

Г.М. КОВАЛЬ, Г.Ю. КОПОЛОВЕЦЬ

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб, Ужгород*

## **ФАКТОРИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЇХ ДІАГНОСТИКИ**

У науковому огляді приведені дані щодо етіологічних факторів виникнення алергічних патологій у людини. Проведено аналіз інформації щодо принципів діагностики із врахуванням патогенетичних механізмів алергічного захворювання, які можуть вплинути на вибір певних методів дослідження, що, в свою чергу, дозволить лікарям діагностувати алергії та виявити гіперчутливість до алергенів.

**Ключові слова:** алергія, імунопатологічна реакція, діагностика алергічних захворювань, маркери експрес-діагностики

**Вступ.** Алергічна патологія – одна з актуальних проблем сучасної медицини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, алергічні захворювання (АЗ) займають одне з перших місць у структурі захворюваності. У 20% населення Європи проявляються різноманітні алергічні реакції, а в деяких екологічно несприятливих регіонах, їх кількість сягає 40-50%. [1, 2]. За прогнозами Європейської комісії з алергології, в ХХІ сторіччі на алергію може хворіти близько половини населення земної кулі. Незважаючи на значні успіхи фундаментальних розділів біології та медицини, розуміння природи алергії, створення нових засобів її лікування та профілактики, перебіг алергічних захворювань за останній час став суттєво важчим, що призводить до збільшення тимчасової непрацездатності, інвалідизації населення, зниження якості життя [3]. Тому своєчасна діагностика, розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку алергічної патології, дозволять більш адекватно оцінювати необхідний в кожному конкретному випадку обсяг терапевтичної допомоги та уникнути клінічних помилок.

**Мега дослідження.** Провести аналіз джерел літератури щодо сучасних підходів у діагностиці алергічних патологій із врахуванням етіологічних факторів.

**Етіологічні фактори виникнення алергічних патологій.** Основними вірогідними причинами зростання числа алергічних захворювань є забруднення навколишнього середовища (викиди з транспортних засобів, заводів, широке застосування нітратів та пестицидів у сільському господарстві), особливості харчування (вживання штучно вирощених, ненатуральних продуктів, що містять консерванти, стабілізатори, генномодифіковані організми, штучні барвники), стиль життя (куріння, малорухомиї, неактивний спосіб дозвілля з обмеженням перебування на свіжому повітрі, широке повсякденне вживання у побуті хімічних засобів для прибирання, для особистого догляду (гігієнічно-косметична продукція), матеріально-побутові умови (проживання у промислових містах, у старих помешканнях із наявністю цвілі, підвищеної вологості тощо), інфекції, перене-

сені в дитячому віці, та безконтрольне (без консультації з лікарем) вживання різноманітних лікарських засобів [1, 2].

Формування алергічних хвороб визначається не тільки впливом зовнішнього середовища та особливостями імунної відповіді власне даного індивідуума, але й генетичною схильністю.

Наявність проявів алергії у одного з батьків підвищують ризик алергії у дитини на 20-40%, а обтяженість сімейного алергічного анамнезу за обома батьківськими родовами збільшує ризик розвитку алергічних захворювань у їх дитини на 40-60%. Особливо значущим фактором ризику алергозів у дитини є наявність алергії по лінії матері [7].

Спадкова схильність до алергічних захворювань і реакцій в значній мірі реалізується на рівні імунної відповіді через головний комплекс гістосумісності, який називають системою HLA (human leukocyte antigens). В даний час постійно проводяться дослідження, спрямовані на виявлення нових груп генів імунної відповіді HLA, відповідальних за розвиток різних форм алергічних реакцій у людини. У кожного конкретного пацієнта є досить унікальний набір HLA генів, при цьому описано вже більше 100 різновидів HLA-алелів, з доведеною відповідальністю за розвиток різноманітних алергічних реакцій [2, 5].

В основі будь-якого алергічного процесу лежить імунопатологічна реакція, викликана сенсibiliзацією організму (підвищеною імунологічною чутливістю) до речовин, які мають алергенні властивості (алергени). Попадання алергену в організм запускає складний каскад різних імунологічних реакцій, непередбачених у процесі нормального функціонування організму. Сутність процесу полягає у розвитку реакцій, спрямованих на руйнування алергену в організмі цілою низкою біологічно активних речовин, у результаті якого неминуче страждають власні тканини організму, тобто розвивається алергічне запалення [6]. Отже, алергія є й імунним процесом і пов'язана з особливістю розвитку імунної системи людини. Важливо розуміти, що дана особливість призводить до недостатності нормальної імунної відповіді організму, спрямованої в першу чергу на протиінфек-

ційний і протівірусний захист організму, а також на видалення з організму випадково мutowаних і генетично змінених клітин (протитухлинний імунітет). З кожним роком дослідники знаходять все нові і нові медіатори алергічних реакцій, а також встановлюються нові механізми взаємодії клітин імунної системи, що беруть участь у розвитку алергічного запалення [4].

Враховуючи те, що алергія є мультифакторною патологією, окрім спадковості та імунопатологічної реакції, слід розуміти, що в розвитку алергічного захворювання вкрай високе значення має і вплив факторів зовнішнього середовища.

Вплив алергену на організм супроводжується накопиченням біологічно активних речовин і клітин, що беруть участь у розвитку алергічних реакцій (процес сенсibilізації). Одночасно процес сенсibilізації може йти не до одного, а до багатьох алергенів, серед яких можуть бути так звані «головні» алергени і «малі» алергени. Алерген може впливати на організм самостійно, а може діяти в сукупності з речовиною, так званим ад'ювантом, який посилює імунологічну реакцію на даний алерген. Ад'ювантом можуть виступати багато неорганічних й органічних речовин, особливо ефект ад'ювантів проявляється у великих містах із розвиненим промисловим виробництвом. Фактор, що запускає розвиток алергічної реакції, називають тригером. Функцію тригерів можуть виконувати як самі алергени, так і зовнішні фактори (холод, тепло, травма і т.д.).

Не втрачає своєї актуальності і гігієнічна гіпотеза, згідно з якою покращення умов життя та невелика кількість дітей (в середньому 1-2 дитини) в сім'ях сприяє зниженню «натурального» інфекційного навантаження на організм дитини, проте викликає «переключення» імунної системи, котра задумана природою для боротьби з інфекціями, на спотворену алергічну відповідь організму. Неймовірний прогрес, який зробило людство за останні 40-50 років у техніці, хімічному виробництві, сільському господарстві, медицині подарував нам немало благ: ми не уявляємо наше життя без механічних транспортних засобів, модних «брендових» синтетичних тканин, зручних пластикових упаковок, сучасних яскравих дитячих іграшок, широкого асортименту продуктів харчування, ефективних та зручних у застосуванні засобів побутової хімії; шляхом широкого впровадження вакцинації ми поборолі та взяли під контроль тяжкі смертоносні інфекції. Але за всі ці блага цивілізації Людство платить невпинним ростом алергічних хвороб.

**Сучасні підходи до діагностики алергічних захворювань.** Підхід до діагностики алергічних патологій є комплексний. Важливе значення має правильний аналіз і адекватна оцінка даних алергічного анамнезу, клінічна картина захворювання, результати шкірних та інших провокаційних тестів, результати експрес-тестів та інших лабораторних методів обстеження [11].

Все доступнішим стають дослідження цитокінового статусу у пацієнтів (наприклад, визначення IL – 4).

При плануванні лабораторної діагностики та необхідності якихось специфічних методів дослідження слід враховувати відмінності в імунологічних механізмах та особливості різних типів алергічних реакцій, оскільки більшість лабораторних методів дає інформацію лише відносно конкретних факторів імунного реагування. Таким чином, врахування патогенетичних механізмів алергічного захворювання може вплинути на вибір певних методів дослідження. Підсумком всього діагностичного процесу є оцінка даних лабораторних досліджень з клінічних позицій – алерго-імунологічне трактування результатів лабораторних досліджень [17].

Імунологічні тести в діагностиці алергій умовно можуть бути розділені на 2 великі групи:

- неспецифічні (спрямовані на виявлення загальних змін імунної системи при алергії);
- специфічні (виявлення на рівні імунологічної фази алергічної реакції антитіл і клітин).

При диференціальній діагностиці алергічних і неалергічних (псевдоалергічних) захворювань необхідно з'ясувати участь імунологічних механізмів (імунопатогенез) в їх реалізації. Відомо, що алергічні і псевдоалергічні процеси відрізняються, головним чином, наявністю (при алергії) або відсутністю (при псевдоалергії) імунологічної (першої) фази алергічної реакції. З цією метою використовуються методи вивчення імунопатогенезу алергії, які визначають можливих учасників імунологічної фази [12]. Тільки негативна відповідь таких досліджень дозволяє стверджувати, що реакція або захворювання має псевдоалергічний характер.

Для оцінки змін імунної системи потрібні спеціальні (імунологічні) лабораторні методи. Розпізнавання алергену і подальша алергічна реакція викликають активацію імунної системи. Для виявлення ступеня такої активації проводяться лабораторні дослідження, що дозволяють оцінити зміни морфології і функцій різних ланок імунної системи. З цією метою використовують тести для визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, рівня комплементу в крові, циркулюючих імунних комплексів.

Традиційним способом *in vivo* визначення сенсibilізації індивідуальними антигенами є шкірні проби.

Шкірна проба – фізіологічний тест, що дозволяє виявити сенсibilізовані гладкі клітини в шкірі людини.

Класифікація шкірних проб проводиться за методом введення провокаційного матеріалу в зону дослідження:

- аплікаційні (нашкірні, patch-тести);
- внутрішньо-шкірні проби;
- прик-тест;
- скарифіковані.

Перераховані вище типи шкірних проб відрізняються між собою за аналітичними характеристиками

і мають різне клініко-діагностичне призначення [4, 6, 9]. Так, внутрішньо-шкірні проби частіше застосовуються для виявлення сенсibilізації до алергенів бактеріального та грибового походження, а також для визначення ступеня чутливості до алергенів неінфекційної природи; прик-тест частіше застосовують для діагностики алергічних реакцій, які викликані харчовою, лікарською, пилковою алергією. Patch-тести найчастіше використовують для виявлення сенсibilізації на косметичні засоби та метали.

Основною перевагою шкірної проби є наочність одержуваних результатів для пацієнта, відносно невисока вартість і можливість визначення факторів хронічної сенсibilізації організму в стані ремісії алергічних захворювань, оскільки IgE-антитіла, імобілізовані на поверхні сенсibilізованих тучних клітин, здатні функціонувати більше 10 тижнів [8].

Основним клінічним недоліком шкірної проби є ризик повторної провокації гострого нападу алергічного захворювання і / або сенсibilізації *de novo* при неправильному виборі провокаційного антигену [15]. Крім того, більшість тестів *in vivo* показують помилково занижені результати у випадку, якщо пацієнт приймає антигістамінні препарати, тому при моніторингу ефективності лікування призначену раніше терапію необхідно відмінити як мінімум за 3-5 днів до проведення тесту.

Усі без винятку методи *in vitro* визначення, навпаки, абсолютно безпечні для пацієнта, позаяк не потребують введення в організм хворого додаткової кількості алергенів. Крім того, при визначенні алерген-специфічних антитіл *in vitro* можливе визначення не тільки індивідуальних алергенів, але й визначення «панелей» – груп з декількох родинних алергенів [11, 17]. Такий підхід дуже зручний при обстеженні хворих з багатofакторними алергічними захворюваннями. З одного боку, це економічно вигідно, оскільки зменшується тривалість та вартість дослідження. З іншого, «панельне» дослідження дає можливість прогнозувати ризик розвитку алергічних реакцій при контакті з новими алергенами, гомологічними до вже наявних у списку пацієнта [5, 9].

Провокаційні тести є досить вірогідним методом діагностики. Їх використовують у разі розбіжності даних анамнезу і результатів шкірного тестування [10, 14]. В залежності від виду алергену і способу його введення в організм розрізняють такі провокаційні тести: кон'юнктивальний, назальний, інгаляційний, під'язичний. Протипоказання для їх проведення такі ж, що і для кожного тестування. Провокаційний інгаляційний тест з карбахоліном (Ацетилхоліном) є діагностичним критерієм бронхіальної астми [16]. Провокаційний інгаляційний тест з холодним повітрям застосовується для дослідження неспецифічної гіперреактивності бронхів. Під'язичний провокаційний тест використовується для діагностики харчової і лікарської алергії [14]. Для діагностики лікарської алергії застосовується також тест гальмування природної еміграції лейкоцитів.

Останнім часом все частіше застосовуються експрес-тести, засновані на реакції преципітації [12]. Експрес-методи лабораторної діагностики являють собою прискорені методи лабораторних аналізів, що забезпечують проведення дослідження впродовж 10-15 хвилин після отримання матеріалу.

Експрес-методи засновані на тих же або аналогічних хімічних реакціях, що і класичні методи аналізу. Прототипом експрес-методів у хімії було використання лакмусового папірця для визначення кислотно-лужного стану середовища. Широкий розвиток застосування експрес-методів діагностики став можливим із 50-х років XX століття на фоні досягнень клінічної біохімії та промислового виробництва наборів сухих реактивів (експрес-тести) для визначення різних інгредієнтів крові, сечі та інших біологічних рідин [10].

Розрізняють монотести, тобто сухі реактиви у формі таблеток, гранул, дозованих порошків для визначення в біорідині якоїсь однієї речовини, і політести – комбіновані реактивні смужки (зазвичай з паперу), на яких є кілька індикаторних зон, призначених для дослідження 5 і більше біохімічних параметрів одночасно. Результати аналізу можуть бути тільки якісними або дозволяють приблизно визначити концентрацію речовини в досліджуваній рідині, тобто є напівкількісні [13, 16].

Реактивні смужки чутливі до дії вологи і тепла, тому їх зберігають в щільно закритих упаковках у прохолодному місці; не допускається дотик пальцями до зон індикації. Слід регулярно проводити контроль результатів досліджень порівнянням їх із даними, отриманими рутинними методами.

Для проведення дослідження за допомогою експрес-тестів на індикаторну зону смужки або на таблетку наносять досліджувану рідину або занурюють таблетку, смужку в досліджувану рідину. За часом появи забарвлення, інтенсивності кольору або величиною забарвленої зони судять про наявність або відсутність речовини, яку шукають. Приблизну кількісну оцінку отримують порівнянням інтенсивності забарвлення індикаторної зони з кольоровими паперовими стандартами. Якісні результати відрізняються високою надійністю, а напівкількісні експрес-тести характеризуються до того ж точністю, достатньою для діагностичних лабораторних досліджень.

Виділяють ряд переваг експрес-методів діагностики в порівнянні зі звичайними лабораторними методами:

1. Швидкість виконання аналізу і економія часу, які неможливі навіть при механізації або автоматизації звичайних лабораторних досліджень.
2. Простота обстеження, що робить його виконання доступним для лікаря будь-якої спеціальності, медсестри, а в ряді випадків – і для хворого.
3. Відсутність необхідності в якому-небудь допоміжному обладнанні, оптичних і електронних приладах, що значно знижує матеріальні витрати на дослідження.

4. Сухі реактиви стійкіші від рідких, компактніші та зручніші при транспортуванні і зберіганні.

Використання сучасної експрес-апаратури дозволяє в короткий термін в одній пробі крові визначити одночасно 10 і більше параметрів з автоматичною видачею результатів на принтері.

**Висновки.** Таким чином, алергічні захворювання є поліетіологічною і мультифакторною патологією і врахування патогенетичних механізмів алергічного захворювання може вплинути на вибір методів дослідження.

Для успішної діагностики алергічних захворювань необхідний аналіз і адекватна оцінка

алергічного анамнезу, клінічної картини захворювань, результатів усіх виконаних методів обстеження.

Діагностика жодного з алергічних захворювань не повинна запізнюватись.

Підсумком всього діагностичного процесу є оцінка даних лабораторних досліджень з клінічних позицій – алерго-імунологічне трактування результатів лабораторних досліджень.

Одним із напрямків перспективного розвитку експрес-досліджень є впровадження мікроекспрес-методів, що дозволяють використовувати мінімальний обсяг біологічних рідин для аналізу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія / Г.М. Драннік // К.: ТОВ "Здоров'я", 2006. — 884 с.
2. Дрынов Г.И. Аллергия — спутник современной цивилизации? / Г.И. Дрынов, Н.Ф. Ульянова, Н.А. Тювина // Медицинская помощь. — 2008. — №1. — С. 11—14
3. Зайков С.В. Специфічна діагностика алергічних захворювань за допомогою різних медефікацій шкірних проб із алергенами / С.В. Зайков, В.Б. Русанова, Я.М. Кулик [та ін.]. // Астма та алергія. — 2002 — № 2. — С. 24—27.
4. Зайков С.В. Холодовая крапивница: современные подходы к диагностике и лечению / С.В. Зайков // Астма та алергія. — 2004. — № 3. — С. 15—18.
5. Пампура А.Н., Классификация и клинические проявления пищевой аллергии / А.Н. Пампура, А.И. Хавкин // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 20. — С. 1126—1130.
6. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Гринберг // «Геотар» — 2000. — 734 с.
7. Пухлик Б.М. Элементарная алергология — Винница. — 2002. Велес. — 148 с.
8. Хаитов Р.М. Клинические рекомендации. Алергология / Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина // — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 170 с.
9. Хаитов Р.М. Клиническая алергология. — М. : «МЕДпрессинфор» — 2002. — 624 с.
10. Хаитов Р. М. Иммунопатология и алергология. Стандарты диагностики и лечения / Р.М. Хаитов, Н. И. Ильина, И. С. Гушин // М.: Медицина, 2001. — 95 с.
11. Ширококов В.П. Медичина мікробіологія, вірусологія та імунологія / В.П. Ширококов // — Вінниця. Нова Книга, 2010. — 952 с.
12. Aalberse R.C. Structural biology of allergens / R.C. Aalberse // Allergy. Clin. Immunol. — 2006. № 2.
13. Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / C Akdis., M. Akdis // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2011. — Vol.127. — P.18—27.
14. Bueza C. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity / C. Bueza, I.I. Pacheco, K Robbie // Bioin-terphases. — 2007. — Vol. 2. — P.17—71.
15. Gudrum W. Atopic Sensitization and the international Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children / W. Gudrun, K.S. Weiland, B. Bjurkston [et al.] // Am. Jour. Of Respir. And Critical Care Med. — 2007. — Vol. 176. — P. 565—574.
16. Kaiser L. The crystal structure of the major cat allergen Fel d 1, a member of secretoglobulin family / L. Kaiser, H. Gronlund, T. Sandalova [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol.278. — P.37730—37735.
17. Luger E.O. Allergy for a lifetime / E.O. Luger, M. Wegmann, G. Achate [et al.] // Allergology International. — 2010. — Vol.59. — P.1—8.

H.M. KOVAL, H.Ju. KOPOLOVETS

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Microbiology, Virology, Immunology with the Course of Infectious Diseases, Uzhhorod*

### FACTORS OF ALLERGIC DISEASES AND METHODS OF THEIR DIAGNOSIS

This particular scientific survey provides data on etiological factors of allergic pathologies in humans. The analysis of information on diagnostic guidelines with regard to pathogenic mechanisms of allergic disease, which may influence the choice of certain methods of investigation, which in turn will enable physicians to diagnose and identify pathology of hypersensitivity to allergens.

**Key words:** allergy, immunopathological reaction, diagnosis of allergic disorders, markers for express diagnosis

**Стаття надійшла до редакції: 18.09.2013**