

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ**

- **Псевдоаллергические
реакции**

Докладчик:
Федорченко О.А.

Донецк
22.12.2022г.

- Псевдоаллергия (греч. *pseudes* ложный + аллергия; синоним параллергия)

— патологический процесс, по клиническим проявлениям похожий на аллергию, но не имеющий иммунологической стадии развития, тогда как последующие две стадии — освобождения (образования) медиаторов (патохимическая) и стадия клинических симптомов (патофизиологическая) — при псевдоаллергии и истинной аллергии совпадают.

- К псевдоаллергическим процессам относят только те, в развитии которых ведущую роль играют медиаторы, присущие и патохимической стадии истинных аллергических реакций. Поэтому многие реакции, клинически схожие с ними, но не имеющие в составе патохимической стадии медиаторов аллергии, не включаются в эту группу.
 - Например, лактазная недостаточность клинически похожа на аллергию, однако механизм развития диареи при ней связан с нарушением расщепления лактозы, которая подвергается брожению с образованием уксусной, молочной и других кислот, что приводит к сдвигу рН кишечного содержимого в кислую сторону, скоплению воды в просвете кишечника и его раздражению, усилению перистальтики и диарее.
-

- ПАР наиболее часто встречаются при лекарственной и пищевой непереносимости.
- Многие лекарственные препараты (ненаркотические анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, плазмозамещающие растворы и др.) чаще приводят к развитию ПАР чем аллергии.
- Частота ПАР на лекарственные препараты варьирует в зависимости от вида препарата, путей его введения и других условий и колеблется, по данным разных авторов, от 0,01 до 30%.
- Что касается непереносимости пищевых продуктов, то полагают, что на каждый случай пищевой аллергии приходится примерно 8 случаев ПАР причем причиной последней могут быть как сами пищевые продукты, так и многочисленные химические вещества (красители, консерванты, антиокислители и др.), добавляемые к пищевым продуктам или случайно попадающие в них.

Гистаминовый

**Активация системы
комплемента**

**Нарушения
метаболизма
арахидоновой
кислоты**



Увеличение концентрации гистамина при разрушении тучных клеток и базофилов под действием провоцирующих факторов

Нарушение механизмов инактивации

Алиментарный-употребление продуктов с высоким содержанием гистамина

- Суть гистаминового механизма заключается в том, что в биологических жидкостях увеличивается концентрация свободного гистамина, который оказывает через H1- и H2-рецепторы клеток-мишеней патогенный эффект. Гистаминовые рецепторы имеются на различных субпопуляциях лимфоцитов, тучных клетках (лаброцитах), базофилах, эндотелиальных клетках посткапиллярных венул и др.
-

- В легких гистамин вызывает спазм бронхов, в коже — расширение венул и повышение их проницаемости, что проявляется гиперемией кожи и развитием ее отека, а при системном влиянии на сосудистую систему приводит к гипотензии.
-

- Увеличение концентрации гистамина при ПАР может идти несколькими путями.
- Так, действующие факторы оказывают прямое влияние на тучные клетки или базофилы и вызывают либо их разрушение, сопровождающееся освобождением медиаторов, либо, воздействуя на эти клетки через соответствующие рецепторы, активируют их и тем самым вызывают секрецию гистамина и других медиаторов.
- В первом случае действующие факторы обозначают как неселективные, или цитотоксические,
- во втором — как селективные, или нецитотоксические.
- Нередко это различие в эффекте связано с концентрацией (дозой) действующего фактора: при больших дозах фактор может быть неселективным, при малых концентрациях — селективным.

- Из физических факторов цитотоксическое действие оказывают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующее излучение, в частности рентгеновское, излучение УФ-спектра. Среди химических факторов таким действием обладают детергенты, сильные щелочи и кислоты, органические растворители.

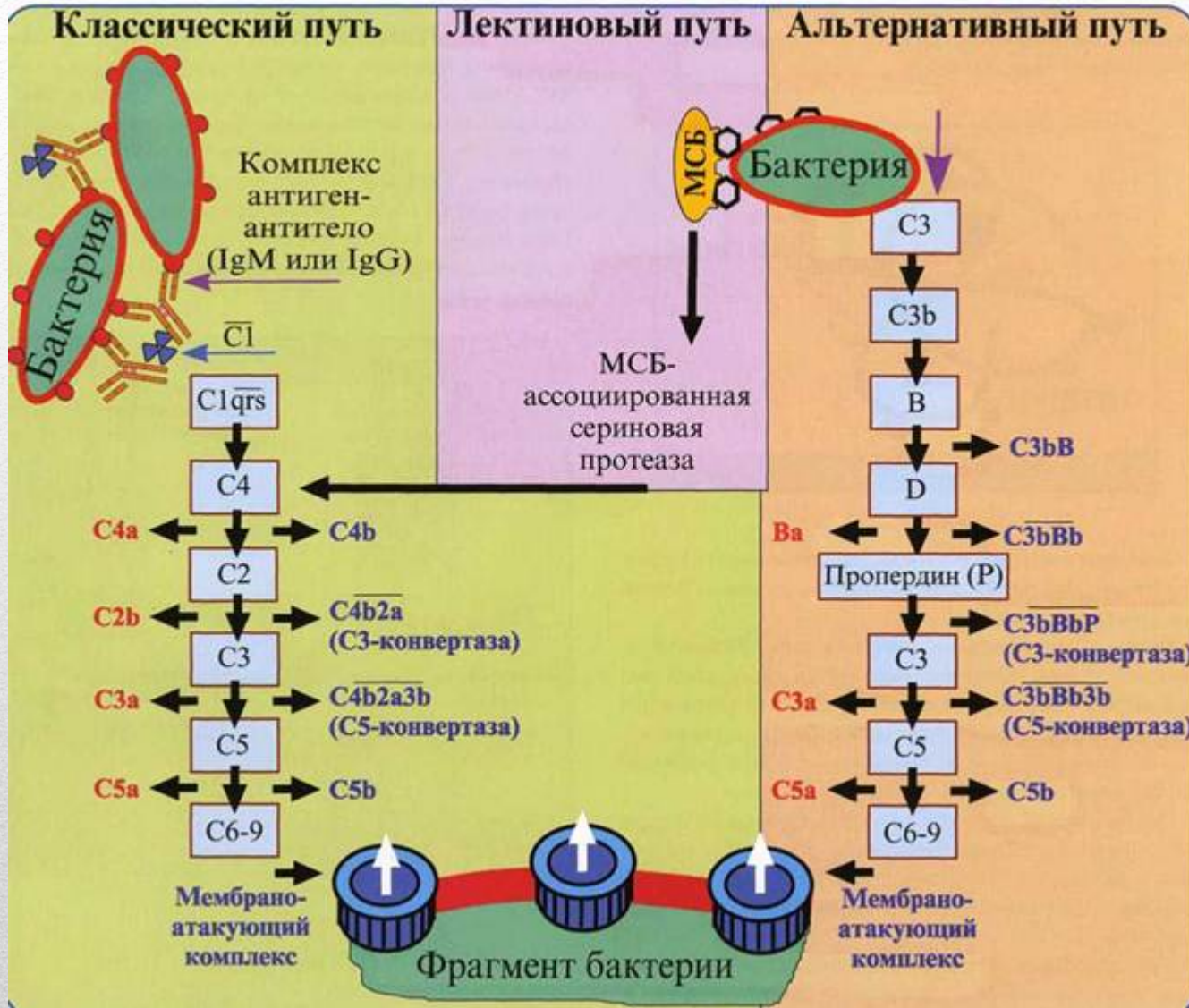
- Селективное действие оказывают полимерные амины (например, вещество 48/80), определенные антибиотики (полимиксин В), кровезаменители (декстраны), пчелиный яд, рентгеноконтрастные препараты, продукты жизнедеятельности глистов, кальциевые ионофоры, а из эндогенно образующихся веществ — катионные белки лейкоцитов, протеазы (трипсин, химотрипсин), некоторые фрагменты комплемента (С4а, С3а, С5а).
-

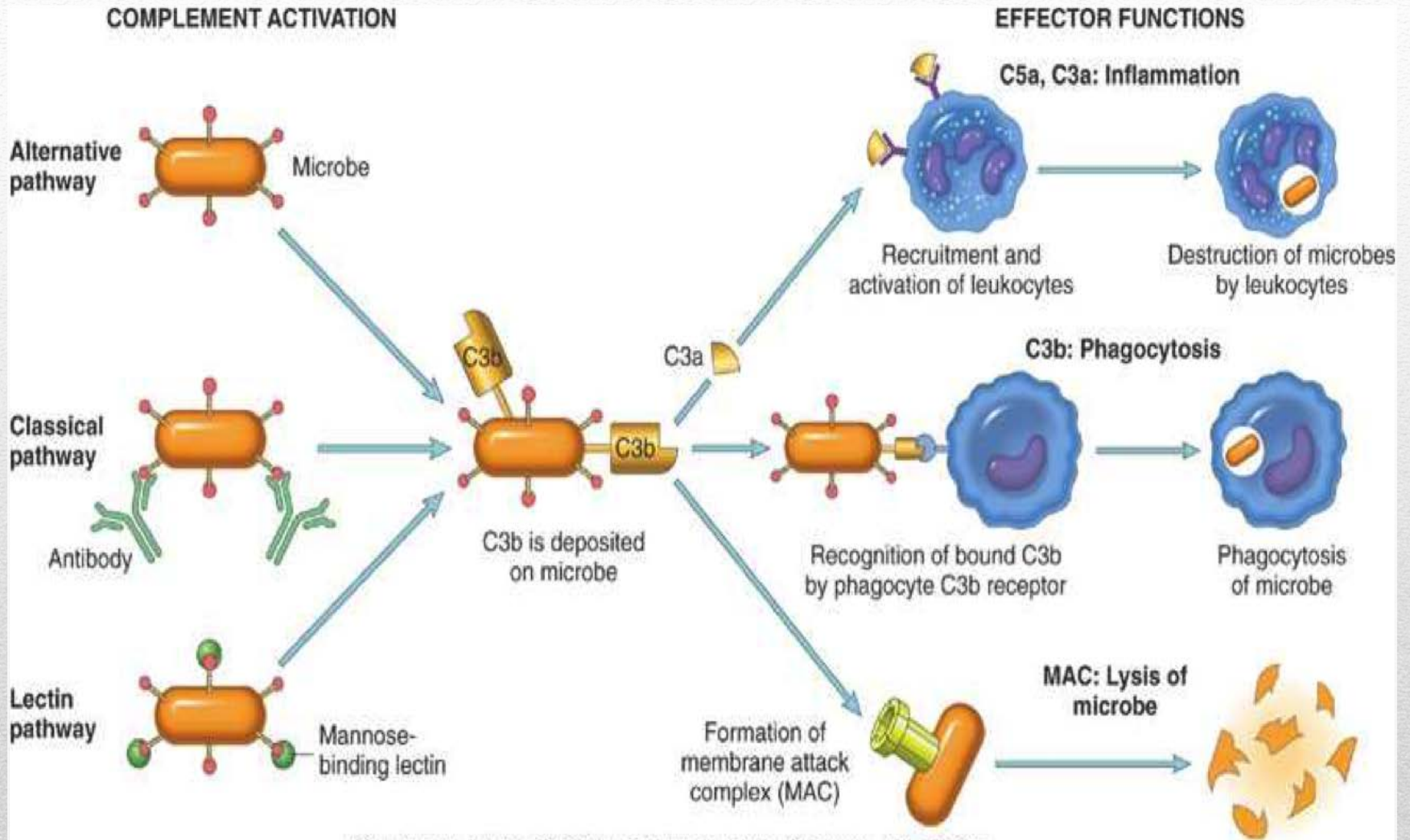
- Другой путь увеличения концентрации гистамина — нарушение механизмов его инактивации. В организме имеется несколько путей инактивации гистамина: окисление диаминооксидазой, метилирование азота в кольце, окисление моноаминооксидазой или подобными ферментами, метилирование и ацетилирование аминогруппы боковой цепи, связывание белком плазмы крови (гистаминопексия) и гликопротеидами. Мощностъ инактивирующих механизмов настолько велика, что введение в двенадцатиперстную перстную кишку здорового взрослого человека через зонд 170—200 мг гистаминхлорида (из расчета до 2,75 мг/кг) вызывает через несколько минут лишь небольшое ощущение прилива к лицу, уровень гистамина в крови этом практически не повышается.

- Третий путь увеличения концентрации гистамина — алиментарный, связанный с употреблением в пищу продуктов, содержащих и другие амины в довольно значительных количествах. Так, в ферментированных сырах гистамина содержится до 130 мг на 100 г продукта, в колбасе типа салями — 22,5 мг, других ферментированных продуктах — до 16 мг, консервах 1—35 мг. Шоколад, сыр «Рокфор», консервированная рыба содержат значительное количество тирамина. Кроме того, к повышенному образованию соответствующих аминов (гистамина, фенилэтиламина, тирамина) из гистидина, фенилаланина, тирозина ведут некоторые типы дисбактериоза кишечника, сопровождающиеся размножением кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью.
-

- Выраженным гистаминасвобождающим действием обладают многие пищевые продукты, в частности рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад. Указанные продукты, как и многие другие, способны вызывать не только псевдоаллергические реакции, они могут включать иммунный механизм и тем самым приводить к развитию пищевой аллергии.
-

- Второй механизм ПАР включает неадекватное усиление классического или альтернативного пути активации комплемента, в результате чего образуются многочисленные пептиды с анафилатоксической активностью. Они вызывают освобождение медиаторов из тучных клеток, базофильных тромбоцитов, нейтрофилов и приводят к агрегации лейкоцитов, повышению их адгезивных свойств, спазму гладких мышц и другим эффектам, что создает картину анафилактоксической реакции вплоть до выраженного шока (см. Анафилактический шок).
-





Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
 Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

- При активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс (МАК), формирующий трансмембранный канал в мембране клетки. Образовавшиеся фрагменты комплемента являются опсонинами (СЗЬ, С4Ь), участвующими в фагоцитозе и анафилатоксинами (напр., С3а, С5а), принимающими участие в анафилактических реакциях.
 -
 - *Классический путь активации комплемента* начинается с присоединения С1 к комплексу антиген—антитело (к Fc-фрагменту антитела), последующим расщеплением С4, С2-компонентов комплемента и образованием С3/С5-конвертаз (протеаз) классического пути.
 - *Альтернативный путь активации комплемента* происходит без участия антител, в результате активации антигеном системы комплемента и факторов В, D, Р, Н с образованием С3/С5-конвертаз (протеаз) альтернативного пути.
 - *Лектиновый путь активации комплемента* инициируется маннан-связывающим белком (МСБ) — лектином крови, структурным аналогом С1q. МСБ связывается с маннозой поверхности микробной клетки с последующим расщеплением С4-, С2-компонентов комплемента и образованием С3-конвертазы классического пути (С4b2a).
-

- Рентгеноконтрастные препараты кроме действия на тучные клетки и базофилы могут активировать комплемент. Это связано с повреждением эндотелиальных клеток сосудов, что ведет к активации фактора Хагемана с последующим образованием плазмина, который уже активирует C1. Одновременно активируется калликреин-кининовая система. Декстраны также могут активировать комплемент. Аналогичные процессы возможны и при проведении гемодиализа.
-

- Третий механизм развития ПАР связан с нарушением метаболизма ненасыщенных жирных кислот и, в первую очередь, арахидоновой. Последняя освобождается из фосфолипидов (фосфоглицеридов) клеточных мембран нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, тромбоцитов и др. под действием внешних стимулов (повреждение лекарством, эндотоксином и др.).
 - Молекулярный процесс освобождения довольно сложен и включает как минимум два пути. Оба они начинаются с активации метилтрансферазы и заканчиваются накоплением кальция в цитоплазме клеток, где он активирует фосфолипазу А₂, которая отщепляет арахидоновую кислоту от фосфоглицеридов.
-

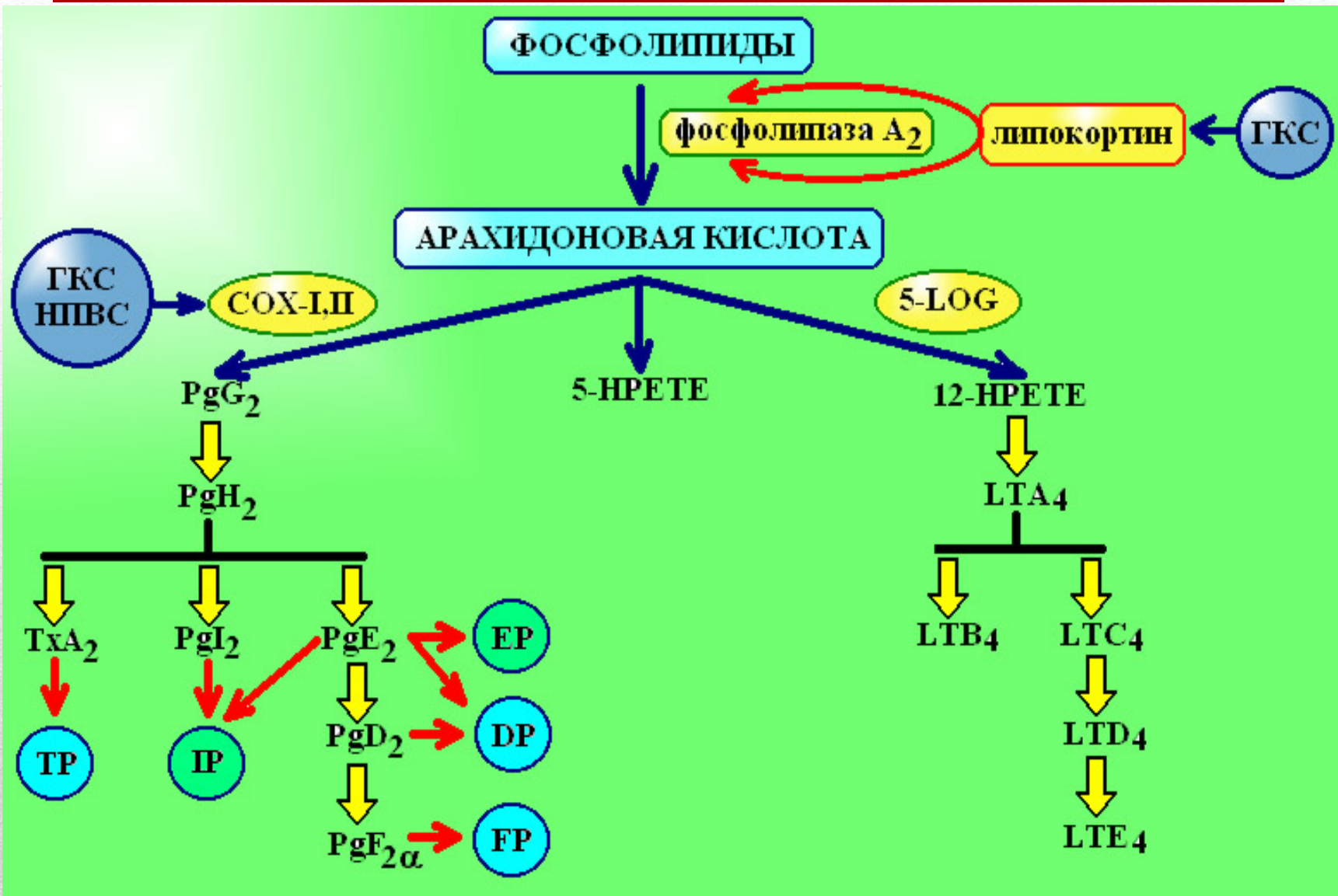




Рис. Схема метаболизма арахидоновой кислоты [13]. Ферменты, эффекты

- Освободившаяся арахидоновая кислота метаболизируется циклоксигеназным и липоксигеназным путями.
 - При первом пути метаболизма вначале разуются циклические эндопероксиды, которые затем переходят в классические простагландины групп E2, E2a и D2 (ПГЕ2, ПГF2a и ПГD2, простациклин и тромбоксаны).
 - При втором пути под влиянием липоксигеназ образуются моногидропероксижирные кислоты. Хорошо изучены продукты, образующиеся под действием 5-липоксигеназы. Вначале образуется 5-гидроперокси-эйкозатетраеновая кислота, которая может превращаться в нестабильный эпоксид-лейкотриен A4 (ЛТА4). Последний может претерпевать дальнейшие превращения в двух направлениях. Одно направление — энзиматический гидролиз до лейкотриена B4 (ЛТВ4), другое — присоединение глутатиона с образованием лейкотриена C4 (ЛТС4).
 - Последующие дезаминирования переводят ЛТС4, в ЛТД4 и ЛТЕ4.
-

- Ранее, когда химическая структура этих субстанций была не известна, их обозначали как «медленно действующее вещество анафилаксии».
 - Образующиеся продукты метаболизма арахидоновой кислоты оказывают выраженное биологическое действие на функцию клеток, тканей, органов и систем организма, а также участвуют в многочисленных механизмах обратных связей, тормозя или усиливая образование как медиаторов своей группы, так и медиаторов иного происхождения.
 - Эйкозаноиды участвуют в развитии отека, воспаления, бронхоспазма и др.
 - Считают, что нарушения метаболизма арахидоновой кислоты наиболее ярко проявляются при непереносимости ненаркотических анальгетиков.
-

- Полагают, что анальгетики угнетают активность циклоксигеназы и сдвигают баланс в сторону преимущественного образования лейкотриенов.
 - Однако существуют и другие механизмы непереносимости. Так, часть пациентов оказывается одновременно чувствительной и к тартразину, который не изменяет образования простагландинов. Кромолин-натрий (интал), блокирующий освобождение медиаторов из тучных клеток, может блокировать и реакции на ацетилсалициловую кислоту, хотя и не угнетает биосинтез простагландинов. Поэтому возникает предположение, что тучные клетки могут быть клетками-мишенями для анальгетиков. Это подтверждается и тем, что у больных реакция на анальгетик нередко сопровождается увеличением содержания гистамина в плазме крови и его выведения с мочой.
-

Таблица. Дифференциально-диагностические признаки истинных аллергических и псевдоаллергических реакций

Признаки	Истинные аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Механизм развития	Иммунологический	Гистаминовый, нарушения активации системы комплемента, метаболизма арахидоновой кислоты
Аллергические заболевания у родителей пациента	Часто	Редко
Аллергические заболевания в анамнезе у больного	Часто	Редко
Хронические воспалительные заболевания у больного	Редко	Часто
Наличие периода сенсибилизации	Есть	Нет
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Минимальное	Чаще значительное
Одновременная непереносимость многих медикаментов из разных химических групп	Не характерна	Характерна
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	Отсутствует	Есть
Зависимость возникновения от дозы и способа введения	Есть	Нет
Возможность повторения спустя длительное время	Обязательно	Не обязательно
Продолжительность реакций	Зависит от типа реакции (от минут до недель)	Кратковременная
Возможность воспроизведения сходными антигенами	Да	Нет
Кожные тесты со специфическими аллергенами	Обычно положительные	Отрицательные либо ложно положительные
Общий IgE в сыворотке крови	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE	Выявляется	Отсутствует
Эффект лечения антигистаминными препаратами	Выражен	Выражен, но только при анафилактическом типе
Лечебно-профилактические мероприятия	Полная элиминация аллергенов, специфическая иммунотерапия	Терапия основного заболевания, снижение дозы или отмена лекарственных препаратов

Ниже представлен список продуктов, которые наиболее часто дают псевдоаллергические реакции. Как видите, он достаточно большой, также стоит отметить, что один и тот же продукт (например, рыба, яйцо) может выступать и как аллерген и как псевдоаллерген.

Группы продуктов	Продукты
Продукты, провоцирующие гистамино-либераторные реакции	Помидоры, белок, яйца, шпинат, клубника, шоколад, моллюски, соя, рыба, курица, ананас, специи, какао, алкоголь, пшеница, свинина, печень
Продукты, содержащие гистамин (г), тирамин(т) и другие биогенные амины	Орехи, помидоры (г), яйца, шпинат (г), баклажаны (г), клубника, бананы (г), шоколад, моллюски, рыба (г) (макрель, тунец (г), сельдь (г,т), треска, сыр (г,т), ревень, авокадо (г,т), перец, квашеная капуста, красное вино (г), пиво (г,т), консервированная пицца (г), ветчина (г), цитрусовые (г,т)
Продукты, содержащие пуриновые основания и другие азотсодержащие экстрактивные вещества	Бульоны, жареные и тушеные блюда из мяса и рыбы; мозг, почки, печень, шпинат, спаржа, брюссельская капуста, зрелый горох, фасоль, чечевица, кофе, какао, черный чай

Этиотропное

Патохимическое

Лечение

Этиотропное

Прекращение и элиминация, насколько это возможно, действия вызвавшего заболевание фактора.

При лекарственной ПАР дает эффект прекращение приема лекарственного препарата.

При непереносимости ацетилсалициловой кислоты не рекомендуют употреблять производные пиразолона, нестероидные противовоспалительные препараты, пищевой краситель тартразин и все облатки желтого цвета, т. к в них входит тартразин.

При пищевой ПАР необходимо выявление причинных продуктов или добавок к ним и исключение их из питания.

Патогенетическое

-При гистаминовом механизме лечение строится в зависимости от условий, ведущих к увеличению концентрации гистамина.

Однако во всех случаях увеличения его концентрации показаны антигистаминные препараты, блокирующие действие гистамина на клетки-мишени.

-Если это увеличение связано с приемом пищи, то осуществляют коррекцию пищевого рациона, ограничивая или исключая продукты, обладающие гистаминасвобождающим действием или содержащие его и другие амины в больших количествах.

-В случаях снижения активности механизмов инактивации гистамина рекомендуют длительное подкожное введение в возрастающих дозах раствора гистамина. Этот способ лечения особенно эффективен при псевдоаллергической форме хронической крапивницы.

патогенетическое

Комплементарный механизм развития ПАР обычно сопровождается активацией протеолитических систем. Поэтому патогенетически обоснованным является использование ингибиторов протеолиза.

При дефиците С1-ингибитора, введение непосредственно С1-ингибитора или свежей плазмы и свежзамороженной плазмы

патогенетическое

При с нарушенном метаболизме арахидоновой кислоты - предупреждение поступления в организм ацетилсалициловой кислоты и, как правило, всей группы ненаркотических анальгетиков, изменяющих ее метаболизм. Одновременно исключают употребление облаток желтого цвета и продуктов, содержащих тартразин. Необходимо рекомендовать больным элиминационную диету с исключением продуктов, содержащих салицилаты в качестве консервантов или в естественном виде (цитрусовые, яблоки, персики, абрикосы, черная смородина, вишня, крыжовник, томаты, картофель, огурцы и др.).

В тяжелых случаях больным дают кортикостероиды, которые тормозят активность фосфолипазы и тем самым блокируют освобождение арахидоновой кислоты.

Патогенетически обосновано и назначение антагонистов кальция, т.к. активация фосфолипазы A_2 происходит за счет увеличения содержания свободного кальция в клетках.



Наука изощряет ум; ученье
вострит память.

Спасибо за внимание!
