International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.379-008.64+57.083.3 DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205280

Каспрук Н.М.
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Алергічні реакції у хворих на цукровий діабет 1-го типу (огляд літератури та власні дослідження)

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(3):287-291. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205280

Резюме. *Останнім часом привертає увагу зростання кількості випадків медикаментозної алергії в розвинених країнах світу. На сьогодні до 40 % пацієнтів стаціонарів потерпають від патологічних реакцій, пов'язаних із непереносимістю ліків. Найбільш проблематичними, враховуючи суттєву обмеженість елімінаційних заходів, є алергічні реакції на різні види інсулінів. Алергеном може бути не тільки інсулін, але й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. У більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полімерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції на людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни. В огляді літератури розглядаються особливості справжніх (СА) та псевдоалергічних (ПА) реакцій, поєднання алергічних й псевдоалергічних механізмів. З урахуванням того, що клінічні прояви СА і ПА однакові, а можливості діагностики різні, підходи до їх лікування також відрізняються, що викликає необхідність у проведенні диференційної діагностики між ними. Провести диференційну діагностику на підставі тільки оцінки клінічної картини захворювання дуже складно, тому підходи до діагностики повинні мати комплексний характер. Особливе значення при проведенні диференційної діагностики між СА і ПА мають дані анамнезу та специфічні тести з причинно-значущими алергенами. Наведені результати ретроспективного аналізу історій хвороби та амбулаторних карт 170 пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) і позитивним алергоанамнезом і результати проведеного аналізу ефективності антимедіаторних засобів — хіфенадину та сехіфенадину. Встановлено, що частота алергічних реакцій у хворих на цукровий діабет 1-го типу в 2,9 раза вища, ніж в загальній популяції, і прямо залежить від тривалості й тяжкості захворювання. На різні варіанти гіперчутливості до харчових продуктів вказували 37 % пацієнтів, медикаментозну гіперчутливість спостерігали 34 % пацієнтів (проти 27 % в основній групі). Найбільш значущими алергенами для обстежених пацієнтів є медикаментозні препарати та харчові продукти. Програма профілактичних заходів щодо виникнення алергічних захворювань у хворих на ЦД повинна включати навчання стосовно харчування, елімінаційні заходи щодо можливих сенсибілізуючих і провокуючих факторів, адекватну фармакотерапію та запобігання поліпрагмазії. Похідні хінуклідинів демонструють високу ефективність щодо лікування алергодерматозів у хворих на ЦД, зокрема з гіперчутливістю до препаратів інсулінів.*

Ключові слова: *цукровий діабет; інсулінотерапія; алергічні реакції; огляд*

Однією з болючих проблем в медицині є зростання непередбачуваних реакцій на лікарські засоби, що асоціюють з алергічними. Останнім часом особливу увагу привертає зростання кількості випадків медикаментозної алергії в розвинених країнах світу. На сьогодні до 40 % пацієнтів стаціонарів потерпають від патологічних реакцій, пов'язаних із непереносимістю ліків. Найбільш проблематичними, враховуючи суттєву обмеженість елімінаційних заходів, є алергічні реакції на різні види інсулінів. Як білок інсулін має високу здатність до реакцій гіперчутливості, часто викликає різноманітні алергічні прояви — від незначних змін на рівні шкіри до тяжкої анафілаксії [1–3].

За статистикою, людський інсулін викликає менше алергічних реакцій, ніж свинячий [4]. Значний відсоток хворих на цукровий діабет (ЦД) отримує в резуль-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Наталія Михайлівна Каспрук, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: Kaspruk.Nataliia@bsmu.edu.ua
For correspondence: Nataliia Kaspruk, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: Kaspruk.Nataliia@bsmu.edu.ua
Full list of author information is available at the end of the article.

таті введення інсуліну прояви алергії на рівні різних органів і систем [5–7]. Оскільки інсулін є життєво важливим препаратом, лікарі повинні звертати особливу увагу на пацієнтів із обтяженим алергологічним анамнезом. Зараз стають доступними, на вибір, декілька типів інсуліну, які можна рекомендувати хворим, котрі мають алергію на один із них.

Крім того, у пацієнтів, які приймають NPH-інсулін (тривалої дії), у 40 разів підвищується ризик розвитку анафілаксії після операції на серці. Це відбувається тому, що протамін (препарат для відновлення нормальної здатності згущення крові після операції на серці) міститься в NPH-інсуліні, а тривала дія протаміну викликає в організмі сенсибілізацію до нього [8].

Алергеном може бути не тільки інсулін, але й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. Однак у більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полімерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції на людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни [9, 10].

Для лікування ЦД застосовували бичачий, свинячий, а зараз — людський інсулін. Людський інсулін менш імуногенний, ніж інсуліни тварин, а свинячий інсулін менш імуногенний, ніж бичачий. Бичачий інсулін відрізняється від людського за двома амінокислотними залишками А-ланцюга й одним амінокислотним залишком В-ланцюга, свинячий — по одному амінокислотному залишку В-ланцюга. А-ланцюги людського і свинячого інсулінів ідентичні [11].

Наведені нижче дані стосуються справжньої алергії (СА), під якою зазвичай розуміють прояви гіперчутливості організму до окремих алергенів при повторному контакті з ними з виробленням специфічних антитіл. В розвитку СА виділяють 3 основні стадії: імунологічну (від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсибілізації), патохімічну (вивільнення біологічно активних речовин) і патофізіологічну (стадія клінічних проявів) [12].

Псевдоалергія (ПА) — патологічний процес, який за клінічними проявами подібний до алергії, але не має імунологічної стадії розвитку, тоді як подальші дві стадії (патохімічна й патофізіологічна) збігаються між собою. Багато реакцій, що трактують як алергічні за клінікою, не мають у своєму розвитку перерахованих стадій з утворенням відповідних медіаторів, не належать до СА або ПА (наприклад, ферментопатії) [13, 14].

Псевдоалергічні реакції найчастіше трапляються при медикаментозній і харчовій непереносимості. Так, багато фармакологічних препаратів (анестетики, ненаркотичні анальгетики, рентгеноконтрастні речовини, плазмозамінники) частіше призводять до розвитку ПА, ніж СА. Частота ПА може змінюватися залежно від виду препарату, шляхів його введення та зовнішніх умов. Аналогічна ситуація спостерігається й при непереносимості харчових продуктів. Так, на один випадок справжньої харчової алергії припадає приблизно 8 випадків ПА, причому причиною останньої можуть бути як власне харчові продукти, так і численні хімічні домішки (барвники, консерванти, загусники, емульгатори, ароматизатори тощо), які додаються до продуктів в процесі їх виготовлення або випадково потрапляють до їх складу (хімічні сполуки, аерозолі кислот, лугів, продукти мікробіологічної промисловості та ін.) [15].

У патогенезі ПА основні механізми пов'язані з гістамінолібераціею, неадекватною активацією системи комплементу, порушенням метаболізму арахідонової кислоти, інгібіцією ферментної активності моноамінооксидази [16].

У кожному конкретному випадку в розвитку як СА, так і ПА провідна роль належить одному із зазначених механізмів, хоча можлива їх комбінація. Сенс загального механізму розвитку ПА в тому, що в біологічних рідинах збільшується концентрація вільного гістаміну, який через H_1- і H_2-рецептори клітин-мішеней реалізує свій патологічний ефект.

Збільшення концентрації гістаміну при ПА відбувається такими шляхами. Етіологічні фактори можуть напряму впливати на тканинні базофіли та викликати їх дегрануляцію з вивільненням гістаміну або через активацію відповідних рецепторів спричиняти додаткову секрецію гістаміну та інших біологічно активних речовин. У першому випадку діючи фактори позначають як цитотоксичні, у другому — нецитотоксичні [17].

Фізичні фактори справляють цитотоксичний ефект завдяки низьким або високим температурам, а також дії іонізуючого, рентгенівського або ультрафіолетового опромінювання [18].

Серед хімічних чинників такі ефекти викликають детергенти, сильні луги й кислоти, органічні речовини. Селективний (нецитотоксичний) ефект мають полімерні аміни, деякі антибіотики, кровозамінники, анестетики (частіше місцеві), міорелаксанти, вітаміни групи В, нестероїдні протизапальні засоби, препарати, що містять йод або бром, бджолина отрута, продукти життєдіяльності гельмінтів, протеази (трипсин, хімотрипсин), окремі фрагменти системи комплементу (С4а, С3а, С5а).

Гістамінолібероючий ефект мають також багато продуктів харчування: морепродукти, томати, яєчний білок, полуниця, суниця, шоколад, копчення та ін. (здатні викликати розвиток як ПА, так й СА з однаковою частотою).

Ще один шлях патологічного збільшення концентрації гістаміну в організмі пов'язаний із порушенням механізмів його інактивації (здійснюється шляхом дії ферменту діаміноксидази, метилювання й ацетилювання гістаміну, що сприяє його накопиченню в тканинах, особливо при супутній патології печінки і нирок, розвитку псевдоалергій).

Аліментарний шлях збільшення концентрації гістаміну пов'язаний зі споживанням продуктів, що мають в складі біоактивні аміни (наприклад, ферментовані сири, червоні вина, консервовані продукти, томати, пивні дріжджі, морепродукти, авокадо, боби какао, горіхи, мед тощо). Отже, розвиток ПА в цьому випадку може бути пов'язаний із накопиченням в організмі гістаміну, тираміну, гістамінолібераторів, порушенням засвоєння гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушенням синтезу простагландинів і лейкотрієнів.

Також розвиток ПА пов'язують з неадекватним посиленням класичного або включенням альтернатив-

ного шляху активації комплементу, внаслідок цього утворюються біологічно активні речовини з анафілактичною активністю, тобто справляють ефект медіаторів алергії. Спадковий або набутий дефіцит С1-інгібітора комплементу (первинний або вторинний імунодефіцит) також може викликати неадекватну активацію системи комплементу й бути причиною ангіоневротичного набряку, який диференціюють з IgE-опосередкованим ангіоневротичним набряком.

Порушення метаболізму арахідонової кислоти (наприклад, під впливом харчового барвника тартразину, ендотоксину грамнегативної мікрофлори або ацетилсаліцилової кислоти) — ще одна причина ПА. При цьому відбувається порушення балансу циклооксигеназного/ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти в бік переважного утворення лейкотрієнів, які викликають бронхоспазм, гіперсекрецію слизу, підвищення проникності судинної стінки, зменшення коронарного кровотоку та інші патологічні ефекти. Порушення метаболізму арахідонової кислоти найчастіше й показово виявляються при непереносимості пацієнтами ненаркотичних анальгетиків [19].

Клінічні прояви СА і ПА зазвичай однакові, оскільки в основі їх розвитку — підвищення проникності судин, набряк, запалення, спазм гладкої мускулатури, руйнування клітин крові тощо. Інколи спостерігається поєднання алергічних й псевдоалергічних механізмів. З урахуванням того що клінічні прояви СА і ПА однакові, а можливості діагностики різні, підходи до їх лікування також відрізняються, що викликає необхідність у проведенні диференційної діагностики між ними. Провести диференційну діагностику на підставі тільки оцінки клінічної картини захворювання дуже складно, тому підходи до діагностики повинні мати комплексний характер. Особливе значення при проведенні диференційної діагностики між СА і ПА мають дані анамнезу та специфічні тести з причинно-значущими алергенами.

На сьогодні в Україні діє наказ МОЗ від 2015 р. (Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію), який регламентує порядок проведення експрес-діагностики алергічних реакцій. Негативні їх результати разом із даними анамнезу та клінічними особливостями дозволяють зробити висновок про велику ймовірність неімунологічного характеру реакції, тобто псевдоалергії [20].

За період 2013–2019 рр. нами проведено ретроспективний аналіз історій хвороби та амбулаторних карт 170 пацієнтів із ЦД з позитивним алергоанамнезом (основна група) та 20 пацієнтів пульмонологічного профілю без діабету відповідного віку (контрольна група). Давність захворювання на ЦД була від 1 до 20 років. Чоловіків було 82 (48,23 %), жінок — 88 (51,77 %) віком від 27 до 69 років. ЦД 1-го типу діагностовано у 81,9 % та ЦД 2-го типу — у 18,1 % пацієнтів. Діабетичні ускладнення спостерігались у 37 хворих (21,76 %).

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів та харчова алергія (ХА) виявлені у хворих з ЦД 1-го типу в 2,9 раза частіше, ніж у пацієнтів з пульмонологічною патологією без діабету, що корелювало із давністю захворювання та демонструє тенденцію до зростання. Анамнестично на різні варіанти гіперчутливості до харчових продуктів вказували 37 % пацієнтів, медикаментозну гіперчутливість (МГ) спостерігали 34 % пацієнтів (проти 27 % в основній групі).

Наявність подібних за клінічними проявами IgE-опосередкованих і IgE-неопосередкованих реакцій гіперчутливості до різних антигенів, а також їх поєднання у одного хворого зазвичай суттєво ускладнює діагностичний пошук. В окремих випадках значну допомогу надає ведення пацієнтом харчового щоденника, ретельна оцінка фармакологічного анамнезу та зменшення (за можливості) медикаментозного антигенного навантаження. У випадках хронічного рецидивуючого перебігу захворювання визначити причинно-значущий алерген на підставі даних анамнезу та відповідно скласти уявлення про провідні патофізіологічні механізми вдається в 30–40 % випадків.

При оцінці клінічних проявів ХА та МГ залежно від їх тривалості було виявлено, що в більшості обстежених хворих спостерігалися ізольовані ураження шлунково-кишкового тракту (21 %), патологія шкіри (62 %). У 19,6 % випадків до шкірних проявів приєднувались респіраторні алергози (алергічний риніт, тривалий сухий кашель, напади чхання, явища бронхоспазму). Серед обстежених хворих у 17 (10 %) осіб виявлено підвищений вміст сироваткового загального IgE (до 870 МО).

Аналіз залежності підвищеного рівня IgE та IgG4 від продуктів харчування дозволив отримати діагностичну інформацію про спектр харчової сенсибілізації в обстежених хворих. Підвищені рівні антитіл класу IgG4 виявлено у 9 хворих (7,09 %). Поєднання IgE і IgG4 гіперчутливості зазначалося у 7 пацієнтів (17,5 % випадків). Перше місце за частотою серед харчових алергенів займали цитрусові та сезонні овочі (28,2 %), друге — злаки, арахіс та томати (19,18 %), третє — різноманітні морепродукти (9 % позитивних результатів). У 47,5 % пацієнтів із позитивними результатами на специфічні IgE харчова алергія поєднувалася з іншими видами гіперчутливості (з підвищеною чутливістю до фармпрепаратів, інгаляційних алергенів).

Серед лікарських засобів, на які виявлена підвищена чутливість або є анамнестичні відомості про них, частотний розподіл виглядає наступним чином: препарати інсулінів — 22,7 %, засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси, — 23,17 %, антибіотики — 18,5 %, нестероїдні протизапальні засоби — 9,4 %, гіпотензивні засоби — 7,3 %, вітаміни групи В та аскорбінова кислота — 4,6 %.

Нами було проведено також аналіз ефективності антимедіаторних засобів — хіфенадину та сехіфенадину у хворих на ЦД з проявами алергії легкого та середньтяжкого перебігу, які попередньо недостатньо реагували на терапію антимедіаторними засобами, що відносяться до першого та другого поколінь антигістамінних препаратів.

Хіфенадин і сехіфенадин відносять до групи похідних хінуклідинів із посиленими антисеротоніновими й антибрадикініновими властивостями, що клінічно

проявляється в більш вираженому протисвербіжному ефекті. Це стає в нагоді, враховуючи свербіж шкіри, пов'язаний з атрофічними змінами шкіри, погіршенням роботи внутрішніх органів [21].

За механізмом дії похідні хінуклідинів не тільки блокують рецептори для медіаторів алергії, але також мають здатність активувати фермент гістаміназу, сприяють зниженню концентрації гістаміну в крові та в тканинах.

Ефективність препаратів оцінювали у 30 хворих на ЦД із алергічною та псевдоалергічними реакціями на лікарські препарати віком від 42 до 78 років. Виключались хворі з іншими супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, а також особи, які приймали кортикостероїди в період двох тижнів до початку дослідження. Тяжкість клінічних симптомів оцінювалася в балах за такими показниками: частота та тривалість загострень, кількість і площа висипань, інтенсивність свербежу, потреба в додатковому прийомі медикаментів. Хворим призначали сехіфенадин по 50 мг (10 хворих) або хіфенадин 50 мг (20 хворих) двічі на добу, зі зміною препаратів інсуліну (за результатами попереднього тестування) та елімінаційним режимом по відношенню до можливих провокуючих харчових алергенів. Тривалість терапії становила 21 день.

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою щоденників самоспостереження та повторних обстежень, в яких оцінювалась інтенсивність свербежу, вираженість шкірних висипань, можливе порушення сну за трибальною шкалою.

Аналіз результатів дослідження дозволив зробити такі висновки:

1. Частота алергічних реакцій у хворих на ЦД 1-го типу в 2,9 раза більша, ніж в загальній популяції, та безпосередньо залежить від тривалості й тяжкості захворювання. За останні три роки цей показник збільшився на 7 %.

2. Найбільш значущими алергенами в обстежених пацієнтів є лікарські препарати та харчові продукти. Діагностику МГ та ХА залежно від рівня медичної установи слід здійснювати за допомогою клініко-анамнестичного та лабораторного методів досліджень, а також шкірного тестування для випадків IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості.

3. Програма терапевтичних заходів щодо пацієнтів із ендокринопатіями повинна включати навчання хворих стосовно харчування, елімінаційні заходи щодо можливих сенсибілізуючих і провокуючих факторів, адекватну фармакотерапію та запобігання поліпрагмазії.

4. Похідні хінуклідинів демонструють високу ефективність щодо лікування алергодерматозів із гіперчутливістю до інсулінів. Клінічний ефект препаратів значимо проявлявся з другого дня прийому, вони добре переносяться (87 % хворих відзначили позитивний ефект).

5. Необхідно звернути увагу лікарів на необхідність фіксації даних щодо розвитку алергічних реакцій в медичній документації хворого.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. Endocrine. 2010;37(1):33□39. doi:10.1007/s12020-009-9256-1.

2. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. Diabet Med. 2013;30(8):977□985. doi:10.1111/dme.12194.

3. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(5):348□355. doi:10.1002/dmrr.714.

4. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy. 2008;63(2):148□155. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x.

5. Wittrup M, Pildal J, Rasmussen AK, Skov BG, Petersen J, Mandrup-Poulsen TR. Systemic and local allergy to human insulin. Ugeskr Laeger. 2003;165(21):2207-2208.

6. Heinzerling L. Insulin allergy. Diabet Med. 2013;30(8):891□892. doi:10.1111/dme.12233.

7. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. Diabet Med. 2005;22(1):102□106. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01352.x.

8. Matheu V, Perez E, Hernández M, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin. Clin Mol Allergy. 2005;3:16. doi:10.1186/1476-7961-3-16.

9. Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. Allergy. 2003;58(12):1317. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00324.x.

10. Wu W, Cheng H, Bu R. Protamine-containing insulin allergy and renal dysfunction in a patient with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2015;6(5):591□593. doi:10.1111/jdi.12332.

11. Kaya A, Gungor K, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. J Diabetes Complications. 2007;21(2):124□127. doi:10.1016/j.jdiacomp.2006.05.003.

12. Rudert A, Portnoy J. Mold allergy: is it real and what do we do about it?. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):823□835. doi:10.1080/1744666X.2017.1324298.

13. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):684□700. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x.

14. Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):642□646. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03933.x.

15. Waller DG. Allergy, pseudo-allergy and non-allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):637□638. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03976.x.

16. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. Pharmacology. 2018;101(1-2):104□110. doi:10.1159/000479878.

17. Roy S, Gupta K, Ganguly A, Ali H. β-Arrestin2 expressed in mast cells regulates ciprofloxacin-induced pseudoallergy and IgE-mediated anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):603□606. doi:10.1016/j.jaci.2019.04.024.

18. Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. Pharmacology. 2018;101(1-2):104□110. doi:10.1159/000479878.

19. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. Endocr Rev. 2007;28(6):625□652. doi:10.1210/er.2007-0002.

20. Ministry of Health of Ukraine. Order on December 30, 2015 № 916. On Adoption and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care for Drug Allergies, Including Anaphylaxis. Available from: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25502. Accessed: December 30, 2015. (in Ukrainian).

21. Fujikawa T, Imbe H, Date M, Go Y, Kitaoka H. Severe insulin allergy successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(2):e31□e33. doi:10.1016/j.diabres.2012.04.027.

Отримано/Received 26.02.2020
Рецензовано/Revised 23.03.2020
Прийнято до друку/Accepted 28.03.2020

Information about author
Nataliia Kaspruk, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: Kaspruk.Nataliia@bsmu.edu.ua; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0113-4727

Каспрук Н.М.
ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Аллергические реакции у больных сахарным диабетом 1-го типа (обзор литературы и собственные исследования)

Резюме. В последнее время привлекает внимание рост количества случаев лекарственной аллергии в развитых странах мира. На сегодняшний день до 40 % пациентов стационаров страдают от патологических реакций, связанных с непереносимостью лекарств. Наиболее проблематичными, учитывая существенную ограниченность элиминационных мероприятий, являются аллергические реакции на различные виды инсулинов. Аллергеном может быть не только инсулин, но и белковые (например, протамин) и небелковые (например, цинк) примеси, входящие в состав препаратов. В большинстве случаев аллергия бывает вызвана самим инсулином или его полимерами, о чем свидетельствуют местные аллергические реакции на человеческий инсулин и системные реакции на высокоочищенные инсулины. В обзоре литературы рассматриваются особенности настоящих (НА) и псевдоаллергических (ПА) реакций, сочетание аллергических и псевдоаллергических механизмов. С учетом того что клинические проявления НА и ПА одинаковые, а возможности диагностики разные, подходы к их лечению также отличаются, что вызывает необходимость в проведении дифференциальной диагностики между ними. Провести дифференциальную диагностику на основании только оценки клинической картины заболевания очень сложно, поэтому подходы к диагностике должны иметь комплексный характер. Особое значение при проведении дифференциальной диагностики между НА и ПА имеют данные анамнеза и специфические тесты с причинно-значимыми аллергенами. Приведены результаты ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт 170 пациентов с сахарным диабетом (СД) и положительным аллергическим анамнезом и результаты проведенного анализа эффективности антимедиаторных средств — хифенадина и сехифенадина. Установлено, что частота аллергических реакций у больных СД 1-го типа в 2,9 раза выше, чем в общей популяции, и напрямую зависит от продолжительности и тяжести заболевания. На разные варианты гиперчувствительности к пищевым продуктам указывали 37 % пациентов, медикаментозную гиперчувствительность наблюдали 34 % пациентов (против 27 % в основной группе). Наиболее значимыми аллергенами для обследованных пациентов являются медикаментозные препараты и пищевые продукты. Программа профилактических мероприятий относительно возникновения аллергических заболеваний у больных СД должна включать обучение в отношении питания, элиминационные меры относительно возможных сенсибилизирующих и провоцирующих факторов, адекватную фармакотерапию и предотвращение полипрагмазии. Производные хинуклидина демонстрируют высокую эффективность по лечению аллергодерматозов у больных СД, в частности с гиперчувствительностью к препаратам инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулинотерапия; аллергические реакции; обзор

N.M. Kaspruk
SHEI Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Allergic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus (literature review and own research)

Abstract. In recent years the drug allergy incidence is on the rise in developed countries. Today, up to 40 % of patients are suffering from pathological reactions caused by drug intolerance. The most problematic ones (taken into account the lack of preventive measures) are those caused by different types of insulin. The allergen can be not only insulin but also protein (protamine) and non-protein (zinc) impurities that are part of the drugs. In most cases, allergies are caused by insulin itself or its polymers, as evidenced by local allergic reactions to human insulin and systemic reactions to highly purified insulins. The literature review considers the features of real and pseudo allergic reactions, a combination of allergic and pseudoallergic mechanisms. Given that the clinical manifestations of real and pseudo allergic reactions are the same, and the possibilities of diagnosis are different, approaches to their treatment are also different, which makes it necessary to conduct a differential diagnosis between them. It is very difficult to make a differential diagnosis based only on the assessment of the clinical picture of the disease, so approaches to diagnosis should be comprehensive. Of particular importance in the differential diagnosis between real and pseudo allergic reactions are history and specific tests with causative allergens. This article presents an overview of features of real and false allergic reactions, results of retrospective patients' histories analysis (170 diabetic patients with positive allergic anamnesis), as well as the results of the analysis identifying the effectiveness of anti-mediator drugs — quifenadine and sequifenadine. It has been identified that the frequency of allergic reactions in patients with insulin-dependent diabetes is 2.9 times higher than that in a healthy population and is directly linked with the duration and severity of diabetes mellitus. Drugs and food were found to be the most significant allergens in tested patients. The following are the measures to prevent allergic reactions in patients with diabetes mellitus: educating patients about recommended food diet, eliminating sensitizing and provoking factors, taking drugs that have proven effectiveness for a patient and preventing polypharmacy. Quinuclidine derivatives demonstrate great effectiveness when treating allergic dermatosis in diabetic patients, especially those that are hypersensitive to insulin.

Keywords: diabetes mellitus; insulin therapy; allergic response; review