсибілізація буває не завжди успішною, і стан десенсибілізації зникає, коли припиняється прийом МП. Аспірин викликає не-IgE-опосередковані реакції з розвитком тяжкого бронхоспазму, але пероральна толерантність (що традиційно називається десенсибілізацією) можлива, якщо застосування аспірину або інших НПЗП необхідно або якщо у пацієнта симптоми риносинуситу та носові поліпи резистентні і до інших методів лікування [118]. Десенсибілізація повинна здійснюватися в умовах стаціонару досвідченим персоналом при наявності засобів невідкладної допомоги та реанімації.

Особливості ведення пацієнтів з алергією на ліки в анамнезі

Пацієнтам, що перенесли МА, довічно протипоказано введення МП, що послужив їй причиною. Крім того, заборонено застосування не тільки «винного» ЛЗ, але і сполук, що володіють подібним з ним хімічною будовою. Це пов'язано з можливістю «впізнання» окремих ділянок (антигенних детермінант) речовини східного будови специфічними АТ або сенсibilізованими лімфоцитами і взаємодії між ними, що в подальшому призводить до розвитку АР. Речовини, що володіють загальними антигенними детермінантами, називають перехресно-реагуючими речовинами, а АР на них – перехресними. Перелік відомих перехресно-реагуючих ЛЗ представлено таблиці 48.

Таблиця 48.

Перехресна алергія на лікарські препарати

Лікарський алерген	Перехресно реагуючі медикаменти, харчові продукти, барвники, консерванти
Пеніцилін	Всі природні, напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспоринони, особливо першого покоління; пиво, дріжджі, сичужні сири, м'ясо птахів і тварин, що виготовуються комбікормом
Левоміцетин	Вся група левоміцетину, синтоміцин

Лікарський алерген	Перехресно реагуючі медикаменти, харчові продукти, барвники, консерванти
Сульфаніламід	Гіпотіазид, фуросемід, новокаїн, дикаїн, анестезин, бісептол, алмагель А, антабус
Стрептоміцин	Аміноглікозиди
Тетрациклін	Рондоміцин, метациклін, морфоциклін, олететрін; м'ясо птахів і тварин, що вигодовуються комбікормом
Аспірин	Інші нестероїдні протизапальні препарати, аналгін, реопирін, бутадіон, теофедрин, баралгін, цитрамон, аскофен; харчові барвники жовтого кольору (тартразин), консерванти, що використовуються при приготуванні ковбас, тістечок, фруктових вод, карамелі; таблетки в оболонці жовтого кольору
Етилендіамін	Прометазин, амінофілін, трипеленамін; шоколад, какао, кола; консерванти в кремах, мазах
Інсулін	Яловичина, свинина; протамин, цинк
Теофілін	Супрастин
Барбітал	Вся група барбітуратів, теофедрин, антастман, валокордин, пенталгин
Противірусні вакцини, що культивуються на курячих ембріонах)	Яйце, курка, качка, кролик; антибіотики (гентаміцин)

Наприклад, пацієнту з алергією на бензилпеніцилін протипоказано призначати всі β -лактамі антибіотики (природні або напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми та ін.). Цьому хворому, за показаннями, рекомендовано вводити антибіотики інших фармакологічних груп – макроліти/азаліди (сумамед, рулід, макропен, вільпрафен і ін.), аміноглікозиди (гентаміцин, мономіцин та ін.), фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин та ін.), тетрацикліни, нітрофурані та ін. Крім того, протипоказане призначення комплексних препаратів, що містять МП, яке були причиною алергії або перехресно-реагуючі з ними речовини. Наприклад, при алергії на сульфаніламід і новокаїн протипоказано застосування місцевого анестетика ультракаїну Д-С через вміст в ньому Д-С стабілізатора, що є похідним параамінобензойної кислоти. При алергії на ацетилсаліцилову кислоту небезпечно призначення цитрамону та інших препаратів, що включають до складу НПЗП. З іншого боку, в деяких випадках пацієнти, які страждають непереносимістю НПЗП, добре переносять ацетамінофен (парацетамол).

Пацієнтам з алергією на ліки в анамнезі призначають МП строго за показаннями. Дози повинні строго відповідати терапевтичним. Слід уникати полі-

прагмазії, наприклад, одночасного призначення більше трьох ЛЗ. Потрібна також пояснити пацієнту, що приймати різні МП необхідно з інтервалом не менше 1,5 годин для зниження ризику взаємодії лікарських речовин.

При раціональному призначенні терапії ризик виникнення сенсibilізації до іншого МП невисокий. За нашими даними, він становить близько 6%, а полівалентна МА, тобто сенсibilізація до речовин з трьох і більше неперекрестних фармакологічних груп, виникає не частіше ніж в 0,5% випадків.

Профілактика повторних випадків анафілаксії

Запобігання розвитку реакцій в майбутньому є важливою частиною лікування. Пацієнту повинна бути представлена відповідна письмова інформація про те, застосування яких ЛЗ необхідно уникати. Дані МП повинні бути виділені в історії хвороби, в амбулаторних кратках, в електронних документах при їх наявності і в виписці для лікаря загальної практики/сімейної медицини. Доцільним для пацієнта є носіння браслету алергіка з зазначенням причини АР, особливо у випадках, коли існує ризик внутрішньовенного введення препарату в екстрених випадках, наприклад, міорелаксантів, опіатов або пеніциліну, або коли препарати, наприклад НПЗП, доступні без рецепта. До затвердження цієї норми МОЗ України рекомендується пацієнту мати при собі стислий перелік препаратів харчових, інсектних, інгаляційних та інших АЛ та засобів невідкладної допомоги, якщо АР була задокументована лікарем.

Для надання самопомоги в життєзагрожуючих станах пацієнтам з обтяженим алергологічним анамнезом слід мати в аптечці адреналін, ГКС (преднізолон) для парентерального введення, шприци, голки. За кордоном лікар зобов'язаний виписати автоін'єктор епінефрину пацієнтам, що мають в анамнезі: АФ або тяжкі АР, викликані їжею (арахіс, горіхи, морепродукти, молоко та ін.); генералізовану КР при укусах комах; деяких супутніх захворюваннях (БА, застосування неселективних β -блокаторів та ін.); хто живе у віддалених районах далеко від доступу медичної допомоги. Самоін'єктори з адреналіном, як правило, не потрібні, якщо причина реакції була встановлена та застосування препарату легко виключити. Роз'яснити пацієнту, що саме він/вона несе відповідальність за подальше виключення препарату-алергену. Пацієнти повинні приймати ЛЗ тільки за призначенням лікаря. Застерегти пацієнта від застосування препаратів, що продаються без рецепта, якщо відсутнє чіткий опис їх компонентів. Рекомендується навчання пацієнта в алергошколі.

Кожен випадок АР повинен бути доведений за допомогою карти-повідомлення про побічну реакцію ЛЗ або on line засобів у місцеві установи охорони здоров'я, а при розвитку тяжкої анафілактичної реакції на ЛЗ – безпосередньо у ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

Навчання хворих та членів їх сімей

Навчання хворих та їх родичів складає основу ефективного лікування всіх АЗ. На думку експертів, хоча доказова база ефективності програм навчання малопереконлива, тим не менш, вони позитивно впливають на результати лікування БА і (меншою мірою) екземи та АФ [8].

Навчання таких пацієнтів і оцінка факторів ризику розвитку АФ в багатьох країнах світу передбачені в рамках щорічного огляду населення. Особливо такий підхід важливий для дитячого (навчання проходить також персонал дитячих садів, шкіл) і підліткового віку, оскільки саме у них найбільш високий ризик летальності від АФ. Навчання в ситуаціях харчової АФ має включати інформацію про те, як звести до мінімуму ризик перехресного контакту з алергенним ХП під час приготування їжі вдома або його випадкового прийому в інших місцях (найчастіше це відбувається в ресторанах, кафе, дитячих днях народження). Встановлено, що від 40% до 100% випадків смерті від АФ, викликані їжею, були викликані продуктом, який пацієнт вжив поза домом [65].

За кордоном кожного пацієнта з АФ забезпечують планом надзвичайних дій, який включає опис ознак і симптомів легкої, середньої і важкої реакції, а також лікувальних дій, включаючи обов'язковий інструктаж з використання автоін'єктора адреналіну [65, 123, 162].

Заключення

Анафілаксія – це важка реакція, яка розвивається швидко і може закінчитися летально. Лікар будь-якої спеціальності може зіткнутися в своїй практиці з анафілаксією, тому він повинен бути знайомий механізмами розвитку цього важкого, потенційно фатального стану, з його клінічними проявами, знати критерії діагностики даного стану, чітко представляти алгоритм терапії при анафілактичній реакції, розуміти, що своєчасне застосування адреналіну може врятувати життя пацієнту та зменшення загрози життю від застосування адреналіну переважає його потенційні побічні ефекти. При анафілаксії слід, якомога раніше, починати терапію глюкокортикостероїдами, а при легких – переважніше застосовувати «нові» антигістамінні препарати, такі як левоцетиризин (Алерон). Для стратифікації ризику розвитку ускладнень, подальшого прогнозу, профілактики розвитку небажаних ефектів та підвищення якості невідкладної медичної допомоги необхідно дотримуватися етапного ведення хворих на анафілаксію на догоспітальному етапі і в стаціонарі.

Найбільш часті причини анафілаксії – харчові продукти, отрута комах, лікарські засоби. Останнім часом фахівці вказують на нові тригери (червоне м'ясо; анафілаксія, пов'язана безпосередньо з фізичним навантаженням; анафі-

лаксія на введення моноклональних антитіл). Новим є також окремий діагноз – це ідіопатична анафілаксія, яка вимагає проведення диференціального діагнозу з клональними розладами опасистих клітин. Міжнародні та національні керівництва з анафілаксії надають величезного значення плану самолікування хворих, які пережили анафілаксію. Автоін'єктор епінефрину в цьому випадку є унікальним пристроєм. Адреналін – вельми надійний і ефективний препарат при анафілаксії, але вимагає знань лікарів при його внутрішньовенному призначенні. Зрозуміло, що кожен пацієнт з анафілаксією в анамнезі повинен пройти консультацію алерголога та належне обстеження. Все це вкрай важливо для досягнення сприятливого ефекту лікування, який безпосередньо пов'язаний з правильним діагнозом та ідентифікацією істинної причини анафілаксії.

Перелік літератури

1. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М.Хайтова, Н.И.Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Бабаджан В.Д., Амер Л.Б., Асика І.А. Медикаментозна алергія – актуальна проблема сучасної медицини. Частина 1 // Всеукраїнський журнал «Здоров'я». – 2013. – №16. – С.14-15.
3. Бабаджан В.Д., Амер Л.Б., Асика І.А. Медикаментозна алергія – актуальна проблема сучасної медицини. Частина 2 // Всеукраїнський журнал «Здоров'я». – 2013. – №17. – С.23-24.
4. Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Шумова Н.В. Клінічні аспекти та методи діагностики медикаментозної алергії // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – Спецвипуск №2. – 2013. – С. 35-40.
5. Бабаджан В.Д., Л.В. Кузнецова, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна Лабораторна діагностика медикаментозної алергії. Частина 1. Методики визначення специфічних імуноглобулінів до ліків, медіаторів і цитокінів // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 21-27.
6. Бабаджан В.Д., Кузнецова Л.В., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г. Лабораторна діагностика: медикаментозної алергії. Частина 2. Методики визначення активації клітин алергенами до ліків // Астма та алергія. – 2013. – № 4. – С.49-59.
7. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С., Павловская Л.В. Клинико-патогенетические варианты лекарственной аллергии у детей и ее диагностика // Педиатрия.- № 3. – 2006. – С. 76-81.
8. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме /Под ред. Р. И. Сепиашвили, Т. А. Славянской. – М.: Медицина-Здоровье, 2011. – 12 с. 2. 9 44
9. Вороненко Ю.В., Кузнецова Л.В. Алергологія: учбовий посібник. – К.: Тов «Мерк'юри-Поділля», 2008. – 366 с.
10. Довідник з алергології: науково-методичне видання / За ред. Пухлика Б.М. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 394с.
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – 4-е изд., доп. – К., 2010. – 463 с.
12. Дрынов Г.И. Актуальные проблемы современной аллергологии. – М.: Пробел, 2003. – 208с.
13. Евдокимова Т.А., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.12. – № 2. – С. 6-11.

14. Емельянов А.В. Анафилактический шок // Российский аллергологический журнал (Приложение). – М., 2005. – 28 с.
15. Зайков С.В. Аллергические заболевания половых органов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №3 (42).
16. Зайков С.В. Диагностика и лечение холодовой крапивницы // Новости медицины и фармации. – 2009. – №295.
17. Зайков С.В. Латексная аллергия: распространенность, клиника, диагностика, лечение, профилактика //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №1 (12).
18. Зайков С.В., Дмитриева Э.Н. Анафилаксия: особенности диагностики и оказания неотложной помощи // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер №4 (20).
19. Зайков С.В., Дмитриева Э.Н. Проблема лекарственной аллергии в анестезиологии // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №3 (12).
20. Зайков С.В., Куляс С.М. Поширеність, специфічна діагностика та імуноterapia алергії до перетинчастокрилих комах // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 4.
21. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г.Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000.
22. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник / За ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової. – Х.: Вид-во «Гриф», 2011. – 620 с.
23. Клінічна та лабораторна імунологія: національний підручник / За ред. Кузнецової Л.В., Бабаджана В.Д., Фролова В.М. – Київ: ООО «Полиграф плюс», 2012. – 922 с.
24. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – С. 427-450.
25. Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Шумова Н.В. Токсикодермия в практике врача терапевта // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. А.М. Дашука – Х.: изд-во «С.А.М.», 2013. – С. 140-146.
26. Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Шумова Н.В. Токсикодермия как проявление медикаментозной аллергии // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – Спецвипуск №2. – 2013. – С. 41-44.
27. Кузнецова Л.В., Альошина Р.М., Фролов В.М., Бабаджан В.Д. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології: навчальний посібник. – К.: Форс, 2009. – 56с.

28. Кузнецова Л.В., Єлізарова Т.О., Пелецький А.М., Романюк Л.І., Бабаджан В.Д. Оцінка антигістамінних засобів при лікуванні хворих на алергологічну патологію: методичні рекомендації для студентів та лікарів-інтернів. – К.: НМАПО, 2013. – 32 с.
29. Мачарадзе Д. Ш. Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 2. – С. 192-194. .
30. Мачарадзе Д. Ш. Пилотный скрининг аллергических заболеваний при диспансеризации школьников г. Москвы // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 28–32.
31. Мачарадзе Д.Ш., Беридзе В.Д. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2011. – №9. – С. 21-24.
32. Мачарадзе Д.Ш. Анафилаксия: некоторые факты риска ее развития // Лечащий врач. – 2012. – №4.
33. Победенная Г.П. Лекарственная аллергия: проблемы и пути решения // Здоров'я України. – №1(17). – 2012. – С. 60-63.
34. Попов М.М., Курінна О.Г. Молекулярні та клітинні механізми розвитку алергічних реакцій і типу. Основні принципи діагностики та лікування // Вісн. Харк. нац. ун-та. – 2002. – № 545. – С. 115-126.
35. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львів: Медицина світу. – 2008. – 107с.
36. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Медицина, 1991. – 368с.
37. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей. – М.:Медпресс-информ, 2002. – 623с.
38. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Drug Provocation Testing in the Diagnosis of Drug Hypersensitivity Reactions: General Considerations // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 854–863.
39. Ahmad N., Evans P., Lloyd-Thomas A. R. Anesthesia in Children with Mastocytosis – a Case Based Review // Pediatric Anesthesia. – 2009. – Vol. 19. – P. 97-107.
40. Akim S. Anaphylaxis and Mast Cell Disease: What Is the Risk? // Curr. Allergy & Asthma Reports. – 2010. – Vol. 10. – P. 34-38.
41. Alessandri C., Zennaro D., Zaffiro A., Mari A. Molecular allergology approach to allergic diseases in the pediatric age // Italian J. Pediatrics. – 2009. – Vol. 35. – P. 29–41.
42. Alves B., Sheikh A. Age specific aetiology of anaphylaxis // Arch Dis Child. – 2001. – Vol. 85(4). – P/ 348.

43. Alonso T., Moro M., Garcia M. et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42. – P. 578-589.
44. Amin H.S., Liss G.M., Bernstein D.I. Evaluation of near fatal reactions to allergen immunotherapy injections // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117(1). – P. 169-175.
45. Anderson J.A. Allergic reactions to drugs and biologic agents // *JAMA.* –2008/ – Vol. 368. – P. 2845-2857.
46. Antunez C., Blanca-Lopez N., Torres M.J. et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 404-410.
47. Atsuo Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T. et al. Japanese Guideline for Food Allergy // *Allergol. Int.* – 2011. – Vol. 60. – P. 221–236.
48. Banerji A., Clark S., Blanda M. et al. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity // *Allergy.* – 2008. – Vol.63(2). – P. 181-188.
49. Belhocine W., Ibrahim Z., Grandne V. et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 600-607.
50. Bernstein J.A., Sugumaran R., Bernstein D.I. et al. Prevalence of human seminal plasma hypersensitivity among symptomatic women // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 117(1). – P. 169-175.
51. Bernstein I.L. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter // *Annals of allergy, Asthma & Immunology.* – 2008. – P. 1-148.
52. Beyer K., Eckermann O., Hompes S. et al. Anaphylaxis in an emergency setting a felicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67(11). – P. 1451-1456.
53. Bilo M.B. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: From epidemiology to treatment // *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* –2011. – Vol. 66. – P. 35-37.
54. Blaiss M.S. Latex allergy in children Areview // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* – 1992. – Vol. 6. – P. 71-75.
55. Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphomaand drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia andSystemic Symptoms: DRESS) // *Semin Cutan Med Surg.* – 1996. – Vol. 15. – P. 250-257.
56. Bonds R. S., Midoro-Horiuti T., Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* –2008. – Vol. 8. – P. 82-86.

57. Boumiza R. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63 // *Clinical & Experimental Allergy*. –2003. – Vol.33 (2). – P. 259-265.
58. Boumiza R., Debard A.-L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2005. – Vol.3. – P. 3-9.
59. Bousquet P.J., Kvedariene V., Co-Minh H.B. et al. Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to betalactams // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – P. 872-876.
60. Bousquet P.J., Pipet A., Bousquet-Rouanet L., Demoly P. Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – Vol. 38. – P. 185-190.
61. Boyce J., Assa'ad A., Burks A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (suppl). – P. 1-58.
62. Brockow K., Jofer C., Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis – a prospective study on prevalence, severity and trigger factors in 121 patients. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 307.
63. Brown S.G. Clinical features and severity grading of anaphylaxis // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 114. – P. 371-376.
64. Brown S.G. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 5(4). – P. 359-64.
65. Burks A., Mimi Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 906-920.
66. Calvani M., Cardinale F., Martelli A. et al. Immunology Anaphylaxis' Study. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy // *Pediatric Allergy & Immunology*. – 2011. – Vol. 22. – P. 813-819.
67. Campbell R., Hagan J., Manivannan V. et al. Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* – Published online. – 03 November 2011. 618 2546.
68. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. – Berlin: Springer, 2008.
69. Cardona V., Luengo O., Garriga T. Et al. Co-factor-enhanced food allergy // *Allergy*. – 2012 Oct. – Vol. 67(10). – P.1316-1318.
70. Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children // *Paediatr Child Health*. – 2011. – Vol. 16. – P. 35-40.

71. Choo K., Simons F., Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Apr 18; 4: CD007596.69.
72. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S. et al. Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome // *Nature.* – 2004. – P. 428-486.
73. Co Minh H.B., Bousquet P.J., Fontaine C., Kvedariene V., Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 466-468.
74. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127 (Suppl.1). – P.1-55.
75. Crockett R.E., Lockey R.F. Vaccine hypersensitivity / *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2001. – Vol. 21. – P. 707-743.
76. de Silva I.L., Mehr S.S., Tey D., Tang M.L.K. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – 1071-1076.
77. De Weck, A.L. Cellular allergen stimulation test (CAST) – a new dimension in allergy diagnostics // *Allergy Clin Immunol News.* – 1993. – Vol. 5. – P. 9-14.
78. De Weck A.L., Sanz M.L. Flow cytometric cellular allergen stimulation test. Technical and clinical evaluation of a new diagnostic test in allergy and pseudo allergy // *ACI International.* – 2002. – Vol. 14(5). – P. 204-215.
79. Douglas D.M., Subenick E., Andrade P., Brown J.C. Biphasic systemic anaphylaxis: an in patient and out patient study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 93. – P. 977-985.
80. Dykewicz M.S., Blaser M., Evans R. et al. Pediatric idiopathic anaphylaxis: a report of 3 cases with recommendations for evaluation and management // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* – 1990. – P. 217-233.
81. Dykewicz M.S., Gray H. Drug Allergies: Diagnosis // *ACP Medicine Online.* – 2010. – WebMD Inc.
82. Ebo D.G. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66. – P. 1275–1286.
83. Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N. et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 461-476.
84. Empedrad R., Darter A.L., Earl H.S., Gruchalla R.S. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 629-630.
85. Estelle F., Simons R. H1-Antihistamines: more relevant than ever in the evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112 (4). – P. 689-692.

86. Fedorova O. S., Ogorodova L. M. A Phenomenon of cross-reactivity in food allergy, results of modern studies // Russian allergological journal. – 2009. – Vol. 6. – P. 5-10.
87. Finkelman F., Rothenberg M., Brandt E. et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 449-457.
88. Fireman Ph. Atlas of allergies and clinical immunology /Ed. Ph. Fireman. – 3 Ed. Mosby. Elsevier. – 2006. – P. 65-79.
89. Fisher A.A. Management of consort dermatitis due to combined allergy: seminal fluid and latex condoms // Cutis. – 1994. – Vol. 54 (2). – P. 66-67.
90. Fontaine C., Mayorga C., Bousquet P.J. et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 47-52.
91. Gamboa P.M., Sanz M.L. Flow-cytometric cellular allergen stimulation test to assess basophil activation in allergic patients to beta-lactam antibiotics with positive and negative skin test // Allergy. – 2000. – Vol. 56. – P. 5.
92. Gell P.G., Coombs R.A. Clinical aspects of immunology/ – 3rd Edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975. – 233p.
93. Gold M.S., Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen) // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 171-176.
94. Golden D.B. Insect sting anaphylaxis // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 27 (2). – P. 261-272.
95. Golden D.B., Moffitt J., Nicklas R.A. et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011 // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 2011 Apr. – Vol. 127(4). – P. 852-854.
96. Greenberger P.A. Idiopathic anaphylaxis anaphylaxis // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 27 (2). – P. 273-293.
97. Greenberger P.A. Immunotherapy update: mechanisms of action // Allergy Asthma Proc. – 2002. – Vol. 23. – P. 373-376.
98. Greenberger P.A., Tilles S.A. Drug Challenge and desensitization protocols // Immunol Allergy Clin North Am. – 1998. – Vol. 18. – P. 759-772.
99. Guillet G., Di Gregorio G., Guillet M.H. Vulvar contact dermatitis due to seminal allergy: 3 cases // Ann Dermatol Venereol. – 2005. – Vol. 132.
100. Hamilton M.J., Hornick J.L., Akin C. et al. Mast cell activation syndrome: 33 A newly recognized disorder with systemic clinical manifestations // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011 Jul. – Vol. 128(1). – P. 147-152.

101. Harduar-Morano L., Simon M.R., Watkins S., Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126. – P. 98-104.
102. Haymore B. R., Carr W.W., Frank W.T. Anaphylaxis and epinephrine prescribing patterns in a military hospital: underutilization of the intramuscular route // *Allergy Asthma Proc*. – 2005. – Vol. 26(5). – P. 361-365.
103. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C. et al. The skin prick test – European standards // *Clinical and Translational Allergy*. – 2013. – Vol. 3(1). – P. 3.
104. Hoffmann-Sommergruber K., Mills E. N. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – Vol. 395. – P. 25-35.
105. Hompes S., Kohli A., Nemat K. Et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German speaking countries // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2011. – Vol. 22. – P. 568-574.
106. Hope A.P, Woessner K.A., Simon R.A., Stevenson D.D. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 123. – P. 406-410.
107. Horan R.F., DuBuske L.M., Sheffer A.L. Exercised-induced anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2001. – Vol. 21. – P. 769-782.34
108. Hughes A.R., Mosteller M., Bansal A.T. et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations // *Pharmacogenomics*. – 2004. – №5. – P. 203-211.
109. Inoue S., Sakaguchi M., Ogura H. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in vaccines // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996. – Vol. 97. – P. 364.
110. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113 (5). – P. 832-836.
111. Jones W.R. Allergy to coitus // *Aus N Z J Obstet Gynaecol*. – 1991. – Vol. 31 (2). – P. 137-141.
112. Jose R, Clesham GJ. Survey of the use of epinephrine (adrenaline) for anaphylaxis by junior hospital doctors // *Postgrad Med J*. – 2007. – Vol. 83(983). – P. 610-611.

113. Kattan J., Konstantinou G., Cox A. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy // *Ibid.* – 2011. – Vol. 128. – 215-218.
114. Khan B., Kemp S. Pathophysiology of anaphylaxis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 319-325.
115. Kim H., Fischer D. Anaphylaxis // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 1-6.
116. Kim K.T. Prevalence of food allergy in latex-allergic patients // *AllergyAsthmaProc.* – 1999. – Vol. 20 (2). – P. 95–97.
117. Kint B., Degreef H., Dooms-Goossens A. Combined allergy to human seminal plasma and latex: case report and review of the literature // *Contact Dermatitis.* – 1994. – Vol. 30 (1). – P. 7-11.
118. Kowalski M.L. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease / In: Pawankar R., Holgate S.T., Rosenwaser L.J. (eds) / *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics.* – Tokyo, Berlin Heidelberg, New York: Springer, 2009. – P. 349-372.
119. Lagier F., Badier M., Charpin D. Latex as aeroallergen // *Lancet.* – 1990. – Vol. 336. – P. 516–517.
120. Leguy-Seguín V., Jolimoy G., Coudert B. et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. Vol. 19. – P. 726-730.
121. Leynadier F., Pecquet C., Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery // *Anaesthesia.* – 1989. – Vol. 44. – P. 547–550.
122. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions /In: Middleton's allergy: principles and practice, 6 th edn. /N.F.Adkinson Jr., J.W.Yunginger et al.. – St. Lois: Mosby-Year Book, 2003. – P. 1497-1522.
123. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 477-480.
124. Lin R.Y., Curry A., Pesola G.R. et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists // *Ann Emerg Med.* – 2000. – Vol. 36(5). – P. 462-468.
125. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.S. et al. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1987. – Vol. 79 (4). – P. 669-677.
126. Maino V., Suni M., Ruitenbergh J. Rapid flow cytometric method for measuring lymphocyte subset activation // *Cytometry.* – 1995. – Vol. 20(2). – P. 127-133.

127. Mayorga C., Sanz M.L., Gamboa P. et al. In Vitro Methods for Diagnosing Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to Drugs // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 23(4). – p. 213-225.
128. McCormack D.R., Heisser A.I., Smith L.J. Intraoperative verocuronium anaphylaxis compounded by latex hypersensitivity // *Ann. Allergy.* – 1994. – Vol. 73. – P. 405-408.
129. McLean-Tooke A.P., Bethune C.A., Fay A.C., Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? // *BMJ.* – 2003. – Vol. 327(7427). – P. 1332-1335.
130. Mehl A., Wahn U., Niggemann B. Anaphylactic reactions in children – a questionnaire-based survey in Germany // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 1440-1445.
131. Mehr S., Liew W.K., Tey D., Tang M.L.K. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1390-1396.
132. Metcalfe D.D. Acute anaphylaxis and urticaria in children and adults /In: *Clinical management of urticaria and anaphylaxis* /A.L. Schjcker (ed.). – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 7-19.
133. Mirakian R., Ewan P., Durham S. et al. BSACI: BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39. – P. 43-61.
134. Moneret-Vautrin D.A. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults. [French] Facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire severe Role confirme de certaines classes de medicaments // *12 Medicine/Sciences.* – 2010. – Vol. 26. – P. 719-723.
135. Mueller U.R. Entomology of the Hymenoptera. Clinical presentation and pathogenesis / In: *Mueller UR Insect Sting Allergy: Clinical Picture, Diagnosis and Treatment.* – Stuttgart-New York: Gustav Fisher, 1990. – P. 3-65.
136. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology // *Allergy.* – 2007. – N62(8). – P. 857-71.
137. Nagata K., Hirai H., Tanaka K. et al. CRTH2, an orphan receptor of T-helper-2-cells, is expressed on basophils and eosinophils and responds to mast cell-derived factor(s) // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 459. – P. 195-199.
138. Niggemann B. IgE-mediated latex allergy – an exciting and instructive piece of allergy history // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 997-1001.
139. Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1111-1118.

140. Ohman J.L., Malkiel S., Lewis S., Lorusso J.R. Allergy to human seminal fluid: characterization of the allergen and experience with immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* – 1990. – Vol. 85 (1). – P. 103-107.
141. Panesar S.S., Javad S., de Silva D. et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic 6 review. – 2013. 1
142. Park H.J., Kim S.H. Factors associated with shock in anaphylaxis // *The American Journal of Emergency Medicine.* – 2012. – Vol. 30(9). – P. 1674-1678.
143. Pawanka R., Canonica G. WAO White Book on Allergy 2011–2012: Executive Summary. – World Allergy Organization: Milwaukee, WI, USA. – 2011. – 24 p.
144. Pichichero M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115(4). – P. 1048-1057.
145. Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 683-693.
146. Pichler W.J. T cell reactivity to drugs // *Abstracts XX Internat. Congress of Allergy and Clin. Immunol. (Sweden).* – 2011. – P. 166.
147. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug induced hypersensitivity reactions // *AAPS J.* – 2006. – Vol. 8. – P. 20-26.
148. Poon M., Reid C. Best evidence topic reports. Oral corticosteroids in acute urticaria // *Emerg Med J.* – 2004. – Vol. 21(1). – P. 76-77.
149. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy // *Clin Exp Allergy.* – 2011. – Vol. 41(4). – P. 461-470.
150. Posadas S.J., Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts // *Clin Exp Allergy.* – 2007. – Vol. 37. – P. 989-999.
151. Powell R.J., Du Toit G.L., Siddique N. et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // *Clin Exp Allergy.* – 2007. – Vol. 37. – P. 631-650.
152. R Mirakian, Ewan P.W., Durham S.R. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2008. – Vol. 39. – P. 43-61.
153. Ridella M., Bagdure S., Nugent K., Cevik C. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2009. – Vol. 8. – P. 11-16.
154. Ring J. Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution // *Clin. Rev. Allergy.* – 1991. – Vol. 9. – P. 397-414.
155. Rodriguez-Bada J.L., Montanez M.I., Torres M.J. et al. Skin testing for immediate hypersensitivity to betalactams: comparison between two commercial kits // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 947-951.

156. Romano A. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127(3 Suppl). – P. 67-73.
157. Rueff F., Przybilla B., Dugas-Breit S. Mastocytosis – clinical symptoms // *Allergologie.* – 2009. – Vol. 32. – P. 214-223.
158. Schwartz L. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2006. – Vol. 26. – P. 451-463.
159. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses // *Allergol Int.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1-8.
160. Sicherer S.H, Simons F.E. Quandaries in prescribing an emergency action plan and selfinjectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 115(3). – P. 575-583.
161. Simons F.E. Anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 161-181.
162. Simons F.E., Arduso L.R., Bilo M.B. et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis // *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology.* – 2012. Aug. – Vol. 12(4). – P. 389-399.
163. Song T.T., Nelson M.R., Chang J.H. et al. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005. – Vol. 94(5). – P.539-542.
164. Steele R., Camacho-Halili M., Rosenthal B. et al. Anaphylaxis in the community setting: Determining risk factors for admission // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* – 2012. – Vol. 109. – P. 133-136.
165. Sun R., Hu B-Ch., Li Q. Stress-induced Cardiomyopathy Complicated by Multiple Organ Failure Following Cephalosporin-induced Anaphylaxis // *Intern. Med.* – 2012. – Vol. 51. – P. 895-899.
166. Tamayo E., Alvarez F.J., Rodriguez-Ceron G. et al. Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 952-953.
167. Tamayo E., Rodriguez-Ceron G., Gomez-Herrerias J.I. et al. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic // *Eur J Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1031-1036.
168. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers // *Emerg Med J.* – 2005. – Vol. 22(4). – P. 272-273.
169. Tole J.W., Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, treatment of allergic disorders // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112.

170. Triggiani M., Patella V., Staiano R. et al. Allergy and the cardiovascular system // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2008 Sep. – Vol. 153. – P. 7-11.
171. Tsuge I. Allergen-specific T-cell response in patients with phenytoin hypersensitivity; simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) dilution assay // *Allergol Int*. – 2007. – Vol. 56(2). – P. 149-155.
172. van der Linden P.W., Hack C.E., Poortman J. Et al. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation // *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. – 1992. – Vol. 90. – P. 110-118.
173. Vetander M., Helander D., Flodstrom C. et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. – Vol. 42. – P. 568-577.
174. Visscher P.K., Vetter R.S., Camazine S. Removing bee stings // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348(9023). – P. 301-310.
175. Vlieg-Boerstra B.J., Duiverman E.J., Van Der Heide S. et al. Should 3 children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2008. – Vol. 38(12). – P.1935-1942.
176. Weber-Mani U., Pichler W.J. Anaphylactic shock after intradermal testing with betalactam antibiotics // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 785-786.
177. Wimazal F., Geissler P., Shnawa P. et al. Severe life-threatening or disabling 26 anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience // *International Archives of Allergy & Immunology*. –2012. – Vol. 157(4). – P. 399-405.

