



Vera Onu

**IMUNITATEA
ȘI
ALERGIA**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra medicina internă Nr. 4

Vera ONU

IMUNITATEA ȘI ALERGIA

Material didactic pentru studenți și rezidenți



sl.

CZU 612.017:616-056.2(076.5)

O 59

Aprobat de Comisia Metodică de Profil Terapeutic USMF „Nicolae Testemițanu”
(procesul-verbal nr. din 2006) și Consiliul Metodic Central
USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. din 2006)

Autor: *Onu Vera*, dr. în med., conferențiar universitar

Au colaborat: *Dumbrava Vlada-Tatiana*, profesor universitar
Lupașco Iuliana, colaborator științific superior

Recenzenți: *Andrieș Lucia*, profesor universitar
Ginda Serghei, profesor universitar

Materialul didactic include informații privind structura și funcțiile sistemului imun în normă și în patologie. Sunt descrise imunodeficiențele primare și secundare, analizate noile viziuni în mecanismele de dezvoltare ale reacțiilor imune și alergice, prezentate clinica, imunodiagnosticul și imunocorecția în diferite patologii.

Sunt relatate aspectele noi în etiopatogenia alergică și pseudoalergică, clasificarea reacțiilor alergice, particularitățile manifestărilor clinice și tratamentul specific și/sau nespecific al maladiilor alergice.

Materialul didactic este destinat studenților și rezidenților instituțiilor superioare de învățământ cu profil medical.

Redactor: *Silvia Donici*

Machetare computerizată: *Veronica Istrati, Natalia Dorogan*

Coperta: *Vitalie Leca*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Onu, Vera

Imunitatea și alergia: Material didactic pentru studenți și rezidenți / Vera Onu; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Catedra medicina internă Nr. 4. – Ch.: CEP "Medicina", 2007. – 447 p.

Bibliogr. p. 436-447 (258 tit.)

ISBN 978-9975-918-98-5

200 ex.

612.017.616-056.2(076.5)

© CEP Medicina, 2007

© Vera Onu, 2007

ISBN 978-9975-918-98-5

CUPRINS

Introducere	8
PARTEA I. Imunologia generală și imunopatologia	
Capitolul 1. Sarcinile de bază și problemele imunologiei clinice.....	16
Capitolul 2. Imunitatea congenitală (naturală) nespecifică	18
Capitolul 3. Sistemul complementului	22
Capitolul 4. Imunitatea specifică dobândită (adaptativă).....	26
4.1. Structura și funcțiile imunității specifice dobândite (adaptative). Moleculele, celulele și organele sistemului imun	26
4.2. Celulele sistemului imun	32
4.3. Complexele imune	38
4.4. Citokinele	41
4.5. Interferonul.....	43
Capitolul 5. Imunopatologia	46
Imunodeficiențele primare (insuficiența imunologică primară).....	46
5.1. Deficitul imunității umorale	50
5.2. Deficitul imunității celulare	53
5.3. Imunodeficiențele combinate LT și LB	54
5.4. Deficitul sistemului fagocitar	56
5.5. Deficitul componentelor sistemului complement.....	58
Capitolul 6. Imunodeficiențele secundare	62
6.1. Neutropenii dobândite și cauzele posibile de dezvoltare	64
6.2. Dereglări dobândite ale fagocitozei și cauzele posibile de apariție.....	64
6.3. Defecțele dobândite ale chemotactismului fagocitelor și cauzele posibile de apariție.....	65
6.4. Semnele de suspectare a imunodeficitului	66
6.5. Planul examenului imunologic de laborator	68
Capitolul 7. Concluzii la capitolele imunodeficiențele primare și secundare.....	69
7.1. Tulburările imunității umorale.....	69
7.2. Tulburările imunității celulare	70
7.3. Deficitul congenital și dobândit al componentelor complementului	72
7.4. Tulburări ale sistemului fagocitar	73
Capitolul 8. Principiile analizei imunogramelor	76
Capitolul 9. Principiile efectuării imunocorecției farmacologice	78
PARTEA a II-a. Alergologia	
Capitolul 10. Tipurile de alergene și clasificarea lor	82
Capitolul 11. Mecanismele reacțiilor alergice	84
11.1. Clasificarea reacțiilor alergice	84

11.2. Stadiile reacțiilor alergice	85
11.3. Tipurile mecanismelor alergice de alterare a țesuturilor	85
Capitolul 12. Diagnosticul maladiilor alergice	97
12.1. Anamneza alergologică	97
12.2. Examenul clinic	100
12.3. Examenul alergologic.....	102
Capitolul 13. Pseudoalergia.....	122

PARTEA a III-a. Alergologia clinică

— Capitolul 14. Șocul anafilactic.....	128
Capitolul 15. Astmul bronșic	154
— Capitolul 16. Urticaria	180
Capitolul 17. Dermatita atopică.....	241
— Capitolul 18. Alergia la medicamente	262
Capitolul 19. Alergia alimentară.....	335
— Capitolul 20. Alergia polenică (polinoza)	346
Capitolul 21. Rinita alergică	381
— Capitolul 22. Boala serului	401
— Capitolul 23. Alveolita alergică exogenă.....	408
Capitolul 24. Reacții alergice postvaccinale	414
Capitolul 25. Alergia și graviditatea	420
Standardele medicale de investigații și tratament în alergologie	422
Bibliografie.....	436

LISTA ABREVIERILOR

- aae – alveolita alergică exogenă
AB – astm bronșic
Ac – anticorpi
AE – angioedemul
Ag – antigen
AM – alergía medicamentoasă
APC – celula prezentătoare de antigen
BCG – vaccin antituberculos
CADMC – citotoxicitate anticorpendentă mediată celular
CD-antigen – “cluster of differentiation” – cluster de diferențiere
CD3 – limfocit T
CD4 – glicoproteină, care se găsește pe suprafața LTh și recunoaște moleculele MHC clasa II de pe celulele prezentătoare de antigen. Se referă la moleculele co-stimulatoare adgezive
CD8 – glicoproteină, care se găsește pe suprafața LTc și recunoaște moleculele MHC clasa I de pe celule-țintă. Se referă la moleculele co-stimulatoare adgezive
CD25 – limfocit T activat
CD56 – killer normal
C1-INH – inhibitorul primului component al complementului
CI – complexe imune
CIC – complexe imune circulante
CPA – celule prezentătoare de antigen
CPT – capacitate pulmonară totală
CGD – cromoglicat disodic
CV – capacitatea vitală pulmonară
CVPF – capacitatea vitală pulmonară forțată
DA – dermatita atopică
DEF – debitul expirator forțat
DEM – debitul expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale (între 25% și 75% din CV)
DT – vaccina difterico-tetanică
DTP – vaccina difterico-tetanică pertusis
ECFA – factorul chemotactic al anafilaxiei
ELAM-1 – *endothelial-leukocyte adhesion molecule* – molecula adezivă endotelial-leucocitară
ELISA – *Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay*
FAT – factorul de activare a trombocitelor

FAP	– factorul de activare al prostaglandinelor
Fe	– fragment cristalizabil al moleculei de Ig
FCE	– factorul chemotaxiei eozinofilelor
FCN	– factorul chemotaxiei neutrofilelor
FCSGM	– factorul colonostimulant granulocitar monocitar
G-CSF	– factor de stimulare a coloniilor de granulocite
GMP	– proteină membranară granulară (<i>granule membrane protein</i>)
GNA	– glomerulonefrita acută
GCS	– glicocorticosteroizi
GVH	– <i>Graft Versus Host</i>
GVHD	– boala grefă contra gazdă (<i>Graft Versus Host Disease</i>)
HIV	– virusul imunodeficienței umane
HVGD	– boală gazdă contra grefă (<i>Host Versus Graft</i>)
ICAM -1	– moleculă de adeziune intercelulară (<i>intercellular adhesion molecule</i>)
ID	– imunodeficite
IDP	– imunodeficite primare
IFN	– interferon
Ig	– imunoglobuline
IL	– interleukine
ITS	– imunoterapia specifică
K	– killer
LAK	– celule killer activate de limfokine
LECAM-1	– moleculă adezivă celulară lectinasemănătoare (<i>lectin-like cell adhesion molecule</i>)
LFA	– antigen, asociat cu funcția limfocitelor (<i>lymphocyte function-associated molecule</i>)
LTc	– limfocite T citotoxice
M-CSF	– factor de stimulare a coloniilor de macrofage
MAC	– complexul de atac membranar
MHC	– complexul major de histocompatibilitate (<i>“human leukocyte antigens”</i>)
N-CAM	– moleculă adezivă a celulelor neuronale (<i>neural cell adhesion molecule</i>)
NAD	– oxidaza – nicotin amid adenin dinucleotid-oxidaza
NBT-test	– testul cu tetrazoliu-nitro-blue
NK	– celule killer natural
PECAM	– molecula adezivă trombocitar-endotelială (<i>platelet-endotelial cell adhesion molecule</i>)
PEF	– debitul expirator de vârf (<i>peak expiratory flow</i>)

RA	– rinita alergică
RAP	– rinita alergică perenă
RAS	– rinita alergică sezonieră
RAST	– Radio Allergo-Sorbent Test
RIML	– reacția inhibiției migrării leucocitelor
RPA	– reacție pseudoalergică
RPV	– reacții postvaccinale
SC	– sistemul complementului
SID	– stările imunodeficitare
SM	– substanța medicamentoasă
SMF	– sistemul mononuclear fagocitar
SNC	– sistemul nervos central
SRS-A	– substanța lent reactivă a anafilaxiei (<i>Slow Reacting Substance of Anaphylaxis</i>)
Tc	– limfocite T citotoxice
TCR	– receptor specific pentru antigen al limfocitelor T
Tc/s	– limfocit T citotoxic/supresor
Th	– limfocit T helper (ajutator)
Ts	– limfocit T supresor
TGF	– factorul de transformare a creșterii
TGI	– tractul gastro-intestinal
TNF	– factorul de necroză tumorală
TP	– teste de provocare
TTBL	– testul de transformare blastică a limfocitelor
VCAM	– molecula adezivă a celulelor vasculare (<i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEMS	– volum expirator maxim pe secunda
VLA	– antigenul stadii tardive de activare (<i>very late activation antigen</i>)
VNR	– receptorul vitronectin (<i>vitronectin receptor</i>)

INTRODUCERE

Imunologia este știința despre sistemul, ce asigură protecția organismului de intervenția structurilor genetice biologice străine, capabile să deregleze homeostaza. Sistemul imun include organe, țesuturi, celule și molecule. Funcția acestora constă în recunoașterea, distrugerea și eliminarea din organism a informației genetice heterogene, patogene, care pătrunde în organism din mediul ambiant sau se formează în organism în urma mutațiilor genetice, îmbătrânirii celulelor, lezării și denaturării structurilor antigenelor proprii sub acțiunea diferitor factori patogeni. Această funcție sistemul imun o exercită pe toată durata vieții individului.

Asemenea oricărui organ, sistemul imun poate fi afectat încă de la naștere (imunodeficitul primare) sau patologia imună poate evolua sub influența agenților patogeni (de exemplu, a virusului imunodeficienței), factorilor fizici (radiației) sau factorilor chimici (de exemplu, a citostaticelor).

Dereglarea funcțiilor sistemului imun poate avea un caracter tranzitoriu (de exemplu, în infecția respiratorie virală acută – IRVA), sau poate căpăta evoluție cronică sub forme prezologice de insuficiență imunologică – *sindroame ale insuficienței imunologice*. Maladiile sistemului imun, însoțite de deficitul răspunsului imun celular și (sau) umoral, sunt unite într-o singură noțiune – *imunodeficit*.

Imunologia clinică este un compartiment al imunologiei, care studiază funcțiile sistemului imun în normă și patologie. *În sarcinile ei intră*: studierea funcțiilor sistemului imun în normă și în diverse maladii ale omului; evidențierea, studierea și clasificarea stărilor imunodeficitare; studierea maladiilor, inclusiv a infecțiilor sistemului imun; elaborarea metodelor de diagnostic și de evaluare a statutului imun; elaborarea metodelor de corecție a statutului imun; crearea preparatelor imunotrope. Baza evaluării statutului imun o constituie aprecierea rezistenței nespecifice și reactivității imunologice specifice.

Rezistența nespecifică (naturală) se realizează nespecific, prin barierele naturale (pielea, mucoasele), factorii solubili, de exemplu, complement, lizozim, proteina C reactivă, fagocite, și specific – prin elementele celulare – celulele imunocompetente T și B, și factorii serici – imunoglobuline (anticorpuri). Aceste mecanisme sunt strâns legate, fapt ce ne vorbește despre un mecanism unic al reactivității imune, care include reacțiile celulare specifice (acțiunea limfocitelor sensibilizate) și umorale (sinteza imunoglobulinelor specifice).

Rezistența nespecifică (imunitatea nespecifică ereditară). Drept barieră mecanică în calea pătrunderii microbilor în organism servește pielea și mucoasele. Pielea posedă calități bactericide pronunțate. Celulele mucoaselor conțin lizozim și imunoglobuline (Ig) secretoare de clasa A (IgA), care joacă un anumit rol în asigurarea rezistenței antibacteriene tractului intestinal și respirator față de agenții patogeni. Un rol important în blocarea multiplicării agenților patogeni joacă re-

acția acidă a sucului gastric (pH – mai jos 3), vaginului (pH – 4-4,5). Înlăturarea microbilor patogeni din organism se realizează prin acte de eliminare fiziologice și patologice (tuse, strănut, vomă, eliminarea urinei, transpirație etc.). Dacă microorganismele au trecut bariera factorilor mecanici și fizici și au pătruns în organism, atunci funcția de protecție revine fagocitozei și mecanismului de dezintegrare a agenților patogeni sub influența diverselor enzime cu efect antibacterian.

Fagocitoza este o reacție de protecție nespecifică a organismului cu participarea granulocitelor neutrofile și macrofagilor.

Granulocitele neutrofile (microfagele) asigură rezistența față de agenții patogeni, cum ar fi: virusurile, protozoarele, care trăiesc în celula-gazdă. Procesul fagocitozei decurge în câteva etape. La etapa I a fagocitozei are loc fixarea particulelor străine pe suprafața membranelor celulelor fagocitare cu ajutorul receptorilor și a anticorpilor citofili. Particulele antigenice pătrund în citoplasmă, unde formează vacuole care se contopesc cu lizozomii. Se formează fagolizozomi cu degranularea ulterioară a fagocitului. Ultima etapă este digerarea (liza) celulelor captate de către fermenții lizozomilor (protează, peptidază, nuclează, fosfatază, lipază).

Fagocitoza finalizează, de regulă, cu devitalizarea și liza particulelor străine. Însă unii agenți se pot multiplica în fagocite, conducând la moartea lor, ceea ce explică persistența microbilor patogeni în organism, generalizarea procesului patologic, formele trenante și cronice ale maladiilor.

Uneori microorganismele suferă mutații și se modifică în așa măsură încât devin inaccesibile pentru mecanismele de protecție descrise. Atunci în organism se include un alt mecanism de protecție – efectul bactericid al complementului. În condiții normale sistemul complementului se află în stare inactivă. El poate fi activat de complexe antigen-anticorp într-o anumită consecutivitate. În acest caz este vorba despre calea *clasică* de activare.

Există și a doua cale de activare – *alternativă*, când inductorii antigenici (polizaharidele și endotoxinele bacteriilor, îndeosebi a celor gram-negative etc.) pot activa complementul, fracțiile cărui provoacă dezintegrarea membranei și liza celulei sau degranularea și eliberarea substanțelor biologice active (SBA). Funcțiile complementului constau în amplificarea calităților bactericide ale sângelui, fagocitozei, activarea citolizei, degranularea mastocitelor și bazofilelor cu eliminarea SBA etc.

Răspândirea infecției poate fi limitată de enzime eliminate din țesuturile lezate, care activează funcția de coagulare a sângelui.

Activitate bactericidă posedă și lizozimul (în special față de microbii gram-pozitivi). El distruge glicanopeptidele membranelor bacteriilor.

Ca răspuns la infectarea sau lezarea țesuturilor, crește concentrația proteinelor fazei acute. Proteina C-reactivă posedă capacitatea de a se lega cu unele microorganismele prin intermediul ionilor de calciu. Complexul format activează

complementul pe cale clasică – fixează C3b pe suprafața membranei microbilor, ceea ce conduce la opsonizare. *Opsonizarea* înseamnă procesul de alăturare la microorganism a diverselor molecule cu rol de liganzi, la care se alătură celulele mononucleare, purtătoare de receptori pentru acești liganzi. La acest proces participă 2 grupe de opsonine: moleculele unor imunoglobuline și componentul C3 al complementului.

Reactivitatea imunologică specifică (imunitatea dobândită). În procesul evoluției lumii vii, mecanismele ereditare nespecifice de protecție s-au dovedit a fi insuficiente, deoarece microorganismele sunt supuse permanent mutațiilor. Datorită acestui fapt, ele pot evita acțiunea bactericidă a mecanismelor congenitale de apărare. Astfel, organismul uman a fost nevoit să elaboreze mecanisme, care ar putea să-l protejeze de orice microbi și substraturi antigenice. Acesta și este sistemul imun specializat, capabil să recunoască, să neutralizeze și să elimine substanțele heterogene (microbii, antigenii tisulari solubili, celulele proprii modificate, în aspect antigenic). El asigură integritatea structurală și funcțională a organismului, protejează individualitatea lui genetică în ontogeneză.

Imunogeneza. Funcția imunologică a organismului se realizează prin totalitatea organelor și țesuturilor limfoide. Organele centrale ale sistemului imun sunt timusul și bursa Fabricius la păsări. Analog al bursei Fabricius la oameni în perioada embrionară este ficatul, după naștere această funcție o exercită măduva osoasă. În organele centrale se realizează instruirea și maturizarea limfocitelor, obținerea competenței imune, după care celulele imunocompetente cu sângele, limfa ajung în organele limfoide periferice (splina, nodulii limfatici, amigdalele ș.a.).

Imunitatea dobândită e realizată de limfocite și are 2 componente: umoral și celular. Imunitatea *umorală* e realizată de limfocitele B și de imunoglobulinele (Ig) produse de ele. Imunitatea *celulară* e prezentată de populațiile limfocitelor T. Limfocitele T și B sunt dotate cu receptori cu ajutorul cărora recunosc antigenul, deosebesc propriul (self) de străin (non self).

Imunitatea umorală. Predecesorul limfocitelor imunocompetente este pro-limfocitul osteomedular. Din măduva osoasă, limfocitele B migrează în zonele timusindependente ale splinei, nodulilor limfatici. Aici se diferențiază până la celule mature, plasmocite, ce produc anticorpi. Limfocitele posedă o structură clonală. Celulele fiecărei clone posedă receptori specifici pentru unul sau câțiva antigeni înrudiți. Un plasmocit sintetizează o clasă de imunoglobuline. În populația de limfocite B sunt subpopulații, celulele B fiind specializate în sinteza diverselor clase de imunoglobuline.

Acțiunea supresorie a celulelor B și T se realizează în contactul direct cu celulele imunocompetente și prin intermediul mediatorilor. Limfocitele killere (celulele K) posedă acțiune citotoxică asupra celulelor-țintă. Limfocitele B de memorie păstrează informația despre antigene, fiind capabile să o transmită altor

celule, asigurând sinteza Ig la pătrunderea repetată a antigenului. Prin urmare, limfocitele B și subpopulațiile lor sintetizează anticorpi, reglează răspunsul imun, asigură memoria imunologică în sistemul de producere a anticorpilor.

Limfocitul B poartă pe suprafața membranei sale receptori pentru fragmentele Fc ale imunoglobulinelor și componentul complementului C3. Aceasta atribuie calități de efectori nespecifici limfocitelor B în reacțiile citotoxice anticorpendente.

Anticorpii. Sub influența stimulării antigenice, limfocitele B se transformă consecutiv în imunocite, plasmoblaste și plasmocite. Plasmocitele sunt celulele de bază care sintetizează și secretă anticorpi. Fiecare limfocit B, elaborat în măduva osoasă, este programat pentru a sintetiza anticorpi cu o specificitate unică. La pătrunderea antigenului în organism, el se întâlnește cu multiple limfocite B, care asigură recunoașterea lui imună. Antigenul se unește cu receptorii specifici ai limfocitelor B, activând celula. Aceasta conduce la proliferarea și diferențierea celulei. Limfocitele se diferențiază în plasmocite – celule ce produc anticorpi specifici și celule de memorie. Deoarece acești anticorpi se formează după stimularea antigenică, e vorba despre răspunsul imun dobândit.

Limfocitele B posedă receptori Ig specifici pentru fiecare clonă și comuni pentru toată populația de receptori pentru fragmentul Fc IgG. Cu ajutorul acestor receptori ei fixează complexe antigen-anticorp.

Al treilea tip de receptori, depistați pe limfocitele B, sunt receptorii pentru complementul C3 (și posibil, C4), care fixează complexe antigen-anticorp - complement.

Imunoglobulinele (Ig), ce exercită în organism funcția de anticorpi, sunt sintetizate de celulele plasmatică, care prezintă etapa finală a diferențierii limfocitului B și care se produce ca rezultat al stimulării antigenice și semnalului survenit de la LT helperi.

În prezent sunt cunoscute 5 clase principale de Ig umane – IgA, IgM, IgG, IgE, IgD-care. Moleculele diferă una de alta. Diferențele alotipice ale Ig sunt determinate de particularitățile de structură ale sectoarelor moleculelor sale, prin care proteina unui individ diferă de Ig de aceeași clasă, însă sintetizată de alt individ de acelaș tip. Diferențele idiotipice ale Ig sunt determinate de specificitatea antigenică a fiecărei Ig, sintetizate de o clonă a celulelor limfoide ale unui anumit individ.

Imunitatea celulară. Limfocitele T sunt efectori ai imunității mediate celular și celule ajutătoare, necesare pentru declanșarea răspunsului imun celular. Limfocitele T sunt localizate preponderent în timus. Se disting diverse subpopulații ale limfocitelor T. Stadiul final al diferențierii imunoblastului T îl constituie celula efector *killer* (kill – a omori), care posedă activitate citotoxică specifică față de celulele-țintă fără participarea anticorpilor și a complementului:

- *T helperii*, interacționând cu limfocitele B, stimulează transformarea lor în celule ce sintetizează anticorpi, deci în plasmocite.
- *T supresorii* (supresion-inhibare) blochează *T helperii*, inhibă proliferarea celulelor B imunocompetente, contribuind la dezvoltarea toleranței imunologice.
- *Celulele T ale memoriei imunologice* – limfocite T stimulate de antigen, capabile să păstreze și să transmită altor celule informația despre acest antigen concret, ceea ce asigură depistarea lui imună în continuare.

A fost stabilit faptul apariției tulburărilor imune, cauza diferitor reacții patologice în diverse maladii. Din acest motiv a fost specificată noțiunea „imunologia clinică specială”, sarcina principală a căreia constă în cercetarea problemelor concrete ale tulburărilor imune și elaborarea metodelor de corecție în diverse maladii.

Scopul principal al autorilor acestei lucrări a fost de a atenționa specialiștii practicienii nu doar asupra existenței problemei în cauză, ci și asupra actualității ei. Deși imunodeficiențele primare se întâlnesc mai rar, importanța problemei din acest motiv nu se reduce.

Diagnosticul imunodeficiențelor primare, verificarea exactă a diagnosticului concret rămân, spre regret, încă o problemă dificilă, rezolvabilă doar în laboratoare imunologice specializate. În legătură cu acest fapt, pentru medicul practician este important de a evidenția oportunitățile și particularitățile, ce sugerează o posibilă stare imunodeficientă, pentru a-l îndrepta pe bolnav în laboratorul specializat.

Cel mai comun simptom, care sugerează deficitul posibil în sistemul imun, sunt infecțiile frecvente, care în scurt timp capătă o evoluție recidivantă sau cronică.

La examinarea bolnavului e absolut necesar de a aduna minuțios anamneza familială. Existența imunodeficiențelor primare confirmate la rude trebuie să alarmeze medicul, întrucât multe imunodeficiențe pot fi moștenite.

Testele de laborator la stabilirea diagnosticului primar al imunodeficitului sunt absolut necesare. Însă multe dintre ele pot fi efectuate doar în laboratoare specializate, desfășurate, de regulă, pe lângă clinici. La testele screening, accesibile și unor laboratoare nu prea mari, se referă și determinarea conținutului imunoglobulinelor circulante M, G, A, a titrelor anticorpilor circulanți prin metode serologice de rutină. Informație destul de amplă se poate obține la analiza componentei celulare a sângelui periferic. Despre starea celulelor fagocitare se poate judeca după rezultatele testului cu tetrazoliu-nitro-blue. Starea sistemului complementului poate fi evaluată după nivelul activității sale, precum și după conținutul componentului C3 în serul sangvin. O deviere semnificativă de la normă a rezultatelor testelor enumerate mai sus în combinație cu datele clinice și anamnestice, permite de a suspecta prezența la bolnav a imunodeficitului primar, iar în unele cazuri, și de a stabili diagnosticul.

Succesele înregistrate în imunologie au determinat dezvoltarea mai multor ramuri ale medicinei, au permis descifrarea patogenezei, diagnosticul, elaborarea metodelor de tratament și profilaxie a maladiilor.

Alergia și maladiile alergice. Prin termenul alergie se înțelege reactivitatea specifică modificată a organismului, apărută în urma contactului repetat cu agentul heterogen (alergen). Alergenul este o substanță de natură proteică sau neproteică (organică și neorganică) capabilă să provoace o stare de sensibilizare. Reacția alergică este răspunsul organismului sensibilizant la administrarea repetată a alergenului în cauză. Caracteristicile generale și particulare ale maladiilor alergice sunt determinate de etiologia alergenilor, mecanismele imunologice de dezvoltare, acțiunea alternativă a anticorpilor sau ale limfocitelor sensibilizate asupra celulelor și țesuturilor.

Alergia este starea, ce ține de prezența anticorpilor sau a limfocitelor sensibilizate în organism. În 1930 Cooke a propus de a evidenția reacții alergice de tip imediat și reacții alergice de tip întârziat.

Reacția alergică imediată este determinată de anticorpi ce circulă în sânge sau sunt fixați pe elementele celulare. Particularitatea reacțiilor alergice de tip imediat constă în rapiditatea evoluției lor după interacțiunea cu alergenul și liza țesuturilor de către complexul alergen-anticorp sau produsele secundare ale acestei reacții cu eliberarea substanțelor biologic active.

Reacțiile alergice de tip întârziat sau hipersensibilitatea de tip întârziat, sunt mediate de limfocitele T sensibilizate – principalele celule imunocompetente.

Unele reacții alergice ocupă o poziție intermediară, de exemplu fenomenul Arthus, stadiile inițiale ale căruia se apropie de reacțiile alergice de tip imediat, iar cele ulterioare – de cele întârziate.

În a. 1962 Gell și Coombs au propus o nouă clasificare a reacțiilor alergice. Aceasta include 4 tipuri de reacții alergice, în funcție de caracterul afecțiunilor tisulare:

1. Reacțiile anafilactice și atopice (tip reaginic). Acest tip de hipersensibilitate este determinat de prezența în sânge a reaginilor IgE și se constată în așa maladii alergice ca astmul bronșic, urticaria, edemul Quincke, șocul anafilactic etc.
2. Reacțiile citotoxice-citolitice, în cadrul cărora anticorpii circulanți în sânge se cuplează cu antigenul sau haptena fixate pe celulă. Participarea complementului în aceste reacții conduc la liza celulei. Drept exemplu pot servi reacțiile la transfuzia sângelui (rezus-compatibilitate, transfuzia sângelui incompatibil etc.), un șir de maladii autoimune etc.
3. Reacțiile mediate de complexe imune sunt afecțiunile tisulare provocate de un complex imun format din antigen și anticorpi precipitanți. Acest tip de reacții se constată la administrarea unor seruri sau a alergenilor medicamentoase.

4. Hipersensibilitatea de tip întârziat se caracterizează prin dezvoltarea infiltratului inflamator celular peste 24–48 ore după administrarea alergenului. Drept exemplu clasic al reacției de acest tip poate servi alergia tuberculinică, dermatita de contact. În cadrul reacțiilor alergice de tip întârziat, rolul central revine limfocitelor T sensibilizate, care recepționează informația despre alergen de la macrofagi.

În evoluția reacțiilor alergice se disting 3 stadii:

1. Stadiul imunologic - cuplarea alergenului cu anticorpii sau limfocitele sensibilizate.
2. Stadiul biochimic – rezultatul activării elementelor celulare indicate mai sus, în urma căreia sporește secreția și se elimină în mediul ambiant granulele, care conțin mediatorii alergiei – histamină, serotonină, bradichinină etc. Limfocitele și macrofagii sensibilizați elimină diverse limfokine și monokine.
3. Stadiul tulburărilor funcționale și structurale (fiziopatologic) este consecința acțiunii diverselor substanțe biologice active asupra țesuturilor. Se caracterizează prin dereglarea circulației sangvine, spasmul musculaturii netede a bronhiilor, intestinelor, modificarea permeabilității capilarelor, edemul, pruritul, modificarea componenței serului sangvin, coagulabilității sângelui.

Reacțiile alergice trebuie considerate ca parte componentă a răspunsului imun, ca și alte tipuri de reacții, deosebindu-se prin rapiditatea înaltă de dezvoltare (de exemplu, șocul anafilactic). Reacțiile de hipersensibilitate joacă un anumit rol în realizarea protecției antiparazitare (helminți), antibacteriene (de exemplu, alergia tuberculinică moderat pronunțată) și față de alți agenți patogeni.

Țesutul inflammat și infiltrarea limfoidă în locul infectării crează un fel de barieră, ce localizează infecția și nu-i permite să se răspândească prin organism. Această reacție bariero-fixatoare a infecției și este o manifestare a componentei protectoare în cadrul reacțiilor alergice. Însă în reacția inflamatorie hiperergică, care apare în organismul sensibilizat, pot predomina alterarea și dezintegrarea țesuturilor, ceea ce conduce la evoluția procesului patologic.

Astfel, problema privind rolul alergiei în patologie nu poate fi soluționată univoc. Rezistența crescută la infecții (imunitatea) și sensibilitatea înaltă față de administrarea repetată a antigenelor sunt 2 fenomene interdependente, ce se dezvoltă paralel.

Una dintre principalele realizări ale medicinei, ca știință biologică, este dezvoltarea vertiginoasă a imunologiei și alergologiei. Aceasta a determinat organizarea unei rețele de laboratoare de imunologie clinică, organizarea cursurilor de imunologie clinică și alergologie pentru studenții de la cursurile superioare ale instituțiilor de învățământ superior medical, pentru cursanții de la facultatea de perfecționare a medicilor de la USMF „Nicolae Testemițanu”.

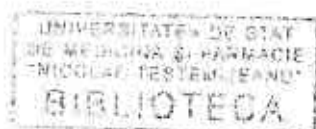
La dezvoltarea imunologiei clinice în Moldova și-au adus contribuția doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Lucia Andrieș, care a fondat primul laborator de Alergologie și Imunologie Clinică (USMF „Nicolae Testemițanu”) pentru perfecționarea pregătirii medicilor în acest domeniu. Doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Vlada-Tatiana Dumbrava și profesorul universitar Andrei Iarovoi au elaborat (în 1995) primul curs de lecții și prima programă analitică pe problemele imunologiei clinice, imunopatologiei și alergologiei pentru studenții cursurilor superioare ale USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul Catedrei de medicină internă nr. 4.

În imunologia clinică se disting un șir de maladii ce țin nemijlocit de patologia sistemului imun (imunodeficitele, maladiile alergice etc.). Anume aceste probleme sunt reflectate în acest material didactic, autorii căruia sunt colaboratorii catedrei de medicină internă nr. 4 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Materialul didactic „Imunitatea și alergia” este adresat studenților cursurilor superioare ale institutelor de învățământ superior medical, rezidenților, doctoranților și medicilor practicieni.

Suntem recunoscători recenzenților, care au apreciat manualul nostru la justa valoare.

Exprimăm sincere mulțumiri tuturor autorilor, lucrările cărora ne-au fost de un real ajutor.



CAPITOLUL 1

**SARCINILE DE BAZĂ ȘI PROBLEMELE
IMUNOLOGIEI CLINICE**

Imunologia clinică este o disciplină clinică și de laborator care examinează, stabilește diagnosticul și tratează bolnavii cu maladii sau procese patologice, generate de dereglarea mecanismelor imunologice, precum și cazurile când manipulările imunologice constituie o parte indispensabilă a terapiei și/sau profilaxiei (comunicatul experților OMS, MAAKI, 1993).

Se disting 4 grupe principale de maladii, care constituie prerogativa imunologiei clinice [169]:

1. Corelate cu reducerea funcției sistemului imun, determinată genetic sau dobândită (așa-numitele imunodeficiente, inclusiv SIDA).
2. Apărute ca urmare a faptului că anticorpii specifici și/sau limfocitele sensibilizate de sine stătător sau cu ajutorul diverselor sisteme asociative efectoare, conduc la deteriorarea țesuturilor organismului gazdei (alergia și autoimunitatea).
3. Cazurile când lezarea țesuturilor (gazdei) pot fi consecințe ale activării sistemului imun în cadrul protecției organismului propriu (gazdei) de microorganisme (infecția și imunitatea).
4. Maladiile, tratamentul cărora presupune aplicarea imunogeneticii și terapiei imunotrope.

Imunologia clinică se bazează pe realizările imunologiei fundamentale și poate fi aplicată în diverse domenii ale medicinei. Un rol deosebit în imunologia clinică joacă investigațiile de laborator.

Sarcinile principale ale instituțiilor de imunologie clinică:

- depistarea maladiilor imunodependente și alergice, precum și a stărilor imunodeficitare
- evaluarea stării imune a organismului
- tratamentul maladiilor imunodependente și alergice
- dispensarizarea bolnavilor cu forme grave ale patologiei imunodependente
- imunoprofilaxia și imunoreabilitatea
- acordarea de ajutor consultativ specializat instituțiilor curative

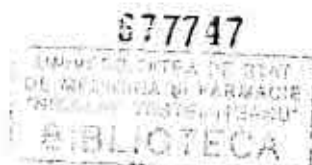
- activitatea metodică de evidență a maladiilor alergice și a stărilor imunodependente
- propagarea realizărilor imunologiei clinice și alergologiei printre lucrătorii medicali și popularizarea cunoștințelor necesare printre populație.

De aici rezultă și *sarcinile de bază ale medicului clinicist imunolog-alergolog*:

- diagnosticarea stărilor imunodependente, alergice și a maladiilor imunodependente
- evaluarea stării imune
- tratamentul bolnavilor și profilaxia maladiilor imunodependente
- imunoreabilitarea
- luarea la evidență a bolnavilor, estimarea necesităților în preparate de diagnostic și curative
- elaborarea planului măsurilor de ajutor specializat bolnavilor, trimiterea bolnavilor la tratament staționar, CMC și CMEV
- studierea incidenței maladiilor imunodependente și alergice
- stabilirea dependenței dezvoltării maladiilor imunodependente de particularitățile climaterice, ecologice, social-economice ale regiunii și de condițiile de trai.

Pe parcursul evoluției lumii s-a conturat un sistem complex de protecție a organismului – sistemul imun sau imunocompetent. Sarcina de bază a acestuia constă în crearea condițiilor favorabile pentru existența organismului unui individ concret, prevenind moartea acestuia. Sub controlul sistemului imun se află funcționarea majorității organelor și sistemelor de organe.

Sistemul imun general poate fi divizat în două subsisteme, funcționarea de comun acord a cărora asigură o protecție sigură organismului, și anume: imunitatea congenitală (naturală) nespecifică (factorii nespecifici ai rezistenței naturale) și imunitatea specifică dobândită (adaptativă).



CAPITOLUL 2

IMUNITATEA CONGENITALĂ (NATURALĂ) NESPECIFICĂ

La apariția necesității de protecție a organismului, de exemplu la pătrunderea în el a unui agent patogen infecțios, „în luptă” se includ în primul rând factorii imunității congenitale (naturale) [73, 169, 181].

Este vorba mai întâi de toate de *barierele mecanice* și *fiziologice*, care stopează pătrunderea agenților infecțioși în organism. Bariere mecanice sunt tegumentele intacte, secrețiile, care acoperă celulele epiteliale, prevenind contactul organismului cu diverși agenți patogeni (saliva, lacrimile, urina, sputa și alte medii lichide ale organismului, care asigură eliminarea microbilor din organism).

Pătrunderea infecției în organism poate fi anihilată și de *reacțiile chimice* și *biochimice*. Dintre factorii protecției nespecifice o astfel de acțiune manifestă secrețiile glandelor sebacee, care conțin factori antimicrobieni sub formă de acizi grași, lizozim, prezent în diverse secreții ale organismului, capabil să ucidă bacteriile gram-pozitive; aciditatea crescută a unor secreții fiziologice, care împiedică colonizarea organismului cu diverse microorganisme.

O altă verigă a imunității congenitale este cea *celulară*, care include fagocitele mononucleare (monocitele, microfagii din țesuturi), granulocitele (neutrofile, eozinofile, bazofile tisulare (mastocite) și bazofilele sângelui periferic), precum și celulele killeri naturale (celulele NK), pur și simplu killeri (K) și celulele killeri activate de limfokine (LAK).

Celulele sistemului fagocitar mononuclear (ale sistemului monocitar – macrofagal) exercită în organism o funcție dublă. Pe de o parte, participă la protecția nemijlocită a organismului de substanțe străine, pe contul fagocitozei și a kilingului anticor-podependent. Aceste funcții ale monocitelor și ale macrofagilor tisulari se realizează în limitele imunității nespecifice congenitale. Pe de altă parte, celulele sistemului monocitar-macrofagal sunt capabile de a interacționa cu cele limfoide, „conectând” și reglând mecanismele imunității specifice adaptative. Celulele monocitaro-macrofagale exercită aceste funcții datorită capacității lor de a prezenta materialul antigenic străin pentru recunoașterea limfocitelor T și de a produce citokine.

Macrofagii tisulari posedă funcții locomotorii – de *migrație* și *chemotactism*. Factorii, ce inhibă migrarea macrofagilor tisulari, rețin indirect celulele în focarul de inflamație. La acești factori se referă interferonul, acidul hialuronic, activatorul plasminogenului, inhibitorii proteinazelor tripsinoasemănătoare.

Un rol deosebit în reglarea homeostazei joacă *funcția secretorie* a macrofagilor. Produse ale macrofagilor sunt fermentii (proteinazele neutre și hidrolazele acide), componenții complementului, inhibitorii fermentilor, metaboliții

superactivi ai oxigenului, lipidele bioactive (prostaglandinele, leukotrienele, factorii chemotactici pentru leucocite).

Un mecanism deosebit de important al imunității congenitale este *fagocitoza* – procesul captării și digestiei materialului străin, eliminării lui din organism. Celulele responsabile de această funcție sunt monocitele și neutrofilele. Mai exact, ele sunt celulele principale care realizează fagocitoza. Procesul fagocitozei finisate include câteva etape: 1) activarea celulelor fagocitare; 2) chemotactisul – deplasarea în direcția obiectului, care a inițiat activarea; 3) fixarea pe acest obiect (adhezia); 4) captarea propriu-zisă a acestui obiect; 5) digestia sau processingul obiectului captat [176].

Pe lângă captarea și digestia intracelulară a microorganismelor, celulele fagocitare (numite micro- și macrofagi), în primul rând macrofagii tisulari, sunt capabile de a secreta un număr mare de **citokine** – substanțe biologice active cu capacități reglatoare și protectoare. La acest grup de substanțe se referă factorii, care influențează diferențierea celulară și proliferarea, de exemplu *factorul de stimulare a creșterii coloniilor de macrofagi și granulocite (MG-CSF)*; factorii citotoxici, în primul rând, *factorul de necroză tumorală (TNF)*; *interleukina-1 (IL-1*, denumirea veche – pirogenul endogen) sintetizată de către macrofagi, cu rol în dezvoltarea reacțiilor imune specifice și nespecifice.

Fiind introduse în ser sau plasma sangvină, celulele fagocitare își intensifică activitatea datorită prezenței substanțelor care amplifică fagocitoza, numite *opsonine*. Opsonin poate fi al 3-lea component activat al complementului – C3b. Celulele fagocitare, în special neutrofilele și macrofagii, au pe suprafața lor receptorul pentru C3b. Opsonine puternice sunt de asemenea și imunoglobulinele. Celulele fagocitare au pe suprafața sa un receptor pentru fragmentul Fc IgG. Interacțiunea microbilor cu imunoglobulinele contribuie la dezvoltarea *efectului opsonizant*. Ca urmare, celulele fagocitare prin receptorul Fc fac mai ușor legătura cu particulele străine, pregătite pentru asimilare. Cele mai selective în acest proces sunt IgG1 și IgG3. La opsonizarea microbilor contribuie IgA.

Intensificarea fagocitozei prin opsonizare este asigurată și de fibronectină – glicoproteină, care se leagă cu microorganismele, și pentru care sunt receptori pe suprafața neutrofilelor și macrofagilor, datorită cărora are loc aderarea microorganismelor prelucrate cu fibronectină.

Efect asemănător cu cel al opsoninelor posedă leukotrienele și taftsinul, un produs al descompunerii moleculei IgG.

În realizarea reacțiilor celulare ale imunității congenitale participă și granulocitele. Aceste celule joacă un rol primordial în procesele inflamatorii imune, lezării tisulare, precum și în fagocitoză. Granulocitele sunt leucocite polimorfonucleare care circulă în sânge și provin, asemenea celulelor monocitaro-macofagale, din celula mieloido-tronculară a măduvei osoase. Se disting 3 tipuri de granulocite – neutrofile, eozinofile și bazofile [207].

Granulocitele neutrofile (neutrofilele) predomină printre leucocitele polimorfonucleare. Funcțiile principale ale acestora sunt chemotactismul, fagocitoza și secreția.

Granulocitele eozinofile (eozinofilele) ajută organismul să se elibereze de paraziții de tipul helminților, care fizic nu pot fi fagocitați. Eozinofilele posedă capacități de chemotactism, fagocitoză și de producere a formelor active ale oxigenului.

Reprezentanți importanți ai imunității congenitale sunt și **granulocitele bazofile** ale sângelui periferic (bazofilele) și **bazofilele tisulare** (mastocitele). Bazofilele tisulare sunt amplasate preponderent în mucoase, îndeosebi în apropierea vaselor. Majoritatea lor sunt localizate în tegumente și țesutul pulmonar. Între bazofilele tisulare (mastocite) și bazofilele sângelui periferic există o legătură funcțională strânsă.

În afară de histamină și heparină, în granulocitele bazofile și bazofilele tisulare se conțin serotonină, substanța anafilaxiei și factorii de chemotactism ai neutrofilelor. Cea mai importantă particularitate a acestor celule este prezența pe suprafața lor a receptorilor de afinitate sporită pentru fragmentul Fc IgE. IgE, ce se formează în organism, se leagă cu acești receptori specifici și la pătrunderea repetată în organism a antigenului specific interacționează cu el. Această reacție antigen-anticorp, ce are loc pe membrana bazofilelor de ambele tipuri, conduce la activarea lor și eliberarea componentilor activi ai granulelor în mediul intercelular (degranularea) – **reacția de hipersensibilitate de tip imediat**. În urma degranulării bazofilelor tisulare se dereglează permeabilitatea vasotisulară cu ieșirea din patul vascular prin „porii” formați în microvase a elementelor sangvine și plasmei. Astfel se dezvoltă edem, hiperemia tegumentelor, apare pruritul și durerea. Bazofilele tisulare contribuie la stimularea sau inhibarea proceselor de coagulare ale sângelui, la fibroliză, activarea sistemului calicrein-chininic, precum și la activarea trombocitelor în baza producerii factorului specific.

Un rol important în mecanismul imunității naturale joacă **celulele killeri**, din care fac parte: celulele killer naturale (NK), killeri (celulele K) și killeri activați de limfokine (celulele LAK). O particularitate comună a celulelor NK și K este capacitatea de a liza celulele-țintă fără sensibilizarea lor prealabilă, ceea ce îi deosebește de limfocitele citotoxice T killeri.

Celule-țintă pentru celulele NK sunt practic toate celulele cu nucleu, însă cea mai mare activitate o manifestă față de celulele tumorale și cele afectate de virus. Întrucât pentru distrugerea celulelor țintă, celulele NK nu necesită participarea anticorpilor și prezența complementului, acest tip de citoliză a fost numită **citotoxicitate spontană mediată celular** (CSMC).

Celulele NK au pe suprafața lor receptori pentru interferon și interleukina-2 (IL-2). Majoritatea cercetătorilor susțin că rolul celulelor NK în organism constă în prevenirea dezvoltării tumorilor, maladiilor infecțioase și prezintă ca atare o funcție a supravegherii imune.

Celulele NK pot exercita și funcția reglatorie, eliminând concomitent substanțele biologice active, cum ar fi alfa- și gama-interferonii, interleukinele (IL-1, IL-2), limfotoxinele. Reglarea pozitivă a activității celulelor NK se realizează de către interferon și IL-2, iar cea negativă – de prostaglandina E₂, inhibitorii serici ai proteinazelor.

În realizarea mecanismelor imunității congenitale (naturale) participă killerii simpli, celulele K. Ele au pe suprafața lor receptori pentru fragmentul Fc IgG și sunt capabile de citotoxicitate anticorpodependentă, mediată celular. În prezența cantităților minime de anticorpi specifici contra determinantelor antigenice proprii, celulele „țintă” pot fi distruse de către celulele efectoare fără participarea complementului. Acest fenomen a fost numit *citotoxicitate anticorpodependentă, mediată celular* (CADMC). Participarea celulelor K la reacțiile CADMC se reduce la distrugerea celulelor-țintă, ce au adsorbit pe suprafața lor IgG. Interacțiunea dintre imunoglobulinele legate de celulele „țintă” și receptori Fc ai celulelor K servesc drept mecanism trigger al procesului citolitic. Mecanismul K-celular posedă o sensibilitate înaltă. În condiții optime pentru provocarea lizei, sunt suficiente câteva sute de molecule de anticorpi pentru o celulă-țintă. O celulă K este capabilă să distrugă consecutiv câteva celule-țintă.

Celulele K sunt implicate în dezvoltarea unui șir de maladii autoimune – lupusul eritematos de sistem, glomerulonefrita, hepatita cronică. S-a constatat rolul important al celulelor K în salmoneloză, dizenterie, maladiile oncologice și în reacția de respingere a transplantului. Aceste date au permis evidențierea unui tip anumit de reacții imunologice mediate de anticorpi și celulele K.

La mecanismul imunității congenitale (naturale) participă și celulele LAK – killeri activați de limfokine. La acestea se referă limfocitele obișnuite, activate de către influența IL-2, datorită cărui fapt au obținut capacitatea de a realiza efectul kiling.

O verigă importantă a imunității congenitale (naturale) este cea **umorală**. Un factor umoral (seric) al imunității congenitale este *properdina* – proteină, diferită de anticorpii naturali, și complement ce contribuie la activarea complementului pe cale alternativă.

Un rol important în imunitatea umorală congenitală antimicrobiană îl joacă interferonii – proteinele produse de către celulele virusinfectate, care protejează alte celule ale regiunii date de infectarea prin virusuri. Se disting 3 tipuri de interferoni: *interferonul-alfa*, secretat de leucocite și indus de virusurile sau polinucleotide sintetice; *interferonul-beta*, secretat de fibroblaști sub influența virusurilor sau polinucleotidelor sintetice; *interferonul-gama*, secretat de limfocitele T (helperi de tipul I) după stimularea cu antigen specific.

Activitatea antimicrobiană este determinată și de lactoferină, o proteină capabilă de a lega fierul necesar pentru metabolismul celulei bacteriene. În mod analog operează și *transferina* – beta-globulină serică. *Lizozimul (muramidaza)* se conține în celule și în lichidele biologice ale organismului – lacrimi, salivă, secreția nazală etc. Este foarte activă față de diverse bacterii [73].

CAPITOLUL 3

SISTEMUL COMPLEMENTULUI

Sistemul complementului este unul dintre cele mai importante sisteme de apărare ale organismului. Se referă la factorii nespecifici ai rezistenței. Una din funcțiile de bază ale sistemului complementului este cea *opsonizantă*, caracterizată prin eliminarea componentelor opsonizați imediat după activarea sistemului complementului, care se fixează de microorganismele patogene sau complexe imune, intensificând concomitent procesul fagocitozei [73, 108, 169, 177].

A doua funcție importantă a sistemului complementului este *participarea la reacțiile inflamatorii*. S-a demonstrat că unii componenți activați ai complementului conduc la eliminarea din bazofilele tisulare (mastocite) și granulocitele bazofile ale sângelui a substanțelor biologice active, inclusiv a histaminei, care stimulează reacția inflamatorie.

A treia funcție a sistemului complementului este cea *citotoxică* sau *litică*. În stadiul final de activare a sistemului complementului se formează așa-numitul complex de atac al membranei (MAC) din componenții finali ai complementului. Acestea se înserează în membrana bacteriană sau a oricărei alte celule formând canale transmbranare permeabile pentru Na^+ și Ca^{2+} , cauzând liza osmotică a celulei.

Activarea sistemului complementului se poate produce pe 2 căi – clasică sau imună și alternativă sau properdinică.

Calea clasică de activare a sistemului complementului

Deosebirea căii clasice de activare a sistemului complementului de cea alternativă constă în următoarele:

1. Pentru activarea sistemului complementului pe cale clasică e necesară formarea imunoglobulinelor specifice (IgG sau IgM) și a complexelor imune, ceea ce necesită o perioadă anumită de timp.
2. Calea clasică de activare a sistemului complementului începe de la primii componenți ai complementului, numiți precoci: C_1 , care constă din 3 subcomponenți (C_{1q} , C_{1r} , C_{1s}), și mai departe C_4 , C_2 și C_3 .

Activarea complementului pe calea clasică începe de la primul subcomponent al complementului (C_{1q}), care se fixează pe fragmentele Fc ale imunoglobulinelor. Concomitent, în molecula C_{1q} apar modificări conformaționale, ceea ce permite fixarea C_{1r} care, la rândul său, obține capacitatea de a fixa și activa C_{1s} . Ca urmare, se formează un complex activ din părți componente C_1 , care pot activa C_4 .

Formarea C_1 activ e contracaratată de inhibitorul- C_1 , care joacă un rol important în controlul activității spontane a complementului pe cale clasică. În caz de

deficit congenital (a cantității sau funcției) a inhibitorului- C_1 , se dezvoltă *edemul angioneurotic*.

C_3 se alătură la C_4 și se formează o nouă moleculă cu proprietăți fermentative – *convertaza componentului 3 al complementului căii clasice de activare*. C_3 -convertaza (C_4 b_{2a}) formată clivează C_3 în C_3 a și C_3 b. C_3 a trece în stare solubilă, iar C_3 b este cheia de bază pentru calea clasică și alternativă de activare a complementului. În acest loc ambele căi de activare a complementului se intersectează și procesul continuă pe o cale unică.

Calea alternativă de activare a sistemului complementului

Deosebirile căii alternative de activare a sistemului complementului de cea clasică constau în următoarele:

1. Pentru activarea sistemului complementului nu e nevoie de formarea complexelor imune, de aceea nu se cere timp pentru producerea imunoglobulinelor.
2. Calea alternativă nu necesită participarea primilor componenți ai complementului – C_1 , C_4 și C_2 .
3. Calea alternativă acționează imediat după implementarea antigenilor, rolul activatorilor exercitându-l polizaharidele bacteriene, lipopolizaharidele, virusurile, particulele virotice pe suprafața membranelor celulare, celulele tumorale, paraziții, precum și imunoglobulinele agregate.

Prin urmare, calea alternativă de activare a sistemului complementului este ca un „ajutor urgent”, care se încadrează îndată după pătrunderea agenților străini în organism, asigurând protecție urgentă până când se formează imunoglobulinele specifice și complexe imune specifice.

În organism există două convertaze- C_3 : una pentru calea clasică de activare – C_{3b2a} , alta – pentru calea alternativă – C_{3bBb} . Întrucât această proteină e instabilă, proteina properdin (P), unindu-se cu C_3 bBb, stabilizează acest complex, asigurând funcționarea lui îndelungată față de C_3 a căii alternative de activare. PC_{3bBb} activează C_3 cu formarea ulterioară a C_5 -convertazei. Urmează asamblarea complexului de atac al membranei (Membrane Attac Complex – MAC). Activarea componenților terminali ai complementului în timpul asamblării MAC are loc ca și pe calea clasică de activare a complementului.

Componenții finali ai sistemului complementului provoacă bacterioliza și citoliza, adică distrugerea celulelor din componența complexelor imune. Sistemul complementului joacă un rol important în patogenia maladiilor cu participarea complexelor imune, contribuind la localizarea și eliminarea cât mai rapidă a antigenului. Acumularea complexelor imune microdisperse pe membranele bazale ale patului microcirculator creează condiții favorabile pentru activarea îndelungată a sistemului complementului, condiționând depunerea complexelor imune pe membrane și dezvoltarea inflamației.

O atenție deosebită merită mecanismele opsonizării, datorită importanței deosebite a acestui proces în reacțiile de protecție ale organismului.

Termenul „opsonizare” înseamnă procesul de aderare la microorganism a diverselor molecule, care joacă ulterior rolul de ligand (contrareceptori), de care se fixează celulele mononucleare, dotate pe suprafață cu receptori pentru acești liganzi. Opsonizarea a fost descrisă pentru prima dată de Rait și Duglas în 1903, însă mulți ani bazele lor rămăneau necunoscute. În prezent se presupune că la baza acestui proces stau cel puțin 2 grupe mari de opsonine: 1) moleculele unor imunoglobuline; 2) al 3-lea component al complementului (C_3).

Sunt descriși deja câțiva receptori de pe celulele fagocitare, capabili să se lege cu fragmentul Fc al Ig. Fc-gama- R_1 -receptorul, pe celulele mononucleare se leagă cu IgG₁, G₂, G₃. Alt receptor Fc-gama- R_2 , cu afinitate redusă, este caracteristic pentru multe tipuri de celule, inclusiv pentru neutrofile; el recunoaște IgG₃ și G₄ și se leagă cu ei. Există și receptorul Fc-gama- R_3 , caracterizat prin afinitate redusă, depistat pe neutrofile și macrofagi, și care interacționează cu Fc-fragmentul IgG₁ și G₃. Recent a fost descris Fc-alfa-receptorul pentru IgA. Acest receptor se poate lega cu fragmentul Fc IgA₁ și A₂.

Primul grup de opsonine îl constituie moleculele imunoglobulinelor, în primul rând IgG și izotipurile lui, precum și IgA.

Alt grup de opsonine îl formează componentul complementului C_3 . În prezent sunt descrise cel puțin 3 receptori ai C_3 care se află pe membranele diverselor celule – CR₁, CR₂ și CR₃. S-a demonstrat că CR se leagă cu C_3 (C_{3b}) activat; CR₂ cu C_{3d} , iar CR₃ cu C3 (3Cbi) inactivate (*tab. 1*). Însă în toate cazurile asemenea legătură conduce la intensificarea fagocitozei microorganismelor opsonizate. Legăturile complexe dintre aceste opsonine și receptorii corespunzători de pe celule reprezintă mecanismul protector principal, care joacă un rol important în imunitatea antimicrobiană. Anticorpul și complementul manifestă atât protecție individuală, cât și acțiune sinergică, completându-se reciproc, în unele cazuri compensând insuficiența reciprocă.

Tabelul 1

Receptori ai C3 pe membrana diverselor celule ale omului

Tipul celulelor	Receptorul		
	CR ₁	CR ₂	CR ₃
Eritrocitele	+	-	-
Monocitele	+	-	+
Eozinofilele	+	-	-
Neutrofilele	+	-	+
Celulele epiteliale ale glomerulului	+	-	-
Limfocitele B	+	+	+

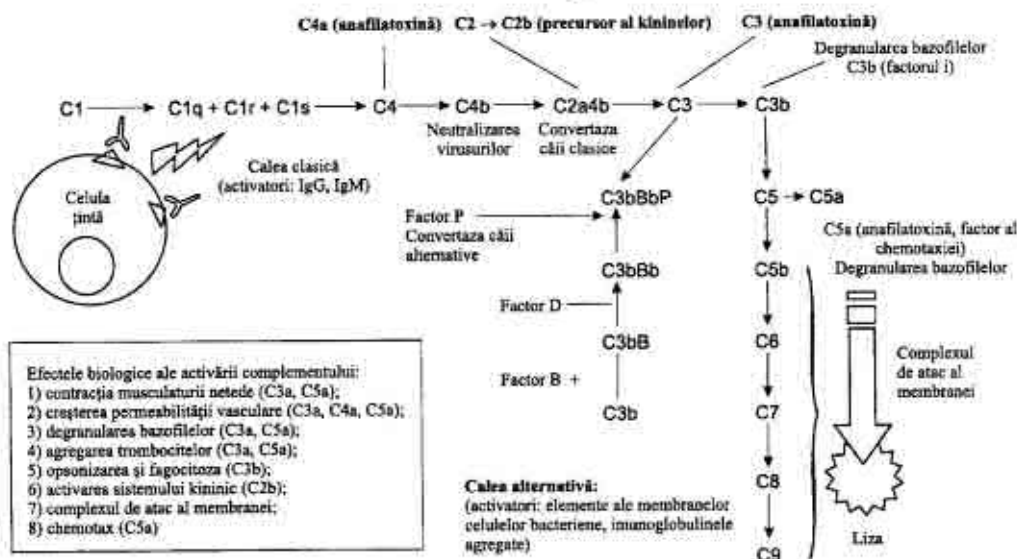
În ultimii ani a fost descoperit încă un mecanism al procesului de protecție a organismului. Este vorba de *proteina fixatoare de manoză (manozofixatoare)*. Este o lectină calciudependentă secretată de ficatul unor specii de animale, la fel și al omului, în urma procesului de polimerizare. Structural se aseamănă cu primul subcomponent al sistemului complementului- C_{1q} . Poate interacționa cu C_{1r} și C_{1s} ale complementului, activându-l pe calea clasică în felul următor: în componența membranelor unui număr impunător de agenți infecțioși, inclusiv bacteriile gram-negative, micobacterii, ciuperci, se găsesc manoză și N-acetilglucozoaminoglicanii, la care se poate alătura proteina fixatoare de manoză (manozofixatoare). Se pot alătura și la salmonele, pe suprafața cărora de asemenea este prezentă manoză. Unindu-se cu agenții infecțioși indicați, această proteină alipește C_{1r} și C_{1s} , inițiind astfel calea clasică de activare a complementului, finalizată cu opsonizarea bacteriilor la care s-a alipit.

În prezent se consideră că activarea căii clasice a complementului pe contul proteinei fixatoare de manoză reprezintă un exemplu al factorilor nespecifici de protecție a sistemului imun, în lipsa cărora se pot dezvolta diverse dereglări în reacțiile de protecție ale organismului (*schema 1*).

Schema 1

Etapele de activare a complementului pe calea clasică și calea alternativă.

Efectele biologice



CAPITOLUL 4

IMUNITATEA SPECIFICĂ DOBÂNDITĂ (ADAPTATIVĂ)

Imunitatea specifică dobândită (adaptativă) este realizată de către limfocite și poate fi divizată în două componente: umorală și celulară [73, 177, 180, 217].

Imunitatea specifică umorală se datorează limfocitelor B și imunoglobulinelor produse de ele.

Imunitatea specifică celulară e prezentată prin populația limfocitelor T.

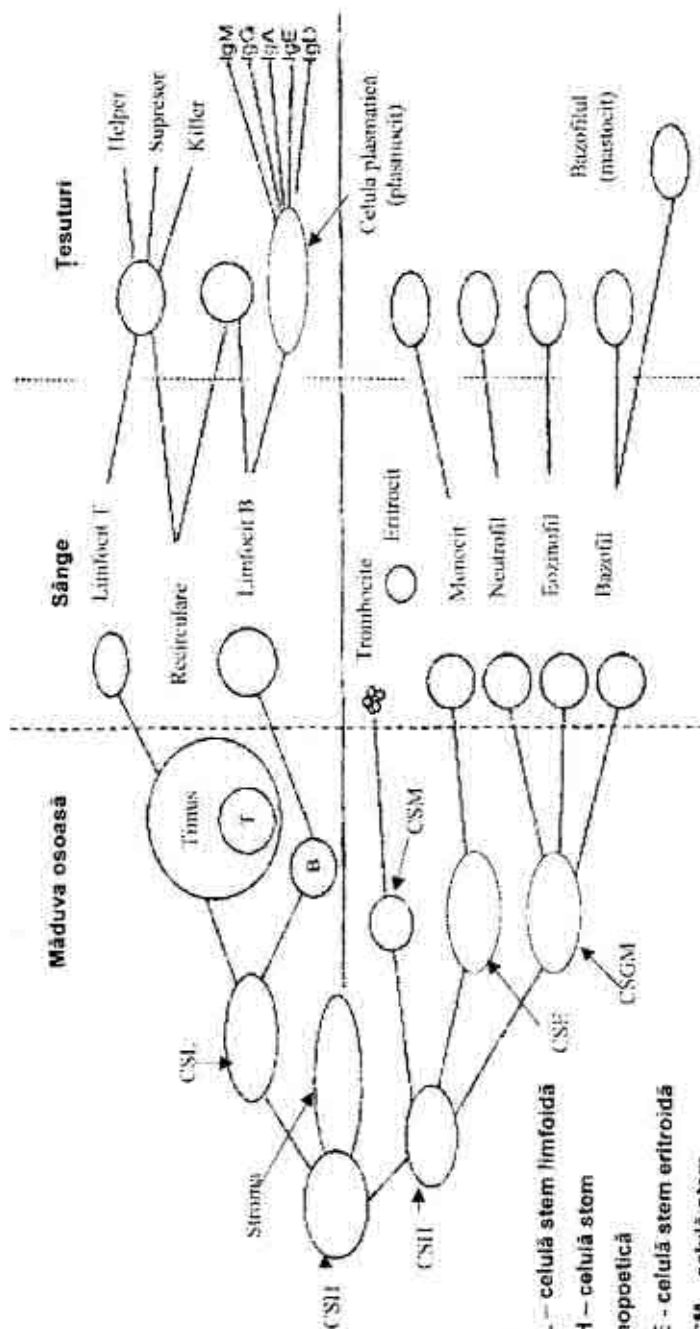
Particularitățile imunității specifice constau în faptul că limfocitele T și B sunt dotate cu instrumente speciale – receptori antigenrecunoscători cu ajutorul cărora se realizează procesele de recunoaștere și deosebire a antigenului structurilor proprii (self) de cele cu proprietăți genetic străine (non-self). Apoi, după necesitate, se includ mecanismele de producere a anticorpilor – imunoglobulinelor sau limfocitelor T, cu o specificitate înaltă față de antigenii, care au provocat formarea lor. Pe măsura reducerii reacției imune rămâne memoria imunologică specifică, existența căreia permite sistemului imun să reacționeze mult mai rapid la pătrunderea repetată în organism a antigenului deja „recunoscut”.

Ambele tipuri de imunitate – congenitală și dobândită – interacționează strâns și se completează reciproc.

4.1. Structura și funcțiile imunității specifice dobândite (adaptative). Moleculele, celulele și organele sistemului imun

Organele sistemului imun, care asigură imunitatea dobândită, se împart în două grupe: *centrale* (primare) și *periferice* (secundare). Structura sistemului imun este reflectată în *schema 2*. La *organele centrale* ale imunității se referă *timusul și măduva osoasă*; la cele *periferice* – *splina, ganglionii limfatici* și alte conglomerate limfoide, precum și *limfocitele circulante*. Organele limfoide centrale „educă” precursorii celulari în vederea îndeplinirii ulterioare a funcțiilor lor (în organele limfoide primare limfocitele suferă un șir de transformări care conduc la maturizarea lor funcțională). Organele limfoide periferice sunt sediul proceselor de proliferare a clonelor stimulate specifice.

Structura sistemului imun

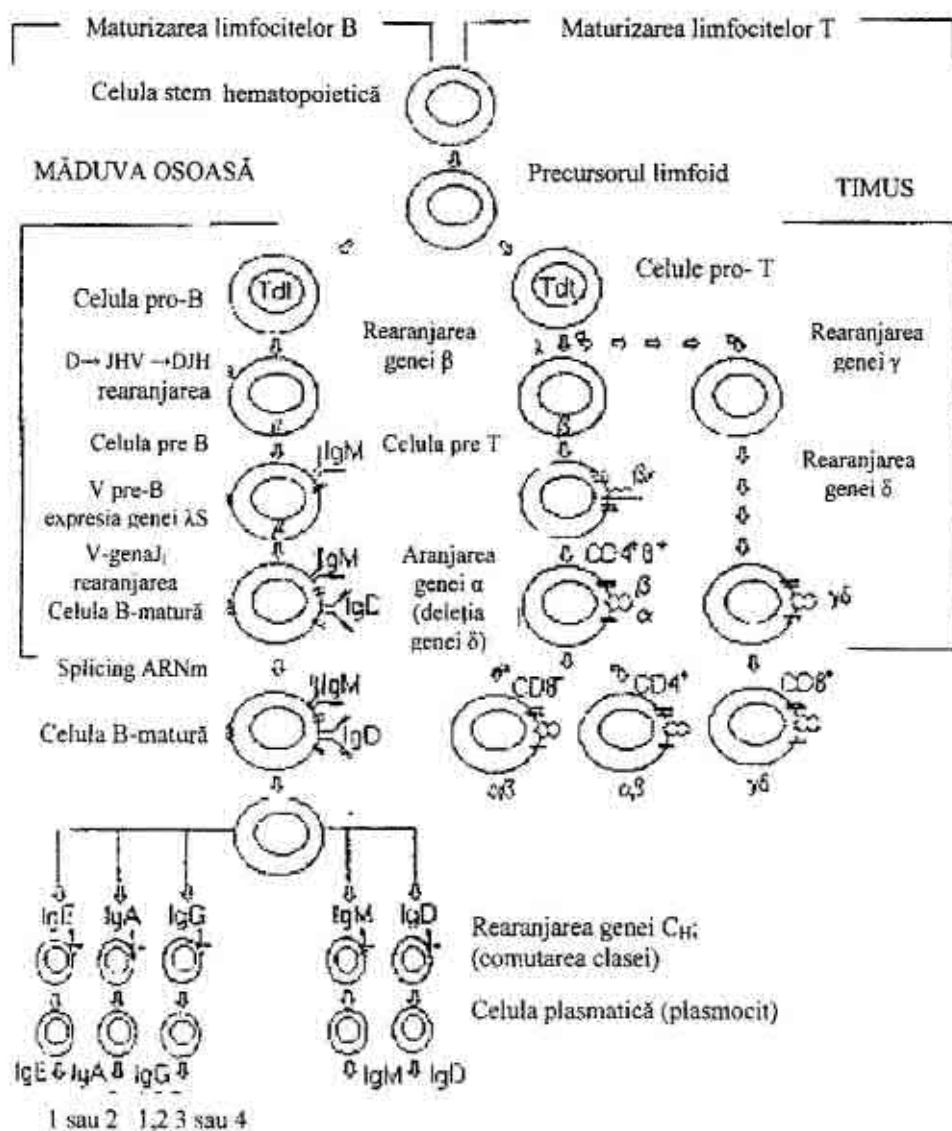


- Notă:**
- **CSL** – celulă stem limfoidă
 - **CSH** – celulă stem hemopoietică
 - **CSE** - celulă stem eritroidă
 - **CSGM** – celulă stem granulocitar-monocitară
 - **CSM** – celulă stem megacariocitară
 - **CSE** – celula stem eritrocitară

Etapele maturizării celulelor imunocompetente sunt reprezentate în *schema 3*.

Schema 3

Etapele maturizării celulelor imunocompetente

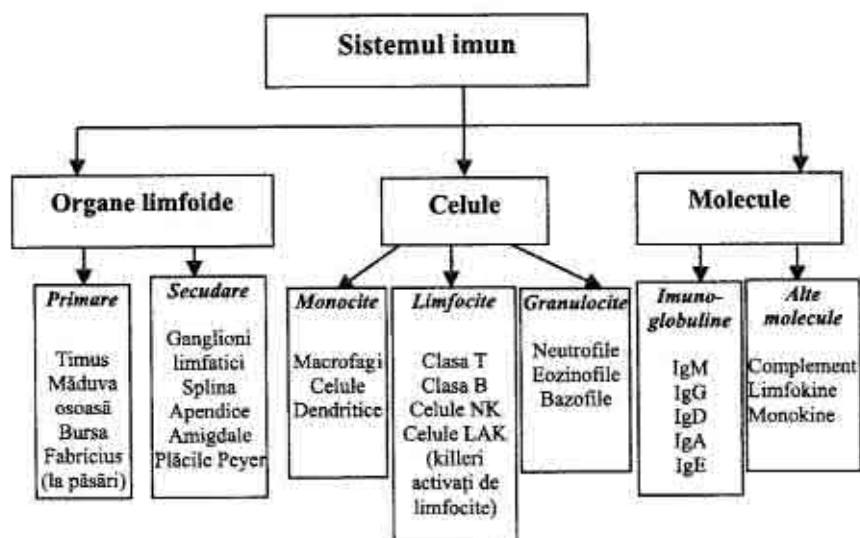


Alterările morfo-funcționale ale organelor limfoide primare sunt urmate de de-reglări calitative și cantitative majore ale funcțiilor imune, situație care nu se înregistrează sau este de importanță minoră în cazul organelor limfoide secundare.

Capacitatea de a dezvolta reacții imune față de structuri străine reprezintă unul din mecanismele fundamentale, îndreptate spre menținerea homeostazei. El este alcătuit din organe, celule și molecule (*schema 4*). Componentele sistemului imun reprezintă cca 1% din greutatea organismului, adică cca 0,7–1 kg greutate proprie, iar numărul celulelor limfatice variază în limitele $1-2 \times 10^{12}$.

Schema 4

Organele limfoide, celulele și moleculele sistemului imun



Funcțiile fundamentale ale sistemului imun constau în recunoașterea și deosebirea structurilor proprii (self) de cele cu proprietăți genetice străine (non-self), reacționarea imunologică față de structuri de origine heterogenă și memorarea imunologică a acestora [1, 73, 180, 227].

Imunitatea poate fi descrisă ca un sistem de reacții specifice de apărare, care asigură controlul componenței antigenice a mediului intern al organismului, bazat pe prezența moleculelor imunoglobulinelor de recunoaștere și corelat pe formarea memoriei specifice. Specificitatea reacțiilor de protecție constă în capacitatea sistemului imun de a deosebi unele antigene de altele și de a realiza dezvoltarea răspunsului, bazat pe biologia fiecărui antigen concret. Sub noțiunea de antigen (Ag) se subînțelege de regulă substanța moleculară și celulară, capabilă să inducă răspunsul imun și să intre în reacție cu produsele acestui răspuns. Drept exemplu poate servi interacțiunea unei oarecare toxine bacteriene (Ag) cu anticorpul neutralizant, formați în urma răspunsului imun, pe care se bazează utilizarea profilactică și curativă a diverselor vaccinuri și seruri imune.

Specificitatea răspunsului imun este determinată de moleculele de recunoaștere (receptorii limfocitelor T și B) sau efectoare (anticorpul); toate au aceeași

proveniență, aceeași succesiune a aminoacizilor. Orice receptor sau anticorp recunoaște optimal doar un Ag, ceea ce asigură specificitatea înaltă a răspunsului imun și o probabilitate foarte mică de a interacționa cu alte Ag, chiar apropiate după structură. Mai mult, în procesul răspunsului imun din toate celulele, care poartă receptorii specifici pentru concretul Ag, se selectează, se înmulțesc și produc anticorpi doar acele celule, care posedă o afinitate sporită pentru acest Ag. Din acest motiv, reacțiile imune sunt înalt specifice, iar, termenul „reacții specifice” este sinonim al noțiunii de „reacții imune”. Pentru a specifica alte surse de protecție ale organismului, necorelate cu participarea anticorpilor și moleculelor înrudite, adesea se folosește termenul „reacții nespecifice de protecție”, care prezintă un mecanism de protecție la fel puternic și eficient ca reacțiile imune [1, 6, 73, 108, 159, 180].

Memoria imunologică este o trăsătură integrativă a reacțiilor imune, deoarece anume manifestarea ei (amplificarea reacțiilor imune la un contact repetat cu Ag) constituie esența protecției imune. Pe mecanismele memoriei se bazează acțiunea vaccinurilor și altor preparate.

În procesul diferențierii în timus a celulelor T, ele se împart în 2 subpopulații: helperii T (Th), care poartă markerul CD4, și limfocitele T de tip supresor-citotoxic, pozitive după markerul CD8. În normă, în sângele periferic, raportul dintre T-CD4⁺ și T-CD8⁺ reprezintă 1,5-2. Conform viziunii contemporane, celulele Th din timus sunt neactivate („naive” sau „nule”, T helperi, T_h0), iar în timpul răspunsului imun se transformă în T helperi tip 1 sau 2 (T_h1, T_h2). T_h1 mediază reacțiile răspunsului imun celular și al proceselor inflamatorii. T_h2 controlează răspunsul imun umoral, legat de elaborarea anticorpilor. T_h1 și T_h2 diferă după sortimentul de mediatori ai răspunsului imun sau imunocitokine. Principalele citokine ale T_h1 sunt moleculele proinflamatoare – **interferon- α** (*IFN- α*), **factorul de necroză tumorală- α** (TNF - tumor necrosis factor- α), **interleukina-2** (Il-2). Principalele citokine ale T_h2 sunt interleukinele -4, -5, -6, -10, **factorul transformant de creștere- β** (*transforming growth factor- β* , TGF- β), acțiunea cărora este în general antiinflamatoare.

Trebuie menționat faptul că limfocitele T CD8⁺ nu sunt celule supresoare, deși acest punct de vedere a dominat în imunologie timp îndelungat. În prezent se consideră că celule speciale, funcțiile cărora ar consta doar în inhibarea răspunsului imun, nu există din motivul producerii mediatorilor cu efecte biologice contrare: T_h1 inhibă funcțiile T_h2 și reține dezvoltarea răspunsului imun umoral, iar T_h2 inhibă manifestarea funcțiilor T_h1, deci și a reacțiilor inflamatorii cronice. Cu alte cuvinte, T_h1 sunt supresori pentru T_h2 și invers.

Echilibrul dinamic al funcțiilor T_h1 și T_h2 asigură o mobilitate și plasticitate sporită a răspunsului imun. Pe de altă parte, includerea concomitentă a funcțiilor Th1 și Th2 inhibă dezvoltarea oricărei forme a răspunsului imun și conduc la

sindroame imunodeficitare. Pentru inițierea răspunsului imun este necesară participarea celulelor prezentatoare de antigen (CPA). Această funcție este realizată de diverse celule din populații diferite. Cele mai active sunt *macrofagii*, *celulele dendritice* și *limfocitele B*. Particularitatea principală a CPA este capacitatea de captare a Ag (prin fagocitoză, pinocitoză sau macropinocitoză), precum și prelucrarea pentru prezentarea limfocitelor T.

Deoarece limfocitele T trebuie să interacționeze cu celulele proprii, infectate de paraziți, ele pot să recunoască antigenul parazitului numai în cazul în care acesta este exprimat pe suprafața celulei. Receptorii de suprafață, ai limfocitelor T vor recunoaște antigenul numai în cazul când acesta va fi exprimat în complex cu markerul de suprafață al celulei infectate. Acești markeri celulari țin de MHC – un grup foarte important de molecule, numite *complexul major al histocompatibilității*.

Moleculele MHC se împart în 3 clase, însă pentru interacțiunea CPA cu limfocitele T sunt importante doar moleculele **MHC de clasele I și II** (MHC-I, MHC-II). Moleculele MHC-I sunt prezente în toate celulele organismului și practic constituie pașaportul genetic “eu-l meu”, după care un individ diferă de altul. Moleculele MHC-I sunt antrenate în prezentarea Ag virotici și citoplasmatici și se leagă cu molecula CD8 la suprafața limfocitelor T. Moleculele MHC-II sunt prezente doar în CPA profesionale și sunt implicate în prezentarea Ag bacteriene, localizate atât în afara celulelor (de exemplu, bacilul tetanosului și toxinele lui), cât și în interiorul celulelor (de exemplu, agenții patogeni ai tuberculozei). Ele se leagă cu molecula CD4 ale T helperilor. Procesul prezentării Ag, interacțiunile intermoleculare și intercelulare, care apar pe parcursul interacțiunii CPA și limfocitul T, determină căile și formele răspunsului imun.

Unul din cele mai valoroase rezultate ale oricărui răspuns imun este formarea *celulelor de memorie*. Ele constituie doar o parte nu prea mare din celulele ce formează clonele celulare. Spre deosebire de limfocitele T și B, care participă la răspunsul la Ag, durata vieții celulelor de memorie constituie mai mulți ani, pe când limfocitele T activate și celulele plasmatiche supraviețuiesc nu mai mult de 2 săptămâni. În diverse forme de răspuns imun se pot forma limfocitele T CD8+, CD4+ T_h1, CD4+ T_h2 și celulele B ale memoriei. Celulele T_h1 nu pot trece în celulele T_h2 și invers, asigurând doar dezvoltarea accelerată a formei proprii de răspuns imun. Memoria imunologică apare ca răspuns la pătrunderea oricărui Ag, însă durata eficacității acestei memorii, care protejează organismul în caz de contact repetat cu Ag, depinde mult de particularitățile biochimice ale Ag, asemănarea lor cu Ag uman, precum și de capacitatea patogenului de a-și schimba particularitățile antigenice.

4.2. Celulele sistemului imun

Limfocitele prezintă o populație neomogenă de celule care participă la reacțiile imune și alergice. Ele posedă unele particularități unice: conțin receptori, care permit fiecărei celule să recunoască un anumit antigen (manifestarea specificității față de antigen), sunt capabile de proliferare clonală, deci de formarea familiei de celule practic identice, ce „memorizează” particularitățile antigenului („memoria celulară”), recirculează din țesut în fluxul sangvin și invers, realizând „supravegherea” populațiilor celulare ale organelor periferice și țesuturilor. Limfocitele constau din 2 populații principale: celulele B și T [35, 41, 73, 108, 180, 207].

Limfocitele T sunt limfocite timus-dependente, care se dezvoltă în timus și sunt responsabile de imunitatea „celulară”. Limfocitele B se dezvoltă independent de timus, produc anticorpi și, probabil, se maturizează în maduva osoasă sau/și țesutul limfoid periferic. În sângele periferic circulă 60–80% ($1,2 \pm 0,057 \cdot 10^9$) celule T mature. Subpopulația celulelor T se pot transforma în celule citotoxice, care lizează celulele străine sau infectate de virusuri. Celulele T se prezintă ca reglatori primari ai celulelor B și monocitelor prin eliminarea interleukinelor și limfokinelor, și prin contact direct cu aceste celule. Celulele T umane poartă pe suprafața sa markeri-antigeni, cuplați în *clustere de diferențiere* (CD). CD4-antigen este un marker al celulelor T helper inductoare. LT helper sau celulă matură T-CD4+ induce diferențierea limfocitelor B. CD8-antigen este un marker al celulelor T supresoare sau citotoxice. Celula T - CD8+ inhibă proliferarea limfocitelor.

Limfocitele B în formă matură constituie 10–30% din toate limfocitele sângelui periferic. Celulele B poartă pe suprafața lor molecule imunoglobulinice, care funcționează ca receptori pentru antigeni. Sunt prezenți și receptori pentru fragmentele Fc ale imunoglobulinelor și componenții complementului C3b și C3d. Sub acțiunea antigenului, limfocitele B se diferențiază în celule plasmatică, care secretă clasele respective Ig sau proliferază, formând populații de celule cu longevitate crescută ale memoriei.

O parte din limfocite (5–10%) țin de limfocitele mari ce conțin granule sau celule „nule”. Ele sunt numite *killeri naturali* (Natural Killer) sau NK-celule pentru capacitatea de a liza celulele-țintă depistate, în special celulele tumorale.

Sistemul mononuclear-fagocitar (SMF) include promonocitele și predecesorii lor în măduva osoasă, monocitele din sistemul de circulație și macrofagii din țesuturi: alveolare, celulele Kupfer, macrofagii ganglionilor limfatici, splinei, măduvei osoase, țesutului conjunctiv, celulele Langerhans, macrofagii cavităților seroase ale pleurei, peritoneului, membranelor sinoviale, macrofagii oaselor – osteoclaști.

Celulele SMF joacă un rol primordial în inițierea răspunsului imun prin captarea antigenului, prezentându-l limfocitelor T, și secreției interleukinei-1 – activatorul central al limfocitelor T, cu proprietăți pirogene. Ele distrug bacteriile, celulele tumorale, tapetate cu opsonini-anticorpi, secretă lizozim, hidrolaze acide, collagenază, activatorul plasminogenului, proteinaze citolitice, arginază, fibronectin, α - și β -interferoni. Ele sporesc expresivitatea receptorilor de suprafață pentru multiple molecule, inclusiv Fc-fragmentul IgG, componenții activi ai complementului (C3b-receptorul) și pentru diverse limfokine.

Sistemul granulocitar. În toate formele de inflamație, inclusiv și alergice, sunt antrenate granulocitele – eozinofilele, neutrofilele și bazofilele. Astfel, supraacumularea neutrofilelor și eozinofilelor, stimulată de factorii chemotactici, poate provoca dezvoltarea vasculitei necrotice, etc. Neutrofilele au receptorii pe membrană pentru fragmentele Fc IgG și componentele active ale complementului (C3b, C3d). În urma interacțiunii neutrofilelor cu complexe imune se elimină, prin exocitoză, granule nespecifice azurofile, lactoferină, collagenază, lizozim cu efect bacteriostatic și bactericid. Ele formează substanțe bactericide de tipul radicalilor superoxizi (O_2^-), care conduc la alterarea inflamatorie a țesutului.

Eozinofilele se măturizează sub influența interleukinei-5. Ele conțin multe enzime lizozomale, participă la procesul de inflamație, inclusiv alergică. Reacționează rapid la factorii chemotactici, sunt capabili de fagocitoză. În citoplasma eozinofilelor sunt prezente granule cu nucleu cristaloid, care conține proteină, bogată în arginină (proteina bazică principală), care lizează epiteliul. Această proteină e importantă în realizarea protecției antiparazitare. În granulele eozinofilelor se conține de asemenea peroxidază, care catalizează oxidarea multor substanțe și inițiază degranularea mastocitelor. În eozinofile sunt prezente proteine cationice. Unele din ele sunt legate cu heparina, care inhibă activitatea lor anticoagulantă. La dezintegrarea eozinofilelor se formează cristalele Șarco-Leiden. Proteina acestor cristale este o lizofosfolipază, care diminuează toxicitatea unor lizofosfolipide. În eozinofile a fost identificată o neurotoxină puternică, care determină unele manifestări ale sindromul hipereozinofilic.

La răspunsul alergic participă și trombocitele, deoarece la degranularea mastocitelor se eliberează factorul activării trombocitelor – FAT. Pentru trombocite sunt caracteristice 5 particularități, numite „dinamice”: adhezia, aglutinarea, agregarea, „reacția de eliberare” și metamorfoza vâscoasă. Ultima particularitate se realizează ca o transformare ireversibilă a trombocitelor într-o masă amorfă cu formarea unui dop trombocitar. În cazul în care endoteliul este deteriorat, denudând stratul subendotelial, trombocitele se activează, se lipește de endoteliu (adhezia), una de alta (aglutinarea), formând conglomerate (agregarea). În procesul acestei activizări are loc degranularea trombocitelor cu eliberarea ulterioară a diversilor factori trombocitari – „reacția eliberării”: serotonină, factorii 3 și 4 ai trombocite-

lor, adenozindifosfatul, enzimele lizozomale. Se activează formarea metaboliților acidului arahidonic – prostaglandinele și tromboxanul A_2 . Toți acești factori favorizează dezvoltarea reacției inflamatorii și stimulează proliferarea celulară.

Cooperarea celulară constituie baza dezvoltării răspunsului imun, deci, și a răspunsului alergic. Pentru activarea optimă a celulelor T sunt necesare monocite și macrofagi. La contactul cu antigenele sau mutagenii, macrofagii secretă IL-1, care induce, în primul rând, expresia receptorilor celulelor T pentru factorul celular T de creștere sau IL-2 și, în al doilea rând, secreția IL-2. La rândul său, IL-2 stimulează exercitarea funcției efectoare sau reglatoare (helper, supresoare) de către celulele T și la expresia receptorilor pentru IL-2 de pe suprafața sa.

T helperii cooperează cu celulele B, ce posedă receptori pentru determinanțele antigenice corespunzătoare, stimulând sinteza anticorpilor respectivi. Nu e mai puțin importantă și funcția T supresorilor, care intervine în reglarea cooperării celulare prin mecanisme de „feed back”.

Anticorpii și particularitățile lor funcționale. Producerea anticorpilor este funcția celulelor B. Anticorpii sunt imunoglobulinele (Ig) cu o variabilitate înaltă. Toate imunoglobulinele au un plan structural unic și constau din 2 lanțuri „grele” (H-lanțuri) și 2 ușoare (L-lanțuri), unite prin punți disulfide. Există 9 tipuri de H-lanțuri, cu particularități distincte, constituenți a 5 clase de imunoglobuline: IgA, IgG, IgM, IgE și IgD. Fiecare lanț a Ig are regiuni variabile (V-regiuni) și constantă – C-regiune.

Regiunile variabile formează regiunea Fab sau regiunile ce leagă antigenul. Regiunea specifică Fab a moleculei Ig cu care face legătură antigenul (centrul activ al anticorpului) se determină ca ideotip. Anticorpii contra ideotipurilor se numesc *antiideotipici*. Formarea unor asemenea anticorpi în procesul răspunsului normal al celulelor B poate provoca un semnal negativ la celula B, stopând producerea anticorpilor. Masa principală a anticorpilor o constituie *imunoglobulinele de clasă IgG*. Conținutul total de IgG în serul sangvin constituie 8–12 g/l, iar perioada de înjumătățire este de 23 zile. Se cunosc 4 subclase de IgG – IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 – de raportul cărora depinde reacția alergică.

Macroglobulina sau IgM. Conținutul ei în serul sangvin constituie 0,9-1,5 g/l, perioada de înjumătățire – 5,1 zile. Este prima imunoglobulină care apare la o stimulare antigenică. IgM realizează aglutinarea și liza celulelor. Se sintetizează la etapele inițiale ale răspunsului imun la infecție, constituind astfel prima linie de apărare în bacteriemie. Foarte eficient activează complementul pe cale clasică. Autoanticorpii de tipul factorului reumatoid (anti-IgG) și crioaglutininelor sunt preponderent IgM.

Imunoglobulina IgD. Conținutul în serul sanguin este de 0,003–0,4 g/l, perioada de înjumătățire – 2,8 zile. În calitate de receptor se află pe membrana celulelor B.

Imunoglobulina A. Conținutul în serul sangvin este în medie de $2,1 \pm 0,5$ g/l, perioada de înjumătățire – 5,8 zile. Se împarte în 2 subclase: IgA1 și IgA2. Prima se depistează în serul sangvin, a doua – preponderent în secreția mucoaselor căilor respiratorii, tractului digestiv, spută, salivă, secretul lacrimal, colostru. Este rezistentă la acțiunea enzimelor proteolitice sub formă de dimer, mai puțin – ca monomer. IgA2 secretoare posedă acțiune antibacteriană, antivirotică, antitoxică, leagă unele molecule de origine alimentară, precum și microorganismele, stopează legarea lor de epiteliul mucoaselor, activează sistemul complementului pe cale alternativă, stimulează opsonizarea și liza bacteriilor.

Imunoglobulina E. Concentrația medie în serul sangvin la persoanele sănătoase constituie 0,4–80 U/ml, perioada de înjumătățire fiind de 2,5 zile. IgE sunt anticorpi, care cu fragmentul Fc se fixează pe bazofile și mastocite, producând în urma contactului cu antigenul degranularea mastocitelor, eliberarea de mediatori, care la rândul lor atrag moleculele efectoare, declanșând reacția inflamatorie acută. Nivelul sporit de IgE în sânge e caracteristic pentru alergია atopică. La reglarea sintezei IgE participă factorii fixatori de IgE, produși de celulele T. Interleukina-4 intensifică expresia antigenului CD23 pe celulele B, contribuie la sinteza IgE și diferențierea mastocitelor. Gama- și alfa-interferonii inhibă acest proces. Se consideră că în atopie este dereglată reglarea sintezei IgE.

Tabelul 2

Indicii T- și B- ai sistemelor imunității la oamenii sănătoși
(după A.B. Караулов, 2002)

Indicii		Senm. medie	Limitele variațiilor fiziologice
Denumirea indicelui	Un. de masă		
Leucocitele	$\times 10^9/l$	$5,88 \pm 0,21$	4,3–7,5
Limfocitele	%	$33,9 \pm 1,3$	23–45
T helperi	%	–	34–44
T supresorii	%	$21,3 \pm 0,9$	17–25
Limfocitele B	%	$25,0 \pm 1,2$	15–36
IgM	g/l	$1,15 \pm 0,06$	0,65–1,65
IgG	g/l	$11,5 \pm 0,5$	7,50–15,45
IgA	g/l	$1,9 \pm 0,08$	1,25–2,5
IgD	g/l	$0,03 \pm 0,003$	0–0,07
IgM	me/ml	109 ± 5	90–120
IgG	me/ml	233 ± 11	200–250
IgA	me/ml	147 ± 9	110–160
IgM	mg%	132 ± 6	120–150
IgG	mg%	1129 ± 16	1000–1400
IgA	mg%	202 ± 10	180–220
IgE	U/ml		0–14

Indicii statutului imun celular și umoral la persoane practic sănătoase
(Laboratorul imunologic SCR, or. Chișinău, 2006)

Indicii	Unități de măsură	
	Celule/mcl	%
LT active	478+11,9	27,6+0,5%
LT generale	1402 + 59,1	64 + 1,5%
LT morule	378,6 + 42	27 + 3%
LT teofelinsensibile	280 + 36	14,5 + 1,7%
LT teofelinrezistente	500,9 + 94,5	45 + 3%
Linfocite B	390 + 85	22,5 + 2,5%
IgG	5,65–17,6 g/l	
IgA	0,9–4,5 g/l	
IgM	0,6–2,5 g/l	
IgE	0–100 UI/ml	

Diferențierea limfocitelor T

Celula hematopoietică tronculară, care migrează în timus, se diferențiază sub influența microanturajului timic în **limfocitul T**. Scopul diferențierii: 1) a instrui recunoașterea materialului străin nimerit în organism și distrugerea lui (realizarea efectului killing); 2) a crea toleranță față de antigenii proprii (self). Timusul joacă rolul principal în aceste procese, deoarece este organul unde are loc diferențierea antigenindependentă a celulelor T și crearea (sinteza) unui set deosebit de variat de receptori pentru antigenele celulelor T [35, 41, 73, 106, 108, 120, 159, 169, 227].

Celula hematopoietică mai întâi tronculară pătrunde în zona corticală a timusului și se transformă în *predecesorul timpuriu al limfocitului T*. Fenotipul acestei celule este următorul: receptorul pentru recunoașterea antigenului (TCR – receptorul pentru antigen al limfocitelor T), CD3+, CD4-, CD8-, deci se caracterizează prin prezența receptorului pentru antigen al celulei T în componența căruia sunt lanțurile alfa-, beta-, structura CD3, însă lipsesc moleculele CD4 și CD8.

În zona corticală a timusului, sub influența microanturajului timic, hormonilor timusului și, îndeosebi, IL-7 predecesorul timpuriu al limfocitului T se transformă în *T-limfocit imatur*, fenotipul căruia este următorul: receptorul pentru antigen TCR–alfa-, beta, CD3+, CD4+, CD8+. Prezența unor asemenea structuri membranare denotă faptul că celula în cauză este capabilă: 1) să recunoască orice antigen cu ajutorul TCR-alfa, -beta; 2) după recunoaștere poate transmite semnalul în interiorul celulei pentru activarea ei cu ajutorul structurii CD3; 3) să se transforme atât în celulele CD4+ (helper), cât și în CD8+ supresori/killer în timpul dezvoltării verigii efectoare a răspunsului imun.

La următoarea etapă de diferențiere, predecesorul nematurizat al limfocitului T imatur trece în stratul medular al timusului, unde se încheie etapa timică de maturizare. Concomitent au loc 2 evenimente importante: 1) se induce toleranța față de autoantigeni; și 2) se divizează limfocitele T în 2 subpopulații: CD4+ CD8- și CD4- CD8+ (e necesar de menționat că pe membrana lor se păstrează moleculele TCR-alfa, beta și CD3). Această etapă de asemenea se realizează cu participarea IL-7.

Exprimarea uneia dintre cele două molecule determină calea de diferențiere funcțională a celulelor T. Limfocitele T CD4+ devin celule T helperi și participă la realizarea răspunsului imun umoral, iar T-CD8+ devin celule de tip supresor/killer și participă la realizarea răspunsului imun de tip celular.

Părăsind timusul, limfocitele T mature, care se află în stadiul G (0) al ciclului celular, se localizează în zonele T ale organelor limfoide periferice. Limfocitele T se caracterizează prin următoarele calități: 1) capacitatea de a recunoaște antigenele străine, care sunt reprezentate de către celule prezentatoare de antigen sub formă de peptide în asociere cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC major histocompatibility complex) de clasa I și clasa a II-a și de a dezvolta partea eferentă a răspunsului imun; 2) incapacitatea de a recunoaște majoritatea antigenelor autologice, atât în formă solubilă, cât și sub aspect de molecule pe membranele celulelor. Aceasta este prima barieră în calea dezvoltării răspunsului autoimun.

O parte din limfocitele T, care părăsesc timusul, totuși sunt capabile să recunoască autoantigenele, însă asemenea limfocite T (și limfocitele B) ori sunt supuse deleției (distrugerii) în organele periferice, ori se află în stare de anergie (imposibilitatea de activare și realizare a părții eferente a răspunsului imun).

Limfocitele helperi T (CD4+ celulele) sunt prezentate prin 3 subpopulații: T helperii zero (Th 0), care se diferențiază în T helperi de tipul I (Th₁) și de tipul II (Th₂). În această diferențiere rolul principal îl joacă IL-12, IL-2, gama-interferonul, IL-10, IL-4, IL-5.

Limfocitul T helper (CD4+ celula) participă la recunoașterea peptidei antigenice, care e prezentată în asocierea moleculei cu HLA de clasa a II-a. În acest caz, pentru activarea limfocitului este necesar un semnal suplimentar, costimulant. El este recepționat de o moleculă specială CD28 amplasată pe suprafața T helper. La transmiterea semnalului costimulant participă, de asemenea, o moleculă specială CD80, amplasată pe membrana celulei prezentatoare de antigen. Dacă L-CD4+ nu recepționează semnalul costimulant, survine anergia celulei T sau apoptoza ei (autodistrugerea programată). Unele limfocite T citotoxice, de asemenea poartă pe membrană molecula CD4.

Limfocitele T killeri (CD8+ celulele) participă la recunoașterea peptidei antigenice, care este prezentă cu ajutorul moleculelor MHC clasa I. În domeniul

alfa-3 MHC clasa I există un locus special sait pentru conjugarea cu molecula CD8. Partea citoplasmatică a moleculei CD8 e unită cu tirozinkinaza. Legarea moleculei CD8, exprimată pe celula CD8+, este un semnal suplimentar, costimulant, care conduce la activarea acestei celule și transformarea ei în limfocitul T citotoxic. Principalul semnal de activare în orice recunoaștere cu participarea celulei T, este contactul dintre TCR și peptidă.

Diferențierea limfocitelor B

O parte din celule hematopoietice tronculare nu părăsesc măduva osoasă, diferențiindu-se aici, sub influența microanturajului măduvei osoase și a diverselor citokine, în limfocite B [6, 36, 73, 159]. În acest caz, celulele hematopoietice tronculare trec trei etape de diferențiere: 1) a predecesorul timpuriu al limfocitului B; 2) a predecesorul imatur al limfocitului B; 3) limfocitul B matur în repaus.

Etaplele diferențierii sunt legate de apariția pe suprafața limfocitului B a receptorului pentru recunoașterea antigenului. Acest receptor al celulei B reprezintă un complex, exprimat pe membrana celulei și care prezintă IgD și molecula monomerică IgM (spre deosebire de IgM pentamer, care circulă în sânge) și din două proteine transmembranare – Ig-alfa și Ig-beta, care se amplasează pe părțile laterale ale IgM. Ig-alfa și Ig-beta joacă același rol ca și molecula CD3 pentru limfocitele T: participă la transmiterea semnalului (transducția) în interiorul limfocitului B după legarea lui cu antigenul.

4.3. Complexele imune

Una dintre cele mai importante funcții biologice ale Ig este legarea antigenului și formarea complexului imun, care reprezintă un proces fiziologic, ce decurge incontinuu în organismul uman și este orientat spre menținerea homeostazei. Formarea complexului imun este un component al răspunsului imun normal. El trebuie să finalizeze cu neutralizarea sau eliminarea antigenului. În anumite condiții, complexe imune însă se pot depune la nivelul unor organe și țesuturi, provocând reacții inflamatorii. Localizarea complexelor imune depinde de locul formării lor. În cazul persistenței în circulația generală cu depunerea ulterioară a lor în țesuturi, procesul capătă un caracter generalizat cu dezvoltarea patologiei mediate de complexe imune circulante (CIC) [159].

Posibilitatea de a activa sistemul complementului și de a interacționa cu receptorii pentru fragmentul Fc de pe membrana diverselor celule, este o capacitate importantă a complexelor imune, care determină rolul lor în dezvoltarea inflamației și reglarea activității funcționale a sistemului imun.

Rolul complementului în dezvoltarea procesului imunocomplex e dublu. Pe de o parte, activarea de către complexe imune a sistemului complementului este însoțită de modificările biologice descrise mai sus și reprezintă un factor important al dezvoltării inflamației imune. Pe de altă parte, complementul este capabil să dizolve complexe imune, să conducă chiar și la dispariția complexelor depuse în țesuturi. Aceasta se explică probabil prin faptul că la includerea C3b în rețeaua complexelor imune nu doar se modifică legăturile inițiale ale antigenului cu anticorpul, însă poate avea loc și restructurarea lui prin ruperea legăturilor intermoleculare nespecifice pe contul fixării competitive a C3b, care posedă o afinitate mai mare către Fc- sau determinanțele Fab ale IgG, care formează aceste legături.

Complexele imune, interacționând cu receptorii celulari, sunt apte de a activa diverse celule: limfocitele T și B, monocitele, macrocitele, granulocitele (neutrofile, eozinofile, bazofile), trombocitele, eritrocitele, care au pe membrană receptori pentru fragmente Fc ale IgG. În afară de aceasta, limfocitele B, monocitele, macrofagocitele și granulocitele posedă un receptor pentru C3b.

Trombocitele umane răspund la acțiunea complexelor imune prin eliminarea de amine vasoactive, procoagulant fosfolipidic, factorii trombocitari 3 și 4, ce măresc permeabilitatea vaselor și facilitează depunerea complexelor imune pe membrana bazală a pereților vasculari.

La contactul complexelor imune cu granulocitele neutrofile are loc degranularea lor cu exocitoza enzimelor proteolitice și a proteinelor cationice. Substanțele indicate măresc de asemenea permeabilitatea vasculară, stimulează bazofilele tisulare și formează tromboplastine, care induc activarea sistemului de coagulare a sângelui.

Granulocitele eozinofile, activate de complexe imune, posedă proprietăți citotoxice. Granulocitele bazofile sunt capabile de a lega IgG, care se fixează pe suprafața lor. La interacțiunea anticorpilor fixați pe mastocite și a bazofilelor circulante cu antigenul are loc degranularea acestor celule cu eliminarea de histamină, heparină, factorii chemotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, factorului de activare a trombocitelor. Acești mediatori contribuie la sporirea permeabilității vasculare, ceea ce conduce la crearea condițiilor favorabile pentru depunerea complexelor imune în țesuturi.

În urma interacțiunii complexelor imune cu monocitele și macrofagii are loc activarea acestor celule, fagocitoza și eliminarea complexelor imune. Interacționând cu receptorii limfocitelor, complexe imune participă la reglarea răspunsului imun. În concentrații mici stimulează proliferarea limfocitelor B, în concentrații mari – inhibă. Deprimarea răspunsului imun e posibilă și din cauza creșterii activității T supresorilor sub influența concentrațiilor mari ale complexelor imune, în special, celor ce conțin IgG. Complexele imune sunt capabile de a reprima

activitatea celulelor K și NK. O importanță mare în reglarea răspunsului imun se acordă complexelor imune, care conțin anticorpi idiotip-antiideotip.

Complexele imune interacționează nu doar cu celulele sangvine, ci și cu celulele diferitor țesuturi, purtătoare de receptori Fc și C3 (epiteliocite, endoteliocite, hepatocite, fibroblaste, celule mezanhiale etc.). Posibil că prezența unor astfel de receptori în țesuturi este un factor ce determină localizarea complexelor imune.

Cea mai mare parte a complexelor imune, îndeosebi de dimensiuni mari, fixatoare de complement, sunt eliminate din patul vascular de către fagocite și, în primul rând, de către reticuloendoteliocite. Complexele nu prea mari sau care nu sunt capabile să fixeze complementul parțial sunt înlăturate de splină sau se fixează în glomerulii renali, țesutul pulmonar, pereții vaselor sangvine sau în plexul vascular. Prezintă interes faptul că captarea complexelor imune, ce includ IgM și C3b, are loc preponderent în ficat, pe când eliminarea eritrocitelor, încărcate cu IgG – în splină. De regulă, complexe imune, depuse în țesuturi, dispar fără urmă ca rezultat al activării locale a complementului și a fagocitozei ulterioare de către fagocitele tisulare locale. Dacă CIC dintr-un motiv sau altul nu sunt eliminate oportun de către sistemul fagocitelor mononucleare (sistemul monocitar – macrofagal) al ficatului și splinei, o mare cantitate a lor nimereste în țesuturi. În cazul insuficienței funcționale sau suprasolicitării factorilor protectori locali se activează sistemul complement cu declanșarea coagulării intravasculare diseminate a sângelui, formarea trombilor fibrinoși, „atragerea” monocitelor circulante, macrofagocitelor și dezvoltarea reacției inflamatorii. Astfel, reducerea activității sistemului complement, blocarea activității monocitar-macrofagale și a factorilor de protecție locală constituie principalele cauze, care determină depunerea unei cantități mari de complexe imune în țesuturi.

În ultimii ani s-a stabilit o mare varietate de maladii asociate cu CIC: glomerulonefrite autoimune, tumori, maladii infecțioase cu etiologie bacteriană, virotică și parazită, unele maladii de piele, pulmonare, oftalmopatii etc.

E necesar a diferenția maladii autoimune și imunocomplexe. Mecanismele dezvoltării acestora diferă esențial, ceea ce nu înseamnă că ambele procese nu se intersectează. Astfel, prezența maladiei autoimune poate deveni cauza antigenemiei pronunțate și îndelungate, fapt ce va crea condiții pentru formarea complexelor imune și suplimentarea leziunilor cu CIC agresive, care vor agrava evoluția bolii. Și, dimpotrivă, procesul patologic, provocat de depunerea complexelor imune într-un oarecare organ, în caz de cupare neoportună, poate conduce la formarea autoantigenelor modificate, dereglarea interrelațiilor hormonal-imune, „explozia” toleranței naturale și dezvoltarea reacției autoimune. Drept exemplu al acestui proces poate servi glomerulonefrita, apărută după infecția streptococică – maladie cu mecanism imunocomplex pronunțat. În cazul evoluției cronice a proceselor, la asemenea bolnavi se evidențiază autoanticorpi antirenali și limfocite sensibilizate.

Un rol important în persistența complexelor imune și evoluția în baza lor a procesului patologic se atribuie tulburărilor dobândite sau ereditare în sistemul complementului, în special, insuficienței primelor componente ale complementului (C1, C4, C2) [73].

4.4. Citokinele – reglatori și efectori ai sistemului imun

Citokinele prezintă familia de proteine solubile - mediatori ai imunității, inflamației, alergiei, diferențierii și proliferării unor clone celulare, precum și ale proceselor de reparare a țesuturilor lezate prin mecanisme specifice de acțiune asupra celulelor-țintă [7, 53, 55, 73, 131].

Citokinele se sintetizează și se secretă de către multitudinea de celule limfoide și nelimfoide. Pentru realizarea funcției sale citokinele se leagă cu receptori specifici membranari, ce există în normă sau apar la activarea celulelor. Celula-țintă, la rândul său, „de sine stătător”, reglând expresia unui sau altui receptor pe membrana sa, controlează acțiunea citokinelor.

Citokinele pot fi grupate în câteva „familii”: interleukine, interferoni, factorii de necroză tumorală, chemokine, factori de creștere etc.

Interleukinele

IL-1 (pirogenul endogen, factorul activator al limfocitelor). Masa moleculară – 17,5 kD. E produsă în fond de macrofagii activați, deși poate fi produsă și de alte celule: epiteliale, endoteliale, gliale, fibroblaști, cheratinocite. Există 2 forme de IL-1: IL-1alfa și IL-1beta, codificate de diferite gene. Deși omologia rămășițelor aminoacide în IL-1alfa și IL-1beta constituie doar 26%, ambele molecule se atașează de același receptor de pe celulă-țintă [19, 38, 89, 96, 98, 123].

Rolul IL-1 în răspunsul imun e foarte important. Sub influența lui, în momentul prezentării antigenului limfocitelor T helperi de tipul I, ultimii încep a produce IL-2. Concomitent, sub influența IL-1, limfocitele T încep expresia receptorilor pentru IL-2. Astfel, se crează condiții pentru proliferarea limfocitelor și maturizarea clonelor celulelor specific activate.

IL-1 exercită efect sinergic cu IL-4 de intensificare a proliferării limfocitelor B și de producere a anticorpilor. Provoacă producerea de către hepatocite a proteinelor de fază acută; acționând asupra SNC (somnolență, anorexie). Sporește producerea prostaglandinei E2 și fosfolipazei A2, în consecință declanșează reacția febrilă. Sporește expresia moleculelor de adeziune, conducând la creșterea adeziunii leucocitelor la celulele endoteliale. Sporește producerea altor citokine proinflamatorii gama-interferonului, TNF, IL-6, IL-8. Activează granulocitele,

fibroblastele, osteoclastele, cheratocitele, celulele NK. Induce o stare asemănătoare cu cea a șocului septic, îndeosebi în îmbinările cu TNF.

IL-2 (factorul de creștere al celulelor T). Este secretată de către limfocitele T helperi de tip I. Induce proliferarea celulelor T, maturizarea limfocitelor T citotoxice, proliferarea și diferențierea limfocitelor B, intensifică funcția celulelor NK și a monocitelor, stimulează producerea gama-interferonului, TNF, IL-6, IL-8. Contribuie la maturizarea celulelor citotoxice activate de limfokine (LAK-celule).

IL-3 (factorul clonostimulator, polipoetină). E produsă de helperii T activați, precum și de bazofilele tisulare, celulele epiteliale ale timusului. Împreună cu factorul clonostimulator granulocitar (G-CSF), intensifică producerea de neutrofile, iar cu eritropoetina – a eritrocitelor.

IL-4 (factorul de creștere al celulelor B). E produs de către helperii T activați de tipul 2. Funcția principală constă în comutarea sintezei IgG1 la sinteza IgG4 și IgE. Împreună cu alte citokine contribuie la proliferarea bazofilelor tisulare. Intensifică proliferarea celulelor B, sporește expresia receptorilor față de fragmentul-Fc al IgE pe bazofilele ambelor tipuri, intensifică expresia moleculelor MHC de clasa a II-a de către celulele-B și macrofagi. Este un antagonist al gama-interferonului. Inhibă producerea IL-1, TNF, IL-6, IL-8, activitatea citotoxică a limfocitelor T, macrofagilor. Se referă la citokine antiinflamatorii [114, 127].

IL-5 (factorul eozinofil). E produs de limfocitele T helperi de tipul 2. Induce diferențierea, activarea și chemotactismul eozinofilelor, sporește viabilitatea lor. Intensifică proliferarea și diferențierea limfocitelor B, indusă de IL-5. Sporește producerea IgE și expresia receptorului eozinofilelor pentru IL-5. Intensifică producerea IgA. Se referă la citokinele antiinflamatorii.

IL-10 (factorul supresor). E produs, în fond, de către limfocitele T helperi de tipul 2. Inhibă funcția helperilor T de tipul I, a celulelor NK și monocitelor, reducând producerea de imunocitokine (gama-interferon, TNF, IL-1, IL-8), stimulează proliferarea limfocitelor B și bazofilelor tisulare. Astfel, IL-10 este unul dintre cei mai importanți reglatori ai producției de citokine, determinând orientarea răspunsului imun: sub influența IL-10 se reprimă răspunsul imun (reglat LTh-1) și se stimulează răspunsul umoral (LTh-2). Se referă la citokinele antiinflamatorii.

IL-12 (factorul trombocitar). E produs de fibroblaste și celulele stromale ale măduvei osoase. Funcția de bază – stimularea trombocitopoiezei (îndeosebi în îmbinare cu IL-3).

Factorii de creștere

G-CSF (factorul stimulator al coloniilor celulare granulocitare). E produs de către celulele stromale ale măduvei osoase, monocite-macrofagi. Stimu-

lează proliferarea și diferențierea celulelor granulocitare imature și activitatea granulocitelor mature.

M-CSF (factorul stimulator al coloniilor celulare monocitare). E produs de către limfocitele T și monocitele-macrofagi. Stimulează proliferarea și diferențierea macrofagilor imature și activitatea celor mature.

În afară de factorii de creștere enumerați, au fost specificate și alte familii de factori de creștere: epidermali, factorul fixator de heparină, factorul de creștere asemănător insulinei, factorii de creștere a nervilor etc.

FACTORUL DE NECROZĂ TUMORALĂ (Tumor necrosis factor – TNF)

Se disting 2 TNF – alfa și beta.

TNF-alfa. E produs de către diverse tipuri de celule, inclusiv monocite-macrofagi, limfocitele-B și T. Se referă la citokinele proinflamatorii. TNF-alfa stimulează proliferarea limfocitelor T și B, activarea celulelor NK și macrofagilor. TNF-alfa intensifică producerea IL-1, IL-6 și expresia moleculelor MHC de clasă I. De rând cu gama-interferonul, intensifică expresia moleculelor MHC de clasa a II-a de către macrofagi.

TNF-beta (limfotoxin). E produs de către limfocitele T activate. Funcția principală este inducerea apoptozei la celulele-țintă. În afară de aceasta, limfotoxina posedă efecte asemănătoare cu cele, care sunt mediate de TNF-alfa, cu același receptor ca și TNF-beta.

Chemokinele

Chemokinele prezintă un tip special de citokine, ce controlează procesele de migrare și activare a celulelor sistemului imun. În ultimii ani s-au obținut dovezi privind rolul important al chemokinelor în diverse procese fiziopatologice – inflamația cronică și acută, maladiile infecțioase, modularea angiogenezei, creșterea tumorilor, proliferarea celulelor hematopoietice tronculare etc. Una dintre cele mai interesante descoperiri constă în demonstrarea faptului că unii receptori chemokinici funcționează în calitate de coreceptori pentru virusul imunodeficienței umane (HIV - human immunodeficiency virus). E cunoscut faptul că molecula CD4 este principalul receptor, cu care se leagă HIV-1 prin intermediul glicoproteinei de suprafață.

4.5. Interferonii

Interferonii reprezintă familia glicopeptidelor, care se împart în 2 tipuri. Tipul I, la rândul său, se divizează în alfa- și beta-interferoni. Familia alfa-interfe-

ronului prezintă un grup de 20 de proteine, produse de către leucocite, de aceea alfa-interferonul este numit leucocitar.

Beta-interferonul este produs de către fibroblaști, de aceea a primit denumirea de fibroblastic. Sunt cunoscuți 2 beta-interferoni: beta-1 și beta-2. În prezent beta-2- interferonul este identificat cu interleukina-6. Capacitatea de a produce alfa-, beta-interferoni posedă de asemenea și limfocitele T și B, celulele endoteliale și epiteliale, celulele NK.

Tipul II de interferoni a primit denumirea de gama-interferoni. El este produs de limfocitele T helperi de tipul I activate și celulele NK.

Se disting următoarele efecte biologice ale interferonilor: a) antivirale; b) antiproliferative (antitumorale); c) imunomodulatoare; d) antibacteriene.

Molecule de adeziune celulară (moleculele adezive)

O particularitate distinctivă a celulelor sistemului imun este capacitatea lor de a migra, fapt ce le permite realizarea funcției principale a supravegherii imune. Această capacitate de a migra se realizează cu ajutorul unor molecule speciale ale adeziunii sau a moleculelor adezive.

Moleculele adezive au fost numite astfel în legătură cu faptul că contribuie la fixarea (adeziunea) unei celule de alta în cadrul executării funcțiilor sale. Moleculele adeziunii celulare sunt prezente permanent (persistă) pe membrana celulară, ori se formează pe ea în urma stimulului specific.

În prezent moleculele adezive se divizează în 3 grupe mari:

I. Superfamilia imunoglobulinelor

1. ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) molecula adeziunii intercelulare.
2. LFA-3 (*lymphocyte function-associated molecule*) – antigen, asociat cu funcția limfocitelor.
3. VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) molecula adezivă a celulelor vasculare.
4. N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) molecula adezivă a celulelor neuronale.

II. Integrinele

1. LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen*) antigen, asociat cu funcția limfocitelor.
2. VLA-1 (*very late activation antigen*) antigenul stadii tardive de activare.
3. VNR (*vitronectin receptor*) receptorul vitronectin.
4. MAC-1 (*monocyte adhesion complex*) complexul adeziv al monocitelor.

III. Selectinele

1. LECAM-1 (*lectin-like cell adhesion molecule*) molecula adezivă celulară lectinasemănătoare.
2. GMP-140 (*granule membrane protein*) proteină membranară granulară.
3. ELAM-1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule*) molecula adezivă endotelial-leucocitară.
4. PECAM (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*) molecula adezivă trombocitar-endotelială.

Moleculele adezive asigură următoarele procese:

Pentru leucocite:

1. Fixarea de endoteliul vascular.
2. Transmigrarea prin endoteliu.
3. Fixarea de matricea extracelulară (fibronectină, laminină, colagen).

Pentru limfocite:

1. Atașarea reciprocă.
2. Realizarea homing-efectului (migrarea în zonele T și B în organele limfoide periferice).
3. Fixarea la celulele prezentatoare de antigen.

Pentru trombocite:

1. Fixarea de leucocite.
2. Fixarea de celulele endoteliale.

În procesul executării funcțiilor sale principale, pentru realizarea răspunsului imun, celulele limfoide intră în relații de cooperare, folosind receptorii și liganzii specifici (contrreceptorii), amplasați pe suprafața lor.

CAPITOLUL 5

IMUNOPATOLOGIA

Imunopatologia este un domeniul al imunologiei care studiază procesele patologice și maladiile în patogeniza cărora participă mecanisme imune [141, 169, 204].

Maladiile, cauzate de patologia sistemului imun, pot fi divizate în următoarele grupe:

1. Maladii cauzate de diminuarea funcției sistemului imun – imunodeficite:
a) primare; b) secundare.
2. Maladii cauzate de modalitatea reacționării sistemului imun: a) autoimune; b) alergice.
3. Infecțiile sistemului imun cu localizarea nemijlocită a agentului patogen în limfocite: a) SIDA; b) mononucleoza infecțioasă.
4. Tumorile sistemului imun: a) limfogranulomatoză; b) limfom; c) limfosarcom.
5. Maladiile complexelor imune.
6. Maladia de transplant.
7. Imunopatologia reproducției.
8. Imunopatologia tumorilor.

IMUNODEFICITELE (INSUFICIENȚA IMUNOLOGICĂ)

Imunodeficite (ID) sunt numite modificările statutului imun, cauzate de defectele unuia sau a câtorva mecanisme ale răspunsului imun. Se disting ID primare (congenitale) și secundare (dobândite), precum și stările când sistemul imun devine „fintă” pentru agentul infecțios imun (SIDA, leucemia T celulară).

IMUNODEFICITELE PRIMARE (IDP) (insuficiența imunologică primară)

Imunodeficitele primare sunt dereglările cauzate de defectele genetice în dezvoltarea sistemului imun, care mai devreme sau mai târziu se manifestă clinic. La baza lor stă incapacitatea genetic determinată a organismului de a realiza careva verigi ale răspunsului imun. De regulă, IDP se manifestă la etapele timpurii ale perioadei postnatale (imediat după naștere) și se moștenesc autozom-recesiv [23, 34, 49, 91, 236].

În prezent sunt descrise cca 80 de IDP. Simptomele imunodeficitelor, caracterul și profunzimea defectelor imunității variază mult. Clasificarea actuală a stărilor imunodeficitare (SID) se structuralizează în funcție de defectul imun dominant și în corespundere cu componentele principale ale sistemului imun.

Clasificarea imunodeficitelor primare

(bazată pe localizarea structurală a defectului într-o verigă sau alta a sistemului imun)

I. Deficitul imunității umorale:

1. Agamaglobulinemia X-lincată (boala Bruton).
2. Imunodeficitul total variabil (hipogamaglobulinemia totală).
3. Hipogamaglobulinemia tranzitorie la copii (start imunologic lent).
4. Deficitul selectiv al imunoglobulinelor (disgamaglobulinemia).

II. Deficitul imunității celulare:

1. Disgenezia limfocitară (sindromul Nezeloff).
2. Sindromul Di George (hipo-, aplazia timusului).
3. Candidoza muco-cutanată cronică.

III. Imunodeficitul combinate LT și LB:

1. Imunodeficitul combinat grav:
 - a) X-lincat;
 - b) autozomal-recisiv.
2. Ataxia-teleangiectazia (sindromul Louis -Bar).
3. Sindromul Wiskott-Aldrich.
4. Imunodeficit cu nivel înalt al imunoglobulinei M (x-lincat).
5. Imunodeficit cu nanism.

IV. Deficitul sistemului fagocitar:

1. Granulomatoza cronică.
2. Sindromul Chediak-Higaschi.
3. Deficitul expresiei moleculelor adezive.

V. Deficitul componentelor sistemului complement:

1. Edemul angioneurotic ereditar.
2. Insuficiența inhibitorului C3b.
3. Deficitul C3.

Д.В. Стефани și Ю.Е. Вельтишев (1996) prezintă următoarea clasificare uzuală a stărilor imunodeficitare primare și secundare.

Clasificarea generală a formelor primare și secundare ale SID

A. Formele ereditare primare ale SID:

I. Insuficiența verigii umorale a imunității (a sistemului limfocitelor B)

1. Agamaglobulinemia, boala Bruton.
2. Disimunoglobulinemia:
 - a) hipogamaglobulinemia totală variabilă;
 - b) deficitul selectiv al IgA;
 - c) deficitul imunoglobulinelor IgG și IgA cu mărirea sintezei IgM – sindromul hiper IgM.

- d) deficitul subclaselor IgG (lipsa IgG1, IgG2, IgG3; IgG4 cu ridicarea nivelului de IgM sau fără el).

II. Insuficiența reacțiilor imune celulare (a sistemului limfocitelor T):

1. Disgenezia limfocitară (sindromul Nezelof, tipul francez de ID).
2. Hipoplazia timusului și a glandelor paratiroide (sindromul Di George).

III. SID combinate (insuficiența imunologică combinată gravă – IICG):

1. Disgenezia reticulară.
2. Alimfocitoza congenitală, limfocitofizia (tipul elvețian de ID).
3. Sindromul limfocitelor „denudate”.
4. SID cu timom.
5. Sindromul Wiskott-Aldrich.

IV. Dereglări în sistemul interleukinelor și în cooperarea celulelor în răspunsul imun.

V. SID în anomaliile congenitale ale metabolismului.

VI. Insuficiența sistemului complement.

VII. Insuficiența fagocitelor:

1. Dereglările chemotactismului, migrării și degranulării:
 - a) sindromul Chediak-Higaschi;
 - b) sindromul hiper IgE.
2. Dereglările procesului de digerare (killing) a microbilor:
 - a) granulomatoza septică;
 - b) histiocitoza lipocromă;
 - c) fermentopatia granulocitelor neutrofile; deficitul de mieloperoxidază, glutatationperoxidază, gluco-6-fosfatdehidrogenază.
3. Defectele opsonizării și înglobării:
 - a) defectele opsonizării;
 - b) deficitul de taftasină;
 - c) lipsa glicoproteinelor membranoase IFA-1, p150, 95, Mac-1 etc.

VIII. Patologia imunității locale.

IX. Anomaliile (minore sau anomalii compensate) ale sistemului imun.

B. Formele dobândite ale SID, induse de:

- a) infecții virotice (inclusiv SIDA);
- b) infecții bacteriene;
- c) maladii protozoice și helmintiazice;
- d) tulburări de nutriție;
- e) influența chimiopreparatelor, imunodepresantelor;
- f) acțiunea radiației ionizante și imunotoxinelor (inclusiv xenobioticelor);
- g) influențe stresorice îndelungate;
- h) patologia metabolismului (diabet zaharat, insuficiența carboxilazei, deficitul microelementelor, hiperbilirubinemia etc.).

Diagnosticul SID se bazează, în primul rând, pe analiza anamnezei maladiei și vieții bolnavului, datele anamnezei familiale, manifestările clinice ale insuficienței imunologice și determinarea defectului imun. SID primare debutează clinic în majoritatea cazurilor în vârsta copilăriei, însă e posibil și debutul tardiv al unor forme de SID. Cu toate acestea, printre bolnavii cu SID predomină copiii și persoanele de vârstă tânără.

Clinic SID se manifestă sub forma complexelor simptomatice principale: infecțioase, alergice, autoimune, oncologice. Majoritatea manifestărilor clinice ale SID se asociază cu infecții, cu evoluție gravă, în primul rând cu maladiile acute și cronice ale sistemului respirator și organelor ORL – bronșite, pneumonii, pleurite, otite, sinuzite. Adesea apar leziuni infecțioase ale pielii și mucoaselor. Bolnavii sunt predispuși la boli gastrointestinale cronice. E posibilă și apariția unor maladii infecțioase, cum ar fi osteomielite, encefalomielite, sepsisul, meningita etc.

Tipul agentului patogen e determinat de caracterul defectului imunologic. Astfel, pentru defectele imunității umorale e tipică flora încapsulară înaltpatogenă, rezistentă la preparatele antibacteriene (streptococul pneumoniei, stafilococul auriu, bacilul hemofil); într-un șir de cazuri bacteriile condiționat patogene pot deveni un factor etiologic important al maladiilor bacteriene grave. Agenții patogeni ai bolnavilor cu predominarea insuficienței T celulare sunt virusurile (citomegalovirusul, virusul Epstein-Barr etc.), fungii (*Candida albicans*), paraziții (*Pneumocystis carinii*), în cazul insuficienței celulare fagocitare – stafilococii, bacteriile gram-negative, *Candida albicans*, *Aspergillus*; în caz de deficit al unor componente ai complementului – bacteriile purulente, *Neisseria*.

Particularitatea distinctivă a stărilor patologice la bolnavii cu SID este prezența mai multor maladii infecțioase cronice cu recidive grave. Pentru maladiile infecțioase e caracteristică evoluția persistentă, ineficiența terapiei antimicrobiene. Nu în toate cazurile se poate obține o remisiune stabilă a bolilor cronice, maladiile evoluând cu recidive.

La bolnavii cu SID se pot dezvolta diverse sindroame autoimune: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjogren, hepatita cronică activă, anemia pernicioasă, anemia hemolitică, trombocitopenia și neutropenia etc.

Incidența tumorilor maligne este de câteva ori mai înaltă în grupele de bolnavi cu SID, în special la bolnavii cu ataxie-teleangiectazie și sindromul Wiskott-Aldrich. Tipurile de tumori diferă de cele întâlnite în populația generală. Cel mai frecvent se depistează tumorile limforeticulare.

Pentru majoritatea formelor de SID e caracteristică îmbinarea a doua sau mai multe maladii cronice, simptome ale intoxicației cronice, retardarea dezvoltării fizice, maladii asemănătoare celor autoimune, modificări tranzitorii sau persistente în sângele periferic (anemie, leucopenie, trombocitopenie, etc.). Destul de frecvent se atestă hipo- și/sau hiperplazia țesutului limfoid.

Defectele imunității umorale se referă la cele mai răspândite forme ale SID și diferă după caracterul și profunzimea defectului imunologic: de la insuficiență totală a anticorpilor și lipsa unor clase de imunoglobuline serice până la deficitul subclaselor imunoglobulinelor și insuficiența selectivă a anticorpilor specifici.

Cele mai grave, după tabloul clinic și prognostic, sunt sindroamele cu insuficiență totală a imunoglobulinelor. La acestea se referă agamaglobulinemia X-linkată, insuficiența imunologică variabilă totală etc., caracterizată practic prin lipsa totală sau reducerea bruscă a concentrației imunoglobulinelor A, M, G în serul sangvin. Markerii clinici ai acestei grupe de SID sunt infecțiile bacteriene recidivante și cronice ale pielii și mucoaselor, otita purulentă, conjunctivita purulentă, afecțiunile purulente ale sinusurilor paranasale, rezistente la terapia antibacteriană. Se disting printr-o evoluție gravă infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii superioare și inferioare, în primul rând, bronșitele, pneumoniile, pleuritele. E înaltă posibilitatea dezvoltării bronșiectaziilor. Destul de frecvent sunt diagnosticate osteomielite, sepsisul, meningita.

5.1. Deficitul imunității umorale (a verigii LB)

Constituie 50–70% din numărul total de imunodeficite primare [34].

5.1.1. Agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton)

Defect specific. Scăderea celulelor B, nivele reduse ale tuturor claselor de Ig. Defectul tirozinkinazei citoplasmatică – transductorului semnalului în nucleul celulei B pentru activarea lui și transformarea în celulă plasmatică.

Particularități clinice. Se caracterizează prin maladii purulente recidivante ale plămânilor, sinusurilor paranasale, urechii medii, pielii, sistemului nervos central (SNC); sinuzită, pneumonie, meningită, otită, provocate de Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas etc. Maladia debutează, de regulă, în a 5–9-a lună de viață, când IgG moștenite congenital încetează de a proteja organismul copilului.

Maladia se întâlnește rar (1:50000), se transmite recesiv, cuplată cu cromozomul-X. Se îmbolnăvesc persoanele de gen masculin, de aceea la colectarea anamnezei familiale se va preciza dacă în arborele genealogic nu au fost bărbați cu astfel de maladii.

Evoluția bolii e gravă, cu recidive frecvente. Un simptom diagnostic important este faptul că ganglionii limfatici, splina, ficatul nu reacționează la procese inflamatorii prin mărirea volumului lor. Se pot dezvolta artrite, reacții alergice la antibiotice, maladii neurologice ce progresează lent.

La examenul imunologic se constată: 1) niveluri foarte reduse a tuturor claselor de Ig (G, M, A, D, E); 2) nivel scăzut al limfocitelor B; 3) lipsa sau hipoplazia ganglionilor limfatici; 4) lipsa sau hipoplazia amigdalelor; 5) funcția limfocitelor T păstrată [122].

Se evidențiază pre-B-celule, incapabile de a se diferenția în limfocite B mature din cauza mutației genei tirozinazei – proteină care participă la transducția semnalului ce induce maturizarea limfocitelor B.

Tratamentul. Terapia de substituție permanentă cu imunoglobuline intravenos, în doză de 200–600 mg/kg masă corporală pe lună. Controlul eficienței – nivelul IgG nu mai mic de 3 g/l. Terapie antibacteriană.

5.1.2. Imunodeficitul total variabil (hipogamaglobulinemia totală variabilă)

Defect specific. Reducerea nivelului IgM, IgA, IgG. Numărul de limfocite B în normă sau puțin redus. Deficit de anticorpi. Dereglarea unor funcții ale limfocitelor T.

Particularități clinice. După tabloul clinic amintește mult hipogamaglobulinemia tip Bruton (infecție recidivantă piogenă a plămânilor). Spre deosebire de aceasta nu debutează în copilărie, ci pe la vârsta de 15-35 de ani. Se atestă maladii ale stomacului și intestinelor. Sunt afectate ambele sexe.

La examenul imunologic de laborator se determină: 1) conținutul normal sau puțin redus al limfocitelor B circulante; 2) reducerea sintezei și/sau a secreției de imunoglobuline, manifestată prin reducerea nivelului Ig serice; 3) veriga T celulară, de regulă, se păstrează, însă în unele cazuri se constată reducerea nivelului T helperilor și sporirea nivelului de T supresori.

În 25-30% din cazuri se atestă următoarele simptome suplimentare: 1) malsorbția cu dereglarea asociată a absorbției ciancobalaminei (vitaminei B₁₂), 2) prezența lambliozei; 3) intoleranța lactozei; 4) anomalia vilozităților intestinului subțire.

Deseori se dezvoltă patologie autoimună.

Tratamentul e simptomatic. Administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor – 200–400 mg/kg masă corporală o dată în 3–4 săptămâni, preparate antibacteriene. S-a dovedit a fi eficient mielopidul.

5.1.3. Hipogamaglobulinemia tranzitorie la copii (startul imunologic lent)

Defect specific: niveluri scăzute de Ig.

Particularități clinice. Maladii recidivante purulente, în arborele genealogic s-au înregistrat cazuri de imunodeficit. Maladia debutează la vârsta de 3–5 luni,

sau mai târziu, pe la 2–4 ani. Brusc, fără careva cauze evidente, bolnavii prezintă infecții piogene recidivante ale rinichilor, organelor respiratorii. Acest debut e determinat de faptul că Ig materne, pe care copilul le-a primit transplacentar, la vârsta dată deja s-au catabolizat, iar producerea Ig-propririi „întârzie”. O atare „stare imunodeficitară naturală” se constată la 5–8% din sugari și, de regulă, dispare la vârsta de 1,5–4 ani. Ganglionii limfatici, amigdalele nemodificate.

Tratament. Terapie simptomatică de substituție.

5.1.4. Deficitul selectiv de imunoglobuline (desgamaglobulinemia)

Defect specific. Niveluri scăzute de Ig.

Particularități clinice. Maladia e determinată de reducerea în serul sangvin a nivelului uneia, cel mai mult a două din clasele principale de Ig la un conținut normal sau sporit al altora [24]. Mai frecvent se depistează deficitul IgA (1:500–700 oameni) și mai rar IgG și IgM. Cele mai grave manifestări clinice se constată la scăderea nivelului IgG2. Se pot îmbolnăvi și maturii.

În majoritatea cazurilor deficitul de IgA evoluează asimptomatic. La unii bolnavi apar însă probleme grave, mai ales dacă se îmbină cu un deficit de producere a IgG. Se constată maladii alergice, patologii autoimune, patologii infecțioase recidivante ale căilor respiratorii superioare, patologii cronice ale organelor tractului digestiv, neoformațiuni maligne.

La *examenul imunologic de laborator* se pun în evidență: 1) urme de IgA, la un nivel normal sau redus al IgG; 2) nivel normal sau sporit al IgM serice; 3) limfocitele B în limitele normei; 4) la unii bolnavi reducerea numărului de T helperi și sporirea T supresorilor. Acest imunodeficit poate fi condiționat de tulburarea comutării de sinteză de la IgG la IgA.

Tratament. Se indică antibiotice, terapie de substituție, imunoglobuline intravenos. Acești bolnavi trebuie supravegheați deoarece pot prezenta șoc anafilactic, ca urmare a producerii anti-IgA-anticorpi. Pentru terapia de substituție în acest caz se vor folosi preparatele, care nu conțin IgA. La administrarea mielopidului s-au înregistrat rezultate favorabile.

La prescrierea terapiei de substituție prin administrarea intravenoasă de imunoglobulină se va ține cont de următoarele recomandări:

1. Doza preparatului trebuie să constituie 200–400 mg/kg masă corporală o dată la 3–4 săptămâni.
2. Tratamentul de substituție trebuie să fie de lungă durată.

5.2. Deficitul imunității celulare (a verigii-LT)

Constituie 5–10% din numărul total de imunodeficite primare.

5.2.1. Disgenezia limfocitară (sindromul Nezeloff) [91]

Defectul specific. Reducerea numărului și funcției limfocitelor T.

Particularități clinice. Maladia se manifestă din primele zile de viață prin procese septice lente, cu focare purulente în piele, mucoase, pulmoni și alte organe.

Deseori septicemia bacteriană se asociază cu septicemia micotică. Bolnavii sunt sensibili la infecții virale (Herpes simplex și Herpes varicella). Predispunere către maladii autoimune (anemia hemolitică și trombocitopenia).

Există riscul înalt de dezvoltare a tumorilor maligne ale sistemului reticulo-endotelial. La autopsie se constată hipoplazia timusului sau lipsa definitivă a organului.

La examenul imunologic de laborator se determină: 1) limfocitopenie; 2) insuficiența cantitativă și calitativă a limfocitelor; 3) nivel normal de imunoglobuline; 4) producerea de anticorpi specifici poate fi redusă; 5) diminuarea răspunsului limfocitelor la antigeni *in vitro* și *in vivo*.

Tratamentul constă în efectuarea unor transplantate medulare și de timus, asociate cu administrarea de hormoni timici și gamaglobuline pentru a susține astfel ambele compartimente imune – celular și umoral.

5.2.2. Sindromul Di George (hipo-, aplazia timusului)

Defectul specific. Disembriogeneză: dereglarea dezvoltării timusului, glandei tiroide și paratiroidelor. Reducerea numărului și funcției limfocitelor T [78, 91, 121, 124].

Particularități clinice. Sindromul Di George se caracterizează, în primul rând, prin dereglarea gravă a funcției limfocitelor T, manifestată prin infecții recidivante virale, parazitare, unele infecții bacteriene și micoze. Sunt prezente simptomele dereglării funcției glandelor paratiroide – hipoparatiroidism. Hipocalciemia generează convulsii – unul din cele mai timpurii simptome ale maladii. La un examen obiectiv al copilului se depistează dismorfism facial – urechile incorect formate și prea jos amplasate, forma ochilor mongoloidă. La vaccinare cu vaccini vii, atenuate ale virusului rușeolei, poliomielitei, la vaccinarea BCG (vaccin antituberculos), asemenea copii pot da reacții neordinare, până la sfârșit letal.

Adesea sunt prezente și alte defecte de dezvoltare: atrezia esofagului, hipoplazia rinichilor și a ureterului, a venelor cave. În unele cazuri se constată dereglări psihice.

La examenul imunologic de laborator se determină: 1) limfocitopenie; 2) reducerea numărului și activității proliferative a limfocitelor T; 3) atenuarea reacțiilor cutanate de hipersensibilitate întârziată. Nivelul de Ig în serul sanguin este în limitele normei, însă capacitatea de a produce anticorpi pentru anumiți antigeni este redusă din cauza lipsei T helperilor.

Tratament. Este indicat transplantul de timus, administrarea de hormoni ai timusului în scop de substituție, terapia simptomatică. În cazul în care copilul a supraviețuit până la vârsta de 5 ani, manifestările sindromului Di George treptat se atenuază.

5.2.3. Candidoza muco-cutanată cronică

Defect specific. Deficitul selectiv al răspunsului T celulelor la antigenul *Candida*. Răspunsul umoral nu e dereglat.

Particularități clinice. Se caracterizează prin afecțiuni cronice ale pielii, unghiilor, părții piloase a corpului și a mucoaselor de către *Candida albicans*. La baza maladiei stă defectul unical de reacționare a T-verigii imunității: la un număr normal de limfocite T și la un răspuns proliferativ normal la fitohemaglutinină, scade brusc capacitatea limfocitelor T de a se activa și de a produce limfokine (de exemplu, factorul ce inhibă migrarea microfagilor) în prezența antigenului *Candida albicans*. Răspunsul la alți antigeni poate rămâne intact. Testele cutanate ale hipersensibilității întârziate la antigenul *Candida* de asemenea sunt negative. Totodată, răspunsul umoral la antigenul *Candida* nu este dereglat. Sunt caracteristice maladiei endocrine autoimune.

Tratament. Se aplică terapia antimicotică simptomatică. Se indică și aplicarea transfer-factorului și transplantul de timus.

5.3. Imunodeficiențele combinate LT și LB

Frecvența lor constituie 10–25% din numărul total de imunodeficiențe primare.

5.3.1. Imunodeficitul combinat grav (sever)

1.1. Tipul X-linkat

Defect specific. Dereglarea diferențierii celulei tronchiulare în limfocite B și T. Defectul receptorului lanțului gama la IL-2 pe limfocitele T. Lanțul gama este transductorul semnalului receptorului cu IL-2.

1.2. Tipul autozomal-recisiv

Defect specific. Mutația genei tirozinkinazei ZAP-70 – transductorul semnalului limfocitelor T, necesare pentru proliferarea lor. E caracteristică lipsa celulelor CD8+ în sângele periferic [118].

Particularități clinice. Maladii infecțioase recidivante, subnutriție, retardarea dezvoltării. Sunt caracteristice limfopenia și hipoplazia timusului. Numărul și funcțiile limfocitelor T sunt reduse. Hipogamaglobulinemie, reducerea nivelului de limfocite B. Sunt atenuate testele cutanate și producerea de anticorpi. Bolnavii decedează în primii doi ani de viață de infecție virotică, bacteriană, protozoică sau micoze.

Tratament. Transplant de măduvă osoasă, antibioticoterapie, imunoglobulinoterapia intravenoasă, transplant de hepatocite embrionare, transplant de timus.

5.3.2. Ataxia-teleangiectazia (sindromul Luis-Bar) (tipul autozomal-recisiv de moștenire)

Defect specific. Dereglarea funcției limfocitelor T și B. Nivel redus de IgA, IgE, IgG2. Hipoplazia timusului, splinei, ganglionilor limfatici, amigdalelor.

Particularități clinice. Teleangiectazia tegumentelor și a sclerelor; ataxia cerebelară progresivă, infecții recidivante ale sinusurilor paranazale și ale plămânilor de etiologie virală și bacteriană; maladia bronșiectatică; nivel sporit de alfa-feto-proteină. În perspectivă – lezarea sistemului nervos, endocrin, vaselor sangvine, tumori maligne. Se diagnostichează la vârsta de 5–7 ani atât la băieți, cât și la fete. La jumătate din bolnavi se atestă retard mintal, inhibiție psihică, adinamie, limitarea intereselor. Unii bolnavi supraviețuiesc până la 20 și chiar 40 de ani.

Tratament. Tratament simptomatic. Transplant de măduvă osoasă. Hormoni ai timusului. Imunoglobulinoterapie intravenoasă.

5.3.3. Sindromul Wiskott-Aldrich (legat de cromozomul X)

Defect specific. Dereglarea activării celulelor CD4+ și CD8+ producerii de IgM față de bacteriile capsulate (pneumococi). Nivelul IgG e în normă. Nivelul IgA și IgE e sporit. Izohe magluteninele sunt reduse sau lipsesc. Numărul de limfocite B, de regulă, e în normă [43, 82].

Particularități clinice. Primele manifestări sunt posibile de la vârsta de 1,5 luni. Pentru sindrom este caracteristică triada – eczemă, trombocitopenie, maladii piogene infecțioase frecvente, care apar, de regulă, de la vârsta de 6 luni. Ulterior se dezvoltă maladii autoimune, formațiuni maligne, sindromul hemoragic (melena, purpura, hemoragii nazale). Cu vârsta starea se poate stabiliza, însă trombocitopenia persistă.

Tratament. Terapie simptomatică, corectori ai T și B verigilor imunității. Transplant de măduvă osoasă. Imunoglobulinoterapie intravenoasă.

5.3.4. Imunodeficit cu nivel sporit de imunoglobulină M (cuplată cu cromozomul X)

Defect specific. Lipsa pe T helperi ai ligandului CD40. Interacțiunea limfocitelor T și B în baza contactului moleculelor CD40 cu liganzii. CD40 este un eveniment critic, necesar pentru trecerea celulelor B de la sinteza IgM la sinteza imunoglobulinelor altor izotipi și formarea clonelor de celule plasmactice specifice. Niveluri reduse de IgG, A și E.

Particularități clinice. Se îmbolnăvesc băieții. Sunt caracteristice infecțiile bacteriene recidivante, e sporită frecvența infecțiilor oportuniste, de exemplu, cele provocate de *Pneumocystis carinii*.

Tratament. Terapie de substituție. Preparate antibacteriene. Administrarea de ligand CD40 solubil.

5.3.5. Imunodeficit cu nanism

Particularități clinice. Sindromul malabsorbției intestinale, maladii infecțioase recidivante.

5.4. Deficitul sistemului fagocitar

Se întâlnește cu o frecvență de 10–12% din numărul total de imunodeficite primare.

5.4.1. Granulomatoză cronică

1.1. Defect specific. Reducerea proprietăților neutrofilelor de a divitaliza microbii înglobați ca urmare a deficitului generării radicalilor liberi ai oxigenului; reducerea activității NAD-oxidazei.

1.2. Defect specific: factorul neutrofil citoplasmatic I și II ai citocromului b 558.

1.3. Defect specific: 91-cd beta-lanț al componentului membranal al citocromului b 558.

Particularități clinice. Maladii infecțioase recidivante, provocate de microorganisme gram-negative (*Escherichia*, *Serratia*, *Klebsiella*) și grampozitive (*Staphylococcus aureus*). Infecțiile virotice și parazitare nu sunt caracteristice. În diverse țesuturi și organe (piele, ficat, plămâni) se formează granuloame, ca

urmare a incapacității neutrofilelor și a macrofagilor tisulari de a devitaliza microorganismele internalizate. Fenomenul ține de defectul ereditar al neutrofilelor, incapabile de a genera H_2O_2 și alți radicali din cauza reducerii activității NAD-oxidazei.

Lipsa citocromului b558 reduce producerea de anion superactiv.

Granulomatoza cronică poate apărea atât la copii de vârstă fragedă, cât și la cei maturi. O manifestare clinică timpurie a granulomatozei cronice sunt infiltratele purulente în piele și dermatita eczematoasă cu localizare tipică în jurul gurii, urechilor, nasului. Pe parcursul evoluției bolii, granuloamele infecțioase și abcesele pot apărea în orice organ. Se dezvoltă hepato- și splenomegalia, se măresc ganglionii limfatici. Cel mai des se afectează plămânii, unde se declanșează un proces purulent-productiv latent, agentul patognomonic *Aspergillus fumigatus*.

La examenul imunologic de laborator în testul-NST se depistează dereglarea metabolismului oxigenodependent al neutrofilelor. Funcțiile celulelor B și T, precum și nivelul complementului rămân în limitele normei.

Tratamentul e simptomatic, cu utilizarea preparatelor antibacterene ținând cont de sensibilitatea factorilor patogeni. Deosebit de eficient s-a dovedit a fi în ultimul timp co-trimazolul. Rezultate pozitive s-au înregistrat la utilizarea gama-interferonului. În majoritatea cazurilor maladia e cuplată cu cromozomul X. Se poate moșteni după tipul autozomal-recisiv.

5.4.2. Sindromul Chediak-Higashi

Defect specific. Neutrofilele nu eliberează fermenți lizozomali, contopirea fagozomilor și lizozomilor fiind păstrată. Chemotactismul este dereglat.

Particularități clinice. Albinism, fotosensibilitatea pielii și infecții piogene recidivante grave, provocate de strepto- și stafilococi. Neutrofilele acestor bolnavi conțin lizozomi gigantici, care păstrează capacitatea de a se uni cu fagozomul, însă nu pot elibera fermenții ce se conțin în ei. Ca urmare, se dereglează digestia microorganismelor.

La examenul imunologic de laborator se constată dereglarea chemotactismului neutrofilelor și a fagocitozei pe fundalul funcției normale a celulelor B și T, precum și a nivelului complementului. Se depistează un deficit al killerilor naturali. Dereglarea chemotactismului ține de perturbarea stabilității microtuburilor citoscheletului.

Tratamentul e simptomatic, cu folosirea antibioticelor respective. Prognosticul este nefavorabil. Moartea survine peste 7 ani fiind cauzată de tumori sau infecții bacteriene grave. Tipul de moștenire – autozomal-recisiv.

5.4.3. Deficitul expresiei moleculelor adezive

Defect specific. Dereglarea adeziunii și chemotactismului fagocitelor în urma reducerii expresiei beta-subunității (95 KD) moleculelor adezive – LFA-1, MAC-1, p150. 95.

Dereglarea expresiei moleculelor de adeziune poate fi determinată genetic, precum și dobândită, corelată în special cu utilizarea unor preparate, precum salicilatele, etanolul, adrenalina, corticosteroizii. Dereglarea expresiei moleculelor de adeziune poate fi observată și la bolnavii cu diabet zaharat, distrofie miotonică, în combustii extinse, la nou-născuți.

Date clinice și de laborator: 1) abcese recidivante cutanate; 2) leziuni stomacale și intestinale; 3) pneumonie; 4) leucocitoză ($15-20 \times 10^6$ într-un litru); 5) un spectru larg de agenți patogeni infecțioși.

Tratament. Antibacterian, simptomatic.

5.5. Deficitul componentelor sistemului complement

Deficitul primar al componentelor sistemului complement se depistează rar. Defectele genetice sunt descrise pentru majoritatea componentelor sistemului complement – de la C_1 , până la C_9 . Cel mai frecvent simptom clinic, asociat cu defectele componentelor complementului (C_1 , C_2 , C_3), sunt bolile imunocomplexe. Clinic deficitul C_3 se manifestă prin infecții piogene recidivante [30].

Deficitul inhibitorului C_1 -esterazei se manifestă clinic prin edem angioneurotic ereditar. Se moștenește după tipul autozomal-dominant. Asemenea bolnavii sunt predispuși la edemul angioneurotic al țesuturilor subcutanate cu evoluție recidivantă, cu localizarea în anumite părți ale corpului.

5.5.1. Edemul angioneurotic ereditar

Una din manifestările clinice ale defectului primar în sistemul complementului este edemul angioneurotic ereditar, determinat de insuficiența inhibitorului primului component al complementului – C_1 -inhibitorului (C_1 -INH). Este o boală autozom-dominantă, comparativ rară. A fost descrisă pentru prima dată în a. 1988 de V. Oster, care a atras atenția la faptul că membrii unei familii americane pe parcursul a 3 generații au suferit de edeme epizodice, soldate mai devreme sau mai târziu cu un sfârșit letal [29, 42].

Simptomul clinic principal al bolii este edemul recidivant al pielii și mucoaselor fără manifestări inflamatorii. Edemul se poate localiza pe: 1) extremități; 2) față; 3) mucoase: a) stomac și intestine; b) faringe; c) laringe.

Particularitățile clinice ale formei ereditare a edemului angioneurotic, care îl deosebesc de forma alergică, sunt: 1) erupții limitate; 2) consistența densă; 3) culoarea albicioasă; 4) relativ indolore în caz de localizare pe piele; greață și diaree în caz de edem al mucoasei stomacului sau intestinului; 5) lipsa pruritului; 6) urticaria practic lipsește. Edemul mucoasei intestinului poate fi cauza ocluziei, iar a mucoasei căilor respiratorii superioare a asfixiei.

Apariția edemului poate fi declanșată de: 1) traumă: a) manipulații la dinți; b) tonzilectomie; c) manipulații endotraheale; d) traumă ocazională; 2) supra-solicitare fizică; 3) menstruație; 4) graviditate; 5) șoc emoțional; 6) stres. În 1/3 din cazuri factorii cauzali ai edemului nu sunt stabiliți. Deseori bolnavii acuză senzația de înțepături, compresiune, care anticipează edemul pe acel loc cu câteva ore.

Durata edemului angioneurotic, este de regulă, de 24–72 ore. Acest simptom de asemenea poate fi folosit pentru diagnosticul diferențial cu edemul angioneurotic alergic, pentru care e caracteristică dispariția mai rapidă a edemului.

Frecvența edemelor variază de la caz la caz. Unii bolnavi nu fac edeme pe parcursul câtorva ani, însă ulterior accesele se pot repeta de multe ori într-o perioadă scurtă de timp. La alții edemele se dezvoltă încontinuu. S-a observat că în ultimele 2 trimestre de graviditate și în timpul nașterii edemul angioneurotic nu se dezvoltă, fapt neelucidat științific.

Formele patofiziologice ale maladiei. Nivelul critic plasmatic al C_1 -INH compatibil cu activitatea inhibitoare normală constituie aproximativ 30% din conținutul la omul sănătos. Se știe ca C_1 -INH funcțional participă și la controlul proceselor de coagulare a sângelui și a fibrinolizei, formării kininelor și activării sistemului complementului. Spectrul larg de utilizare a C_1 -INH crează premise în care concentrația acestui factor poate scădea sub nivelul critic, și ca urmare, apar semnele clinice ale edemului angioneurotic. Spre exemplu, în traumă mecanică, care deseori prezintă un factor declanșator al acestei patologii, se activează factorul Hagemann. Acest factor activează plasmina, care prezintă un activator al primului component al complementului – C_1 . La un conținut redus de C_1 -INH în astfel de situații are loc activarea nesancționată a complementului pe cale clasică cu acumularea fracțiilor active ale complementului, în primul rând a C_4 și C_2 , și dezvoltarea ulterioară a edemului. La ora actuală se consideră că factorul patogenetic nemijlocit al edemului este bradikinina, unul din reprezentanții kininelor, formarea cărora se induce la activarea fracției C_2 .

Pe lângă edemul angioneurotic ereditar există și cel dobândit caracterizat printr-un debut tardiv și conținut redus de C_1 -INH, dar cu funcția păstrată. Reducerea concentrației de C_1 -INH este determinată de diverse maladii, ori de dezvoltarea anticorpilor contra C_1 -INH.

5.5.2. Edemul angioneurotic dobândit

1. Deficitul secundar al C_1 -INH se constată în:

- limfosarcom;
- mielom limfocitar cronic;
- macroglobulinemie;
- unele tumori solide;
- maladii ale țesutului conjunctiv (de exemplu, lupusul eritematos sistemic);
- crioglobulinemie.

Deficitul de C_1 -INH este condiționat de utilizarea lui sporită. Acest deficit se decompensează la formarea complexelor imune și activarea complementului pe cale clasică.

2. Producerea de autoanticorpi pentru C_1 -INH cu distrugerea lor ulterioară și dereglarea în legătură cu aceasta a activității funcționale a acestuia. Conținutul de C_1 -INH în sângele periferic e redus. Bolnavii nu prezintă tumori sau maladii ale țesutului conjunctiv.

Pentru diagnosticul de laborator al edemului angioneurotic și diagnosticul diferențial al diverselor forme se determină conținutul de C_2 -INH, C4, C2, C3 și C1 (tabelul 4).

La stabilirea unui diagnostic corect contribuie anamneza familială corect colectată, care permite clasificarea caracterului ereditar al edemului angioneurotic. Anamneza familială poate fi și negativă. Mai frecvent, semnele edemului apar la vârsta de 7–13 ani. Este descris un caz, când primele semne ale edemului angioneurotic ereditar au fost înregistrate la vârsta de 50 de ani.

Tabelul 4

Semnele diferențial-diagnostice ale edemului angioneurotic ereditar și alergic

Semnele	Edemul angioneurotic	
	Ereditar	Alergic
Debutul maladiei	De regulă, în copilărie	Mai des la adulți
Ereditatea	După tipul autozom-dominant. Membrii familiei din generație în generație suferă de edemul laringelui. Sunt cazuri letale	În 30–40% din cazuri pe linie descendentă. Se constată boli alergice
Factorii declanșatori	Microtraumă, intervenții chirurgicale și alte tipuri de stres	Diversi alergeni (de menaj, alimentari etc.)
Rapiditatea evoluției edemului, durata lui	Pe parcursul a câteva ore, durează 24–72 ore	Apar timp de câteva minute până la 1 oră, durează până la 24 ore și mai mult
Urticarie	Lipsește	Se constată des

Localizarea	Mai des căile respiratorii superioare, tractul digestiv	E diferită. În 25% din cazuri – edemul laringelui
Aspectul exterior al edemului	Pal, foarte consistent, limitat în suprafață, fără prurit	Pal sau roz-pal, uneori cianotic, cu prurit. Mărimea și consistența variază
Evoluția maladiei	Remisiunea mai mult de un an, accese dese neinterupte	Acutizarea maladiei depinde de contactul cu alergenul
Preparatele antihistaminice	Ineficiente	Eficiente
Prognosticul	Nefavorabil	Favorabil
Nivelul C ₁ -INH	Redus	Normal
Nivelul inactivatorilor C4, C2	Redus	Normal

Tratamentul și profilaxia edemului angioneurotic ereditar

I. Tratamentul în caz de acces acut

- 1) Transfuzie de plasmă proaspăt congelată.
- 2) C₁-INH recombinant.
- 3) Steroizi.
- 4) Intubație endotraheală.
- 5) Traheostomie.

II. Profilaxie situațională – la bolnavii cu accese rare ale edemului angioneurotic, nepericuloase pentru viață (de regulă, înainte de diverse intervenții chirurgicale):

- 1) Plasmă proaspăt congelată.
- 2) Acid aminocapronic.
- 3) Acid tranexaminic (risc de complicații trombotice).
- 4) Oximetalon – 2,5–5,0 mg/zi, 7 zile.
- 5) Danazol – 200 mg 3 ozi/zi, 7 zile.

III. Profilaxia permanentă – la bolnavii cu accese frecvente ale edemului angioneurotic, periculoase pentru viață:

- 1) Danazol.
- 2) Oximetalon.

Danazolul și oximetalonul sunt androgeni, de aceea la utilizarea lor îndelungată e necesar de a controla apariția efectelor adverse: la femei – masculinizarea; la bărbați – inhibarea producerii de testosteron endogen.

Semnele clinice, care permit suspectarea prezenței imunodeficitului, precum și principiile de bază ale diagnosticului imunologic a dereglării imunității, vor fi expuse în capitolul referitor la imunodeficitul secundar, deoarece datele clinice și imunologice de laborator, caracteristice pentru imunodeficitul primar și secundar, în principiu, nu diferă între ele.

CAPITOLUL 6

IMUNODEFICITELE SECUNDARE

Imunodeficitul secundar (dobândit) este un sindrom imunologic care: a) se dezvoltă pe fundal de sistem imun care funcționa la moment normal; b) se caracterizează prin reducerea evidentă stabilă a indicilor cantitativi și funcționali ai factorilor specifici și/sau nespecifici ai imunorezistenței; c) prezintă factorul de risc a apariției maladiilor infecțioase cronice, patologiei autoimune, maladiilor alergice și a tumorilor [23, 24, 169, 236].

În primul rând, dereglările în sistemul imun sunt secundare și apar pe un fundal precedent sănătos atât sub aspect clinic, cât și de laborator. Aceste aspecte pot fi elucidate în discuție cu bolnavul.

În al doilea rând, dereglările în sistemul imun trebuie să poarte un caracter stabil și evident.

În al treilea rând, dereglările sistemului imun trebuie evaluate nu doar cantitativ. Se va aprecia și funcția unor sau altor celule implicate în realizarea răspunsului imun.

În al patrulea rând, dereglările în sistemul imun pot interesa atât indicii imunității specifice (adaptative), cât și a rezistenței nespecifice, deci a imunității congenitale (naturale).

În al cincilea rând, la unii oameni aparent sănătoși pot fi depistate semne imunologice de laborator ale imunodeficitului secundar, însoțite doar de semne clinice indirecte, de exemplu, oboseala cronică. Un atare individ se află în zona de risc a dezvoltării unei sau altei patologii, ce ține de imunodeficitul secundar: infecțioasă, autoimună, alergică, oncologică etc. Totodată, apartenența la „zona de risc”, spre fericire, este o stare reversibilă, unii pacienți putând fi ajutați prin organizarea măsurilor de reabilitare imună.

Cauzele apariției imunodeficiențelor secundare

1. Invazii protozoice și helmintoze (malaria, toxoplasmoza, leishmanioza, trichineloză, ascaridoză, etc.).
2. Infecții bacteriene: stafilococice, pneumococice, meningococice, tuberculoză etc.
3. Infecțiile virale:
 - a) acute – rujeola, rubeola, gripa, parotita epidemică, hepatite, herpes etc.;
 - b) persistente – hepatita cronică B, panencefalită sclerozantă subacută, SIDA, etc.;
 - c) congenitale – citomegalia, rubeola.

4. Tulburări alimentare: insuficiența proteică, deficitul microelementelor (Zn, Cu, Fe), vitaminelor – retinolului (A), acidului ascorbic (C), alfa-tocoferolului (E), acidului folic, cașexie, pierderea proteinelor prin intestine, rinichi, tulburări congenitale ale metabolismului, obezitate etc.
5. Formațiuni maligne, îndeosebi limfoproliferative.
6. Maladii autoimune.
7. Stări, care conduc la pierderea celulelor imunocompetente și a imunoglobulinelor (hemoragie, limforee, combustii, nefrită).
8. Intoxicații exogene și endogene (tireotxicoză, diabet zaharat decompensat, etc.).
9. Imunodeficit ca consecință a acțiunii factorilor:
 - a) fizici (radiație ionizantă etc.);
 - b) chimici (imunosupresori, chimioterapie, corticosteroizi, narcotice, pesticide etc.).
10. Tulburarea reglării neuroumorale: influențe stresante (traumă gravă, intervenții chirurgicale, inclusiv suprasolicitări fizice, traume psihice, etc.).
11. Imunodeficite „naturale” – vârsta infantilă, fragedă, senilitatea, graviditatea.

Clasificarea imunodeficitelor secundare

(E.H. Мешкова и соавт.)

I. După rapiditatea de dezvoltare:

- 1) imunodeficit acut (determinat de o maladie infecțioasă acută, traumă, intoxicație etc.);
- 2) imunodeficit cronic (se declanșează pe fundal de maladii purulente – inflamatorii, dereglări autoimune, tumori, infecții virotice persistente etc.).

II. După nivelul afectării:

- 1) dereglarea imunității celulare;
- 2) dereglarea imunității umorale;
- 3) defecte combinate (celulare și umorale);
- 4) dereglarea sistemului fagocitar;
- 5) dereglarea sistemului complementului;

III. După gradul de răspândire:

- 1) imunodeficit „local”;
- 2) imunodeficit sistemic.

IV. După gravitate:

- 1) compensat (ușor);
- 2) subcompensat (de gravitate medie);
- 3) decompensat (grav).

Imunodeficitul secundar ca și cele primare, pot fi determinate de dereglarea funcției uneia dintre principalele sisteme ale imunității: umorale, celulare sau a câtorva dintre ele (defectele combinate), a sistemului fagocitelor și a sistemului complementului.

Atenționăm că după semnele clinice și datele de laborator, imunodeficitul secundar și primar practic nu se deosebesc, inclusiv în ce privește relația dintre caracterul dereglărilor imune și tipul agentului patogen, menționată în capitolul referitor la imunodeficitul primar. Deosebirea de principiu rămâne a fi cauza dereglărilor imune: în cele primare acesta e defectul ereditar, iar în cele secundare – cel dobândit (vezi capitolul 7).

În acest capitol sunt descrise particularitățile imunodeficitelor secundare ale sistemului fagocitar și ale componentelor sistemului complementului.

6.1. Neutropenii dobândite și cauzele posibile de dezvoltare

1. Granulocitopeniile postvirolice:
 - a) mononucleoza infecțioasă;
 - b) hepatita B;
 - c) rujeola.
2. Neutropenia, determinată de prezența autoanticorpilor antileucocitari:
 - a) sindromul Felti (artrita reumatoidă, neutropenia, splenomegalia);
 - b) lupusul eritematos sistemic.
3. Agranulocitoza indusă de medicamente: cloramfenicol, preparate de sulf, peniciline semisintetice, fenilbutazon, preparate antitumorale, iradierea, fenindion, meprobumat, anticonvulsivante.
4. Neutropenie, indusă de maladii mieloproliferative.
5. Leucopenie, indusă de maladii infecțioase (tuberculoză, bruceleză, tularemie, malarie, rickettsioze), deficite de fier și de vitamine.
6. Neutropenie, determinată de hipersplenism.

6.2. Dereglări dobândite ale fagocitozei și cauzele posibile de apariție

1. Reducerea activității opsonizante:
 - a) reducerea nivelului taftsinei (splenectomia);
 - b) reducerea nivelului complementului (lupus eritematos sistemic, ciroză hepatică, administrarea glicocorticosteroizilor);

- c) reducerea concentrației de IgG/IgM (mielomul multiplu, insuficiența alimentării);
 - d) reducerea nivelului de fibronectină;
 - e) maladia (sindromul) Sjögren (reducerea IgG2, infecția pneumococică);
 - f) deficitul selectiv al subclaselor IgG;
 - g) coagularea diseminată intravasculară.
2. Dereglarea fixării C1 și IgG la bacterii sub influența IgM – factorului reumatoid.
 3. Sindromul hiperimmunoglobulinemiei A.
 4. Tulburarea fixării de agentul patogen (hiperglicemia).
 5. Sindromul disfuncției actinei, hipofosfatemia.
 6. Mecanisme necunoscute ale tulburării fagocitozei (combustii, leucemie).

6.3. Defectele dobândite ale chemotactismului fagocitelor și cauzele posibile de apariție

1. *Tulburarea producerii chemoattractanților*
 - 1.1. Reducerea nivelului componentului C5 al complementului:
 - a) influența factorilor de inactivare (maladia Hodgkin, ciroza hepatică, uremia);
 - b) hiperatabolismul (lupus eritematos sistemic, glomerulonefrită acută, maladiile complexelor imune);
 - c) influența preparatelor medicamentoase (corticosteroizelor);
 - d) distrugerea locală a complementului de către produsele bacteriene.
 - 1.2. Tulburarea metabolismului acidului arahidonic sub influența preparatelor medicamentoase (indometacină, salicilate și alte preparate antiinflamatorii nesteroidiene), care blochează producerea prostaglandinelor.
2. *Maladiile și stările însoțite de tulburarea chemotactismului cu mecanism neidentificat:*
 - a) ihtioză;
 - b) acrodermatită cu enteropatie;
 - c) tulburări alimentare;
 - d) sindromul Down;
 - e) infecția virotică acută – herpesul, gripa;
 - f) vârsta înaintată.
3. *Influența inhibitorilor hemotactismului:*
 - a) *Candida albicans*;
 - b) sarcoidoza.

6.4. Semnele de suspectare a imunodeficitului

1. *Infecții bacteriene-virolice recidivante*, caracterizate prin:
 - a) evoluție cronică;
 - b) însănătoșire incompletă;
 - c) remisiuni instabile;
 - d) rezistență la tratamentul tradițional;
 - e) agent patogen neobișnuit (flora condiționat-patogenă, infecții oportune, cu virulența redusă, cu rezistența multiplă față de antibiotice).
2. *Sexul, vârsta, rude cu imunodeficite.*
3. *Reacții neobișnuite la vaccinurile atenuate.*
4. *Datele examenului fizic:*
 - a) insuficiența sau reținerea în dezvoltare;
 - b) reducerea masei corporale;
 - c) diaree cronică;
 - d) subfebrilitate;
 - e) organomegalie (splenomegalie, etc.);
 - f) mărirea, subdezvoltarea sau lipsa totală a ganglionilor limfatici, amigdalelor, timusului;
 - g) dermatite, abcese cutanate;
 - h) candidoza mucoasei cavității bucale;
 - i) dereglarea dezvoltării părții faciale a craniului (dismorfism facial);
 - j) vicii cardiace congenitale;
 - k) microsomie (nanism);
 - l) ataxie;
 - m) teleangiectazie;
 - n) suprasurmenaj;
 - o) îngroșarea falangelor terminale ale degetelor mâinilor.
5. *Intervenții iatrogene:*
 - a) chimioterapie;
 - b) splenectomie;
 - c) iradiere.
6. *Stresul fizic și/sau psihoemoțional de lungă durată.*
7. *Alergia.*
8. *Maladiile autoimune.*
9. *Tumorile.*

În caz de depistare la pacienți a semnelor clinice ale imunodeficienței e necesar de a efectua examenul statutului imun.

Statutul imun reprezintă totalitatea caracteristicilor calitative și cantitative, care reflectă starea morfo-funcțională a sistemului imun al individului în mo-

mentul dat [213, 215]. Deoarece sistemul imun funcționează complex, îmbinând funcțiile mai multor subsisteme, analiza imunoprogramelor trebuie să se efectueze ținând cont în primul rând de manifestările clinice ale bolii.

I. Analiza anamnezei:

1. Constatarea predispoziției ereditare față de imunopatologie (infecțiile cronice generalizate, frecvența înaltă a formațiunilor maligne, viciile somatice de dezvoltare).
2. Infecțiile suportate, procesele purulente infecțioase (frecvența, localizarea preponderentă).
3. Factorii nefavorabili ai mediului ambiant, de lucru și de trai (contactul permanent cu substanțe chimice, medicamente, preparate biologice, influența iradierii ionizante, a câmpului magnetic, temperaturilor înalte și joase, situațiilor stresante).
4. Intoxicațiile suportate, intervenții chirurgicale, traume, tulburări de alimentație.
5. Cronicizarea maladiilor somatice, febra de etiologie neidentificată, pierderea inexplicabilă a masei corporale, diareea de lungă durată.
6. Terapia de lungă durată: cu citostatice, hormoni, cu antibiotice, iradierea.
7. Apartenența la grupele de risc (narcomanie, alcoolism cronic, fumat).
8. Episoade ale reacțiilor alergice (caracter sezonier, factorul alergizant).
9. Reacțiile la transfuzia de sânge și a componentelor sangvine.
10. Patologia gravidității (sterilitate).

II. Examenul clinic:

1. Examenul fizic al organelor și țesuturilor sistemului imun (limfadenopatia, splenomegalia, timomegalia, hiper- sau aplazia locală sau generalizată a ganglionilor limfatici, amigdalelor).
2. Tegumentele (turgor, erupții pustuloase, eczemă, dermatită, purpură hemoragică, erupții peteșiale).
3. Mucoasele și sinusurile (candidoza, exulcerații, uscăciune, inflamație, gingivită, sinuzită, macule cianotice sau papule).
4. Sistemul bronhopulmonar (procese inflamatorii, obstructive, bronhoectazii, fibroză).
5. Sistemul digestiv și excretor (procese inflamatorii, diskinezia, hepatomegalia patologică a căilor biliare și urogenitale).
6. Sistemul neuroendocrin (procese inflamatorii ale sistemului nervos periferic, endocrinopatii, malformații).
7. Aparatul locomotor (afecțiuni inflamatorii și/sau distructive ale articulațiilor și oaselor, dereglarea funcției motorii).

8. Sistemul cardiovascular (hemoragie, procese inflamatorii, ateroscleroză, tromboză).
9. Neoformațiuni maligne.
10. Manifestări clinice tipice ale sindroamelor imunopatologice cunoscute.

6.5. Planul examenului imunologic de laborator

1. Analiza generală a sângelui, VSH, proteina C-reactivă.
2. Evaluarea imunității celulare:
 - a) numărul de populații și subpopulații de limfocite T (CD2, CD3, CD4, CD8), raportul celular;
 - b) testele cutanate, cu recall*-antigeni (recall-antigenii* – antigenii față de care în organismul omului trebuie să se păstreze memoria imunologică), (toxina tetanică și difterică, tuberculina, candida, trihofitia, protei și stafilococ);
 - c) activitatea proliferativă în reacții de blasttransformare a limfocitelor (RBTL) cu fitohem aglutinin (FGA), ConA.
3. Evaluarea imunității umorale:
 - a) numărul de limfocite-B (CD19, CD20, CD23);
 - b) nivelul IgM, IgG, IGA, IgE, în ser. și IgA secretorie.
4. Evaluarea sistemului fagocitar:
 - a) numărul de neutrofile și monocite fagocitare;
 - b) activitatea fagocitozei;
 - c) metabolismul oxigenodependent după NST-test.
5. Evaluarea sistemului complementului:
 - a) dozarea concentrației de C3;
 - b) dozarea concentrației de C4;
 - c) dozarea complementului total după CH50.

Dacă e necesară o analiză mai profundă a statutului imun, se apreciază:

1. Numărul și funcția celulelor NK (CD16/CD56).
2. HLA-fenotipul.
3. Producerea citokinelor proinflamatorii (IL-2, gama-interferonul, TNF-alfa, IL-8, IL-12).
4. Producerea citokinelor antiinflamatoare (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13).
5. Prezența autoanticorpilor specifici.
6. Prezența T și B celulelor cu semne de activare (DR, CD25, CD71).

CAPITOLUL 7

CONCLUZII LA CAPITOLELE DESPRE IMUNODEFICITELE PRIMARE ȘI SECUNDARE

7.1. Tulburările imunității umorale

1. Primele manifestări clinice, apar de regulă, imediat după naștere sau în primii ani de viață. Imunodeficiența umorală poate debuta și la o vârstă mai înaintată.
2. Dezvoltarea imunodeficienței depinde de sexul copilului, vârsta bolnavului, vaccinurile vii utilizate pentru imunizare, predispunerea la maladii infecțioase.
3. Insuficiența imunității umorale se caracterizează prin infecții care evoluează grav, în special provocate de microorganismele bacteriene încapsulate – simptomul clinic general al imunodeficitului umoral.
4. O circumstanță deosebit de importantă, care permite a suspecta prezența imunodeficitului primar, este prezența în anamneza familială a simptomelor acestei maladii la bărbați.
5. În cadrul examenului fizic al bolnavilor e necesar a atrage atenția la insuficiența sau reținerea dezvoltării, reducerea masei corporale, mărirea sau lipsa totală a ganglionilor limfatici, la organomegalie, dermatite, candidoza mucoasei cavității bucale, reținerea creșterii, îngroșarea falangelor terminale ale degetelor la mâini, apatie [141, 169, 204].

Diagnosticul specific de laborator

1. Pentru o evaluare adecvată a răspunsului umoral imun în laborator sunt necesare normativele de vârstă.
2. E foarte important de a efectua la asemenea bolnavi examenul complet al sângelui cu o apreciere morfologică.
3. Dozarea doar a Ig serice poate fi insuficientă pentru stabilirea diagnosticului unui deficit imun umoral.
4. Titrul de izohemaglutinine serice este foarte informativ ca screening-test pentru aprecierea capacității copilului de a produce anticorpi. Acest test poate fi efectuat începând cu a 4–6-a lună de viață.
5. Pentru stabilirea diagnosticului de insuficiență a imunității umorale este important de a determina dereglarea producerii de anticorpi specifici, bazată pe aprecierea răspunsului imun până și după imunizare (vaccinare).
6. Determinarea subclaselor IgG nu poate fi utilizată în calitate de test screening; în afară de aceasta, ea nu este mai informativă decât o simplă determinare a IgG serice.
7. Testarea bolnavilor cu suspjecție la insuficiența imunității umorale – la infecția HIV (virusul imunodeficienței umane).

Tratamentul

1. La bolnavii cu dereglarea răspunsului imun umoral specific, inclusiv producerii de IgG, e necesar de a efectua terapia de substituție intravenoasă cu imunoglobuline.
2. Terapia de substituție intravenoasă cu imunoglobuline la bolnavii cu imunitate umorală normală, însă cu infecții recidivante, îndeosebi a celor cu afectarea căilor respiratorii superioare, nu are o bază științific argumentată.
3. Terapia de substituție intravenoasă cu imunoglobuline trebuie începută cu o doză de 200–400 mg/kg masă corporală odată în 3–4 săptămâni. Această schemă se aplică în majoritatea cazurilor. Dozele suplimentare, mai mari sau la intervalele mai scurte, la unii bolnavi pot avea un efect favorabil.
4. Terapia de substituție cu imunoglobuline administrate intravenos în caz de imunodeficit umoral trebuie efectuată timp îndelungat.
5. Bolnavilor, care primesc intravenos imunoglobuline cu scop de substituție, le este indicată și terapia suplimentară cu antibiotice sistemice, îndeosebi celor cu maladii infecțioase ale plămânilor și cu sinuzite.
6. Bolnavilor cu agamaglobulinemie le sunt contraindicate vaccinările cu viruși atenuați.
7. În familiile cu suferinzi de maladii cronice cu insuficiență a imunității umorale sunt binevenite convorbiri de lămurire. Asemenea convorbiri vor contribui la un tratament mai eficient al unor astfel de bolnavi.

În caz de suspecție a unui imunodeficit umoral e important de a determina tipul de agamaglobulinemie. În prezent e posibil diagnosticul prenatal al unor forme de imunodeficit umoral, ceea ce-i poate ajuta pe părinți să facă alegerea.

În caz de infecții recidivante grave incurabile, medicul e obligat să indice consultația medicului imunolog-alergolog pentru evaluarea imunității umorale.

7.2. Tulburările imunității celulare

Evaluarea clinică

1. Primele manifestări clinice ale deficitului imun celular apar, de regulă, îndată după naștere sau în primii ani de viață, însă sunt posibile și la o vârstă mai înaintată.
2. Prezența imunodeficitului se asociază cu sexul copilului, vârsta, vaccinările cu microbi vii și predispoziție la maladii infecțioase.
3. Simptomul general al deficitului imunității celulare sunt infecțiile grave recidivante. Spre deosebire de tulburările imunității umorale este vorba, în primul rând, de infecțiile oportuniste, maladii virotice și micotice.

4. Foarte important pentru diagnosticul imunodeficienței celulare este evidențierea în anamneza familială a unor maladii asemănătoare la bărbați.
5. La examenul fizic al bolnavilor cu suspjecție la insuficiența imunității celulare e necesar a atrage atenție la următoarele semne: retardarea în dezvoltarea fizică și mintală, scăderea masei corporale, mărirea sau lipsa ganglionilor limfatici, organomegalia, dermatite, peteșii, dismorfism facial, vicii cardiace, îngroșarea falangelor terminale ale degetelor mâinilor, ataxie, teleangiectazie și, în sfârșit, apatie.

Diagnosticul specific de laborator

1. Analiza completă desfășurată a sângelui cu calcularea cantității absolute de limfocite și evaluarea lor morfologică.
2. O metodă screening importantă pentru depistarea defectelor imunității celulare este efectuarea testelor cutanate ale hipersensibilității de tip întârziat cu recall-antigeni (tuberculină pură, *Candida albicans*, toxină tetanică sau difterică, *Trichophyton*, *Proteus*, *Streptococ*).
3. Pentru evaluarea adecvată a funcției imunității celulare și a indicilor ei cantitativi, e necesar a avea normativele de vârstă ale acestor indici.
4. La evaluarea imunității celulare e necesar a calcula, pe de o parte, numărul de celule ale sistemului imun cu ajutorul anticorpilor monoclonali, care permit depistarea markerilor celulari superficiali, numiți clasteri de diferențiere, iar pe de altă parte, efectuarea testelor funcționale pentru determinarea funcției limfocitelor T, de exemplu, reacția de proliferare în prezența mutagenilor, antigenelor și a celulelor alogene.
5. La examinarea bolnavilor cu suspjecție la un deficit al imunității celulare, la fel și în suspjecția unui deficit al imunității umorale, se va efectua examenul la infecția HIV.

Tratamentul bolnavilor cu imunodeficit celular se efectuează doar în centre specializate și depind de tipul imunodeficienței celulare. Toate preparatele de sânge administrate bolnavilor cu suspjecție la imunodeficit celular, trebuie să fie supuse unui control special pentru a exclude leucocitele alogene și virusurile.

Metodele contemporane de tratament al bolnavilor cu imunodeficiență celulară includ:

1. Transplant de HLA – identice măduvei osoase a părinților.
2. Transplant de măduvă osoasă, lipsită de celule T.
3. Transplant de HLA – măduvă osoasă compatibilă.
4. Terapie substitutivă cu fermenți, de exemplu, în caz de deficit de adenzin-dezaminază.
5. Limfocitele de donator pot conține ori numai celule T, ori celule T și B.
6. Antibioticoterapie complexă.
7. Sunt contraindicate vaccinările cu virusuri.

7.3. Deficitul congenital și dobândit al componentelor complementului

Deficitul congenital (primar) al componentelor complementului se întâlnește foarte rar. În prezent sunt descrise deficiturile dobândite (secundare) practic pentru toți componentele complementului. Cel mai des se depistează **deficiturile componentelor inițiale ai complementului** – C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} , C_4 , C_2 , C_3 , care se asociază cu lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrită și, mai puțin, cu infecții piogene [30, 73].

Deficitul C3 al complementului se asociază cu infecțiile piogene grave, glomerulonefrită, lupus eritematos sistemic.

Referitor la calea alternativă de activare a complementului, trebuie menționat faptul că **deficitul factorului D** se asociază cu infecția piogenă recidivantă, deficitul properdinei – cu infecția piogenă recidivantă și forma fulminantă a meningococcemiei, iar deficitul factorului H – cu infecția piogenă și glomerulonefrită.

Deficitul **congenital C1-INH** al complementului se asociază cu edemul angioneurotic ereditar, iar **deficitul dobândit de C1-INH** al complementului, se depistează, de regulă, la bolnavii cu tulburări limfoproliferative.

Testele diagnostice speciale. Cel mai informativ test screening pentru determinarea deficitului complementului este **testul hemolitic – CH-50**. Nivelul normal de C3 și C4 în caz de rezultat negativ al testului CH-50, este o dovadă sigură a deficitului congenital al componentelor complementului. Concomitent, cantitatea redusă de C3 și/sau C4 cu rezultat negativ CH-50 indică o utilizare sporită a complementului.

Tratamentul. Nu există un tratament specific al deficitului congenital al componentelor complementului. În deficit de C1-INH al complementului, administrarea androgenului semisintetic (de exemplu, a danazolului) se asociază cu reducerea la bolnavi a incidenței edemului angioneurotic și creșterea nivelului de C1-INH al complementului. Utilizarea acestor preparate la copii nu se recomandă din motivul acțiunii lor androgenice. Medicul curant trebuie informat despre prezența la pacient a tulburărilor în sistemul complementului, deoarece acestea prezintă un risc sporit de dezvoltare a infecțiilor grave care pot fi prevenite prin măsuri active de tratament.

Bolnavii cu deficit al componentelor complementului fac parte din grupul de risc al apariției bolilor autoimune, de exemplu, a lupusului eritematos sistemic sau a glomerulonefritei.

În prezent a fost obținut C1-INH purificat al complementului utilizat în tratamentul edemului angioneurotic congenital. Se elaborează metode ale terapiei genice a deficitului componentelor complementului, care cu timpul poate deveni o metodă alternativă de tratament a unor astfel de bolnavi.

7.4. Tulburări ale sistemului fagocitar

Unul dintre cele mai importante semne clinice ale deficitului fagocitozei sunt infecțiile recidivante, provocate de stafilococi sau bacterii gramnegative, precum și de aspergile sau alte ciuperci.

La examinarea fizică a bolnavilor cu suspjecție la dereglarea funcției fagocitelor se va atrage atenția la prezența abceselor cutanate superficiale și profunde, precum și la organomegalie.

Cea mai importantă metodă screening de examinare a bolnavilor cu suspjecție la disfuncția fagocitelor este aprecierea numărului de neutrofile. Bolnavii cu simptomatologia infecțiilor bacteriene recidivante oportuniste, a micozelor și cu numărul normal de leucocite pot fi examinați cu ajutorul metodelor speciale, care pun în evidență metabolismul celulelor fagocitare oxigenodependente. De exemplu, cu aplicarea NST-testului pentru depistarea maladiei granulomatoase cronice. Bolnavii cu un număr mărit de neutrofile vor fi supuși timp îndelungat unui examen prin metode speciale, care permit depistarea glicoproteinelor neutrofile superficiale pentru determinarea deficitului adeziunii leucocitare.

Tratamentul. În ultimii ani la asemenea bolnavi s-a observat efectul terapeutic al gama-interferonului. Tratamentul majorității bolnavilor constă în aplicarea metodelor nespecifice suplimentare și a antibioticoterapiei respective. În prezent se elaborează noi metode ale terapiei genice.

Tratamentul insuficienței specifice primare pune în fața medicului un șir de probleme terapeutice complicate. De exemplu, implantarea celulelor imunocompetente poate conduce la dezvoltarea reacției transplantului contra gazdei (GVH - *Graft Versus Host*), care va aprofunda gravitatea maladiei, este posibilă inducerea reacțiilor imune contra ingredientelor administrate.

Măsurile medicale încep, de regulă, cu un tratament general. Se poate încerca profilaxia infecției cu ajutorul măsurilor aseptice igienice precum și prin prescrierea preparatelor antibacteriene.

Adesea la bolnavii cu ID se depistează maladii intestinale. În asemenea cazuri se prescriu diete cu excluderea grăsimilor și a proteinelor vegetale. Se vor evita hemotransfuziile bolnavilor cu tulburări ale imunității celulare, iar în caz de necesitate se poate folosi sânge radiat, centrifugat, pentru a nu induce boala „grefă contra gazdei” (GVHD).

Profilaxia complicațiilor infecțioase e posibilă pe calea imunizării active cu vaccinuri devitalizate a bolnavilor contra celor mai des întâlnite infecții.

În caz de SID, provocat de insuficiența adenozindezaminazei sau purinnucleozidfosforilazei, rezultate pozitive se obțin la administrarea eritrocitelor congelate sau iradiate, care conțin fermenții amintiți.

Un efect clinic favorabil are administrarea vitaminei B₁₂ pacienților cu formele respective de SID. În cca o jumătate de cazuri, administrarea factorului de transfer asigură ameliorarea stării bolnavilor cu sindromul Wiskott-Aldrich.

În defectul sistemului LB, se administrează imunoglobulinele respective. În acest scop se utilizează imunoglobuline separate din sângele persoanelor sănătoase în doză de 25–50 mg/kg de Ig pure pe săptămână. Aceste preparate se administrează, de regulă, intramuscular, deși există forme pentru utilizarea intravenoasă. Adesea, în loc de imunoglobuline, se administrează plasmă, obținută de la câțiva donatori prin plasmofereză. Ultima metodă are un șir de neajunsuri, printre care riscul de infectare prin seringi infectate, prețul ridicat, durata scurtă de păstrare, pătrunderea în organism a proteinelor heterogene etc.

Tratamentul deficitului primar al imunității celulare e destul de problematic. Sunt aprobate următoarele forme de tratament:

- transplant de celule ale măduvei osoase, splinei, ganglionilor limfatici sau limfocitelor sângelui de la donatori imunologic maturi;
- transplant de timus de la făt incompatibil sau donator matur;
- transplant de măduvă osoasă integră de la donator compatibil;
- transplantul fracției celulelor tronculare sau a măduvei osoase intergrale de la părinți cu administrarea preventivă a anticorpilor contra antigenilor histocompatibilității bolnavilor pentru inhibarea reacției de rejetare;
- transplantul fracției celulelor tronculare ale părinților cu efectuarea concomitentă a terapiei imunosupresive;
- transplantul concomitent de organe – a glandei timus și a sternului de la nou-născuți decedați.

Încercările de a suprima total incompatibilitatea pe o cale sau alta nu au dat rezultate. Au fost elaborate metode pentru nivelarea reacției de rejetare sau a bolii grefă contra gazdă (GVHD):

- selectarea perechilor compatibile (donor-recipient) după antigenele principale de histocompatibilitate;
- prelucrarea celulelor donatorului până la transplantare cu anticorpi monoclonali pentru înlăturarea killerilor;
- după transplantare, recipientului se prescriu ciclosporină și alte preparate pentru inhibarea imunității transplantului.

Utilizarea imunomodulatorilor, în principiu, e indicată, însă eficiența lor e redusă. Se aplică transferfactorul – pul leucocitar, obținut de la 25–50 donori, supus congelării repetate până la 10 ori cu prelucrarea ulterioară cu ribonuclează, dializă și liofilizare. Se folosesc preparatele timusului, levamizol ș.a.

Cu cât mai devreme va fi stabilit diagnosticul de imunodeficiență primară și va fi începută terapia de substituție, cu atât mai bun va fi efectul tratamentului și prognosticul maladiei în ansamblu. Răspândirea relativ redusă a SID, diver-

sitatea patogenică și clinică, lipsa markerilor clinici specifici pentru formele nozologice concrete complică esențial diagnosticul lor. Depistarea cu întârziere a SID și a nivelului defectului imunologic conduce la faptul că terapia patogenică argumentată este începută cu întârziere. Se formează focare multiple ale infecției cronice, care chiar și la efectuarea unui tratament adecvat cu imunoglobuline administrate intravenos, practic nu se supun terapiei. De aceea, e foarte importantă diagnosticarea timpurie a defectelor imunității, ceea ce permite aplicarea terapiei de substituție cu preparate de imunoglobuline de calitate înaltă pentru administrarea intravenoasă.

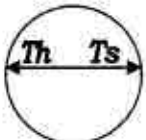
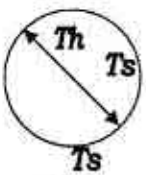
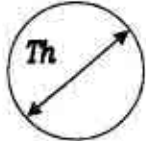
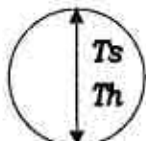
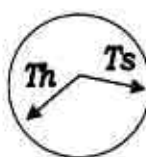
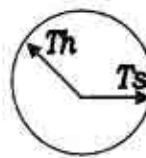
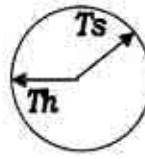
CAPITOLUL 8

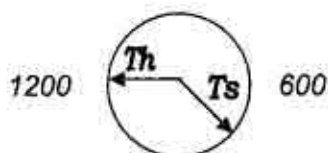
PRINCIPIILE ANALIZEI IMUNOGRAMELOR

Orele imunologice

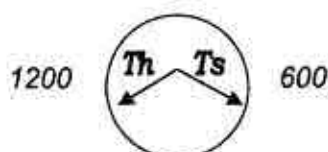
La analiza imunogramelor trebuie să se țină cont de faptul că cea mai importantă verigă a imunității sunt subpopulațiile reglatorii de celule T.

A.H. Чердеев și Л.В. Ковальчук au elaborat scara aprecierii variantelor de reglării imune, ce permite uneori de a stabili diagnosticul până la apariția manifestărilor clinice. Sunt posibile următoarele variante:

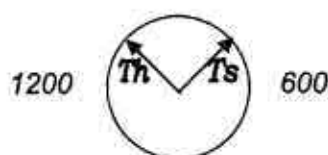
- | | | | |
|------|---|-----|--|
| 1200 |  | 600 | 1 – raportul cantitativ normal între T helperei și T supresori |
| 1200 |  | 600 | 2 – creșterea cantitativ moderată a T helperilor și scăderea cantitativ moderată a T supresorilor (caracteristică pentru bolile autoimune și alergice) |
| 1200 |  | 600 | 3 – creșterea cantitativ moderată a T supresorilor și scăderea cantitativ moderată a T helperilor (se vor testa bolile imunodeficitare) |
| 1200 |  | 600 | 4 – acumularea cantității de T supresori și absența totală a T helperilor (se întâlnește în cancer) |
| 1200 |  | 600 | 5 – scăderea cantității T helperilor și cantitatea normală de T supresori (se întâlnește în SIDA și bolile asociate) |
| 1200 |  | 600 | 6 – creșterea nivelului T helperilor și o cantitatea normală a T supresorilor (se întâlnește în boli autoimune) |
| 1200 |  | 600 | 7 – cantitatea normală a T helperilor și creșterea T supresorilor (asociate cu imunodeficite, tumori și boli alergice) |



8 – cantitatea normală a T helperilor și scăderea T supresorilor (sunt specifice bolilor alergice și autoimune)



9 – reducerea concomitentă a conținutului T helperilor și T supresorilor (e caracteristic pentru intoxicații, terapia imunosupresivă masivă, stres, iradiere ionizantă)



10 – mărirea concomitentă a numărului de T helperi și T supresori (marchează începutul infecțiilor virotice, uneori până la dezvoltarea tabloului clinic)

Gradul tulburărilor imune

Toate formele de imunodeficit impun prescrierea terapiei de imunocorecție. Земсков А.М., 1995 a propus o metodă universală de depistare a tulburărilor imune după formula:

$$\left(\frac{\text{Indicii bolnavului concret}}{\text{Indicii în normă}} - 1 \right) \times 100$$

În cazul în care valoarea calculată are semnul „-” (minus), pacientul prezintă o insuficiență imună, la semnul „+” (plus) – hiperfuncție a sistemului imun. Când valoarea obținută se află în intervalul de la 1 până la 33%, aceasta corespunde gradului I de dereglări imune, de la 34 până la 60% – gradului doi, mai mult de 66% – gradului trei. În ultimele 2 cazuri tratamentul dereglărilor imune e obligatoriu.

CAPITOLUL 9

PRINCIPIILE EFECTUĂRII IMUNOCORECȚIEI FARMACOLOGICE

Monoimunocorecția

La prescrierea terapiei, imunologul clinician trebuie să se conducă de prezența la pacient a: imunodeficitului de gradele 2-3 după 1-2 indici sau de gradul 1 după 3-5 indici concomitent; evoluției latente agravate a maladiei; patologiilor concomitente grave, inclusiv maladii alergice, autoimune, cașexie, obezitate, vârsta înaintată, formațiuni maligne: reacții termice tipice (predispunerea la subfebrilitate îndelungată, reacție febrilă hiperpiretică, slabă sau lipsa ei în maladiile infecțioase acute). Inițial, pentru lichidarea tulburărilor imune, pot fi prescriși imunocorectori „mici”: Dibazol, Cvarcetină, Pentoxil, Metiluracil, Acid acetic, adaptogeni. În lipsa efectului, sunt recomandate preparate mai active.

Imunocorecția combinată

Imunocorecția combinată presupune aplicarea consecutivă sau concomitentă a câtorva modulatori, care posedă diverse mecanisme de acțiune în scopul înlăturării tulburărilor imune și sporirii eficienței tratamentului tradițional. Indicațiile acestei strategii sunt: evoluția cronică (peste 3 luni) a procesului patologic de bază, recidive frecvente, complicații asociate; sindromul exprimat al intoxicației, dereglări de metabolism; terapia de imunocorecție inefficientă timp de o lună; grad înalt de imunodeficiență (al treilea) sau afectarea combinată a imunității celulare și umorale și a fagocitelor (stimularea unuia și inhibiția altui indice comparativ cu norma).

Experiența demonstrează că îmbinarea imunomodulatorilor biologici și sintetici, de exemplu, a Mielopidului cu Levamizol, e mai eficientă decât combinarea celor sintetici cu sintetici (Levamizol și Licopid). Deși, de la această regulă sunt excepții.

Imunocorecția alternativă

Indicațiile „imunologice” de aplicare a imunocorecției alternative sunt stimularea concomitentă a 3-4 indici ai statutului imun, la un grad înalt de imunodeficiență (II-III), titre înalte ale autoanticorpilor contra antigenilor organelor interne, prezența maladiilor autoimune.

În cercetările model și în clinică au fost aprobate combinațiile corticosteroidelor, ciclofosfanului, 6-mercaptopurinei, polichimioterapiei cu nucleinat de sodiu, levamizol, hemodez, preparatele timusului. În asemenea combinații, efectele negative ale influențelor imunosupresoare se reduc, iar cele pozitive persistă.

Alte metode de imunocorecție

E cunoscut faptul că diverse influențe nemedicamentoase pot stimula sau inhiba răspunsul imun. Astfel, este cunoscut efectul imunostimulator al ultrasunetului, a câmpului magnetic, iradierii cu raze laser, plasmoferezei, iradierii ultraviolete a sângelui, acupuncturii, electro- și lazeroacupuncturii, radiațiilor electromagnetice cu diapazon decimetric și milimetric. Aceste influențe medicamentoase sunt indicate în evoluția gravă a bolii, rezistența la terapia medicamentoasă cu intoleranță medicamentoasă, toxicoză pronunțată, agresivitate bacteriană.

De perspectivă este imunofarmacoterapia extracorporală, când are loc activizarea cu Diucifon *in vitro* a celulelor-reglatoare ale bolnavilor cu astm bronșic corticodependent, reacții toxicoalergice acute la medicamente, edem angioneurotic etc. (Лысц Л.В. și coaut.). În pseudoalergie e obligatorie dieta hipoalergică, aplicarea spasmoliticilor, colereticilor, hepatoprotectoarelor, enterosorbenților, eubioticilor și aplicații nemedicamentoase: plasmofereza, hemo-, imunosorbția, cuantoterapia.

Preparate imunotropice

Dezvoltarea imunologiei fundamentale și aplicative a arătat că funcțiile sistemului imun se pot schimba semnificativ (în direcția intensificării sau inhibării) sub influența celor mai diverși factori endogeni și exogeni. Astfel a apărut o clasă nouă de mijloace farmacologice – preparate imunotrope, substanțe sintetice, biotehnologice sau naturale, care pot să influențeze asupra diverselor verigi ale sistemului imun, modificând intensitatea, caracterul și direcția reacțiilor imune.

Terapia imunotropă, ca metodă de influență asupra sistemului imun, în funcție de efectul produs se divizează în: 1) imunostimulatoare; 2) imunosupresive; 3) imunomodulatoare.

Imunostimularea este metoda de activare a imunității. Se disting metode specifice și nespecifice ale imunostimulării, care contribuie sau la activarea unei anumite clone a celulelor imunocompetente, sau la intensificarea totală a protecției imune. Preparatele imunostimulatoare s-au dovedit a fi eficiente în imunodeficiențele primare și secundare, însoțite de infecții recidivante bacteriene și virotice, care afectează căile respiratorii, tractul digestiv, tractul urogenital, tegumentele etc., în tratamentul complex al bolnavilor cu oncopatologie.

Imunosupresia este influența asupra sistemului imun, orientată spre inhibarea sau înlăturarea anticorpilor și/sau limfocitelor, care reacționează specific la alo- și autoantigeni. Se aplică la tratarea bolii autoimune și limfoproliferative, la transplantarea de organe și țesuturi.

Imunomodularea este un complex de măsuri în vederea asigurării revenirii statutului imun la starea inițială, echilibrată (*tab. 5*). Asemenea terapie e indica-

tă persoanelor sănătoase, care au suportat suprasolicitări psihoemoționale sau fizice. De imunomodulare au nevoie persoanele cu sindromul de fatigabilitate crescută, aflate în zona de risc a dezvoltării stării imunodeficitare și autoimune.

Tabelul 5

Efectele biologice principale ale imunomodulatorilor endogeni

Tipurile de imunomodulatori	Efectul biologic
Interleukină	Stimulatorii proliferației și diferențierii limfocitelor și fagocitelor mononucleare
Antagoniștii interleukinelor	Inhibarea imunității celulare sau umorale în urma reducerii producției de citokine sau prin acțiune competitivă pentru receptorul interleukinic
Interferonii (IFN)	IFN α – activarea macrofagilor, a limfocitelor T și B, amplifică prezentarea antigenului. Activitate antivirotică și antitumorală directă și indirectă. IFN- β – activitate antivirotică și antitumorală. IFN- γ – activitate antivirotică, activarea macrofagilor, killerilor naturali, acțiune antitumorală
Factorii colonostimulatori	Stimularea hematopoiezei
Factorul de necroză tumorală (TNF)	Activează prezentarea anticorpilor, intensifică producerea componentilor complementului, stimulează funcția macrofagilor și este chemokinelor lor, contribuie la expresia moleculelor MHC
Factorii de transformare a creșterii (TGF)	Inhibă activitatea macrofagilor, proliferarea și funcțiile limfocitelor T și B. Activează funcția osteoblastică a țesutului osos și proliferarea fibroblaștilor
Chemokinele	Determină direcția chemotactismului limfocitelor și altor celule implicate în răspunsul inflamator și acumularea lor în locul de pătrundere a patogenului
Factorul de inhibiție a migrării macrofagilor	Activează prezentarea antigenului și răspunsul limfocitelor la antigen
Factorul ce inhibă leucemia	Intensifică eritropoeza. În combinație cu factorii coloniostimulatori, inhibă creșterea celulelor leucemice. Inhibă diferențierea celulelor embrionare troncure. Activează funcția osteoclastică a țesutului osos

La acest complex de măsuri se referă și acțiunile de optimizare a reacțiilor imune ale organismului la modificarea condițiilor geoclimatice, ecologice.

În ultimii ani, datorită eforturilor depuse de acad. P.И. Сепиашвили, se conturează o nouă direcție în imunologia clinică – *imunoreabilitarea* [231]. Imunoreabilitarea este un complex de măsuri curative de însănătoșire, destinate resta-

bilirii funcțiilor dereglate ale sistemului imun. Efectul imunoreabilității poate fi obținut fără influența directă asupra sistemului imun prin tratamentul stărilor patologice, care contribuie la declanșarea dezechilibrului imun.

Există câteva clasificări ale preparatelor imunotrope. Cel mai des în practica clinică se folosește următoarea clasificare:

- I. *Produse de proveniență fiziologică (biologice)*: tactivină, timostimulină, timalină, timomodulină, timactidă, timoptină, vilozenă, mielopid, splenină, laferon, reaferon, roferon-A, intron-A, fron, berofor, imuchină, leuchinferonă, leucomax, granocit, proleuchin, imunoglobuline, polibiolin etc.
 - II. *Produsele de proveniență microbială*:
 1. Bacteriile vii – BCJ (vaccin antituberculos).
 2. Extracte – biostim, pitibanil, urovaxom.
 3. Lizatele – bronhomunal, IRS-19, pospat, imudon, bronhovaxom, diribiotină, rinovac, respivax, urostim.
 4. Lipopolizaharide – pirogenal, prodigiozan.
 5. Polizaharide levurice – zimozan, nucleinat de sodiu.
 6. Polizaharide micotice – chestin, bestatin, lentinan, glucan.
 7. Ribozomi + proteoglican – ribomunil.
 8. Probiotici – blasten, biosporin, linex.
 - III. *Preparate sintetice*: timogen, licopid, diucifon, levamizol (decaris), chemantan, leakadin, polioxidonii, groprinosin, isoprinozin, neovir, cicloferon, copolimer 1 (copaxon).
 - IV. *Vitamine și complexe antioxidante*.
 - V. *Preparate vegetale*: difur, blastofag, manax, imunal.
 - VI. *Enterosorbenți*: belosorb, encoral, micoton, silard, antralen.
 - VII. *Imunosupresori*: glucocorticoizii, azatioprină (imuran) oxispergualină leflunomid, timoglobulină, limfoglobulină, timoglobulină, simulect.
 - VIII. *Preparatele fermentative complexe*: vobenzim, flogenzim, vobemugos.
- Adaptogene** (imunocorectori minori): imunal, eleuterococ, extract Ginseng, tonzilgon, extract Rodiolă, aralia Manshurica, ceai, cafea, usturoi, tinctură de lămâie chineză, apilac, aloe, esberitox, ehinabene, ehinacină lichidă, autohemoterapia.

CAPITOLUL 10

TIPURILE DE ALERGENE ȘI CLASIFICAREA LOR

Particularitatea principală a maladiilor alergice se consideră dependența manifestărilor lor de prezența alergenilor. În cazul în care se exclude contactul bolnavului cu alergenul, maladia indusă de el, de regulă, se stopează.

Noțiunile de „alergen” și „antigen” au ceva comun și, totuși, ele diferă una de alta. *Antigen* se consideră orice substanță simplă sau complexă, care, pătrunzând în organism, e capabilă de a declanșa într-un mod sau altul o reacție imună și de a interacționa specific cu produsele ei: anticorpii sau receptorii limfocitelor sensibilizate. Antigenul provoacă o areactivitate specifică – toleranța față de el a sistemului imun la administrarea lui în perioada embriogenezei precoce. Antigene pot fi proteinele, polipeptidele, lipopolizaharidele, acizii nucleici etc. De regulă, ele posedă informație genetică non-self. Autoantigenele nu posedă informație non-self.

Haptene sunt numite substanțele chimice simple capabile să provoace o reacție specifică doar după cuplarea cu o proteină purtătoare – „carrier”. Specificitatea anticorpilor formați e determinată de haptene. Majoritatea medicamentelor, substanțelor chimice sunt haptene. Se presupune că la inoculare în organism, haptenele sau produsele biotransformării lor, cuplându-se cu macromoleculele organismului, devin antigene propriu-zise.

Antigenele și haptenele, care provoacă reacții alergice, sunt numite *alergene*. Inducerea de către acestea a reacțiilor alergice este determinată genetic și se produce, de regulă, la persoanele predispuse la alergie.

Alergenele exogene sunt substanțe de proveniență infecțioasă, neinfecțioasă, animalieră, chimică, care nimeresc în organism din mediul ambiant (tab. 6).

Tabelul 6

Clasificarea alergenelor exogene

(A.D. Aдо, 1976; A.A. Польшер, 1978, cu modificări)

Grupa	Sursa	Tipul
Neinfecțioase	Substanțe menajere	Acarienii din praful de casă (Dermatophagoides), puf și epiderm de animale (pene), praful din biblioteci etc.

Neinfecțioase	Animaliere	Epidermale și alimentare
	Insecte	Alergene de insecte heminoptere ce înțepă (veninuri etc.)
	Plante	Polenici, alimentari
	Agentii din industrie (profesionali)	Substanțe chimice, praful din industria metalelor, materialelor plastice
	Medicamente	Preparate cu masa moleculară mare, seruri imune
Infecțioase	Fungi (spori și micelle)	Micotice
	Bacterii	Bacteriene
	Helminți	Helmintice
	Virusuri	Virali

Antigenele și alergenul endogen prezintă moleculele proprii și complexe lor, care provoacă din careva motive activarea sistemului imun cu formarea anticorpilor și/sau a limfocitelor sensibilizante, care interacționează specific cu ele. Însă noțiunea de „autoantigen” poartă în mare măsură un caracter funcțional, dependent de reacția imună, întrucât în lipsa ei, deci în normă, asemenea molecule și structuri nu sunt antigene [207].

Alergenul și antigenul exogen pot contribui la formarea autoantigenelor, modificând structura macromoleculilor organismului. Toate autoantigenele (A. Д. Адо, 1976) după proveniență se împart în:

- 1) naturale, primare (țesutul normal al cristalinului, țesutul nervos etc.);
- 2) dobândite (patologice), secundare – neinfecțioase (după combustii, iradiere) și infecțioase, care pot fi intermediare (produsele degradării țesuturilor de către microbi și virusuri) și complexe (țesutul + microbul, țesutul + toxina).

Căile de pătrundere a alergenilor în organism sunt diferite. Pe cale orală pătrund alergenul alimentare, substanțe chimice, medicamente, aditivi alimentari; pe cale *inhalatorie* – alergenul polenice (ale plantelor), praful de casă, spori fungici, bacterieni și virusurile, multe medicamente, substanțe chimice etc.; *prin tegumente* – alergenul insectelor (veninurile de himenoptere), medicamentoase, bacteriene, virotice, micotice, multe substanțe chimice etc., însoțite de manifestări alergice pe piele.

Preparatele medicamentoase și adaosurile (adjuvanți) pătrund în organism la fel în urma injectării intradermale, subcutanate, intramusculare și intravenoase. Pentru această cale este caracteristică dezvoltarea rapidă, adesea gravă, a reacțiilor alergice: șoc anafilactic, urticarie ș.a.

MECANISMELE REACȚIILOR ALERGICE

11.1. Clasificarea reacțiilor alergice

Alergia prezintă reacția imună specifică exagerată secundară la alergen, apărută în organismul sensibilizat, însoțită de eliminarea mediatorilor, care lizează țesuturile.

În 1930 **R. Cooke** a împărțit reacțiile alergice în 2 tipuri:

- reacții alergice de tip imediat (sau hipersensibilitate de tip imediat);
- reacții alergice de tip întârziat (hipersensibilitate mediata celular).

După **Gell** și **Coombs** (1963) se disting 4 tipuri de reacții alergice [58]:

I – anafilactice (tip reaginic);

II – citotoxic - citolitice;

III – mediate de complexe imune;

IV – hipersensibilitate de tip întârziat.

Se poate adăuga și al V-ea tip – autosensibilizarea determinată de autoantigeni. Reacțiile de tipurile I, II, III și V sunt reacții de tip imediat. La al V-lea tip se pot referi așa-numitele reacții „antireceptoare” provocate de anticorpii „blocați” sau „stimulatori” (anticorpii contra β -adrenoreceptorilor, contra receptorilor acetilcolinici). Acești anticorpi pot fi cauza disbalanței diverselor tipuri de receptori, de exemplu β -adrenergici, pe de o parte, și α -adrenergici și colinergici, pe de altă parte. O atare situație e caracteristică pentru astmul bronșic, dermatita atopică și alte maladii alergice.

Există încă un tip de hipersensibilitate, care a primit denumirea de „reacții pseudoalergice” (RPA) sau anafilactoide. RPA clinic sunt asemănătoare maladiilor alergice, însă în dezvoltarea lor nu participă anticorpii și celulele T sensibilizante.

În hipersensibilitatea „imediată”, reacția se declanșează de la câteva secunde, minute până la 12 ore după pătrunderea repetată în organismul sensibilizat a alergenului. În astfel de cazuri alergenul, reacționând cu anticorpii din clasa IgE, fixați pe suprafața mastocitului sau a bazofilelor circulante, stimulează eliminarea de către acestea a mediatorilor sau formează complexe imune cu anticorpi specifici IgG. Reacțiile, care se dezvoltă peste 4–12 ore după contactul cu alergenul, sunt numite *intermediare (tardive)*. Ele se induc, de regulă, de complexe imune sau anticorpii din clasa IgG. Hipersensibilitatea întârziată se declanșează în limitele a 48–72 ore după repătrunderea antigenului în urma interacțiunii cu limfocitele T sensibilizate.

Răspunsul imun, care apare sub influența antigenului sau alergenului constituie baza reacțiilor alergice. Pentru bolnavii alergici sunt caracteristice: 1) răs-

punsul hiperergic la alergen; 2) specificitatea acestui răspuns față de alergen. Aceste particularități se află sub control genetic. Câteva gene exercită controlul asupra sintezei IgE și specificității lui.

11.2. Stadiile reacțiilor alergice

Pătrunderea în organism a alergenului declanșează un lanț de reacții imunologice ce conduc la dezvoltarea hipersensibilității. De aceea, perioada din momentul pătrunderii în organism a alergenului până la stabilirea hipersensibilității față de el se numește *perioada sensibilizării*. Ea durează câteva zile (7-14) sau luni. În această perioadă se declanșează reacția imună primară și apar anticorpi și limfocite T sensibilizate. Numărul lor și/sau gradul sensibilizării cresc în caz de stimulări alergice repetate. Reacția alergică începe cu *stadiul imunologic*, în timpul căruia alergenul se unește cu anticorpii sau limfocitele sensibilizate, și se caracterizează prin următoarele procese:

- 1) pătrunderea primară în organism a exoalergenului sau formarea endoalergenului;
- 2) contactul alergenului cu celulele antigenprezentatoare, „processingul” lui și prezentarea celulelor imunocompetente;
- 3) formarea în organism a anticorpilor și/sau limfocitelor T-sensibilizate;
- 4) interacțiunea alergenului cu anticorpii sau limfocitele T-sensibilizate.

Al doilea stadiu al alergiei – *patochimic* – se declanșează după această interacțiune și e însoțit de eliminarea mediatorilor din celule. Cel de-al treilea stadiu al reacției alergice poartă denumirea de *fiziopatologic* sau *stadiul manifestărilor clinice*. În acest stadiu mediatorii alterează organele și țesuturile, fapt ce conduce la dereglări morfofuncționale ale acestora.

Principalii participanți ai reacțiilor alergice sunt leucocitele (limfocitele T și B, monocitele – macrofagii, granulocitele), sistemul complementului, precum și alte celule și factori umorali.

11.3. Tipurile mecanismelor alergice de alterare a țesuturilor

Reacțiile alergice de tipul I (mediate de IgE) sau anafilactice. Baza imunologică a acestui tip de reacții o constituie IgE cu capacitatea lor unică de a se fixa pe celule (mastocite, bazofile) prin fragmentul lor Fc. În afară de IgE, pe mastocite se pot fixa și IgG4 (*fig. 1*). Bazofilul circulant sau bazofilul tisular (mastocitul) conține peste 200–500 granule, purtătoare de substanțe biologic active – mediatorii.

Bazofilele și mastocitele prezintă celule-țintă de ordinul I ale alergiei datorită prezenței pe membrana lor a receptorilor cu afinitate crescută față de fragmentele Fc ale IgE. O afinitate mai redusă posedă receptorii de pe membranele limfocitelor, macrofagilor și eozinofilelor. Aceste celule se referă la celulele-țintă de ordinul II ale alergiei.

S-a demonstrat că IgE se leagă cu receptorii Fc prin Cε3 și Cε4 domenii. Fixarea pe membranele celulelor-țintă are loc timp de 12–48 ore după administrarea antiserului la recipient. Sensibilizarea mastocitelor de către anticorpii de clasa IgE și IgG4 este o condiție necesară pentru dezvoltarea reacțiilor de tipul I.

În perioada sensibilizării sub influența alergenului se formează anticorpi IgE specifici, care se fixează cu fragmentele Fc pe membranele mastocitelor și a bazofilelor. Densitatea receptorilor, care fixează IgE pe bazofile, e destul de înaltă. Pe o bazofilă, prin fragmentele Fc se pot fixa peste 300 mii de molecule IgE, în timp ce segmentul Fab menține capacitatea de legare specifică cu alergenul. În caz de pătrundere a alergenului în organismul sensibilizat, deci repetat, are loc legarea lui atât cu anticorpii IgE, fixați pe bazofile, cât și cu cei circulanți în sânge (*stadiul imunologic*). Complexele alergeni-IgE formate în sânge se înlătură, probabil, din organism, însă pot, de asemenea, să inițieze degranularea bazofilelor.

În caz de legare a alergenului respectiv cu segmentele Fab ale IgE are loc perturbarea stereospecifică, „revolta” receptorului, activarea adenilatciclazei bazofilului și demararea reacției celulare la semnal cu participarea receptorilor celulari de suprafața și a „mediatorilor secunzi” sau „mesagerilor secunzi” – *adenozinmonofosfatului ciclic și a ionilor de calciu* (Ca^{2+}).

Cei mai importanți participanți ai acestor reacții sunt adenilatciclaza, care reglează mecanismul formării AMPc, și sistemul care modifică permeabilitatea canalelor ionice ale membranei plasmatică. Alipirea liganzilor de acești receptori conduce la deschiderea canalelor de calciu și la „absorbția” ionilor de Ca^{2+} în interiorul celulei. Împreună cu AMPc ionii de Ca^{2+} joacă un rol similar în medierea acțiunii hormonilor peptidici și a catecolaminelor și altor liganzi pe celula-țintă.

Există și altă cale de transmitere a semnalului la celulă – *transformarea fosfoinozitudelor* membranei plasmatică în *inozitoltrifosfat și diacilglicerol*, care de asemenea funcționează în celulă ca „mediatori secunzi”.

Respectiv semnalele, care provoacă activarea mastocitelor și bazofilelor, pot avea atât natură imunologică, cât și neimunologică. Toți factorii capabili de a provoca activarea mastocitelor și bazofilelor, se referă la „eliberatori” sau „liberatori”.

Drept *liberatori* de natură imunologică servesc alergenele, complexe imune IgE-IgG, formele agregate IgE și IgG, anticorpii contra IgE, IgG4 (la om); anticorpii contra receptorilor Fcε (deci receptorii – Fc IgE), precum și anticorpii antiidiotipici.

Liberatorii neimunologici sunt activatorii mastocitelor și bazofilelor, spre deosebire de substanțele, care posedă acțiune neselectivă citotoxică directă (metilină, produși fenotiazinici, unii blocanți ai H_1 -receptorilor, detergenți cu proprietățile tritonului X-100 etc.), pot stimula degranularea mastocitelor și a bazofilelor ori independent de sistemul receptor al membranelor (ionoforme calcice: A-23187, 985-i, acidul fosfatidic, clortetraciclina), ori prin interacțiunea cu receptorii membranelor celulare (poliamini-policationi sintetici, de exemplu, hormonul adrenocorticotrop, somatostatina, substanța-P, neurotensina, peptida vasointestinală, insulina, polilizina, polimixina, chemotripsina, anafilotoxina și substanțele medicamentoase, morfina, etc.).

Mastocitele sunt sursele principale de histamină în țesuturi, iar bazofilele – în sânge. Conținutul histaminei constituie circa 10% din masa tuturor granelor mastocitelor. În plasma sângelui în normă se conțin 100–300 ng/ml de histamină, iar în perioada acută a reacției alergice nivelul ei crește până la 10–50 mg/ml. Histamina își exercită acțiunea prin 2 tipuri de receptori: H_1 și H_2 . Prin H_1 , el provoacă contractarea mușchilor netezi și ai vaselor, bronhiolilor și bronhiilor, TGI; mărește permeabilitatea venulelor, stimulează formarea de mucus; provoacă prurit cutanat și dilatarea vaselor pielii. Prin receptorii H_2 , histamina mărește dilatarea și permeabilitatea vaselor, intensifică producerea de mucus în bronhii, dilată bronhiolele. Efectul rezultativ al histaminei poate fi realizat atât prin concentrația ei (10^{-7} μ acționează prin H_1 -receptorii, iar 10^{-5} – 10^{-4} μ – prin H_2 -receptorii), cât și prin cantitatea de receptori histaminici de un tip sau altul (H_1 sau H_2).

Granulele mastocitelor conțin *proteaze*, active la pH neutru, care interacționează cu moleculele intragranulare ale proteoglicanelor heparinei.

Celulele reacției alergice sunt mastocitele și bazofilele, eozinofilele și alte tipuri de celule, precum neutrofilele mononucleare (monocite, limfocite T activate), trombocitele. Activarea lor provoacă eliberarea unor mediatori. Mediatorii produși de mastocite și bazofile sunt enumerați în *tabelul 7*.

Tabelul 7

Mediatori formați la degranularea mastocitelor

Mediator	Efect/funcție
1. Prostaglandina (PG), tromboxani: (PGD ₂ , HETES)	Contractia mușchilor netezi → spasm Vasoactive, vasodepresie → colaps Creșterea secreției de mucus Chemotaxie și/sau chimiocinezie Infiltrația celulară
2. Leucotriene (LT): [C ₄ , D ₄ și E ₄ (sau vechea SRS-A) și B ₄]	Prelungesc contractia mușchilor netezi Vasoactive (vasodilatatoare/vasodepresoare)

	Cresc permeabilitatea vasculară → edem Cresc producerea de mucus Deprimă funcția cardiacă Chemotaxie
3. PAF („Plantelet – activating factor”)	Agregarea și activarea trombocitelor (eliberare de serotonină și tromboxani) Creșterea permeabilității vasculare → edem Creșterea secreției de mucus Contractia mușchilor netezi → spasm Vasodepresie → colaps
4. Metaboliți toxici ai oxigenului (O_2 , H_2O_2 , OH^{\cdot})	Descuamare Îngroșarea membranelor bazale
5. Adenozina	Inhibă agregarea trombocitelor Crește eliberarea mediatorilor mastocitari Contractia mușchilor netezi → spasm Inhibiția funcției neutrofilelor Vasodilatarea coronarelor, antiaritmie Contractia mușchilor netezi → spasm Inhibiția funcției neutrofilelor Vasodilatarea coronarelor, antiaritmie
Citokine sintetizate de mastocite	
1. Interleukine: 3, 4, 5, 6, 11 2. Factori de creștere a coloniilor hemato-formatoare 3. Proinflamatoare și activatoare: $TNF\alpha$, $MIP-1\alpha$ și 1β (“Macrophage inflammatory protein”), endotelina-1, TCA-3 (“T-cell activating gene”), (CTAP “Connective tissue activating peptide”)	Efecte multiple, inclusiv activarea macrofagilor, eozinofilelor, neutrofilelor, stimularea celulelor stem hematopoietice, stimularea producerii de proteine de fază acută, de imunoglobuline, mai ales IgE, etc.

Cei mai importanți mediatori sintetizați și eliberați în urma degranulării mastocitelor/bazofilelor sunt:

- mediatori vasoactivi (histamina, serotonină);
- factori chemotactici;
- derivați din matricea granulelor: proteaze neutre (triptaza, chimaza), proteoglicani (heparina, condroitinfosfat);
- factori inflamatori ai anafilaxiei;
- peroxidaze, superoxid dismutaza.

Ca și în cazul mastocitelor și eozinofilelor, activarea lor provoacă eliberarea **unor mediatori monocitari/macrofagi**: prostaglandine (PGD_2 , PGE_2), leuco-

triene (LTB₄, LTC₄), PAF, tromboxan A₂ (TxA₂), IL-1, radicali liberi de oxigen, NO și hidrolaze; **mediatori trombocitari**: histamină, TxA₂, radicali liberi, precum și din **neutrofile**: produși metabolici reactivi ai oxigenului și enzime lizozomale (proteaze citolitice, colagenaze, lizozim). **Limfocitele T activate** produc factorul histamino-eliberator (HRF) și controlează reacțiile alergice prin mediatorii proinflamatori și citotoxici (LTh₁) și prin cei direct implicați atât în sinteza Ig, cât și în proliferarea mastocitelor și a eozinofilelor (LTh₂).

În locul activării mastocitelor se constată aglomerarea eozinofilelor, neutrofilelor, trombocitelor și limfocitelor. Acest fenomen are loc în urma eliberării din mastocitele activate a factorilor chemotaxiei și a factorului de activare a trombocitelor (FAT).

FAT (1-alcil-2-acetil-aliciril-3-colin fosfat) se referă la mediatorii alergiei și inflamației, proveniți din fosfolipidele membranare. El se formează și se secretă de către trombocite, bazofile, macrofagi, neutrofile, eozinofile, endoteliocite.

Prostaglandinele, tromboxanii și leucotrienele ca mediatorii alergiei se formează după stimularea mastocitelor și bazofilelor, în procesul căreia se activează fosfolipazele A₂ și C și lipaza diacilglicerolului. Din fosfolipidele de bază ale membranelor celulare și din diacilglicerol se eliberează acidul arahidonic. Soarta lui depinde de acțiunea a două oxidaze – lipooxygenaza și ciclooxigenaza. Toate derivatele căii lipooxygenazice și ciclooxigenazice se numesc „eicozanoide” (de la hidrocarbura precursoră, care conține 20 de atomi de hidrat de carbon - eucozan).

Cei mai importanți mediatorii ai reacțiilor alergice și inflamatorii, proveniți din acidul arahidonic, sunt derivații ai leucotrienelor-5-lipooxygenaza. Produsul intermediar este acidul 5-hidroperoxieucozantraenic, sau acesta pierde peroxidul sub acțiunea hidropoxidazei cu formarea acidului 5-hidroxiucozantetraenic sau sub acțiunea leucotrien-A-sintetazei se transformă în epoxid-leucotrienul A₄. Produsele 5-lipooxygenazei sunt formate nu doar de mastocite și bazofile. Această proprietate o posedă și neutrofilele, eozinofilele, monocitele și macrofagii.

Stadiul fiziopatologic al **reacției alergice de tipul I** se caracterizează prin acțiunea mediatorilor asupra celulelor și țesuturilor periferice. În acest stadiu se manifestă simptomele clinice ale alergiei (*fig. 1*). Se dezvoltă reacția inflamatorie locală cu exsudarea și emigrarea leucocitelor, edemul țesuturilor, intensificarea formării secrețiilor. Drept exemplu de reacții alergice de tipul I (anafilactică) servesc: șocul anafilactic, astmul bronșic atopic, polinoza etc.

În reacțiile pseudoalergice agenții nespecifici (chimici, biologici, fizici) și influențele reflex-condiționate induc degranularea mastocitelor cu aceleași urmări ca și în cazul alergiei. Lipsesc însă anticorpii și reacția are doar stadiile patochimică și fiziopatologică.

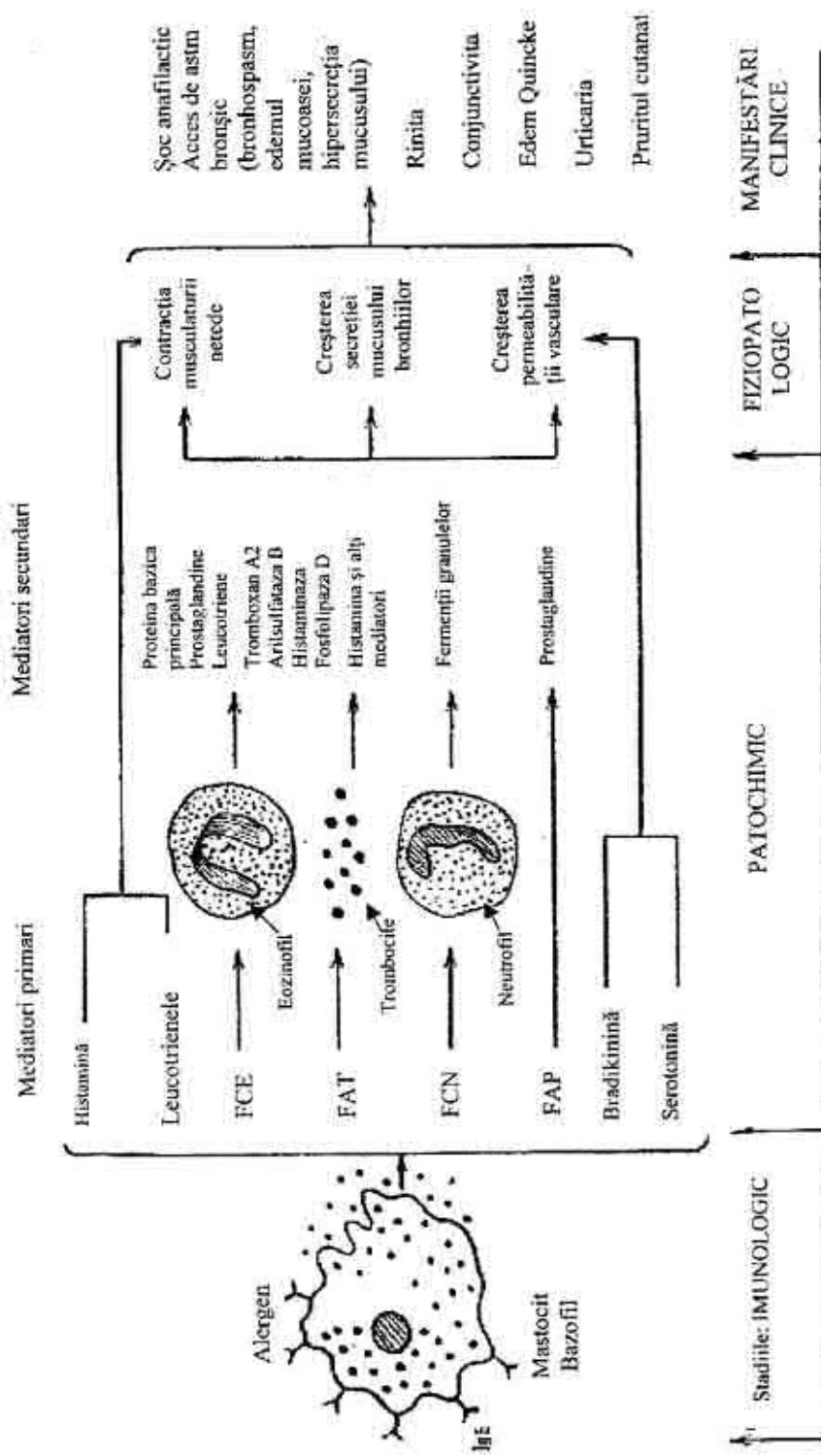


Fig. 1. Reacția alergică de tip reaginic.

Notă: FCE – factorul chemotaxiei eozinofilelor; FAT – factorul de activare al trombocitelor; FCN – factorul chemotaxiei neutrofilelor; FAP – factorul de activare al prostaglandinelor

Reacțiile alergice de tipul II (citotoxice). Aceste reacții sunt mediate de anticorpii contra antigenelor de suprafață ale celulelor sau contra alergenilor, legate de membranele celulare (*fig. 2*). Deoarece anticorpii se leagă cu antigenele pe celule prin segmentele sale Fab, fragmentele Fc ale anticorpilor agregate rămân libere și activează sistemul complementului (SC).

Rolul decisiv în mecanismul acestor reacții îl joacă anticorpii claselor IgG și IgM și SC. În procesul activizării SC se formează complexul de atac al membranei, care distruge celula-țintă. Stadiul imunologic se caracterizează prin legarea anticorpilor apăruți de către determinantele antigenelor (*fig. 2*).

Activarea SC se realizează pe 2 căi, numite „clasice” și „alternative”. Prima cale clasică de activare a SC se inițiază de complexul antigen-anticorp. Calea alternativă poate fi inițiată sub influența contactului direct cu microorganismele, polizaharidele, endotoxinele etc.

Deosebirea principală a căii alternative de cea clasică este dependența neînsemnată de ioni de Ca^{2+} și o independență absolută de prezența componentilor C1, C2 și C4. Reacția centrală a căii alternative este divizarea C3 cu formarea C3b.

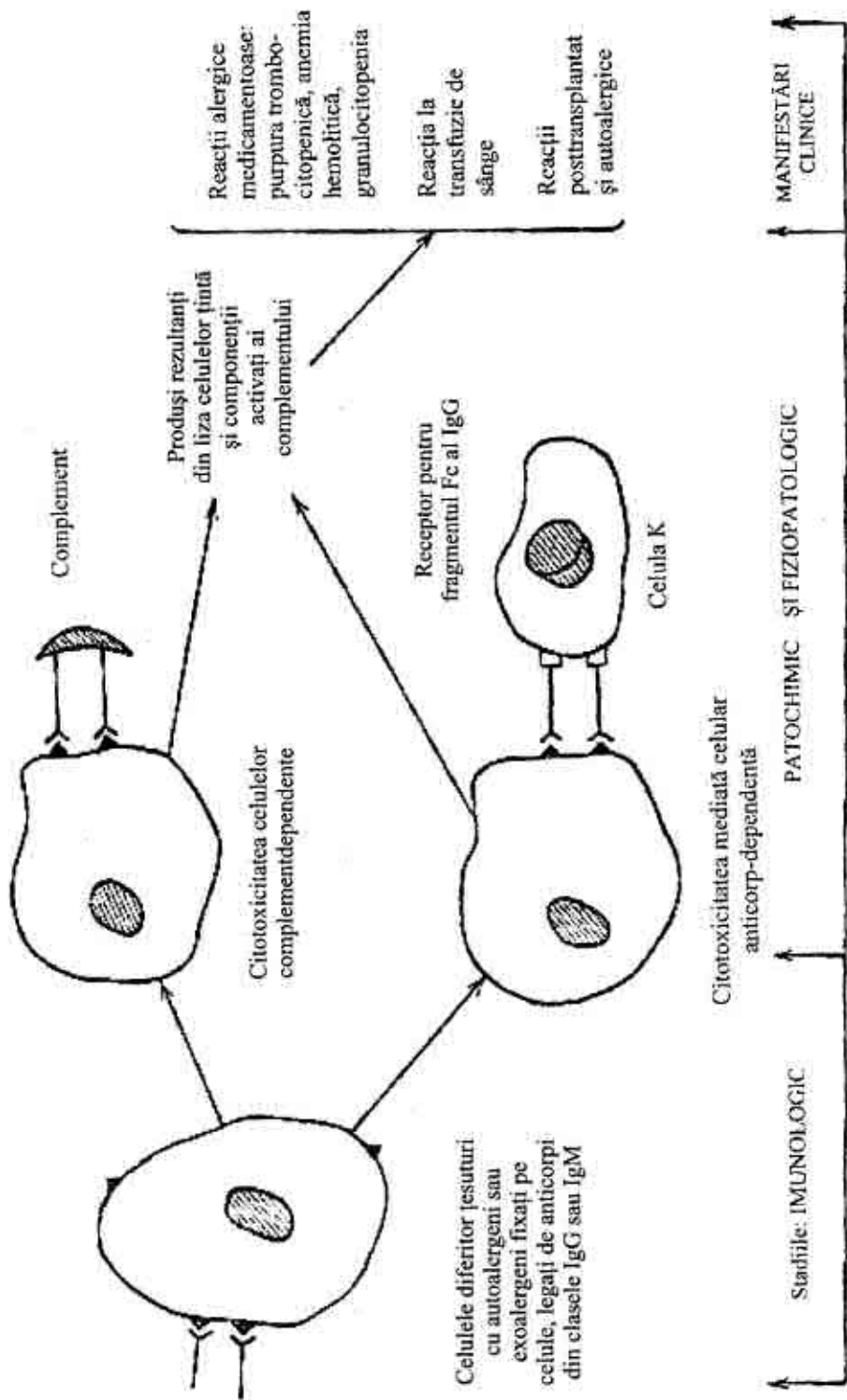


Fig. 2. Reacția alergică de tip citotoxic

Așadar, în procesul activării SC se formează factorii biologic activi. Astfel C3a provoacă degranularea bazofilelor, contractarea mușchilor netezi ai vaselor, intestinului gros și bronhiilor, intensifică secreția mucusului de către celulele caliciforme. C3b funcționează ca opsonină, legându-se cu celulele-țintă atrag fagocitele și alte celule, care posedă CR1 receptorul specific pentru C3b. El se află pe eritrocite, macrofagi, iar limfocitele B posedă receptor CR2, cu implicație în mecanismul de inducere a celulelor cu memorie. Ei măresc permeabilitatea vaselor (C4a, C2a), provoacă eliberarea histaminei din mastocite și bazofile și a serotoninei din trombocite (anafilatoxina C3a și C5a). Acești factori sunt chemoattractanți puternici (C5a și C5b, 6, 7, 8) pentru macrofagi și neutrofile; intensifică activitatea fagocitară a lor; contribuie la unirea complexelor imune cu celulele sistemului monocitaro-macrofagal și neutrofile; la solubilizarea complexelor imune (Csb) și, în cele din urmă, formează complexul de atac al membranei, care generează canale transmembranare, prin intermediul cărora se realizează liza osmotică a celulelor-țintă.

Reacțiile alergice de tipul III (mediate de complexe imune). Formarea complexelor imune este un proces natural, care are loc în cazul răspunsului imun normal. Dacă se formează multe complexe imune de dimensiuni neobișnuite în condiții de surplus de antigen și dacă e dereglată fagocitoza lor, atunci ele activează SC și provoacă inflamația acută (fig. 3). Complexele, ce conțin IgG și IgM, activează SC pe cale clasică, iar complexe imune, ce conțin IgA, pot activa SC pe cale alternativă. Complexele, ce conțin IgE, nu sunt capabile să activeze SC, stimulând în schimb bazofilele și mastocitele spre degranulare (fig. 3).

Dimensiunile complexului imun depind de concentrația și raportul antigenului și anticorpului, precum și de afinitatea anticorpului față de antigenul dat. Complexele mari (mai mult de 19S – unități Svedberg) mai puternic lizează țesutul decât complexe de dimensiuni mai mici. În zonele de echivalență și în caz de surplus moderat de antigen, posibilitatea formării unor complexe mari crește. Ele sunt cele mai toxice și mai patologice, deoarece activează nu numai SC, dar și alte sisteme, care eliberează mediatori proinflamatori (kinine, proteinaze etc.). O importanță mare au sarcinile electrice ale complexelor: cele încărcate pozitiv sunt predispușe să se depună în glomeruli renali, pe când complexe, care conțin același antigen, însă cu sarcină neutră, foarte greu pătrund în glomeruli, care sunt încărcati negativ.

Complexele imune circulante (CIC), pătrunzând în spațiul subendotelial și activând SC, provoacă dezvoltarea vasculitei, în timp ce la difuziunea anticorpilor spre antigenele, localizate în țesuturi, apar precipitate imune locale cu reacție de tipul fenomenului Arthus. Anafilatoxinele (C3a, C5a), kininele (C2b, C4a), chemoattractantele (complexul C5b, 6, 7), care se formează după activarea pe calea clasică, măresc permeabilitatea vasculară, dilată vasele (eritem, edem),

atrag granulocitele și macrofagii. Din celule se eliberează mediatorii secundari: kinine, prostaglandine, histamine, leucotriene, enzime proteolitice lizozomale. Lezarea de către aceștia a țesuturilor determină simptomele clinice (de exemplu: boala serului, glomerulonefrita prin CI, etc.).

Reacțiile alergice de tipul IV (alergia de tip întârziat, mediată celular). Antigenul pătruns primar în țesut, este captat de macrofagi și prezentat limfocitelor T (Th1 sau Tc). Ultimul exprează pe suprafața sa receptor pentru antigen. Se formează o clonă antigen specific a celulelor T. Hipersensibilitatea de tip întârziat se dezvoltă peste 24–72 ore în urma reacției la antigen a acestor limfocite T, specific sensibilizate (fig. 4). Cu receptorii săi specifici, celulele T leagă antigenul, care provoacă activarea și proliferarea lor, eliberarea *limfokinelor*-mediatorilor reacției de hipersensibilitate întârziată ce lizează țesuturile (inflamație perivasculară, predominant mononucleară).

Limfokinele, secretate de T efectori, inițiază diverse reacții: induce inflamația acută, activează fagocitoza, chemotaxisul macrofagilor și monocitelor; inhibă migrarea macrofagilor și contribuie la acumularea lor în focarul inflamator. Limfotoxina acționează citotoxic asupra celulelor tisulare provocând liza lor. Gama-interferonul celulelor T posedă acțiune antivirală și imunostimulatoare. Toate limfokinele contribuie la acumularea leucocitelor în focarul reacției și la dezvoltarea inflamației granulomatoase. Celulele T citotoxice – killer pot să atace și să distrugă orice tipuri de celule, infectate de virusuri, și exprimă proteine străine, modificate pe suprafața celulară.

Reacțiile de hipersensibilitate întârziată sunt caracteristice pentru procesele infecțioase-alergice (alergii bacteriene și micotice), dermatitele de contact și un șir de maladii cronice. Un exemplu tipic de reacții de hipersensibilitate de tip întârziat este reacția tuberculinică Mantoux. Administrarea intracutanată a tuberculinei individului sensibilizat provoacă hiperemie locală și edem, care ating maximumul peste 24–72 ore. Se formează o papulă dură hiperemiată, apoi necrotizantă.

Reacțiile alergice de tipul V-stimulator. Mecanismul efector este umoral fără complement. Anticorpii antireceptori (tipul V de reacții) s-au depistat față de către adrenoreceptori în astmul bronșic (AB), dermatita atopică, urticarie.

Anticorpii anti-IgE și anti-IgG4 pot induce reacții imediate. Anticorpii anti-idiotipici, care mediază reglarea rețelei imunologice, participă la dezvoltarea alergiei și, probabil, determină rezultatele unor tipuri de imunoterapii.

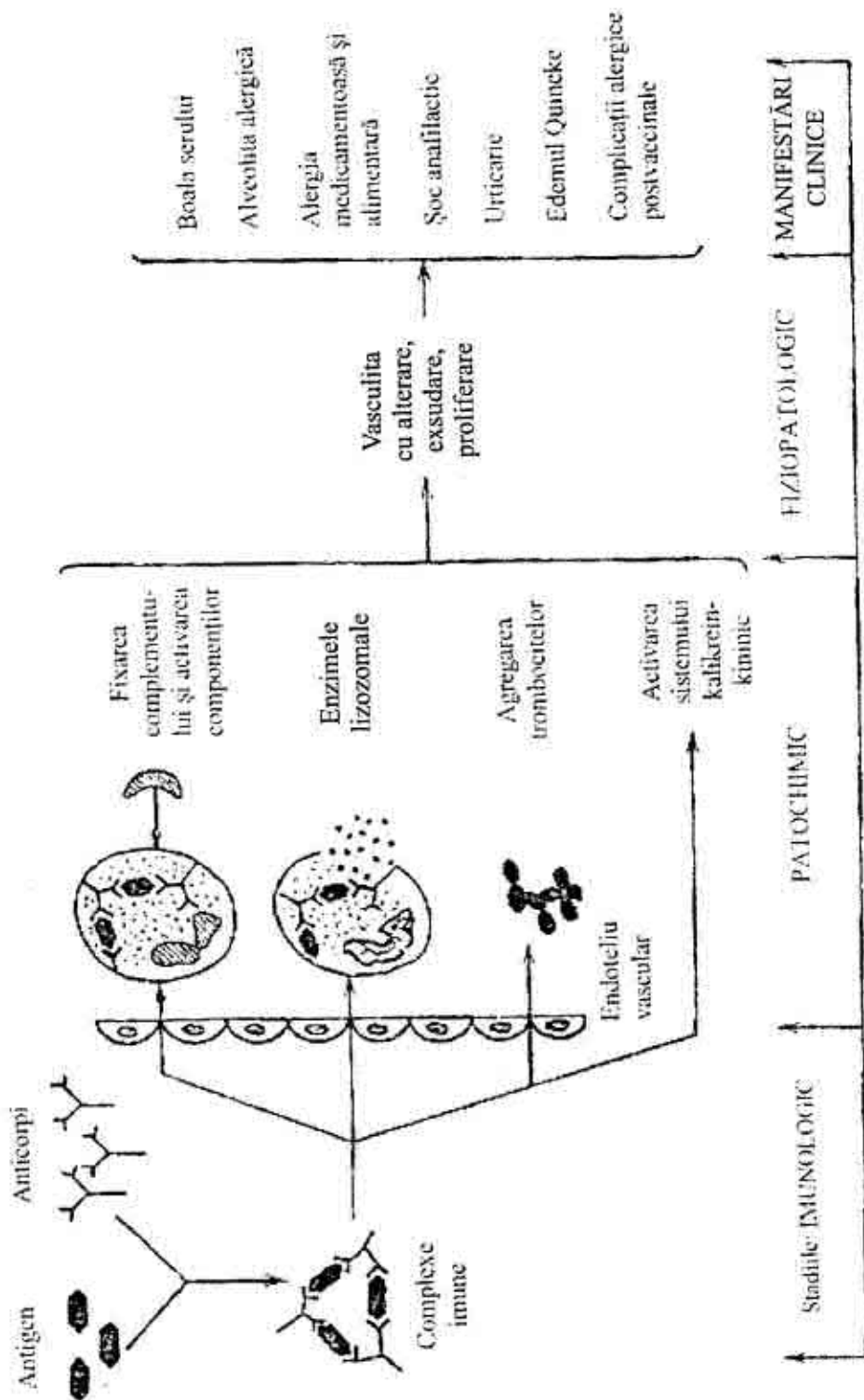


Fig. 3. Reacția alergică de tip imunocomplex

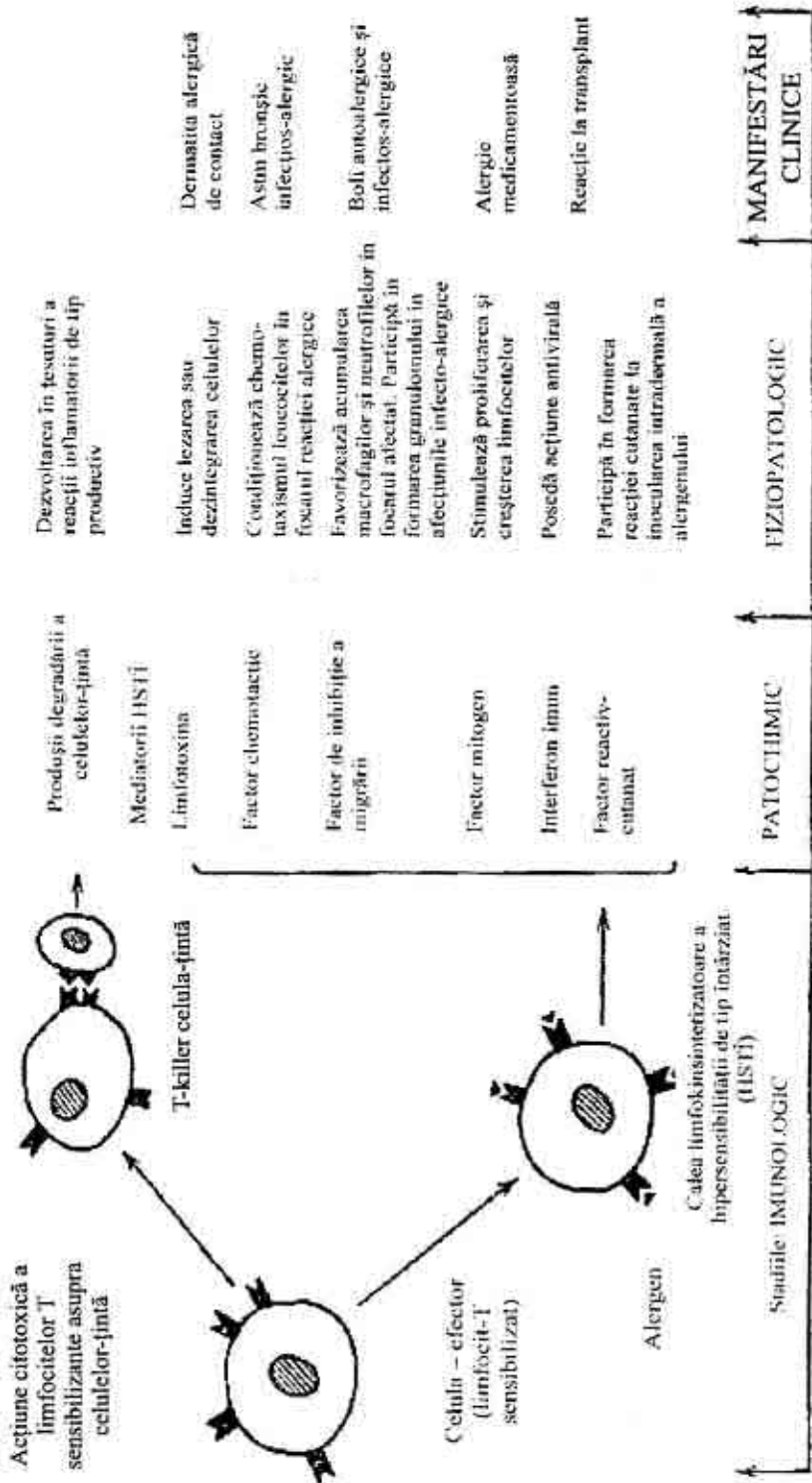


Fig. 4. Reacția alergică de tip întârziat

CAPITOLUL 12

DIAGNOSTICUL MALADIILOR ALERGICE

În procesul de diagnostic e necesar: 1) a determina dacă maladia este alergică; 2) a stabili natura alergenului în cauză și mecanismul de dezvoltare a reacției [209]. Din acest motiv, e necesar de a efectua la etapa I diagnosticul diferențial al alergiei exogene de maladiile autoimune și infecțioase, la baza cărora stau de asemenea reacțiile hiperergice. La etapa a II-a (uneori și concomitent), când este stabilit caracterul alergic al maladii, se concretizează relația cu un anumit alergen, tipul și mecanismul alergiei. Paralel se face o diferențiere între reacțiile alergice și pseudoalergice. De aceea, principiile diagnosticului alergiei se bazează pe o anumită consecutivitate a operațiunilor – pe algoritmul diagnostic (*schema 5*).

12.1. Anamneza alergologică

O metodă importantă de diagnostic este culegerea anamnezei alergologice, care, deși include elemente ale anamnezei comune, are un șir de particularități. Se folosește examenul obiectiv al bolnavului și (sau) anchete speciale. Scopul principal al culegerii anamnezei alergologice constă în determinarea relației maladii cu predispunerea ereditară și acțiunea alergenilor mediului ambiant.

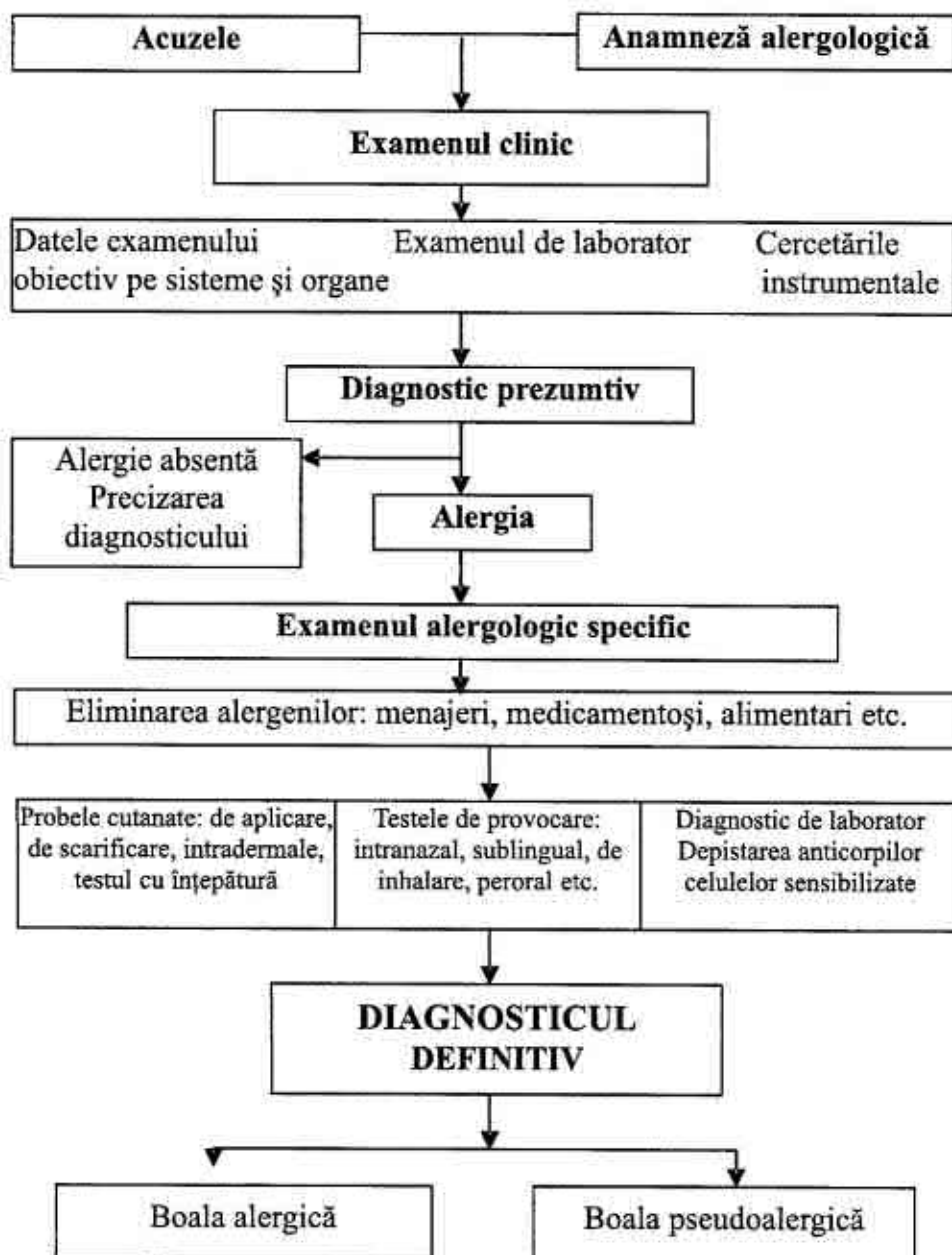
Se precizează următoarele:

1. Predispunerea ereditară: prezența maladiilor alergice (astmul bronșic, urticaria, polinoza, dermatita etc.) la rudele apropiate (tată, mamă, rudele lor, surori, frați, copii și nepoți).
2. Maladiile alergice suportate de bolnavi (șoc, erupții și alte reacții la alimente, medicamente, seruri, vaccinuri, înțepături de insecte etc., care și când au evaluat).
3. Influența mediului ambiant: a) climatului, anotimpului și factorilor fizici (răcire, supraîncălzire, iradiere etc.); b) sezonalitatea (vara, iarna, toamna, primăvara); c) locurile de apariție a maladii: acasă, la serviciu, în stradă, în pădure, în câmp; d) timpul acutizărilor: ziua, noaptea, dimineața; e) factorii care înrăutățesc și care ameliorează evoluția bolii.
4. Influența factorilor menajeri: a) ai încăperii (prezența mușgaiului în casa de lemn sau de piatră; efectul contactului cu animale, hrana (dafnia) pentru pești etc.; covoare, îmbrăcăminte, așternut, pernele de pene, mobilă capitonată, cărți, ziare; b) folosirea substanțelor cosmetice aromatizate, a detergenților și a substanțelor contra insectelor.

5. Relațiile acutizărilor: a) cu alte maladii – angine, rinite, bronșite, pneumonii, maladii ale TGI, ficatului, rinichilor, cordului și altor organe, tuberculoză, diabetul zaharat etc.; b) cu menstruația, sarcina, perioada post-partum; c) cu deprinderi dăunătoare (fumatul, folosirea alcoolului, drogurilor).

Schema 5

Algoritmul de diagnostic a alergiei



6. Influența condițiilor de muncă: prezența noxelor profesionale (lichide, gaze, praful).
7. Debutul bolilor după consumul anumitor alimente (laptele, ouăle, peștele, citricele, băuturile etc.) sau medicamente (antibiotice, vitamine, seruri etc).
8. Agravarea sau ameliorarea evoluției bolii la folosirea preparatelor anti-alergice (antihistaminice și imunoterapia) și altor substanțe.
9. Posibilitatea ameliorării la eliminarea alergenilor în timpul concediului, deplasării, în spital, acasă, la serviciu etc. (efectul de eliminare).

Concluzii: 1) anamneza e agravată și există o legătură între boală și alergen; 2) aceeași, însă legătura nu se depistează (e necesar un examen special); 3) anamneza nu e agravată și nu se depistează influența alergenilor (nu se impune consultarea alergologului).

În procesul culegerii anamnezei se studiază foaia de observație clinică a actualei boli în ordine cronologică de la momentul apariției ei. Se clarifică toți factorii cauzali și agravanți, influențele sezoniere, frecvența acutizărilor pe parcursul anului, metoda și eficiența terapiei aplicate (tab. 8).

Tabelul 8

**Lista întrebărilor obligatorii
pentru diagnosticarea afecțiunilor alergice**

Întrebări	
1. Au fost reacții alergice în anamneză?	Anamneza alergologică trebuie efectuată până la începerea oricărei terapii medicamentoase (inclusiv cu glucocorticoizi și substanțe antihistaminice)
2. Cauza apariției?	Alergeni menajeri, polenici, alimentari, medicamentoși, înțepături de insecte, etc.
3. Cum s-au manifestat?	Sub formă de erupții cutanate (de exemplu în urticarie) locale/generalizate, fără/cu prurit, accese de dispnee, sufocare, edemul buzelor, pleoapelor, scăderea TA etc.
4. Cauza reacției prezente (produse alimentare, medicamente, înțepături de insecte, vaccinuri, contact cu latex, efort fizic etc.)	Trebuie de identificat alergenul și calea de pătrundere
5. Eficacitatea tratamentului anterior (inclusiv antihistaminice, glucocorticoizi, epinefrină)	Dacă are o evoluție recidivantă (a episodului anterior) și cuparea episodului prezent până la sosirea ambulanței

12.2. Examenul clinic

Bolnavii cu alergii trebuie examinați prin aceleași procedee și metode, care se aplică pentru examinări în alte maladii, începând cu *examenul general și evaluarea obiectivă a sistemelor și organelor*. Se atrage atenția la culoarea tegumentelor, prezența erupțiilor, leziunilor de grataj și altor manifestări ale alergiei. În caz de manifestări cutanate ale alergiei e necesar a evalua starea mucoaselor nasului, ochilor, cavității bucale în legătură cu implicarea frecventă a acestora în proces.

Manifestările tegumentare ale alergiei. Elementele erupției se împart în primare, care apar pe pielea nemodificată, și secundare, care se dezvoltă după cele primare în legătură cu evoluția lor ulterioară. La *elementele primare* se referă: 1) macule; 2) urtice; 3) vezicule și bule; 4) noduli; 5) tubercule; 6) pustule. Elemente *secundare* sunt: 1) pigmentarea; 2) eroziunea; 3) scuame; 4) excoriații; 5) fisuri; 6) cruste; 7) ulcere; 8) cicatrici; 9) lichenificare; 10) vegetații.

Evaluarea caracterului *dermografismului* (alb sau roșu); gradele lui de exprimare permit estimarea particularităților inervației vegetative a pielii. În alergii, erupțiile, de regulă, sunt însoțite de prurit, care poate fi unicul semn. Însă pruritul se observă de asemenea și în caz de diabet zaharat, limfogranulomatoză, tulburări funcționale ale rinichilor și alte stări. În caz de scabie, pruritul adesea este însoțit de leziuni de grataj. Unul dintre principalele simptome ale alergiei poate fi edemul Quincke.

Conjunctivitele, rinitele sunt frecvente în alergiile la polen, substanțe chimice, medicamentoase și alte tipuri de alergii. Semnele de implicare în procesul alergic al mucoaselor căilor respiratorii superioare servesc simptomele bronșitei și astmului bronșic.

O deosebită importanță au stările *ganglionilor limfatici*. Nodulii măriți, durerosi, sunt caracteristici unor forme generalizate de alergii (boala serului etc.). În reacțiile alergice ganglionii limfatici nu sunt duri și nu prezintă aderențe cu țesuturile adiacente.

Evaluarea stărilor altor organe și sisteme se efectuează după principiile clinice generale.

Metodele clinice, de laborator și instrumentale. Eozinofilia – creșterea numărului de eozinofile mai mult de 5%, este unul dintre semnele alergiei depistat la examenul de laborator a frotiului de sânge. În maladiile alergice obișnuite conținutul de eozinofile de peste 20% se întâlnește rar. Hipereozinofilia se constată în invaziile parazitare (echinococ, etc.), infiltratele eozinofilice ale plămânului și intestinului, colagenoze (periarterită nodulară), leucozele eozinofilice, limfogranulomatoze etc. Dacă bolnavul primește glucocorticosteroizi, eozinofilele pot să dispară din sânge. Estrogenii și androgenii, precum și blocada β -adrenoreceptorilor, din contra, provoacă eozinofilie. Deoarece o astfel de blocadă se constată

în atopie se consideră că aceasta și este cauza eozinofiliei. Însă ultima depinde de prezența factorului chemotactic al eozinofilelor, care mobilizează (atrage) eozinofilele. Concentrațiile scăzute de histamină (10–125 mkg/l), activând H_1 -receptorii, intensifică chemotactismul și acumularea locală a eozinofilelor, iar concentrațiile crescute – prin H_2 -receptorii inhibă reacția eozinofilică.

Eozinofilia locală se depistează în mucoase, piele, secreții. Pentru diagnosticul alergiei se compară numărul de eozinofile în sângele din focarul reacției tisulare și din sectorul simetric al pielii normale. La creșterea lor în focarul afectat mai mult de 10%, afecțiunea se consideră alergică.

Leucocitoza se constată în unele procese infecțios-alergice acute sau toxicodermii grave, însă nu e caracteristică pentru atopie. Creșterea VSH se constată într-un șir de reacții alergice. Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitozele, anemiile hemolitice pot apărea în alergiile medicamentoase și alte tipuri de alergii. Se modifică și fracțiile proteice ale sângelui cu tendința spre sporirea fracției de γ -globuline.

Se supun investigațiilor secrețiile conjunctivale, nazale, sputa, saliva, exsudatele ș.a. Adeseori în ele se găsesc cristalele Șarko-Leyden.

Examenul coprologic are o mare importanță, în primul rând, pentru depistarea invaziei helmintice, care adesea este cauza erupției și eozinofiliei. Depistarea în masele fecale a unui număr mare de eozinofile și cristale Șarko-Leyden prezintă un semn caracteristic pentru alergii. În enterocolitele alergice în masele fecale e mărită cantitatea de mucus. Pentru diagnosticul diferențial cu patologia nealergică e necesar examenul bacterioscopic și bacteriologic al maselor fecale și evaluarea activității fermentative.

În urină nu se constată devieri semnificative de la normă, dacă reacția alergică sau produsele ei nu afectează rinichii sau vezica urinară.

În maladiile căilor respiratorii superioare și a plămânilor, însoțite de eliminarea sputei, se recomandă examenul macro- și microscopic, bacteriologic și reologic al acesteia. Tipul ei (mucos, purulent, seros), cantitatea, culoarea, mirosul pot servi drept particularități diferențial-diagnostice ale diverselor maladii. Eozinofilia sputei într-o măsură oarecare e caracteristică pentru alergii, iar prezența microbilor sau fungilor în titrele diagnostice (10^5 – 10^7 pentru microbi și 10^2 pentru ciuperci) – pentru infecții.

Examenul clinic instrumental se aplică pe larg în scopul precizării diagnosticului. În AB sau bronșite e obligatorie radioscopia sau radiografia plămânilor. În cazul maladiilor intestinului, rinichilor și altor organe se evaluează starea lor folosind metodele contemporane de diagnostic endoscopic și ecografic.

În baza anamnezei și a examenului clinic și de laborator se ia decizia privind necesitatea investigațiilor *alergologice specifice* ale bolnavului, pe care urmează să le efectueze alergologul.

12.3. Examenul alergologic

În *faza acută* a maladii alergice, testele specifice adesea sunt negative, iar utilizarea alergenilor în cadrul testării poate intensifica acutizarea, de aceea examenul specific se efectuează, de regulă, în faza de remisiune.

Examenul alergologic include 2 tipuri de metode: 1) teste de provocare pe bolnavi; 2) metode de laborator.

Testele de provocare (TP). Se disting teste de provocare alergenospesifice și nespecifice. Primele se bazează pe provocarea reacției alergice de răspuns a țesuturilor și organelor de șoc la aplicarea alergenului specific, precum și înregistrarea rezultatelor acestor reacții în baza unui șir de indici. Testele nespecifice permit a depista la bolnavi starea de hipersensibilitate a diferitor țesuturi (mucoaselor, pielii) la mediatorii reacției alergice (histamină, acetilcolina etc.) sau la factorii excitanți nespecfici (frig, efortul fizic etc.).

TP pot fi: a) generale, când alergenul sau alt factor, de exemplu efortul fizic, influențează asupra întregului organism, și b) preponderent locale, când ei influențează anumite porțiuni ale pielii sau mucoaselor. În funcție de mecanismul și durata răspunsului, reacțiile în TP pot fi imediate, întârziate și intermediare.

Clasificarea TP:

I. Testele specifice cu alergeni: 1) cutanate; 2) nazale; 3) conjunctivale; 4) inhalatorii; 5) sublinguale; 6) perorale: a) cu înregistrarea modificărilor în sânge (leucopenice, trombocitopenice, eozinofilocitopenice); b) în baza inhibării migrării leucocitelor (în piele, în mucoasă); c) în baza modificărilor spirometrice; d) teste expoziționale.

II. TP nespecifice:

- 1) inhalatorii cu bronhoconstrictori: a) cu mediatorii (histamină, acetilcolină, prostaglandină $F_{2\alpha}$, bradikinină, serotonină etc.); b) cu excitanți nespecfici (aer rece, efort fizic ș.a.);
- 2) inhalatorii cu bronhodilatatori: a) cu stimulatori selectivi ai β_2 -adrenoreceptorilor (berotec și alții); b) cu colinolitici (atropină și atrovent); c) cu inhibitori ai fosfodiesterazei (teofilină, eufilină); d) cu mediatorii (prostaglandine etc.);
- 3) cutanate nespecifice: a) la frig; b) la căldură; c) cu mediatorii (histamină etc.), d) dermatografism.

Majoritatea TP prezintă un oarecare risc pentru bolnavi, de aceea au fost elaborate indicațiile și condițiile de efectuare a acestora.

Indicații pentru efectuarea TP:

- 1) anamneza alergologică pozitivă;
- 2) testele cutanate pozitive pe fundalul anamnezei alergologice negative;

- 3) o cursă de imunoterapie specifică efectuată pentru prima dată;
- 4) cazuri complicate de diagnostic (problemele de expertiză medicală a vitalității etc.).

Condițiile de efectuare a TP:

- 1) maladia de bază trebuie să se afle în stare de remisiune;
- 2) în măsură posibilităților e necesar de a exclude contactul bolnavului cu alergenele suspectate (alimentare, polenice, menajere, medicamentoase, etc.) minimum pe 1–3 săptămâni.
- 3) Până la aplicarea testului, bolnavul nu trebuie să primească:
 - 8 ore – preparate cu acțiune adreno- și colinomimetică;
 - 12 ore – inhibitorii fosfodiesterazei;
 - 48 ore – antihistaminice, intal;
 - preparatele hormonale în funcție de durata administrării (de la 10 zile până la 3 luni); la utilizare de scurtă durată, nu mai devreme decât după 48–72 ore de la ultima primire a hormonului.
- 4) Testele se efectuează pe nemâncate sau nu mai devreme decât peste 2 ore după ultimul consum al hrăni (în caz de alergie alimentară se prescrie dieta specială de eliminare pe parcursul a 7 ore).
- 5) Înainte de aplicarea TP se interzice bronhoscopia (-grafia) timp de 10 zile; fizioprocedurile timp de 12 ore.
- 6) TP se efectuează de medic împreună cu asistenta medicală sub controlul permanent al stării generale a bolnavului (temperatura, TA, datele auscultative și alte date ale examenului obiectiv și a investigațiilor funcționale).

Testele cutanate. Se disting următoarele tipuri de teste cutanate: 1) epicutate (cu picatura pe tegumente, de aplicație, compresie (patch-test), prin electroforeză); 2) scarificație; 3) prick-test; 4) intracutanate.

Morfologia testelor cutanate pozitive permite aprecierea tipului reacției alergice în declanșare. Reacțiile imediate se caracterizează prin apariția papulei urticariene roză sau palidă cu zona periferică hiperemiată. Pentru reacțiile de tipul III și înceosebi IV sunt caracteristice hiperemia, inflamația, infiltrația și indurația zonei de inflamație în locul probei. Reacția de tipul III se dezvoltă peste 4–12 ore, iar a IV-a – peste 24–48 ore.

Probele cutanate pozitive demonstrează sensibilitatea la alergen și nu ne vorbește univoc despre manifestările ei clinice. E posibilă sensibilizarea ocultă (ascunsă), care nu se manifestă clinic. Pe de altă parte, probele cutanate pot fi negative și în prezența alergiei manifestate clinic. Numai în caz de coincidență a rezultatelor probelor cutanate cu anamneza, clinica și datele testelor de provocare pe organul de șoc diagnosticul etiologic devine indiscutabil.

Testele cutanate specifice se pot efectua cu toate tipurile de alergen cu condiția să nu exercite acțiune excitantă nespecifică asupra pielii. Factorii nespecifici

(frigul etc.) trebuie să fie testați în doze și forme care nu ar provoca modificări la persoanele de control.

Regulile de efectuare a testelor cutanate diferă întrucâtva în funcție de scopurile și sarcinile de examinare a bolnavilor, tipul alergenului sau factorul nespecific. Printre cele de bază se numără:

- efectuarea probelor, de regulă, în perioada de remisiune a maladiei (nu mai devreme de 1–2 săptămâni după acutizare);
- prezența mijloacelor de acordarea a asistenței de urgență (trusă antișoc) în caz de apariție a complicațiilor;
- lipsa efectelor excitante și toxice ale alergenului în concentrația dată, verificată pe persoane nesensibilizate;
- mărirea treptată a dozelor alergenului în cauză, începând cu cele mai mici, efectuarea probelor cu o doză și volum optime;
- probele cutanate se vor efectua după recoltarea sângelui pentru examenul de laborator, în caz contrar e posibilă desensibilizarea leucocitelor;
- probele nu se efectuează cu substanțe, la care au fost reacții de șoc;
- e preferabil examenul preventiv de laborator cu alergeni, folosiți în teste;
- e necesar controlul atât pozitiv (soluție histaminică) cât și negativ (solventul substanței – test-control);
- alegerea adecvată a probelor cutanate și a consecutivității de utilizare: de la mai puțin sensibilă, însă mai puțin periculoasă (cutanată) până la una mai sensibilă (intradermală) și mai periculoasă.

Testele cutanate sunt *contraindicate*:

- 1) în perioada acută a alergiei sau a oricarei alte maladii de gravitate medie sau gravă; în caz de evoluție ușoară a maladiei, problema se rezolvă individual, ținând cont de complicațiile posibile;
- 2) în perioada de gestație, de alăptare a copilului și în primele 2–3 zile ale ciclului menstrual;
- 3) în lipsa anamnezei convingătoare și a examenului preliminar, care denotă caracterul alergic al maladiei.

Alegerea fiecărei probe depinde de particularitățile maladiei, tipul alergenului folosit, tipul posibil al reacției alergice și gradul de sensibilizare al bolnavului.

Testele aplicative (epicutane) și de compresie (patch-test) sunt mai puțin sensibile, comparativ cu cele intradermale, iar posibilitatea complicațiilor în cazul lor e minimă. Ele adesea se aplică pentru depistarea alergiei profesionale la diverse substanțe chimice, precum și la medicamente, îndeosebi la prezența dermatitei alergice. Pentru testare se folosesc substanțe native în stare pură și soluțiile lor. E important ca ele să nu exercite acțiune excitantă nespecifică.

Cel mai simplu procedeu de efectuare a probei constă în îmbibarea cu soluție de alergen a unei bucățele de tifon (4 straturi) sau a unui burete cu mărimea de 1

cm² și aplicarea pe suprafața pielii antebrațului (preventiv degresată cu alcool de 70°), abdomenului sau spatelui. Apoi se acoperă cu celofan și se fixează cu emplastru. Paralel se efectuează proba de control cu dizolvantul alergenului (soluție fiziologică sau apă distilată). Sunt elaborate testoplasturi specifici sub formă de fâșii, pe care sunt montate camere de aluminiu pentru alergenii aplicați. Se poate folosi o fâșie de material, pe care la 2,5–4 cm sunt fixate cerculețe de burete penoplastic sau hârtie de filtru cu diametrul de 1 cm. Pe fiecare cerculeț se aplică diferiți alergeni și soluția de control. Pelicula se fixează cu emplastru. Inscricțiunile se fac pe piele vizavi de alergenul respectiv sau pe bandă între cerculețele pentru alergeni. Probele se citesc peste 20 de min și 24–48 ore. Uneori reacția se desfășoară peste 96 ore din momentul efectuării probei.

În cazul probelor pozitive, pe locul aplicării alergenului apare eritem, prurit, edem, indurație, vezicule, erupții solitare, adesea răspândindu-se pe suprafața de contact cu alergenul. Reacția se evaluează în puncte sau plusuri: reacția negativă (ca și la control) –, 0 puncte; suspectă cu hiperemie redusă ±, 0,5 puncte, slab pozitivă cu eritem și prurit +, 1 punct; moderat pozitivă cu eritem și edem ++, 2 puncte; pronunțat pozitivă cu eritem și edem, veziculare în afara contactului cu alergenul +++ , 3 puncte; foarte pronunțat pozitivă cu aceleași fenomene, necroză și reacție generală ++++ , 4 puncte.

Testul în picătură se utilizează în suspecția unei sensibilizări sporite, îndeosebi la medicamente sau substanțe chimice, cu riscul dezvoltării șocului anafilactic. Pe suprafața degresată a pielii se aplică o picătură de substanță-alergen (de exemplu, penicilină în concentrația 10–50 mii de UN într-un 1 ml de soluție fiziologică). La 2,5–3 cm de ea se aplică o picătură de dizolvant. În caz de hipersensibilitate, reacția se desfășoară peste câteva minute sub formă de prurit, hiperemie, edem. Probele se citesc peste 20 min, 4–6 și 24–48 ore după aplicarea alergenului și se evaluează ca și cele precedente.

Testul de scarificație se efectuează la o sensibilizare de grad mediu cu alergeni polenici, menajeri, medicamentoși, chimici, alimentari etc. Pielea suprafeței anterioare a antebrațului se degresează cu alcool etilic de 70° și după uscarea, la o distanță de 2,5–4 cm, se aplică picături de diferiți alergeni, utilizând în acest scop seringi diferite, precum și picături de dizolvantul lor și soluție de 0,01% histamină. Peste picăturile aplicate, cu scarificatori sterili sau ace pentru injecții, se fac 2 scarificații (zgârieturi) superficiale cu lungimea de 5 mm la o distanță de 3 mm astfel ca vasele pielii să nu fie lezate pentru a nu provoca hemoragie. Peste 15–20 min picăturile de alergeni se înlătură cu tampoane de vată sterilă (pentru fiecare picătură-tampon aparte). Scarificarea se poate efectua în prealabil pe piele uscată, aplicând apoi picăturile de alergen și de soluții de control după cum s-a menționat mai sus. Pe scarificări se pot aplica și prafuri uscate de substanță-alergen, asigurând pătrunderea acestuia în piele prin fricționare sau adăugarea

1 picături de soluție fiziologică. Reacțiile se evaluează peste 20 de minute în comparație cu controlul. Proba cu soluție de control trebuie să fie negativă, iar cu histamină și alergeni – pozitivă de intensitate diferită: proba negativă – reacția ca și în cazul dizolventului, - 0 puncte; suspectă (hiperemie moderată) + - 0,5 puncte; slab pozitivă (papulă și edem cu dimensiunea de 2–3 mm, evident în caz de întindere a pielii) +, 1 punct; moderat pozitivă (papulă evidentă până la 5 mm cu hiperemie) ++, 2 puncte; pronunțat pozitivă (papula până la 10 mm cu pseudopodii și hiperemie) +++, 3 puncte; foarte pronunțat pozitivă (papulă cu diametrul mai mare de 10 mm cu pseudopodii, adesea reacții generale) +++, 4 puncte.

Testul prin înțepătură (prick-test) este o metodă standard și destul de sensibilă de determinare a sensibilității pielii la alergeni. Principiul metodei constă în înțeparea pielii până la adâncimea de 1 mm (pentru a nu se produce hemoragie) peste o picătură de alergen (controlul – soluția de dizolvent și soluție de histamină de 0,1%). Distanța dintre picături trebuie să fie minim de 2–4 cm. Pentru aplicarea înțepăturilor se folosesc acele (LAI-0,8 X 40-115, OST – 64-1-102-73), scurtate la 1 mm cu vârf ascuțit. Picătura de alergen se aplică cu ajutorul seringii și se înțeapă pielea. Mai preferabil ar fi de aplicat lanțete speciale (lungimea – 3cm, lățimea – 5 mm) cu lungimea vârfului acului de 1 mm, ascuțit sub un unghi de 25°. Înțepătura cu lanțeta se efectuează perpendicular în piele peste picătură, care se înlătură peste 20 sec. Forța de apăsare este un moment critic în obținerea rezultatelor. Volumul inoculat constituie cca 10^{-6} ml, de aceea concentrația alergenilor trebuie să fie puțin mai mare (până la 1000 de ori) decât la proba intradermală.

Pentru control se aplică, de regulă, soluție de histamină de 0,1% (în 75% din cazuri se formează o papulă cu suprafața de 15 mm^2), însă o soluție de 1% (10 mg/ml) mai stabil și mai pronunțat provoacă o reacție standard. Histamina și alergenii se dizolvă în soluție de glicerol de 50%. Reacția la histamină atinge intensitatea maximă peste 10 min, iar la alergenii polenici – peste 15 min. Diametrele papulelor pot fi măsurate sau se iau în chenar și se transferă pe hârtie, determinând suprafața în mm^2 . Reacțiile pot fi exprimate în echivalent histaminic (suprafața papulei, provocată de soluție de histamină de 0,1% sau 1%). Evaluarea rezultatelor se efectuează ca și în cazul testelor de scarificație.

Testele intradermale sunt indicate, în cazurile când reacțiile de aplicație și de scarificație sunt negative. Se aplică preferențial la o sensibilizare minimă presupusă prezumtiv sau la utilizarea anumitor tipuri de alergeni (microbieni, micotici, venin de himenoptere etc.), care nu manifestă sau induc reacții de scarificare slab exprimate. După prelucrarea pielii pe suprafața internă a antebrăului (spatelui, abdomenului) cu alcool etilic de 70° cu sau eter, se inoculează cu seringi diferite intradermal 0,02 mm de alergen (papula – 2 mm), soluție test-control și soluție de 0,01% de histamină. Alergenii microbieni se introduc în doză de 0,05-0,1 ml,

se folosesc seringile tuberculice. Pielea se întinde, apăsând cu degetul în jos, iar acul se introduce sub un unghi nu prea mare față de suprafață în așa mod ca tăietura completamente să intre în epidermis. Se va ține cont de faptul că sensibilitatea pielii în sectoarele amplasate pe mână mai proximal sunt mai sensibile, decât cele ce se află mai distal. Reacțiile imediate se evaluează peste 20–30 min, intermediare – 6–12 ore, iar cele întârziate peste 24–48 ore. Evaluarea testelor intracutanate imediate se efectuează după următoarele criterii: negativă – reacția ca și la soluția de control; echivocă – diametrul eritemului mai puțin de 10 mm, papula cu diametrul sub 5 mm în centrul ei + -, 0,5 puncte; slab pozitivă – diametrul eritemului mai mare de 10 mm, papulei din centrul ei – mai mare de 5–9 mm +, 1 punct; moderat pozitivă – 10–14 mm ++, 2 puncte; pronunțat pozitivă – eritem pronunțat cu pseudopodii, papulă cu diametrul de 15–19 mm +++, 3 puncte; foarte pronunțat pozitivă – papulă cu diametrul de peste 20 mm cu pseudopodii, limfagoit, papule periferice, eritem difuz, reacții generale +++++, 4 puncte.

Reacțiile întârziate. Peste 24–48 ore se evaluează analogic, conform instrucției. Concomitent se ia în considerare prezența eritemului, infiltratului, papulei și dimensiunile lor (+ - până la 7 mm; + 8–19 mm; ++ 20–29 mm; +++ nu mai puțin de 30 mm în diametru).

Reacția Prausnitz-Küstner (reacția de transfer pasiv al sensibilității) – unica probă pasivă, când serul sangvin al bolnavului, care conține anticorpi din clasa IgE, se inoculează omului sănătos, determinându-se reacția la alergen.

La prima etapă, recipientului nesensibilizant i se inoculează în câteva puncte intradermal pe antebraț 0,05–0,1 ml de ser sangvin al bolnavului de alergie la o distanță nu mai puțin de 6 cm. Apoi peste 24–48 ore sau 72 ore în aceste locuri, precum și în sectoarele de introducere de autoserurilor și a dizolventului, se inoculează intradermal doza declanșatoare de alergen câte 0,02 ml (la distanța de 0,5–1 cm de la punctul de introducere a serului). Într-unul din locurile de inoculare a serului bolnavului, în loc de alergen se introduce dizolventul lui (controlul). Reacția apare în cazul interacțiunii anticorpilor serului introdus al bolnavului și alergenului. Ea se estimează peste 20 min după aplicarea alergenului ca și în cazul probei intradermale. În legătură cu posibilitatea transferului hepatitei virale și SIDA, precum și descoperirea unor noi metode de diagnostic, în ultimul timp reacția și-a pierdut valoarea. Este rațional să fie aplicată în combinația „copil bolnav – recipient unul din părinți”.

Interpretarea rezultatelor testelor cutanate specifice. Probele cutanate pozitive doar confirmă prezența sensibilizării față de alergen, însă pentru concluzii definitive e necesară corelarea rezultatelor testelor cu anamneza, datele clinice, testele de provocare pe organul de șoc și examenul de laborator.

Testele cutanate pot fi „false” – fals negative (lipsa reacției la prezența alergiei) în următoarele situații:

1. În inhibiția reacțiilor cutanate pe fond de administrare a preparatelor anti-histaminice, a corticosteroizilor, β -adrenomimeticilor (adrenalină, izadrină etc.); în legătură cu particularitățile de vârstă ale reactivității pielii (la copii până la 1 an de viață, uneori la vârstnici).
2. În caz de sensibilitate scăzută a pielii, determinată de particularitățile histofiziologice, fixarea slabă în piele a reaginilor la o sensibilitate sporită (de exemplu, a mucoaselor) a țesuturilor organelor de șoc.
3. În caz de concentrație redusă a alergenului.
4. Dacă alergenul nu este substanța nativă, ci produsul metabolizării sale în organism, situație frecvent întâlnită în alergia medicamentoasă (de exemplu, față de penicilină).
5. În caz de desensibilizare din cauza contactului permanent cu alergenul în cauză. Testele fals-pozitive pot fi constatate în următoarele situații:
 - În cazul reacțiilor pseudoalergice, când substanța suspectată ca alergen prezintă un liberator al mediatorilor.
 - Dacă preparatul introdus posedă proprietăți excitante.
 - În caz de aplicare a probelor în perioada acută a reacției alergice, când pielea prezintă o reacție hiperergică la orice excitant.
 - La introducerea intradermală a unor volume mari de soluție, care provoacă degranularea mastocitelor prin mecanisme compresionale.
 - În cazurile în care alergenul este insuficient purificat, prezența în preparat a impurităților, care provoacă reacție alergică.

Probele cutanate nespecifice permit evaluarea sensibilității pielii la excitanți și mediatori nespecifici. Dermografismul permite determinarea reactivității pielii, capilarelor și a sistemului nervos vegetativ. El este evaluat pe piele la nivelul pieptului, abdomenului sau a spatelui după aplicarea câtorva fășii (dungi) cu un obiect tare bond; uneori se folosesc dermografe speciale, care permit a evalua forța aplicată asupra pielii. De regulă, peste 15 sec apare eritemul pe linia de aplicare a presiunii, care timp de 45–60 sec se extinde peste limitele ei. Apoi apare edemul. În normă dermografismul e slab sau moderat roșu și dispare în scurt timp. Dermografismul urticarian stabil, sub formă de dungi edematoase albe, se constată în mastocitoză (urticaria pigmentară), labilitate sporită a sistemului nervos, unele maladii alergice (dermatită atopică etc.), se manifestă imediat după aplicarea presiunii și poate persista de la 30 min până la 24 ore, fiind însoțit de prurit.

Proba cutanată la rece este indicată în caz de suspecție a alergiei la frig.

Proba cutanată la căldură se aplică în urticarie, provocată de căldură. O eprubetă cu apă caldă (40–42°C) se aplică pentru 10 min pe piele în regiunea suprafeței anterioare a antebrățului. În cazul reacției pozitive, peste 15–20 min se constată hiperemie, edem, papulă.

Probele cu mediatorii reacției alergice se efectuează asemenea celor obișnuite. Pentru *probele intradermale cu histamină* se folosesc soluțiile lui în concentrații de la 0,0001 până la 0,1%, alți mediatori se testează rar.

Proba cutanată cu acetilcolină (1:10) se folosește în dermatita atopică (DA), astm bronșic (AB), urticarie colinergică etc. În normă apare o papulă cu eritem pronunțat, iar în unele maladii alergice hiperemia foarte repede trece în paliditate, care persistă câteva minute.

Testele de provocare (TP) pe mucoase. *Testele de contact.* *TP conjunctival* constă în faptul că alergenul suspectat se aplică pe conjunctiva ochilor sub formă de extract. O picătură de soluție de lichid test-control se picură în sacul conjunctival inferior. În lipsa reacției din partea conjunctivei, peste 20 min se picură alergen în concentrația, care a provocat o reacție intradermală slabă. Dacă peste 15–20 min reacția nu apare, se picură o soluție mai concentrată de alergen.

Proba se consideră pozitivă, dacă peste 15–20 min apare inflamația alergică, însoțită de senzație de arsură, prurit, lăcrimare. În acest caz se spală conjunctiva ochiului și se picură 1–2 picături soluție de adrenalină de 0,1%. De regulă, testul conjunctival e de 10–100 ori mai puțin sensibil comparativ cu proba intradermală, însă mai sensibil decât testul de scarificare.

TP nazală se folosește pentru a diagnostica rinusopatiile alergice, bronșitele și AB în stadiul de remisiune. Se disting câteva variante de TP nazal. În practică cel mai des se folosesc următoarele:

1. Lichidul test-control se picură într-o fosă nazală, iar soluția de alergen – în alta. Peste 20 min, prin respirație forțată prin fiecare meat nazal se compară permeabilitatea lor. Uneori în calitate de martor se folosește talcul, iar în experiență alergenul sub formă de praf uscat.
2. În ambele meaturi nazale se picură lichidul test-control. Peste 20 min se evaluează permeabilitatea căilor. Apoi se picură alergenul și peste 20 min se evaluează permeabilitatea căilor prin compararea ei cu cea de control în care se picură numai lichidul de control. Concentrația alergenului verificat se mărește treptat și în ultimă instanță este testat alergenul nedizolvat.

Proba se consideră pozitivă, dacă peste 20 min apare inflamația alergică, însoțită de prurit, rinoree, strănut sau bronhospasm. În acest caz se spală fosele nazale și se picură 1–2 picături soluție de adrenalină 0,1%.

Permeabilitatea căilor nazale se evaluează de asemenea cu ajutorul rinomanometriei.

Testele orale sunt bazate pe faptul că la contactul mucoasei cavității bucale cu alergenul se declanșează inflamația alergică.

Testul de provocare sublingval. Acest test permite de a diagnostica rapid alerggia la medicamentele insolubile în apă, la preparatele combinate, care nu se pot efectua în testele cutanate. 1/10–1/4 din doza terapeutică unică se introduce sub

limbă. Testul este pozitiv dacă peste 15–20 min apare senzația de amorțeală a limbii, buzelor, prurit cutanat, erupții urticariene, edemul mucoaselor, bronhospasm înregistrat clinic sau la peak-flow-metrie etc.

Obținerea unui rezultat „pozitiv” la efectuarea testului sublingval cu placebo indică la simularea din partea bolnavului.

Testul inhibiției migrării naturale a leucocitelor in vivo (după A.Д. Адо). Acest test este bazat pe faptul că la contactul mucoasei cu alergenul se declanșează fenomenul inhibiției migrării leucocitelor în cavitatea bucală. Se pregătesc 4 pahare chimice cu volumul de 50 ml, în care se toarnă câte 10 ml de soluție fiziologică, iar în paharul nr. 2 alergenul testat în cantitate de 1 ml la 10 ml de soluție fiziologică.

Metodica efectuării testului:

1. Pacientul își clătește gura cu soluție fiziologică din paharul nr. 1 (timp de 2 minute), care servește în calitate de control.
2. După 15 minute clătește gura cu soluția de alergen din paharul nr. 2 (timp de 2 minute).
3. După 15 minute clătește gura cu soluție fiziologică din paharul nr. 3 (timp de 2 minute), soluția servind ca porția experimentală.
4. Încă peste 15 minute clătește gura cu soluție fiziologică din paharul nr. 4 (timp de 2 minute), soluția servind ca porție experimentală.

Testul se consideră pozitiv când în porțiile experimentale (paharele nr. 3 și nr. 4) indicele migrării leucocitelor va fi mai mare de 30%. În cazul când valoarea indicelui este mai mică de 30%, testul este negativ. Concentrația alergenilor de polen și praf de menaj în aceste teste este de 10 PNU în 10 ml soluție fiziologică. Se folosesc formele solubile în apă ale medicamentelor în concentrații 1–100 $\mu\text{g}/10\text{ml}$.

Testul de provocare (TP) gastrointestinal. Acest test se aplică rar în alerggia alimentară, întrucât alte metode sunt mai demonstrative și mai precise. Pentru efectuarea testului, bolnavul trebuie să respecte dieta care exclude produsul suspectat pentru cel puțin 4–6 zile. Înainte de aceasta e rațional de a efectua clistere de purificare. Examenul se poate efectua în diverse variante, ținând cont de rezultatele clinice, endoscopice cu biopsie, de asemenea după modificarea diverșilor indici fiziologici: tensiunea arterială, pulsul, respirația externă, temperatura, numărul de leucocite și formula leucocitară (trombocite, eozinofile, bazofile). În varianta simplă se evaluează starea bolnavului după indicii respectivi și clinici. Dimineața, pe nemâncate, bolnavului i se dă produsul suspectat – alergenul (de exemplu, 200 g lapte sau un ou crud). Apoi fiecare 20 min, se înregistrează minuțios toate simptomele în zilnicul alimentar.

Pot apărea: greață, prurit, urticarie, greutate și dureri în abdomen, vomă, diaree, accese de asfixie etc. Paralel se repetă endoscopia stomacului cu biopsia și

alți indici, și se evaluează indicii respectivi. Pentru evaluarea radiologică bolnavul trebuie să administreze produsul, alergenul, împreună cu masa de bariu.

În cazul probei pozitive, se modifică următorii indici: TA maximă se reduce cu 10 mm Hg și mai mult, pulsul se intensifică cu 15–20 bătăi (proba lui Coca). Cantitatea de leucocite se reduce cu 1000 și mai mult în 1 ml sânge (în normă se constată leucocitoză alimentară), indicele trombocitopenic se mărește.

Testele de provocare pe mucoasele organelor urogenitale se folosesc rar. Cu ajutorul cateterului în canalul urinar și în vezica urinară poate fi introdus alergenul pentru 5–10 min. Se acutizează uretrita sau cistita cu eliminarea de secret bogat în eozinofile.

Testul rectal se efectuează în colitele alergice după clistere de evacuare. La introducerea soluției de alergen mucoasa sensibilizată reacționează prin prurit, hiperemie, inflamație, apariția secretului, care conține eozinofile.

Testele inhalatorii ocupă un loc deosebit și sunt foarte sensibile, îndeosebi la depistarea maladiilor alergice ale aparatului respirator. Ele se efectuează după evaluarea preventivă a spiromei și PEF-metriei.

Evaluarea spirografică. Evaluarea testelor ventilatorii pulmonare. Determinarea volumelor pulmonare. Capacitatea vitală (CV) reprezintă cantitatea maximă de aer ce poate fi mobilizată la o singură mișcare respiratorie. Capacitatea reziduală funcțională (CRF) este volumul expirator de rezervă (VER) și volumul rezidual (VR). VER este volumul maxim de aer care poate fi expirat plecând de la sfârșitul unei expirații de repaus. VR este volumul de aer care rămâne în plămâni la sfârșitul unei expirații complete.

Capacitatea vitală forțată (CVF) este volumul de aer la un expir forțat maxim rapid urmat de o inspirație maximă. Debitul expirator mediu (DEM) la jumătatea mijlocie a capacității vitale (între 25% și 75%), cunoscut și sub numele de debit mijlociu la mijlocul expirației (DMME), evidențiază cele mai fine perturbări ale permeabilității căilor aeriene.

Se determină volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) – volumul de aer eliminat din plămâni în prima secundă a unei expirații forțate. Scăderea acestuia sub 75% este semnificativă. În normă el constituie peste 75% din CV.

Indicele Tiffeneau este raportul VEMS către CV în %. La oamenii sănătoși indicele Tiffeneau constituie 70–80%. Reducerea VEMS după inhalarea alergenului cu 20% în raport cu inhalarea cu placebo se consideră TP pozitiv, îndeosebi în prezența reacțiilor generale și locale.

Cel mai sensibil indice al acestui test este volumul expirator maxim pe secundă (VEMS), care în caz de reacție pozitivă, de regulă, se reduce cu minim 20%, pe când capacitatea vitală pulmonară (CVP) doar cu 10%; debitul expirator de vârf (*peak expiratory flow* (PEF)) – cu 25%, capacitatea vitală pulmonară forțată (CVPF – 25–75%) – cu 25%.

Paralel cu evaluarea ventilației pulmonare se efectuează auscultația, întrucât e posibilă apariția ralurilor.

Evaluarea cu PEF-metria (peak expiratory flow). Debitul expirator de vârf reprezintă cea mai mare valoare a fluxului de aer ce poate fi generat în cursul unei expirații forțate. Se măsoara cu aparate portative simple (peak flow-metru). Formula de calcul a PEF-ului în procente față de valoarea prezisă:

$$\% \text{ PEF} = \frac{\text{PEF minim al zilei date}}{\text{PEF prezis}} = x 100\%$$

Variabilitatea circadiană a PEF-ului (măsurat în aceleași condiții) se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea circadiană} = \frac{(\text{PEF visperal} - \text{PEF matinal})}{\frac{1}{2} (\text{PEF visperal} + \text{PEF matinal})} \times 100\%$$

În normă variabilitatea debitului expirator de vârf este sub 10%. Creșterea valorilor PEF cu peste 15% spontan sau după aplicarea unui bronhodilatator (salbutamol, atrovent) cu durată scurtă de acțiune se consideră reversibilă și este sugestivă pentru AB.

Evaluarea cu peak-flow-metru a bronhoconstricției în testul de provocare bronșică se efectuează peste 15 minute după inhalarea alergenului suspectat sau a substanțelor cu efect bronhoconstrictor (histamină etc.) și se compară valorile obținute cu cele de până la inhalare. La scăderea PEF-ului cu peste 20% și/sau la apariția reacțiilor locale și generale (raluri) testul se consideră pozitiv. Coeficientul de bronhoconstricție (CBC) se calculează după formula:

$$\text{CBC} = \frac{\text{PEF până la inhalare} - \text{PEF după la inhalare}}{\text{PEF până la inhalare}} \times 100$$

Testele inhalatorii de provocare se folosesc pentru:

- 1) depistarea alergenilor cauzali în bronșitele alergice și astmul bronșic;
- 2) evaluarea rezultatelor imunoterapiei;
- 3) aprecierea eficienței preparatelor curative;
- 4) depistarea factorilor etiologici nespecifici ale formelor pseudoalergice de astm bronșic și bronșite.

Aceste teste se efectuează cu alergeni, preparate bronholitice, factori etiologici nespecifici importanți (fizici, chimici) și mediatori (histamină etc.).

Efectuarea testelor de provocare este contraindicată:

- 1) în perioada de acutizare a bronșitei sau astmului bronșic;
- 2) în prezența maladiilor asociate ale aparatului respirator și ale altor organe, care se pot acutiza;
- 3) în caz de sensibilizare înaltă când sunt posibile reacțiile de șoc.

Între ultima administrare a medicamentelor și evaluarea testelor trebuie să fie următoarele intervale: la inhalarea cu izoproterenol (izadrină) – 4 ore; terbutalină, salbutamol – 12 ore; atropină și derivații ei – 10 ore; după injecțiile cu adrenalină – 4 ore; terbutalină – 12 ore; utilizarea perorală a eufilinei – 12 ore; aminofilinei – 18 ore, pentru preparatele antihistaminice și intervalul constituie 48 ore, corticosteroizi – 2 săptămâni.

Testul de inhalare cu alergeni. Înainte de efectuarea testului se evaluează indicii ventilației pulmonare, apoi persoana examinată inhalează timp de 5 min în calitate de control al reactivității bronșice 1 ml sol. fiziologică sau soluția cu care s-a diluat alergenul. La finele inspirului, bolnavul reține puțin respirația. Dacă imediat după inhalare și peste 20 min nu se constată o reducere nespecifică a indicilor ventilației pulmonare, se purcede la inhalarea de alergen, începând cu concentrația lui minimă. Această concentrație se alege prin titrarea alergometrică pe piele. Proba se începe de la concentrația care a provocat reacția intradermală la „++”. În cazul reacțiilor cutanate pozitive la alergeni menajeri și epidermali la 3⁺ și 4⁺, pentru inhalare se folosesc alergeni diluați până la 10⁻², iar în cazul probelor negative și slab pozitive – până la 10⁻¹. În cazul hipersensibilității (mai mult de 4⁺) se testează diluția de alergen cu un nivel mai înalt decât „cutanat”. Dacă pentru alergenii bacterieni, micotici sau polenici reacția cutanată este 3⁺ sau 4⁺, atunci se inhalează diluția 10⁻³, iar pentru probele cutanate negative – 10⁻¹. Diluțiile alergenilor pentru inhalatii pot fi și mai mari (10⁻⁶–10⁻¹⁰).

Inhalațiile se efectuează cu ajutorul inhalatorului cu ultrasunet care generează aerosolul microdispers cu mărirea particulelor de aproximativ 2 μm, care în respirația liniștită ajung până la bronhiole.

Examenul spirografic (VEMS) se efectuează peste 5–10 min după inhalare. În lipsa unei reacții bronhoconstrictorii veridice, se purcede la inhalarea următoarei soluții cu o concentrație de 10 ori mai mare a alergenului, creșterea concentrației alergenului se continuă până la cea care produce reducerea indicilor spirografici cu 20%. Această doză de alergen (în PNU) indică pragul (limita) sensibilității bronhiilor. După terminarea inhalării alergenului, bolnavul este supravegheat timp de 12–48 ore cu înregistrarea obligatorie a reacțiilor imediate și întârziate (se întâlnesc la 25% dintre bolnavi).

Cea mai sensibilă metodă de evaluare a TP inhalatorii este pletismografia, deoarece nu necesită expirație forțată.

Testul cu intal și alergen se efectuează în succesiunea următoare: 1) se precizează timpul producerii reacției la alergen (în caz de reacție „amânată”); 2) peste o zi testul se repetă, însă cu 1 oră până la inhalarea alergenului bolnavul inhalează 20 mg intal. Analogic se poate obține efect și de la alte preparate.

Testele inhalatorii nespecifice evaluează hipersensibilitatea și reactivitatea mucoaselor bronhiilor (nasului) la agenții nespecifiți și mediatorii. Modalitatea efectuării lor e aceeași ca și pentru alergeni.

Testele bronhodilatatorii se efectuează în special cu simpatomimetice (salbutamol, berotec, etc.) în maladiile pulmonare. Testul bronhodilatator este util în aprecierea conduitei terapeutice. Până și la 30 min după inhalarea preparatului se evaluează VEMS și se calculează coeficientul bronhodilatator (CBD):

$$\text{CBD} = \frac{\text{VEMS după inhalare} - \text{VEMS până la inhalare}}{\text{VEMS după la inhalare}} \times 100\%$$

Bolnavii cu bronșită obstructivă reacționează slab la inhalarea izadrinei sau berotecului, iar în astmul bronșic se constată o ameliorare semnificativă a permeabilității bronhiilor ceea ce pledează în favoarea reversibilității obstrucției. După administrarea unuia din bronhodilatatori VEMS poate crește cu 15-20%.

Testul cu acetilcolină determină starea funcțională a receptorilor colinergici ai bronhiilor. Se folosesc următoarele concentrații ale acetilcolinei: 0,001; 0,005; 0,01; 0,05; 1% sau 0,01; 0,1; 2,0; 5,0; 10 mg/ml câte 5 inspirații din aparatul cu ultrasunet. Lichidul de control folosit pentru test este soluția fiziologică. După inspirația fiecărei noi concentrații de acetilcolină, se realizează controlul spirometric. Bronhospasmul, tusea și ralurile apar la o jumătate dintre bolnavii cu bronșită cronică după inhalarea a 1-2 ml de acetilcolină. Obstrucția bronhiilor provocată de inhalarea acetilcolinei se jugulează prin inspirația atropinei (atroventului).

Testul metacolinic determină hiperactivitatea bronhiilor cu ajutorul agentului vasotonic al metacolinei. Majoritatea bolnavilor cu hiperreactivitatea bronhiilor posedă hipersensibilitate la doza preparatului de 10 mg/ml. Inhalarea în cazul hipersensibilității începe de la concentrații mici (0,075-0,15 mg/ml), întrucât și reactivitatea bolnavilor variază în limite largi. Mai frecvent se aplică concentrațiile standard: 0,25; 2,5 și 10 mg/ml. Intervalele dintre inhalarea acestor concentrații constituie 5 min, întrucât reacția este de scurtă durată. Bronhospasmul se cupează cu atropină. În loc de metacolină se pot folosi alte colinomimetice – carbocolină, etc.

Testul bradikininic depistează sensibilitatea la bolnavi cu astm bronșic la inhalarea a 0,32±0,09 mg de bradikinină, în caz de remisiune – până la 0,67 mg –, dacă remisiunea durează mai mult de 1 an. După sol. fiziologică (controlul) se

verifică sol. de bradikinină de 0,25%, inhalând-o 3 min; peste 5 min se înregistrează rezultatul și, dacă nu este reacție, se administrează sol. de 0,5%. Ultima se verifică soluția de bradikinină de 0,8%. Dacă reacția la această concentrație lipsește, proba se consideră negativă. Clinic bradikinină provoacă senzația de arsură, raluri uscate.

Testul histaminic evaluează hiperreactivitatea nespecifică a bronhiilor prin inhalarea histaminei: 0,03; 0,06; 0,12; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 mg/ml sau diluțiile 1:1000; 1:100; 1:10. Se determină datele spirometrice inițiale până și după inhalarea soluției fiziologice, apoi diluțiile de histamină 1:1000, 1:100 și 1:10.

Intervalul dintre inhalări e de 10–15 min. Rezultatele se stabilesc prin comparație cu datele spirometrice până și după inhalarea histaminei. Aproape toți bolnavii răspund prin bronhospasm.

Testul cu obzidan permite a determina hipersensibilitatea bolnavilor cu astm bronșic față de blocatorul receptorilor β -adrenergici –obzidan. Concentrația, folosită pentru test, e de 1000 $\mu\text{g/ml}$, timpul inhalării – 1; 3 și 6 min. După fiecare inhalare, se realizează controlul VEMS. În lipsa bronhoconstricției inhalările se repetă de 7–8 ori cu aceeași concentrație a obzidanului (1000 $\mu\text{g/ml}$). Durata generală a inhalațiilor nu trebuie să depășească 24 min, doza totală – 4–5 mg. Însă bolnavii cu bronșită cronică practic nu reacționează la inhalarea cu obzidan. La bolnavii cu astm bronșic, deja pe parcursul primelor minute se reduce permeabilitatea bronhiilor mici, iar la mărirea dozei și continuarea inhalării apare tusea și ralurile. Acțiunea preparatului începe peste 3–5 min de la inhalare și continuă până la 15 min.

Testul prostaglandinic depistează hipersensibilitatea la prostaglandina bronhoconstrictoare $F_2\alpha$. Din soluția alcoolică inițială (concentrația – 5 $\mu\text{g/ml}$) se prepară pentru inhalare concentrațiile de lucru ale preparatului în sol. fiziologică. Lichidul de control – 0,1 ml alcool etilic în 5 ml sol. fiziologică. Timpul inhalării – 3 min. Bronhoconstricția la bolnavii cu astm bronșic se produce imediat după inhalarea dozei de 10^{-3} μg , durează nu mai mult de 30 min, ușor se jugulează cu atropină (atrovent).

Testele perorale cu aspirină și tartrazină se folosesc pentru evaluarea toleranței acidului acetilsalicilic și a tartrazinei în diagnosticul astmului bronșic, alergiei alimentare și altor maladii. Preparatele se administrează peroral. În calitate de control inițial se administrează placebo, fără ca bolnavului să-i fie cunoscută substanța administrată. Aspirina se administrează în următoarele doze: 3; 10; 50; 70; 110; 200; 300; 350; 650 mg. Cu o zi înainte se verifică 2 doze cu un interval de 3–4 ore. Proba se consideră pozitivă dacă VEMS se micșorează cu 20% și mai mult după administrarea unei doze de aspirină.

Tartrazina este cel mai răspândit supliment alimentar. În componența diferitor preparate medicamentoase, este adesea cauza alergiei. Este evaluată în doze de 1; 5; 25; 50 mg la intervale de 30 min și 1–2 zile. După fiecare doză se evalu-

ează testele ventilației pulmonare și starea bolnavului. Analogic se controlează și alte substanțe chimice care se administrează în capsule ca și placebo, pentru ca bolnavul să nu simtă gustul.

Proba cu efort fizic, care provoacă reacția mucoasei bronhiilor, se folosește pentru diagnosticul unor forme de astm bronșic.

Probele de eliminare-expoziționare. E cunoscut faptul că excluderea expunerii bolnavului la alergen conduce la remisiunea maladiei, iar contactul repetat – la acutizare. Acest principiu se folosește la stabilirea diagnosticului și servește drept bază pentru depistarea alergenilor alimentari. Ameliorarea stării după prescrierea dietei de excludere indică alergenul cauzal, iar acutizarea după introducerea în rația alimentară a alergenului suspectat demonstrează valoarea lui etiologică. Remisiunea spontană, care apare în timpul deplasărilor, concediului etc., când bolnavul întrerupe contactul cu alergenii menajeri sau profesionali, de asemenea confirmă diagnosticul.

În testul expozițional se folosește principiul provocării, când pentru bolnav se crează artificial condiții de acutizare a maladiei. Acestea pot fi condițiile de lucru (turnarea unor substanțe, prepararea medicamentelor etc.) sau casnice. Se evaluează starea generală a bolnavului și unii indici funcționali de laborator, în funcție de reacția organului de șoc.

Testele bazate pe schimbările sângelui periferic

Testul leucopenic se aplică în alergia alimentară, medicamentoasă etc. Metoda e bazată pe aglutinarea și liza leucocitelor sau redistribuirea lor în organul de șoc din sângele periferic în urma reacției anticorp-antigen. Pentru efectuarea testului sunt necesari: alergenii suspectați, eprubete, eprubete de centrifugă, pipete paster, pipete pentru 1, 2, 6 ml, melanjere leucocitare, scarificatoare, alcool etilic de 70%, acid acetic de 3%, camera Gorlaev, microscop, vată.

Din degetul persoanei examinate, pe nemâncate, după prelucrarea cu alcool etilic, se ia sânge în melanșerul leucocitar și se transferă în eprubeta de centrifugare cu 0,1 ml acid acetic de 3%. Apoi bolnavului i se administrează peroral alergenul presupus (100 g sau 100 ml) sau se introduce pe altă cale (subcutan, i/m etc.). Peste 30, 60 și 90 min se repetă colectarea sângelui din deget și fiecare porție se amplacează într-o eprubetă aparte cu acid acetic de 3%. Conținutul eprubetelor se agită și la microscop, în camera Goreav, se calculează numărul de leucocite în 5 pătrate mari pe diagonală. Reacția se consideră pozitivă în caz de reducere a numărului de leucocite în probe după administrarea alergenului comparativ cu nivelul inițial la 1000 și mai mult în 1mm³.

Testul trombocitopenic e bazat pe depistarea trombocitopeniei după administrarea alergenului. Din degetul celui examinat, pe nemâncate, se ia sânge în

melanjerul eritocitar până la semnul 20 mcl și se transferă în eprubeta cu 4 ml soluție de 0,5% trilon B. Apoi bolnavului i se administrează alergenul suspectat (100 g sau 100 ml). Peste 30, 60 și 90 min se repetă recolectarea sângelui din deget și fiecare porție de sânge se amplasează într-o eprubetă aparte cu 4 ml soluție de trilon B de 0,5%. Conținutul eprubetelor se agită și se amplasează în camerele Goreaev. Calcularea trombocitelor se efectuează în 5 pătrate mari pe diagonală.

Indicele trombocitopenic este egal cu:

$$\frac{\text{Numărul inițial de trombocite} - \text{Numărul lor după administrarea alergenului}}{\text{Numărul de trombocite inițial}} \times 100\%$$

Testul se consideră pozitiv în cazul indicelui trombocitopenic de 25%. Analogic se poate calcula indicele leucopenic.

Proba glucocorticoidă caracterizează reacția eozinofilelor la hormonul exogen. Peste 4 ore după administrarea intravenoasă a 30 mg prednisolon sau a injecțiilor intramusculare de 100 mg hidrocortizon în normă se constată reducerea numărului de eozinofile cu 30–70%; în caz de hiperreactivitate – mai mult de 70%; în caz de hiporeactivitate numărul de eozinofile se schimbă neînsemnat, reacția paradoxală caracterizându-se prin mărirea numărului lor.

Metodele de laborator specifice în alergodiagnostic (in vitro). În prezent metodele alergenspecifice de laborator sunt de bază și trebuie să precede diagnosticul „in vivo” (teste de provocare pe bolnav). Diagnosticul de laborator este extrem de necesar în cazul anamnezei neclare sau dacă culegerea ei este imposibilă. De regulă, diagnosticul în maladiile alergice se bazează pe anamneza alergologică, culeasă minuțios, pe analiza simptomelor clinice, pe rezultatele probelor cutanate a probelor de eliminare. În unele cazuri, pentru precizarea diagnosticului, medicii au nevoie de testări alergenspecifice de laborator, orientate spre constatarea reacției imunologice specifice la alergeni.

Alergodiagnosticul specific de laborator include:

- 1) depistarea anticorpilor (Ac) liberi în serul sangvin și secrete;
- 2) depistarea Ac conjugați cu leucocitele (bazofile, neutrofile, trombocite, etc.);
- 3) determinarea limfocitelor T și B sensibilizate de către alergeni.

1. Decelarea Ac liberi în sânge

În serul bolnavilor cu alergie (A) au fost decelați Ac de diferite clase, titrul cărora depinde de perioada reacțiilor alergice. Ac către alergeni se depistează și la bolnavii tratați cu acești alergeni, dar fără complicații, de obicei, de clasa IgG, IgM și nu

IgE. Concentrația cea mai mare de Ac circulanți în serul bolnavului se depistează la a 7-14-a zi după contactul cu alergenul; în perioada acută titrul lor este mic.

Un rol important în diagnosticul alergiei medicamentoase joacă determinarea Ac specifici clasei IgE prin metoda imunofermentativă („ELISA”) și radioimună („RAST”).

Metodele ELISA ca și RAST determină numai surplusul Ac liberi IgE în serul sangvin, dar nu „garantează” lipsa la bolnav a bazofilelor „înarmate” cu IgE și dezvoltarea reacției alergice. Testul pozitiv la IgE specifice indică prezența alergiei.

Principiul RAST (Radioallergosorbent Test) constă în faptul că alergenul, conjugat covalent cu discul de hârtie, reacționează cu IgE specifică față de alergeni din serul bolnavului. După înlăturarea IgE nespecifice, se adaugă la complexul format Ac marcați radioactiv către IgE alergenspecifică. Se formează complexul IgE specifică și Ac anti-IgE. Radioactivitatea acestui complex se determină la gama contor. Cu cât radioactivitatea e mai mare, cu atât este mai mare conținutul de IgE specifică în serul bolnavului.

Rezultatul pozitiv al acestui test poate fi utilizat la depistarea bolnavilor cu risc de dezvoltare a alergiei, însă rezultatul negativ nu exclude posibilitatea apariției reacției alergice la administrarea alergenilor. Rezultatele testului coincid cu datele clinice, probele cutanate și de provocare în 75-95% din cazuri.

Analiza imunoenzimatică constă în utilizarea Ac marcați cu ferment. Serul bolnavului, ce conține IgE sensibilă față de alergeni, se adaugă la alergenul conjugat cu suprafața microplăcilor, formându-se complexul alergen - IgE. Cantitatea de IgE conjugate se determină cu ajutorul Ac contra IgE marcați cu fermentul peroxidaza, care se adaugă la acest complex. Prin adăugarea reagentului respectiv se determină activitatea peroxidazei după reacția de culoare, intensitatea căreia este apreciată vizual sau la fotometre speciale. Sunt elaborate seturi imunofermentative pentru Ac IgG față de tiopental, penicilina G, V, ampicilină, hormonul adrenocorticotrop, ibuprofen, trimetoprină, captopril, lidocaină, amoxicilină, acid acetilsalicilic, etc. produse de compania DEXALL (SUA).

Investigațiile de laborator sunt completate cu teste pentru *determinarea produselor eliberate de celulele-țintă (mastocite, bazofile, eozinofile) sub acțiunea stimulării antigenice* (testul bazofil indirect și direct al lui Shelley și de degranulare a mastocitelor al lui Schwarz). Testele directe sunt indicatori mai siguri, deoarece sunt utilizate celulele activ sensibilizate și nu bazofilele și mastocitele heterologice pasiv sensibilizate. Sunt pozitive în cazul în care Ac IgE sunt conjugate cu leucocitele. Testele indirecte sunt utilizate când Ac IgE circulă liber în sânge, însă interpretarea lor este complicată.

Se mai determină și *nivelul leucotrienilor* cu ajutorul analizei radioimune sau imunoenzimatică. Aceste metode sunt sensibile și pentru decelarea altor substanțe eucozanoide.

2. Determinarea anticorpilor conjugați cu leucocite și trombocite. Pe suprafața tuturor leucocitelor sunt Fc-receptori, care se leagă cu părțile ușor cristalizabile (Fc-fragmentul) ale imunoglobulinelor de diferite clase, inclusiv ale anticorpilor specifici. Pe de o parte, leucocitele cu ajutorul acestor Ac pot reacționa specific cu alergenul medicamentos, pe de altă parte – concentrația lor în sânge scade și de aceea ei deseori nu pot fi decelați în serul sangvin. Bazofilele au Fc epsilon-receptori, care leagă IgE, iar neutrofilele – Fc gama, care fixează IgG. Pe decelarea acestor clase de Ac sunt bazate câteva tipuri de reacții.

Testul direct de degranulare a bazofilelor este bazat pe degranularea bazofilelor bolnavilor cu alergii sensibilizați cu Ac clasei IgE sub acțiunea alergenui specific.

Testul de alterare alergenspecifică a granulocitelor este bazat pe faptul că granulocitele bolnavilor cu alergii leagă Ac clasei IgG și la adăugarea alergenui respectiv ele se alterează până la liza totală, diminuând cantitatea de granulocite în probă.

Testul s-a dovedit pozitiv în 75% din cazuri la bolnavii cu alergii și numai la 13–35% dintre persoanele care s-au tratat medicamentos, dar fără simptome clinice de alergii.

Reacțiile bazate pe *decelarea de către leucocite a alergiei, fermenților și a altor substanțe biologice active*, eliberate sub acțiunea alergenilor, sunt costisitoare și se folosesc, în special, în scopuri științifice. Se propune *testul de decelare a histaminei, leucotrienilor sulfidopeptidice (LTC₄)*, fermenților (*triptaza* în bazofile și *mieloperoxidaza* în toate leucocitele). Determinarea concomitentă a histaminei și triptazei crește sensibilitatea metodei până la 80%.

Reacția eliberării ionilor de potasiu din leucocitele sensibilizate este bazată pe interacțiunea alergenui cu IgE fixate pe bazofile și IgE conjugate cu neutrofile. După creșterea concentrației ionilor de potasiu, determinate prin fotometrie în supernatantul suspensiei de leucocite, se poate judeca despre sensibilizarea leucocitelor.

3. Determinarea limfocitelor T și B sensibilizate față de alergen

În prezent sunt acumulate tot mai multe date despre rolul identificării alergenui de către limfocitele T în declanșarea alergiei. S-au separat clone de limfocite T sensibilizate față de anumiți epitopi ai moleculelor de lidocaină, antibioticele β -lactamice, care pot induce reacții de tip întârziat și/sau sinteza de Ac. Se consideră că sensibilizarea limfocitelor T față de alergeni este prezentă în orice tip de reacție alergică. În acest caz are loc activarea proliferării și diferențierii lor și amplificarea sintezei și secreției unor citokine. Limfocitele B purtătoare de monomeri membranari față de alergeni, posibil, de asemenea participă la aceste reacții, eliberând sub acțiunea alergenui respectiv citokine. Cu ajutorul acestor

teste este posibilă determinarea sensibilizării organismului față de o serie de alergeni (proteine, polizaharide, peptide) și substanțe simple (antibiotice ș.a.).

Sensibilizarea limfocitelor T se apreciază prin: 1) determinarea cantității de citokine eliberate de limfocitele T în reacțiile inhibării migrării leucocitelor; inhibării aderenței leucocitelor; 2) determinarea creșterii proliferării celulelor T sub acțiunea alergenului în testul de transformare blastică a limfocitelor; 3) determinarea majorării expresiei moleculelor activării – CD₂₅.

Complexul de metode de laborator ce asigură diagnosticul sigur al alergiei

Deoarece probele cutanate nu tot timpul prezintă o informație veridică despre prezența alergiei, ele nu pot fi folosite în cazul alterărilor pronunțate ale pielii, șocului anafilactic sau posibilității dezvoltării lui în legătură cu anamneza neclară. În același timp, la persoanele vârstnice și la copii ele pot fi negative. Metodele de laborator sunt prioritare datorită inofensivității și posibilității aplicării în orice perioadă a maladiei.

Procesul verbal al complexului minim de metode include:

1. Determinarea în serul sangvin a IgE și IgG către alergeni prin metoda imunoenzimatică și/sau în testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu.
2. Determinarea anticorpilor sumari, cuplați cu leucocitele bolnavului în reacțiile directe de eliberare a ionilor de potasiu, a fermenților (mieloperoxidaza, triptaza) sub influența preparatului-alergen.

Testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu este complementar metodei imunofermentative în 14% din cazuri. Folosirea concomitentă a ambelor teste asigură diagnosticul reacțiilor anafilactice în 90% din cazuri. Însă complexul minim nu garantează diagnosticul tuturor reacțiilor alergice intermediare și întârziate.

Procesul verbal al complexului de metode, ce asigură diagnosticul tuturor tipurilor de hipersensibilitate, include:

- 1) relevarea reacțiilor anafilactice, IgE dependente:
 - decelarea în serul sangvin a IgE față de alergeni prin metoda imunofermentativă și/sau în testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu;
 - decelarea IgE, cuplate cu bazofile (testul direct de eliberare a ionilor de potasiu, triptazei sau a mediatorilor);
- 2) înregistrarea reacțiilor de imunocomplex:
 - decelarea IgM și IgG în serul sangvin prin metoda imunofermentativă, testele indirecte de eliberare a ionilor de potasiu, fermenților;
- 3) relevarea reacțiilor citotoxice și intermediare:
 - decelarea IgG cuplate cu granulocite în testele de alterare alergenspecifică a granulocitelor, de eliberare a ionilor de potasiu;
 - depistarea reacțiilor IgG mediate trombocitdependente în testele de agregare și degranulare a trombocitelor sub influența alergenilor;

- 4) diagnosticul reacțiilor celulare T și B imediate și întârziate:
 - testul de stimulare a expresiei CD25 și a altor molecule de activare;
 - reacția inhibiției migrării sau aderenței leucocitelor, testul de transformare blastică a limfocitelor;
- 5) diagnosticul reacțiilor pseudoalergice:
 - testele de hipersensibilitate nespecifică a leucocitelor față de agenții și inductorii reacțiilor alergice și de activare alternativă a complementului.

În cazul în care orice test de laborator la medicamente este pozitiv, este contraindicată administrarea medicamentului cercetat și numai în cazuri excepționale, când există necesitatea de a administra preparatul, se efectuează testarea cutanată și introducerea dozelor de probă.

Totodată, rezultatele negative ale oricărui test de laborator nu exclud alergia, iar testul pozitiv nu prezintă o dovadă indiscutabilă.

Nu se recomandă pentru diagnosticul alergiei folosirea metodelor neconfirmate, patogenice neîntemeiate, nedovedite (electroacupunctura, metodele de bio-rezonanță, kineziologia aplicată etc.). Inofensivitatea pentru pacient a testelor in vitro este o prioritate importantă a diagnosticului de laborator, care permite de a le utiliza în practica clinică.

Criteriile diagnostice principale ale maladiilor alergice

1. Prezența anamnezei și a manifestărilor clinice caracteristice.
2. Evoluția paroxismală, în accese și remisiuni care se produc rapid la eliminarea alergenilor sau a factorilor de provocare, și, invers, agravarea bruscă în caz de acțiune repetată.
3. Eozinofilia sângelui, sputei, secrețiilor și altor lichide biologice și eliminări.
4. Predispunerea ereditară la maladie, prezența în anamneză a reacțiilor alergice la rude și la bolnav.
5. Afectarea tipică a țesuturilor în procese alergice locale.
6. Rezultate pozitive ale testelor cutanate cu alergeni specifici sau factori nespecifici (efort fizic, aer rece, etc.).
7. Rezultate pozitive ale testelor de provocare cu alergeni și/sau factori nespecifici și mediatorii alergici (histamină etc.).
8. Decelarea IgE alergenspecifice în serul sangvin și secreții; nivele majorate IgE totale în ser; depistarea unor subclase a IgG. Decelarea mastocitelor, bazofilelor și altor leucocite pasiv sensibilizate.
9. Decelarea limfocitelor T și B sensibilizate față de alergeni.
10. Eficacitatea imunoterapiei specifice și terapiei antialergice nespecifice.

CAPITOLUL 13

PSEUDOALERGIA

Pseudoalergia (din gr. *pseudēs* – fals + alergia; sinonimul paraalergia) este un proces patologic, asemănătoare după manifestările clinice cu alergia, de care se deosebește prin lipsa stadiului întâi imunologic.

La reacțiile pseudoalergice se referă doar acelea, în dezvoltarea cărora rolul principal îl joacă mediatorii formați în stadiului patochimic al reacțiilor alergice propriu-zise. De aceea, multe reacții asemănătoare cu cele alergice, dar care nu au în componența sa stadiului patochimic, nu sunt incluse în această grupă.

Reacțiile pseudoalergice se întâlnesc cel mai frecvent în caz de intoleranță medicamentoasă și alimentară. Multe preparate medicamentoase (analgizicele neopioide, substanțele radioopace, substituenți de plasmă) mai frecvent provoacă dezvoltarea pseudoalergiei decât a alergiei. Frecvența reacțiilor pseudoalergice la preparatele medicamentoase variază în funcție de tipul preparatului, căile lui de administrare și alte condiții, oscilând, conform datelor unor autori, de la 0,01 până la 30%. Chiar și un așa antibiotic alergogen ca penicilina provoacă un șir impunător de reacții pseudoalergice. Cât privește intoleranța produselor alimentare, se presupune că la fiecare caz de alergie alimentară revin aproximativ 8 cazuri de reacții pseudoalergice. Cauza ultimelor pot fi atât produsele alimentare, cât și multe substanțe chimice (coloranți, conservanți, antioxidanți, etc.), suplimentate la produsele alimentare sau nimerite ocazional în ele [229].

În patogeniza pseudoalergiei se disting 3 mecanisme: histaminic, dereglarea activării sistemului complementului și tulburarea metabolismului acidului arahidonic. În fiecare caz concret de dezvoltare a reacției pseudoalergice, rolul principal îl joacă unul dintre mecanismele indicate. Esența **mecanismului histaminic** constă în faptul că în lichidele biologice se mărește concentrația histaminei libere, care exercită prin H_1 - și H_2 -receptorii celulelor-țintă efect patogen. Receptorii histaminici există pe diverse subpopulații limfocitare, mastocite, bazofile, celule endoteliale ale venulelor postcapilare etc. Rezultatul final al acțiunii histaminei e determinat de locul formării ei, de cantitatea și raportul H_1 - și H_2 -receptorilor de pe suprafața celulelor. Creșterea concentrației histaminei în pseudoalergie se poate realiza pe mai multe căi. Unii factori provoacă distrugerea mastocitelor sau bazofilelor, însoțită de eliberarea mediatorilor; alți factori prin receptorii respectivi, activează aceste celule provocând degranularea lor cu eliminarea histaminei și altor mediatorii.

În primul caz factorii antrenați în reacții sunt notați ca neselectivi sau citotoxici, în al doilea caz – ca selectivi sau necitotoxici. Adesea această diferență de efect e corelată cu concentrația (doza) factorului în cauză: în doze mari factorul poate fi neselectiv, în doze mici – selectiv. Dintre factorii fizici acțiune citotoxică

posedă congelarea, decongelarea, temperatura înaltă, radiația ionizantă, în special razele Röntgen. Printre factorii chimici o atare acțiune posedă detergenții, bazele și acizii puternici, solvenții organici. Acțiune selectivă exercită aminele polimerice (de exemplu, substanța 48/80), unele antibiotice (polimixina B), substituienții sangvini (dextrani), veninul albinelor, preparatele radioopace, ionoforii de calciu, iar din substanțele de origine endogenă – proteinele cationice ale leucocitelor, proteazele (tripsină, chimotripsină), unele fragmente ale complementului (C4a, C3a, C5a). Acțiune pronunțată eliberatoare de histamine posedă multe produse alimentare, în special peștele, tomatele, albușul de ou, căpșunile, fragele, ciocolata. Produsele indicate, ca și multe altele, pot provoca nu doar reacții pseudoalergice. Prin conectarea mecanismului imun conduc la dezvoltarea alergiei alimentare.

Altă cale de creștere a concentrației histaminei este dereglarea mecanismelor de inactivare a ei. În organism sunt câteva căi de inactivare a histaminei: oxidarea cu diaminooxidază, metilarea azotului în inel, oxidarea cu monoaminooxidază sau cu fermenți identici, metilarea și acetilarea aminogrupei catenei laterale, legarea cu proteinele plasmei sangvine (histaminopexia) și cu glicoproteidele.

La persoanele cu capacitatea inactivantă redusă a histaminei, pătrunderea în organism a unei cantități crescute de histamină conduce la apariția unui tablou clinic pronunțat (cefalee, urticarie, diaree), fapt însoțit de o sporire considerabilă a concentrației histaminei în sânge.

O cale de mărire a concentrației histaminei este și cea alimentară, legată de utilizarea produselor alimentare, ce conțin și alte amine în cantități destul de mari.

Astfel, în cașcavalurile fermentate histamina se conține până la 130 mg la 100 mg de produs, în cârnațul de tipul saleami – 22,5 mg, în alte produse fermentate – până la 16 mg, în conserve – 1–35 mg. Ciocolata, cașcavalul „Roquefort”, peștele conservat conține o cantitate semnificativă de tiramină. În afară de aceasta, formarea crescută a aminelor respective (histaminei, feniletilaminei, tiraminei) din histidină, fenilalanină, tirozină provoacă unele tipuri de disbacterioză intestinală, însoțită de înmulțirea microflorei intestinale cu activitate decarboxilantă.

Al doilea mecanism al reacțiilor pseudoalergice include intensificarea neadevătată a căilor clasice și alternative de activare a complementului, în urma cărui fapt se formează o mulțime de peptide cu activitate anafilatoxică. Ele provoacă eliberarea mediatorilor din mastocite, trombocite, bazofile, neutrofile și conduc la agregarea leucocitelor, creșterea activității lor adezive, spasmul musculaturii netede și alte efecte ce crează tabloul clinic al reacției anafilactice sau chiar al șocului anafilactic.

Complementul se poate fixa pe moleculele agregate ale gama-globulinelor și în consecință se activează. Agregarea moleculelor proteice în organism se constată în criourticarie. În afara organismului acest fenomen are loc în caz de

păstrare îndelungată a plasmei pasterizate, a soluțiilor serice de albumina umană, gama-globulinei, îndeosebi a celei placentare. Administrarea intravenoasă a unor asemenea preparate poate provoca activarea pronunțată a complementului ceea ce și conduce la dezvoltarea pseudoalergiei.

Preparatele radioopace în afără de acțiune asupra mastocitelor și bazofilelor la fel pot activa complementul. Aceasta este legat de lezarea endotelocitelor ceea ce induce activarea factorului Hagemann cu formarea ulterioară a plasminei, care activează C1. Concomitent se activează sistemul calicein-chininic. Dextranele de asemenea pot activa complementul. Efecte analoge sunt posibile și la efectuarea hemodializei.

Cel mai spectaculos tablou al pseudoalergiei se constată în caz de deficit al inhibitorului primului component al complementului – C1-inhibitorului. În normă concentrația lui în plasma sangvină constituie $18,0 \pm 5$ mg%. Deficitul inhibitorului-C1 prezintă o patologie ereditară (frecvența aproximativ de 1:100000) cu transmitere autozomal-dominantă, ce se manifestă la heterozigoți cu acest defect. În majoritatea cazurilor deficitul acestui inhibitor ține de dereglarea sintezei lui în ficat, ceea ce duce la scăderea bruscă a concentrației C1-inhibitorului în plasmă. În unele cazuri se constată niveluri normale sau crescute ale inhibitorului structural-defectuos, fără activitate biologică. Deficitul acestui inhibitor, precum și activitatea sa redusă, conduc la dezvoltarea formei pseudoalergice a edemului Quincke.

Al treilea mecanism de dezvoltare a pseudoalergiei ține de dereglarea metabolismului acizilor grași nesaturați și în primul rând, al celui arahidonic. Ultimul este eliberat din fosfolipidele (fosfogliceride) membranelor celulare ale neutrofilelor, macrofagilor, mastocitelor, trombocitelor etc. la acțiunea stimulilor externi (leziuni cauzate de medicamente, endotoxine etc.).

Produsele rezultate în urma metabolismului acidului arahidonic exercită acțiune biologică pronunțată asupra funcției celulelor, țesuturilor, organelor și sistemelor organismului, precum și participă în multiple mecanisme de feed-back, inhibând sau intensificând formarea atât a mediatorilor din propria grupă, cât și a mediatorilor de altă proveniență. Eucosanoidele participă la dezvoltarea edemului, inflamației, bronhospasmului etc. Se consideră că dereglarea metabolismului acidului arahidonic cel mai pronunțat se manifestă la intoleranța analgezicelor neopioide. Din această grupă de medicamente cel mai mare număr de reacții se dezvoltă la administrarea acidului acetilsalicilic și a derivaților lui. De regulă, în astfel de cazuri pacienții sunt sensibili și la alte analgezice – derivați ai pirazolonului, paraaminofenolului, preparatele antiinflamatoare nesteroidiene de origine chimică diferită. Se presupune că analgezicele inhibă activitatea ciclooxigenazei cu direcționarea oxidării pe calea lipooxigenazică și formarea preponderentă a leucotrienelor. Însă există și alte mecanisme ale intoleranței.

Tabloul clinic al maladiilor pseudoalergice e analog sau foarte apropiat de clinica maladiilor alergice. Baza lor o constituie astfel de procese patologice, cum ar fi creșterea permeabilității vaselor, edemul, inflamația, spasmul musculaturii netede, hemodializa. Aceste procese pot fi locale, organice și sistemice. Ele se manifestă sub formă de rinită, urticarie, edemul Quincke, cefalee periodică, dereglarea funcției tractului gastrointestinal (meteorism, gurguimente, dureri abdominale, greață, vomă, diaree), astm bronșic, boala serului, șocul anafilactoid, precum și lezarea selectivă a unor organe (gastrită, enterită, miocardită etc.). Uneori are loc îmbinarea mecanismelor alergice și pseudoalergice de dezvoltare a bolii, îndeosebi în astmul bronșic, asociat cu intoleranța acidului acetilsalicilic și altor analgezice, denumit astm bronșic aspirinic. Cea mai expresivă formă este astmul propriu-zis, polipoza nazală și hipersensibilitatea față de acidul acetilsalicilic, denumită triada aspirinică sau astmatică.

Îmbinarea astmului cu sensibilitatea sporită față de acidul acetilsalicilic se constată, conform datelor mai multor autori, la 10–20% de bolnavi cu formele atopice sau infecțioase ale astmului bronșic; astmul aspirinic separat se constată cel mult în 3% de cazuri.

Ținând cont de faptul că tabloul clinic al maladiilor alergice și pseudoalergice adesea coincid, iar metodele de tratament diferă, apare necesitatea diferențierii lor. Uneori concluzia referitor la caracterul pseudoalergic al reacției se face în baza caracteristicilor alergenului ce provoacă reacția. De exemplu, e cunoscut faptul că analgezicele dereglează metabolismul acidului arahidonic, substanțele radioopace provoacă în mod direct eliberarea histaminei din bazofile și mastocite. Mai des se utilizează întreg arsenalul de metode diagnostice alergologice specifice. Rezultatele negative împreună cu datele anamnezice și clinice permit a trage concluzia despre caracterul neimunologic al maladiei. În funcție de caracterul maladiei și sistemul implicat în procesul patologic se aplică metodele speciale de diagnostic efectuate în instituții specializate. În caz de intoleranță a produselor alimentare se folosește testul cu introducerea în duoden a histaminei. În urticarie sunt informative determinarea fluorescenței limfocitelor cu 3-metoxi-benzautron, testul de eliminare și determinare a bilirubinei totale în serul sangvin pe fundalul testului de eliminare. În reacțiile anafilactoide, la administrarea medicamentelor se pune testul la eliminarea histaminei din leucocitele sângelui după adăugarea la ele in vitro a preparatului suspectat. În astmul bronșic, adăugarea indometacinei in vitro la o suspensie de leucocite conduce la producerea de leucotriene și hiperproducerea de $\text{PGF}_2\alpha$ cu coeficientul $\text{PGF}_2\alpha/\text{PGE}_2$ crescut doar la bolnavii cu astm aspirinic.

Tratamentul bolnavilor în perioada acută este etiotropă și patogenică. Orientarea etiotropă a terapiei constă în preîntâmpinarea, inhibiția și eliminarea, pe cât e posibil, a acțiunii factorului, care a provocat maladia. În pseudoalergia

medicamentoasă are efect suspendarea administrării preparatului medicamentos. În caz de intoleranță a acidului acetilsalicilic nu se recomandă a folosi derivații pirazonului, preparate antiinflamatoare nesteroidice, colorantul alimentar tartrazina și toate capsulele de culoare galbenă, deoarece ele conțin tartrazină. În pseudoalergia alimentară e necesar de a evidenția produsele cauzale sau suplimentele lor și de a le exclude din rația alimentară.

Terapia patogenică e orientată spre blocarea stadiului patochimic de evoluție a pseudoalergiei. În mecanismul histaminic tratamentul se prescrie în funcție de condițiile, care conduc la mărirea concentrației histaminei. Însă în toate cazurile, la mărirea concentrației ei sunt indicate preparatele antihistaminice, care blochează acțiunea histaminei asupra celulelor-țintă. Dacă această creștere ține de consumul de alimente, se realizează corecția rației alimentare, limitând sau excluzând produsele cu acțiune histamino-eliberatoare sau cu un conținut ridicat al acesteia sau altor amine. Se exclud produsele cu acțiune iritantă și se recomandă terci de ovăz, fiertură de orez etc. sau preparate medicamentoase cu acțiune mucilaginoasă. Se limitează utilizarea excesivă a glucidelor, dacă ele activează microflora intestinală cu activitate decarboxilantă. Una din cele mai importante cauze ale pseudoalergiei este disbacterioza. De aceea în toate cazurile de disbacterioză e necesară corecția ei. Eliberarea histaminei, cauzată de produsele alimentare, poate fi blocată prin administrarea perorală a cromolin-sodiului într-o doză mare – 0,15–0,2 g cu o oră până la masă. În cazurile de reducere a activității mecanismelor inactivării histaminei se recomandă administrarea îndelungată subcutanată în doze crescânde a soluției de histamină. Această metodă de tratament e deosebit de eficientă în forma pseudoalergică a urticariei cronice. Mecanismul complementar de dezvoltare a pseudoalergiei de regulă e însoțit de activarea sistemelor proteolitice. De aceea, patogenetic este argumentată utilizarea inhibitorilor proteolizei.

Tratamentul edemului pseudoalergic Quincke (baza căruia o constituie deficitul inhibitorului-C1), include administrarea nemijlocită a inhibitorului C1 sau a plasmiei proaspete și proaspăt congelate, ce conțin inhibitorul C1, și al inhibitorului plasminei acidului epsilon-aminocapronic, apoi a preparatelor testosteronului, care stimulează sinteza inhibitorului C1.

Principalul în tratamentul bolnavilor cu dereglarea metabolismului acidului aralidonic este preîntâmpinarea pătrunderii în organism a acidului acetilsalicilic și, de regulă, a întregii grupe de analgetice neopioide, care modifică metabolismul lui.

Concomitent se exclude utilizarea capsulelor de culoare galbenă și a produselor, care conțin tartrazină. E necesar a recomanda bolnavilor dieta de eliminare cu excluderea produselor, care conțin salicilați în calitate de conservanți sau în stare naturală (citrice, mere, piersici, caise, coacăza neagră, vișine, agrișul, to-

mate, cartofi, castraveți, etc.). Deoarece e greu de exclus din alimentație multe dintre legumele indicate, fructe și pomușoare și ținând cont de faptul că sensibilitatea față de salicilați la diverși bolnavi e destul de diversă, se poate recomanda nu excluderea totală, ci doar limitarea într-o măsură sau altă a utilizării produselor indicate.

Sensibilitatea sporită față de salicilați la fel e însoțită de eliberare crescută a histaminei. De aceea, în stare acută pot fi prescrise preparatele antihistaminice și cromolin-natriu. Bolnavilor cu astm, cromolin-natriu se prescrie în aerosol (spray), iar în cazul pseudoalergiei alimentare – peroral. În cazurile grave bolnavilor li se indică corticosteroizi, care inhibă activitatea fosfolipazei și astfel blochează eliberarea acidului arahidonic. Din punct de vedere a patogenezei este argumentată și administrarea antagoniștilor de calciu deoarece activarea fosfolipazei A2 are loc ca urmare a creșterii conținutului de calciu liber în celule. Bolnavilor cu astm aspirinic li se efectuează o cură de hiposensibilizare cu doze crescânde de acid acetilsalicilic. În cazul manifestărilor clinice ale pseudoalergiei (stadiul fiziopatologic) se aplică tratament simptomatic corespunzător.

Profilaxia se reduce la excluderea factorilor, care provoacă dezvoltarea pseudoalergiei. În tratamentul bolnavului e necesar de evitat polipragmazia. Înainte de prescriere a preparatului medicamentos e necesar a-l întreba pe bolnav despre toleranța preparatului dat și a grupei de preparate înrudite. În caz de suspecție la pseudoalergie, de regulă, se înlocuiește preparatul, care provoacă reacție prin alt preparat din altă grupă. Înainte de administrarea substanțelor de contrast radiologic se recomandă prescrierea preparatelor antihistaminice, iar bolnavilor, la care în anamneză au avut reacții la aceste preparate, se prescrie o cură scurtă profilactică cu corticosteroizi.

Profilaxia pseudoalergiei alimentare se reduce la alegerea dietei de eliminare respective și tratarea maladiei de bază a organelor digestive.

CAPITOLUL 14

ȘOCUL ANAFILACTIC

Șocul anafilactic (ȘA) (anafilaxie, reacție anafilactică, anafilaxie de sistem) este o reacție alergică sistemică de tip imediat, care apare în urma eliberării masive și rapide a mediatorilor din mastocitele tisulare și bazofilele sângelui periferic la contactul repetat al organismului cu alergenul. Pentru prima dată termenul de anafilaxie (grec. *ana* – invers, *phylaxis* – apărare) a fost descris în 1902 de către Richet și Portier la câini după administrarea repetată a dozelor minime de proteină. Mai târziu asemenea reacții au fost observate atât la diferite animale, cât și la om, și au fost denumite de către A.M. Безредко ȘA.

Incidența

În ultimii 30–40 de ani frecvența ȘA s-a majorat. Pe parcursul anilor 1970–1980, în Rusia s-au înregistrat 13 238 cazuri de reacții adverse la medicamente, dintre care 71,05% (9406 cazuri) sunt de genăză alergică. ȘA medicamentos (ȘAM) s-a observat la 520 pacienți, dintre care 48 cazuri de deces (mortalitate 9,2%), ceea ce constituie 1 caz la 5 mln populație pe an (Лопатин А.С. 1983).

După părerea unor autori [193, 252], pe parcursul ultimilor ani s-a modificat structura ȘAM. Dacă în trecut apăreau mai frecvent reacții la antibiotice (din rândul penicilinelor), acum, pe primul loc se situează reacțiile la antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), latex, miorelaxante etc. După datele lui Хоран М. (1998), în SUA, în 20 000–40 000 cazuri de ȘA la copii nu s-a reușit precizarea cauzei fiind considerate anafilaxie idiopatică.

Frecvența ȘA la peniciline constituie 0,002% din cazuri. La 2–8% dintre pacienții cu alergii la peniciline apare reacție încrucișată la cefalosporine. Datele statistice din diferite țări variază cantitativ și procentual. Ю.П. Бородин (1970) a înregistrat ȘAM în urma tratamentului cu peniciline în 9,9% cazuri. Северова Е. (1971) a înregistrat ȘAM în 15,5% din totalul de reacții alergice medicamentoase. Василяускас (1974) a înregistrat ȘAM în 13,9% cazuri din totalul de reacții alergice medicamentoase, iar Л.Н. Самойлова, (1979) – 9,5% din 675 pacienți.

Conform datelor Comitetului Australian de supraveghere a reacțiilor adverse medicamentoase, ȘAM s-a înregistrat în 1,12% cazuri. În tratamentul cu antibioti-

ce И.А. Кассирский (1963) a înregistrat ŞAM în 0,046% cazuri, А.С. Яловенко (1964) – în 0,3% cazuri, А.С. Лопатин (1983) în 0,014% cazuri. Nu a fost stabilită încă dependenţa ŞAM de doză şi modul de administrare a preparatelor.

Sunt informaţii şi despre posibilitatea dezvoltării ŞA în urma înţepăturii de insecte. ŞA în urma înţepăturii de albine se înregistrează în 0,8–3,3% cazuri din populaţie. Atopia creşte riscul dezvoltării ŞA la apicultori. Au fost descrise cazuri de ŞA în urma alergiei alimentare. În Suedia (1992) s-au înregistrat 2,2% cazuri de ŞA cu sfârşit letal la proteinele de soia. Din 1995 sunt informaţii despre dezvoltarea ŞA la latex, mai frecvent (30%) în timpul intervenţiilor chirurgicale, mai ales la pacienţii supuşi frecvent intervenţiilor chirurgicale şi la personalul medical (până la 0,3% cazuri din populaţia generală).

Etiologia

În majoritatea cazurilor ŞA este cauzat de preparate medicamentoase. Practic toate medicamentele pot sensibiliza organismul şi provoca ŞA. Antibioticele, îndeosebi, penicilinele, au proprietăţi anafilactice marcate. Penicilina posedă capacităţi sensibilizante înalte, datorită structurii, activităţii chimice şi capacităţii de a forma legături stabile cu proteinele şi alte molecule, ceea ce o transformă în imunogen activ. ŞA la penicilină se dezvoltă, mai frecvent, la persoanele ce suferă de boli atopice, ceea ce explică producţia crescută de IgE la aceşti bolnavi în comparaţie cu persoanele sănătoase.

Au fost descrise cazuri de apariţie a ŞAM la administrarea penicinelor semisintetice (ampicilină, oxacilină, etc.) şi la combinarea Penicilină + Streptomycină, de aceea aceste combinaţii se vor prescrie doar după o indicaţie bine chibzuită. Sunt cazuri de apariţie a ŞAM la antibioticele din grupa tetraciclinei, eritromicinei şi alte grupe de antibiotice.

Reacţiile alergice de tip ŞAM la derivaţii pirazonici, anestezicele locale, miorelaxante, anestezice, vitamine şi analogii lor sintetici, sulfanilamide, substanţe de radio-contrast, substituenţi plasmatici, preparate hormonale ş. a. au fost observate de mai mulţi autori (Ю.К. Купчинская şi alţii 1975, Е. Северова, 1972, Лопатин А. 1983).

Alergia la insecte. ŞA poate apărea în urma înţepăturii diferitor insecte (albine, viespi, fânţari, bondari, furnici ş. a.) veninul cărora au un grad înalt de sensibilizare. S-au descris şi cazuri de apariţie a ŞA în urma testării cutanate cu alergeni din ţesuturile insectelor.

Alergia alimentară. Alergia alimentară apare mai frecvent la copii. Cel mai des provoacă reacţii alergice: laptele de vacă, peştele, nucile, ouălele, carnea de găină, mierea, ciupercile, ciocolata, citricele, căpşunile, zmeura, murele, cafeaua, cacao, nucile de cocos, rodiile, ananasul, piersicii, caisele, mazărea, roşiile, morco-

vul, sfecla roșie, drojdia, muștarul, hreanul, mirodeniile. Mai rar – carnea de vită, cașcavalul, bananele, vișinele, cartofii, varza, bostanul, hrișca, soia, spanacul.

Alergia chimică. Sunt cazuri de ȘA la componenți cosmetici, detergenți, vopseaua pentru păr.

Diagnosticul specific și imunoterapia bolilor alergice pot provoca ȘA dacă se încalcă schemele standarde și se introduc concentrații înalte de alergeni.

Mai jos prezentăm alergeni, rolul cărora în evoluția ȘA veritabil (IgE-dependent) a fost dovedit.

Antigenii proteici complecși:

1. Alimente – ouă, lapte de vacă, nuci, crustacee, moluște, boboase.
2. Veninuri – albine, viespi.
3. Vaccinuri – rujeolă, gripal, tetanic.
4. Hormoni – insulină, corticotropină, tireotropină.
5. Antiseruri – de cal, globulina antilimfocitară.
6. Enzime – streptokinază, chemopapaină.
7. Latex – mănuși chirurgicale, tuburi endotraheale.
8. Extracte de alergeni – praf de menaj, mătreața animalelor, polenul plantelor.

Haptene:

1. Antibiotice – penicilină, cefalosporină, miorelaxante.
2. Vitamine – tiamine.
3. Citostatice – cisplatin, ciclofosfamide.
4. Opioid.

Polizaharide:

1. Dextrane.

Patogeneza

Mecanismele fiziopatologice ale ȘA sunt condiționate de degajarea rapidă și în cantități mari a mediatorilor, sintetizați și preformați anterior din bazofilele tisulare (mastocite) și bazofilele sângelui periferic.

Deosebim 2 mecanisme principale de degranulare mastocitară:

- 1) IgE dependent (alergic veritabil).
- 2) IgE independent (pseudoalergic).

Degranularea IgE dependentă este inițiată de alergeni specifici care nimerind în organism se leagă de moleculele IgE, fixate pe suprafața ambelor tipuri de bazofile. Fixarea IgE are loc datorită prezenței pe suprafața mastocitelor a receptorului de înaltă afinitate pentru fragmentul constant Fc al IgE (FcεRI). La conjugarea alergenului specific cu IgE se formează un semnal care se transmite prin FcεRI și include mecanismul de activare biochimică a fosfolipidelor mem-

branare cu producerea inozitol-trifosfatului și diacil-glicerolului, a fosfochinazei cu fosforilarea ulterioară a proteinelor citoplasmice. Ca urmare se modifică raportul AMPc și GMPc, ceea ce duce la creșterea cantității de Ca^{2+} .

În urma modificărilor descrise, granulele bazofilelor se deplasează spre suprafața celulei. Membranele granulelor și membrana celulară se contopesc și conținutul granulelor se elimină în spațiile extracelulare. Prin urmare, la această etapă are loc degranularea conținutului granulelor cu formarea substanțelor biologic active preformate, care posedă proprietăți antiinflamatorii.

Rol primordial are histamina care produce vasodilatație, mărirea permeabilității vasculare, extravazarea plasmei din rețeaua vasculară în țesuturi cu dezvoltarea edemului, bronhospasmului, hipersecreției de mucus în bronhii și acidului clorhidric în stomac; stimulează peristaltismul intestinal, crește activitatea sistemului nervos parasimpatic. Pe lângă aceasta, sub acțiunea histaminei se mărește expresia moleculelor adezive, în particular a P-selectinei de pe suprafața celulelor endoteliale.

Alți factori preformați din granulele bazofilelor sunt: triptaza, chimaza, carboxipeptidaza P, heparina, factorii chemotactici. După unele date, în granulele bazofilelor tisulare (mastocitelor) și a bazofilelor sangvine, în calitate de factori preformatori, se conțin TNF, IL-4.

În realizarea mecanismelor alergice și pseudoalergice participă diferiți factori.

Factorii ce induc activarea bazofilelor de ambele tipuri *(mastocitelor și bazofilelor sângelui periferic)*

I. Factorii IgE dependenți (alergic veritabili)

Fixarea alergenului specific cu IgE de suprafața mastocitară cu transmiterea consecutivă a semnalului de activare intracelular prin receptorii cu grad înalt de afinitate pentru fragmentul Fc IgE (FccRI).

II. Factorii independenți de IgE (pseudoalergici)

1. Frajeciile complementului C3a, C5a.
2. Hemokinele – MCP-1, MIP-1A, RANTES, IL-8.
3. Interleukine – IL-3, factor granulocitaro-monocitar colonostimulant.
4. Preparatele medicamentoase: opiacee, citostatice, aspirină, AYNS, miorelaxante.
5. Autoanticorpii pentru IgE.
6. Autoanticorpii pentru FccRI.
7. Factorii fizici.
8. Frigul, razele ultraviolete, efortul fizic.

După eliminarea factorilor preformați, bazofilele tisulare activate și bazofilele sangvine încep a sintetiza și elibera noi factori la care se referă, în primul rând,

cei proveniți din membrana fosfolipidelor (PG, LT, factor trombocitoactivator), precum și diferite citokine: IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, factor colonostimulator granulocitar-monocitar etc. În patogeneza ȘA participă substanțe biologice active eliberate și de alte celule ale sistemului imun (*tab. 9*).

Tabelul 9

Celulele și mediatorii lor, care participă în patogeneza ȘA

Celule	Mediatori
Monocite-macrofagi	IL-1, leucotriena B4, radicali liberi, IL-6, factor de necroză tumorală- α
Limfocite-B, celule plasmatic	Factor trombocitoactivator, serotonina, radicali liberi
Bazofile celulare (mastocite) și bazofile sangvine	Histamina, carboxipeptidaza A, heparina, leucotriena C4, prostaglandina G2, IL-4, IL-5, IL-3, IL-10, IL-6, factor trombocitoactivator, factor de necroza tumorală - α
Neutrofile	Elastaza, Leucotriena B4, mieloperoxidaza
Eozinofile	Factor trombocitoactivator, leucotriena C4, proteina cationică eozinofilică, peroxidaza eozinofilică

Sub influența acestor mediatori apar dereglări hemodinamice. Creșterea permeabilității vasculare duce la pierderea lichidului cu micșorarea volumului sângelui circulant. Scade tonusul și rezistența vasculară periferică, apare staza sangvină în capilare și vene. Aceste mecanisme crează un deficit vascular relativ acut și micșorează tensiunea arterială. Drept consecință se dezvoltă colapsul vascular. Se includ rapid mecanismele compensatorii cu eliminarea catecolaminelor, ceea ce mărește frecvența contractiilor cardiace prin β -receptori și rezistența periferică prin α -receptori. Vasoconstricția locală parțială a arteriolelor și venulelor organelor interne, pielii, mușchilor, mărește circulația sangvină și îmbunătățește aprovizionarea organelor cu sânge. În formele medii și grave ale ȘA aceste reacții compensatorii nu sunt eficiente.

Micșorarea patului vascular periferic este generată de 4 factori:

1. Scăderea fracției de ejeție (FE).
2. Micșorarea volumului sângelui circulant.
3. Îngustarea arteriolelor și vaselor postcapilare sau deschiderea șunturilor arterio-venoase.
4. Alterarea circulației capilare în urma creșterii viscozității sangvine, majorarea permeabilității capilare și, ca rezultat, coagularea intravasculară.

În literatură, pe lângă noțiunea de ȘA, se poate întâlni și cea de șoc anafilactoid. Șocul anafilactoid este un analog clinic al ȘA, dar nu are la bază perioada de sensibilizare preliminară și nici faza imunologică IgE-independent, adică lipsesc Ac.

Șocul anafilactoid este o reacție alergică nespecifică acută la substanțe chimice, biologice și factori fizici ce induc formarea și eliminarea mediatorilor hipersensibilității imediate care produc simptomatologie clinică identică cu cea din ȘA. Noțiunea de „reacție anafilactoidă” se folosește în cazul când eliberarea mediatorilor din bazofilele ambelor tipuri nu este cauzată de formarea complexului IgE specifică-alergen, fiind determinată de acțiunea asupra celulelor a eliberatorilor de histamină.

Reacțiile anafilactoide se pot dezvolta prin următoarele mecanisme: activarea directă a sistemului complementar (mai frecvent pe cale alternativă, prin activarea componentului C3 al complementului), activarea directă a sistemului complementar de substanțe ce posedă acțiune histamino-eliberatoare, activarea directă a sistemului de accelerare umorală.

Astfel de substanțe ca anestezicele locale, narcoticele (Tiopental, Propanidid etc.), miorelaxantele, preparatele de sânge, AINS, pot provoca atât reacții anafilactice, cât și anafilactoide.

Reacții anafilactoide pot provoca și preparatele medicamentoase, introduse pe cale parenterală (substanțe de contrast, dextrani, antibiotice), substanțe chimice simple, ce conțin agregate și molecule de microcristale capabile să activeze complementul la introducerea intravenoasă (soluții de NaCl, Na₂CO₃, glucoză), unele preparate bacteriene (bacterii și produsele degradării lor, seruri, imunoglobuline ș.a), acțiunea factorilor fizici (frig, efort fizic, raze ultraviolete). Toți inductorii șocului anafilactoid activează nemijlocit degranularea mastocitelor și a bazofilelor, complementul și/sau sistemul kininic. Spre deosebire de ȘA, șocul anafilactoid se poate dezvolta la prima administrare a preparatului. Anamneza alergologică în șocul anafilactoid este neagravată. Tratamentul este identic cu cel din ȘA.

Clasificarea șocului anafilactic

Având în vedere că tabloul clinic al șocului anafilactic și a șocului anafilactoid sunt identice, indiferent de mecanismele de dezvoltare (șocul anafilactoid evoluează mai ușor și se jugulează mai rapid decât șocul anafilactic), în capitolele consacrate clasificării și tratamentului vom discuta despre șocul anafilactic (ȘA).

O particularitate a ȘA este posibila apariție a erupțiilor cutanate de tip urticarie, eritem, edem, precum și a bronhospasmului anterior sau însoțit de dereglări hemodinamice, care determină variantele clinice și evolutive.

În funcție de simptomele ce predomină în tabloul clinic, se evidențiază următoarele variante ale ȘA:

- **tipică, hemodinamică** (predomină dereglările hemodinamice acute)
- **asfictică** (predomină simptomele insuficienței respiratorii acute)

- **abdominală** (predomină simptomele organelor cavității abdominale)
- **cerebrală** (predomină simptomele alterării SNC) [193]

O altă particularitate a ȘA este legătura cu alergenul concret (antigen), care posedă particularități farmacologice, cale de metabolizare și viteză de eliminare din organism, ceea ce determină caracterul evolutiv. În funcție de caracterul evolutiv, deosebim ȘA **acut malign, benign, trenant, recidivant, abortiv** [193].

În funcție de gradul dereglărilor hemodinamice se deosebesc **4 grade de severitate**: fulminantă, severă, moderată, ușoară.

Tabloul clinic

Debutul simptomelor clinice este acut, timp de câteva secunde sau minute după contacte repetate cu alergenii „incriminați”, mai frecvent peste 15–20 min sau 1–2 h.

În ȘA se afectează diverse țesuturi ca urmare a degranulării generale a mastocitelor.

Simptome cardiovasculare: hipotensiune arterială, uneori cu bradicardie prin reacție vaso-vagală, sau puls frecvent filiform, senzație de moarte, hipovolemie și creșterea viscozității sângelui prin vasodilatație, scăderea tonusului vascular și hiperpermeabilitate vasculară.

Simptome tegumentare: urticarie, angioedem, dermatită atopică.

Simptome din partea altor organe și sisteme: bronhospasm cu dispnee, edem laringian, crampe abdominale, crampe uterine, reacții hematologice, renale, nervoase etc.

Majoritatea autorilor confirmă faptul că nu s-au observat cel puțin două cazuri clinic identice de ȘA, după timpul dezvoltării, gravitate, fenomene prodromale ale ȘA. La pacienții înalt sensibilizați nici doza, nici calea de pătrundere nu are rol decisiv în dezvoltarea ȘA. În unele cazuri, ȘA se poate manifesta prin neliniște progresivă, senzație de căldură și aflux sangvin spre față, erupții urticariene, edem alergic de tip Quincke, dispnee, tuse, obnubilarea cunoștinței ș.a., care continuă de la câteva secunde până la câteva ore. În **evolutiva fulminantă**, prodromul lipsește, boala prezentând o evoluție acută malignă. Se dezvoltă brusc colapsul (TA scade până la 0/0), pierderea cunoștinței, simptomele insuficienței respiratorii cu bronhospasm, convulsii, frecvent cu sfârșit letal. Această formă este rezistentă la terapia intensivă antișoc, progresează foarte rapid, se dezvoltă edemul pulmonar și coma profundă care constituie 10–15% din cazurile de ȘA. Sfârșit letal se înregistrează în 1% cazuri (în medie).

Forma **evolutivă gravă** se dezvoltă timp de câteva secunde sau minute cu apariția colapsului fulminant (paliditate, cianoză, puls filiform, scăderea TA diastolice), senzația iminenței morții, asfixie, edemul căilor respiratorii, colaps

vascular, comă, convulsii, pierderea cunoștinței, crize epileptice, defecație și urinare spontană, dilatarea pupilelor cu lipsa reacției la lumină, manifestări cutanate (urticarie, edem Quincke). *Obiectiv:* tegumente palide, apoi cianotice, spumă la gură, transpirație ușoară, rece, dilatarea pupilelor ce nu reacționează la lumină, vene jugulare tensionate. Respirație zgomotoasă, aritmică, uneori șuierătoare, zgomote cardiace nu se aud, convulsii, comă. Se dezvoltă colaps vascular, insuficiență respiratorie, coma, prostrație.

În forma **evolutivă moderată** mai puțin gravă, după perioada prodromală se dezvoltă: prurit cutanat, erupții urticariene, edem Quincke, toxidermie, hiperemia sclerelor, hiperlacrimare, înfundarea nasului, rinoree, iritație în gât, edemul mucoasei laringiene și a bronhiilor, tuse uscată spastică, hiperexcitabilitate sau apatie, depresie, neliniște, frică de moarte, cefalee pulsatilă, durere și zgomot în urechi, dureri retrosternale de constrângere, palpitații, scăderea TA. Pe acest fondal e posibilă dezvoltarea sindromului obstructiv de tipul astmului bronșic cu cianoză; sindromului gastrointestinal (greață, vomă, balonare abdominală, edemul limbii, dureri abdominale, diaree cu adaus de sânge, schimbări renale (poliurie), spasmul uterin la femei (eliminări sangvinolente din vagin). *Obiectiv:* tegumente palide, pe alocuri hiperemiate, cianoza buzelor, transpirații lipicioase reci, spumă la gură, pupile dilatate ce nu reacționează la lumină, raluri uscate, uneori umede (edem pulmonar), zgomote cardiace surde, uneori accentuarea zgomotului II la artera pulmonară, puls filiform, aritmic, tahicardic, TA scade brusc sau nu se poate aprecia; pe ECG – micșorarea undelor, deviația segmentului ST, undele T negative în unele derivații, dereglări de conductibilitate (ischemia miocardului).

În forma **evolutivă ușoară** a ȘA, perioada prodromală durează de la câteva minute până la 2 ore. De obicei, pacienții acuză senzație de căldură în extremități, înțepături, prurit cutanat, hiperemie, erupții urticariene, edemul pleoapelor și a mucoasei bucale, strănut, rinoree, tuse spastică, respirație dificilă, dispnee progresivă, slăbiciune, cefalee, vertij, dureri precordiale, abdominale și în regiunea coloanei vertebrale, lipotimie, tahicardie, slăbiciune progresivă. Pacienții sunt excitați, apoi apatici, pierd cunoștința. În pulmoni raluri uscate sibilante, zgomote cardiace surde, tahicardie 120–150 b/min, extrasistole. TA brusc scade până la 90/40, 60/20 mm ai col. Hg.

Perioada de restabilire decurge, de regulă, fără complicații.

Particularitățile clinice sunt:

1. Independența relativă a simptomelor cauzate de acțiunea medicamentului. Simptomele cauzate de medicamente nu sunt caracteristice numai pentru medicamentul dat, deosebindu-se radical de acțiunea farmacologică a preparatului.
2. Unul și același medicament poate cauza cele mai diverse reacții alergice și unul și același simptom poate fi cauzat de cele mai diverse medicamente.

3. Debut acut sub formă de acces, frecvent cu semne generale grave. Uneori alerggia medicamentoasă se manifestă sub formă de reacție febrilă.
4. Concomitent pot fi afectate câteva sisteme și organe.

În pofida independenței manifestărilor clinice de medicamentul administrat, medicamentul poate fi determinat după manifestările alergiei:

- a) reacții asemănătoare cu boala serului apar mai des la preparatele depopenicilinei, în particular la bicilină, novocaină, sulfanilamide etc.;
- b) reacții scarlatiniforme – erupții rujeolice – vitaminele grupei B, chinina, penicilina, etc.;
- c) eritem polimorf generalizat în concordanță cu afectarea organelor interne – preparate sulfanilamide, derivații de pirazonă, acid acetilsalicilic;
- d) eritem recidivant cu pigmentare – fenolftaleină, antipirină, iod, sulfanilamide;
- e) acne vulgaris – preparatele de iod;
- f) eritemul zilei a noua – preparate sulfanilamide, iod, fenolftaleina, mercur;
- g) toxidermie – preparate antibacteriene, sulfanilamide.

Se cunosc 5 variante clinice ale ȘA: tipică, hemodinamică, asfictică, abdominală, cerebrală.

Varianta tipică – apare brusc cu următoarele simptome: senzații de disconfort, neliniște, frică de moarte, slăbiciune progresivă, amețeli, cefalee, urticărie și edem Quincke, răgușeală, afonie, stridor, respirație dificilă, dispnee, dureri cardiace, vertebrale, convulsii, spumă la gură, urinare și defecație spontană.

Obiectiv: respirație superficială, raluri uscate sibilante, uneori umede, zgomote cardiace surde, TA scade sau nu se determină, tahicardie, puls aritmic, se poate dezvolta clinica „plămânului mut”, edem pulmonar.

Varianta hemodinamică – paliditate sau hiperemie cutanată, cianoză, înmărmurirea pielii, dureri cardiace pronunțate, scăderea TA și colaps, zgomote cardiace atenuate, puls slab sau nu se determină, aritmie. Semnele de decompensare respiratorie și a sistemului nervos sunt mai puțin evidente.

Forma abdominală. Semne de abdomen acut: dureri abdominale, semne de iritație peritoneală. Pot fi și dureri retrosternale, ce „simulează” infarctul miocardic. Dereglarea tonusului vascular, a activității cardiace și pulmonare sunt mai puțin manifeste. Se observă dereglări ușoare de cunoștință, scăderea moderată a TA, lipsa bronhospasmului evident și a decompensării funcției respiratorii. Simptomatologia vegetativă este moderată, manifestări convulsive rare.

Forma asfictică – insuficiență respiratorie acută produsă de edemul mucoasei tractului respirator, bronhospasm, edem interstițial și alveolar pulmonar.

Forma cerebrală – schimbări în sistemul nervos vegetativ și central cu simptome de excitabilitate psihomotorie: frică, dereglări de cunoștință, convulsii, aritmie respiratorie, uneori edem cerebral.

Tipuri evolutive ale ȘA:

1. *Acut malign* – apare la câteva secunde, maxim 10–15 min. Are evoluție rapidă cu scăderea TA, dereglări de cunoștință, insuficiență respiratorie, edem pulmonar, stare comatoasă. Chiar și la o terapie adecvată, peste câteva minute sau ore poate surveni sfârșitul letal.
2. *Acut benign* – dereglări de cunoștință, schimbări respiratorii moderate. La o terapie adecvată, evoluția este benignă.
3. *Evoluție persistentă* (mai mult de 6 ore). Simptomatologia e mai îndelungată cu rezistență la terapie. Se observă la pacienții supuși tratamentului cu preparate prolongate (Bicilină etc.). Evoluția e benignă, clinica poate persista până la 2 zile.
4. *Recidivantă* – uneori apar stări de șoc, ce se repetă după cuparea primară. Recidivele au o evoluție mai gravă.
5. *Evoluție abortivă* – cea mai favorabilă formă cu restabilire rapidă.

Pacienții cu ȘA trebuie internați în staționar deoarece crizele de ȘA se pot repeta. După ieșirea din ȘA încă 3–4 săptămâni pot persista: slăbiciunea, durerile cardiace. Uneori se pot manifesta reacții alergice întârziate ca: miocardita alergică, nevrite și afectare nervoasă difuză, vestibulopatii, vasculite.

Date paraclinice

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice, iar în cazurile dificile pe datele hemodinamice, microcirculatorii, metabolice. În caz de ȘA scade: TA, volumul sângelui circulant (valorile normale $2,4 \text{ l/m}^2$ suprafață corporală sau 6,5%–7,5% greutatea corporală), crește viscozitatea sangvină și Ht (hematocritul). Scade debitul cardiac (Dc) (valori normale = 3–4,4 l/min). Se dezvoltă acidoză cu hiperlactatemie, cauzată de hipoxie; în sângele arterial scade nivelul bicarbonatului (norma = 22–25 mmol/l) și crește (mai mult de 5 mmol/l) deficitul de baze. Nivelul lactatului se majorează mai mult de 1,6–2,8 mmol/l. Saturația cu oxigen a sângelui arterial este mai mică de 80–90%. În perioada de debut coagularea sangvină scade (în urma eliminării mediatorilor și heparinei), iar în perioada tardivă crește.

Se majorează activitatea AsAT, creatininfosfochinazei, lactatdehidrogenazei în ser. Aceste schimbări sunt generate de dereglarea vascularizării țesuturilor.

Pe ECG – semne de supraîncărcare a circuitului mic, creșterea undei P, deformarea undei T, subdenivelarea intervalului S-T, extrasistole, sdr. WPW [193]. În lipsa infarctului miocardic, schimbările pe ECG sunt de obicei tranzitorii: subdenivelarea segmentului ST, blocada ramurilor fasciculului Hiss, aritmii.

Analiza generală a sângelui indică eritrocitoză, leucocitoză, creșterea VSH, manifestări condiționate de staza elementelor sangvine în capilare și hemocon-

centrație. Trombocitopenia și eozinofilia relativă sunt consecințe ale reacției alergice. Se atestă majorarea în ser a transaminazelor, creatininfosfatazinazei, lactatdehidrogenazei. Aceste schimbări sunt cauzate de insuficiența circulatorie în țesuturi.

În caz de bronhospasm pe radiografia toracică se observă hipertransparența câmpurilor pulmonare, uneori – atelectaze. E posibilă și dezvoltarea edemului pulmonar.

În afectarea renală („Rinichiul de șoc”) există proteinurie, hematurie, leucociturie, cilindurie; scade capacitatea de concentrare tubulară, scade clearance-ul creatininei, scade filtrarea glomerulară, în sânge poate crește nivelul reziduurilor urice.

Devierile imunologice în ȘA se caracterizează prin disimunoglobulinemie, scăderea IgG și creșterea IgE, IgM și IgA. Limfocitele T au tendință de micșorare, limfocitele B de majorare, cresc complexe imune circulante (CIC).

După ieșirea din ȘA se constată trombocitopenie, agranulocitoze, anemii hemolitice. Pot fi și reacții autoimune (lupus eritematos sistemic, periarterita nodoasă).

Testele cutanate nu sunt utile în determinarea alergenilor responsabili de provocarea ȘA în cazul medicamentelor, deoarece unele preparate produc eritem și edem nespecific, iar altele sunt haptene și dau reacții fals negative. De aceea, rezultatul cel mai corect îl putem primi prin anamneza detaliată, iar rezultatele testelor cutanate trebuie să coreleze cu datele anamnezei. Se poate efectua testul RAST *in vitro* (Radio-Allergo-Sorbent-test) pentru depistarea IgE specifice pentru alergenul în cauză.

În ultimii ani, pentru confirmarea anafilaxiei se utilizează metoda determinării nivelului β -triptazei. β -triptaza este o protează neutră, depozitată în granulele secretorii ale bazofilelor tisulare (mastocitelor) umane și eliminată prin degranularea acestora. În normă, β -triptaza nu se determină în sânge ($<1\text{ ng/ml}$). Majorarea nivelului β -triptazei în sânge arată că are loc activarea bazofilelor tisulare cu eliberarea mediatorului sub influența IgE (în anafilaxia) sau a liberatorilor (în reacție anafilactoidă). Cu cât evoluția clinică este mai gravă, cu atât probabilitatea majorării nivelului β -triptazei serice este mai mare. Triptaza serică nu se majorează în unele reacții anafilactoide, care nu sunt însoțite de activarea bazofilelor tisulare (de exemplu, în activarea complementului).

În caz de evoluție letală a șocului anafilactic, are loc redistribuirea sângelui, depozitarea lui în organele parenchimoase, dereglarea microcirculației și hemoragii în seroase și mucoase, staza și agregarea eritrocitelor, edem perivascular, modificări distrofice celulare ale organelor parenchimoase.

Cauzele decesului în ȘA pot fi: insuficiența cardiovasculară acută, cauzată de colapsul vascular, și dereglarea microcirculației cu stază și tromboză; asfixia (cauzată de edem laringian, bronhiolar și bronhospasm); tromboza vasculară și hemoragii în organele de importanță vitală.

Diagnosticul patomorfologic: sânge lichid, sindromul CID (coagulare intravasculară diseminată), sechestrarea sângelui în zonele microcirculației, șuntarea circulației, mobilizarea glicogenului din depou, afectarea hipoxicoischemică a organelor și edem tisular. Aceste simptome indică la reversibilitatea procesului la o terapie adecvată.

Diagnosticul diferențial al ȘA

Diagnosticul diferențial al ȘA se face cu alte afecțiuni manifestate prin insuficiență circulatorie: insuficiența cardiacă, șocul endotoxic, colapsul vago-vascular unde lipsesc simptomele cutanate, obstrucția bronșică. Pacienții sunt palizi, nu cianotici, se constată bradicardie, uneori grețuri și vomă. Diagnosticul diferențial se va face și cu:

- *infarctul miocardic* – în antecedente este diagnosticată boala ischemică a cordului, stenocardie, lipsa pierderii cunoștinței, TA la început poate fi mărită apoi se micșorează (dacă se dezvoltă șocul cardiogen); semne de insuficiență acută a ventriculului stâng, eozinopenie, schimbări ECG specifice pentru infarctul miocardic.
- *hemoragii cerebrale* – TA mărită, semne de focar, reflexe patologice, semne meningiale pozitive.
- *astm bronșic* – TA se micșorează, starea de cunoștință se dereglează numai în stări comatoase.

Diagnosticul diferențial se mai face cu: epilepsia, sarcina extrauterină (când sunt dureri abdominale inferioare și eliminări sangvinolente vaginale în ȘA), obstrucție intestinală, perforarea ulcerului gastric și duodenal, embolia arterei pulmonare, sincopa neurocardiogenă, sindroamele legate de carcinoizidul metastatic, sindroamele postprandiale, mastocitoza sistemică, dereglarea psihicii sub forma acceselor de panică sau sindromul dereglării funcției coardelor vocale, edem angioneurotic (de exemplu: forma ereditară), alte tipuri de șoc (de exemplu: cardiogen), alte simptome cardiovasculare și respiratorii (sindromul de hiperventilare sau acces de panică; criza vago-vagală, aritmii cardiace, cardiopatie ischemică) (*tab. 10*).

Mai des necesită diferențiere ȘA de tip hemodinamic, abdominal, cerebral. În perioada acută diagnosticul diferențial se poate efectua în baza determinării în sânge a nivelului histaminei, triptazei, interleukinei-5, determinarea anticorpilor IgE, IgG specifici în serul bolnavului pentru alergenii suspecți. Examinarea mai minuțioasă se poate efectua în perioada reconvalescenței.

Criteriile de diferențiere a șocului anafilactic de alte stări patologice

Semnele clinice	ȘA medicamentos	Edemul Quincke	Urticârie	Acces astm bronșic	Infarct miocardic	Embolia arterei pulm.	Ictus cerebral	Reacția pirogenică
Afecțiuni alergice sau intoleranță la medicamente în anamneză	+	+	+	+	-	-	-	-
Patologia precedentă predispozantă	-	-	-	+	+	+	+	-
Autoadministrarea în antecedente a medicamentelor	+	+	+	-	-	-	-	+
Hiperemia pielii	+	+	+	+	-	-	+	+
Paloarea pielii, cianoză	+	-	-	+	+	+	-	-
Pruritul cutanat	+	+	+	+	-	-	-	+
Hiperhidroza (transpirații reci)	+	-	-	+	+	-	-	+
Dereglarea sensibilității cutanate	-	+	+	-	-	-	+	-
Scăderea TA	+	-	-	-	+	+	-	-
Majorarea TA	-	-	-	-	-	-	+	+
Colaps	+	-	-	-	+	-	-	-
Tahicardie	+	+	+	+	+	+	-	+
Bradycardie	-	-	-	-	+	-	+	-
Puls slab	+	-	-	-	+	+	+	-
Puls tensionat	-	-	-	-	-	-	+	-
Tahipnee	+	+	+	-	-	+	+	+
Bradipnee	-	-	-	+	-	-	-	-
Dispnee	+	+	+	-	-	+	+	-
Acces de sufocare	+	-	-	+	+	+	-	-
Raluri în plămâni	+	-	-	+	+	+	-	-
Sunset pulmonar de cutie	+	-	-	+	-	-	-	-
Sunset pulmonar de cutie	+	-	-	+	-	-	-	-

Simptomele edemului pulmonar	+	-	-	-	+	+	-	-
Dereglarea cunoștinței	+	-	-	-	+	+	+	-
Respirație zgomotoasă	+	-	-	+	-	-	+	-
Febră	+	+	+	-	+	+	+	+
Edemul unor porțiuni ale corpului	+	-	-	+	-	+	-	-
Tuse	+	-	+	+	+	-	+	-
Vomă	+	+	+	-	+	+	+	+
Leucocitoză	+	+	+	+	-	-	-	-
Leucopenie	+	+	-	+	+	-	-	+
Mărirea VSH	+	-	-	-	-	+	+	-
Convulsii	-	-	-	-	-	-	+	-
Tulburări motorii de focar	-	-	-	-	-	-	+	-
Dereglarea reflexelor	-	-	-	-	-	-	+	-
Reflexe patologice	-	-	-	-	-	-	+	-
Dereglarea funcțiilor organelor pelviene	+	-	-	-	-	-	+	-

Tratamentul ȘA

Terapia ȘA include un complex de măsuri urgente, îndreptate spre lichidarea dereglărilor principale cauzate de reacții alergice. Gravitatea stării și sindromul clinic dominant determină alegerea tacticii medicamentoase și nemedicamentoase.

Obiectivele tratamentului:

- lichidarea dereglărilor hemodinamice și respiratorii, insuficienței adreno-corticoide
- neutralizarea mediatorilor reacțiilor alergice
- eliminarea alergenilor
- terapia simptomatică cu scop de menținere a funcției organelor și sistemelor [193]

Se recomandă următoarea strategie de tratament, care în caz de necesitate, poate fi modificată:

Tactica tratamentului nemedicamentos

- sistarea medicamentului sau alergenului dacă pacientul a observat schimbări în starea generală
- injectarea a 0,3–1 ml (0,1%) de soluție epinefrină în locul introducerii alergenului
- poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate la 45°; extensia și întoarcerea laterală a capului, fixarea limbii, scoaterea protezelor dentare
- dacă alergenul a fost introdus în membru, se pune garou mai sus de locul acestuia (se slăbește garoul la 15–20 min pe 2–3 min)
- pungă cu gheață în locul pătrunderii alergenului
- aspirația mucusului din căile respiratorii superioare, dacă este nevoie
- aplicarea căldurii, termoforului (50–60°C), în regiunea membrelor inferioare și sub coloana vertebrală
- supravegherea frecventă a parametrilor vitali (fiecare 2–5 min) și a stării generale a pacientului

Medicamentos:

- oxigenoterapie (5–10 l/min)
- extragerea acului în caz de înțepătură de insecte
- introducerea i.m., s.c., i/v., în mai multe puncte a 0,2–0,5 ml (0,1%) sol. epinefrină (doza max. = 2 ml) peste fiecare 10–15 min până la efect terapeutic sau până la apariția reacțiilor adverse (tahicardie). Concomitent, în jet și apoi în perfuzie cu picătura (20–30 pic/min), se introduc glucocorticoizi (doza unimomentală = 60–90 mg prednisolon, doza nictemerală = 160–480–1200 mg) cu soluție fiziologică sau soluție de glucoză de 5%. La necesitate, doza unimomentană se mărește până la 300 mg, iar doza nictemerală până la 2000 mg (30 mg/kg corp);
- în lipsa efectului și la o stare gravă, se introduc i.v. 0,2–1 ml (0,2%) sol. norepinefrină sau 0,5–2 ml (1%) sol. mezaton în 400 ml (5%) sol. glucoză sau sol. fiziologică
- în bronhospasm – i.v. 10 ml (2,4%) sol. eufilină cu sol. fiziologică
- i.m. introducem antihistaminice din diferite grupe, 1–2 ml (2%), sol. suprastin, 2–4 ml (0,2%) sol. taveghil, până la 5 ml (1%) sol. dimedrol
- apariția insuficienței ventriculare acute stânga necesită introducerea a 0,3–0,5 ml (0,05%) sol. strofantini cu soluție fiziologică
- lazix = 20–40 mg în funcție de TA și alte date clinice
- analeptice respiratorii: cordiamină 2 ml; cofeină (20% – 1 ml, etimizol (1,5%) 2–3 ml s.c., i.m., (la indicație)

- în convulsii – i.m. 2-4 ml (0,5%) seduxen sau 2-4 ml relanium, dacă sunt neefective: tiopental de sodiu, hexenal, oxibutirat sodiu, miorelaxante
- în stop cardiac – i.v. în jet 0,5 ml (0,1%) sol. epinefrină și 100 ml (4%) sol. hidrocarbonat de Na; intracardiac (spațiul IV i.e. cu 2 cm lateral de marginea stângă a sternului) 0,5 ml (0,1%) sol. epinefrină, 10 ml (10%) sol. calciu gluconat
- în cazul ȘA la introducerea penicilinei (bicilinei), i.v. 1 mln UI penicilinază în 2 ml sol. fiziologică
- substituenți plasmatici de la 250 ml în 15 min și mai mult în volum de 3000–6000 ml/24 h sub controlul diurezei și tensiunii venoase centrale (soluții electrolitice, dextransi-poliglucină, reomanodex, plasmă, 5% albumină). La fiecare litru se introduce i.m. 2 ml lazix sau 20 mg furosemid
- în acidoză (când deficitul de baze e mai mare de 5 mmol/l) – sol. bicarbonat de sodiu 100 ml în 30 min.

Reanimare:

1. Masaj indirect al cordului.
2. Respirație artificială „gură la gură”.
3. Intubație oro-traheală sau traheostomie.
4. Asfixie gravă – respirație artificială cu aparatele respiratorii.
5. Introducerea cateterului în v. Centrală (vena subclavie, femurală).
6. La masajul indirect al cordului, la fiecare 5 min de masaj se introduc (4%) 2–3 ml /kg corp sol. hidrocarbonat de natriu.
7. În stop cardiac – epinefrină intracardiac.
8. ȘA și status epilepticus 1–2 ml (2,5%) sol. aminazin sau 2–4 ml (0,5%) sol. seduxen.
9. Măsurile de reanimare se efectuează de medici sau brigăzi specializate.
10. După cuparea episodului acut al ȘA, este necesar tratament cu desensibilizante, dehidranți, dezintoxicanți și corticoizi încă 1–2 săptămâni.

Măsuri de bază în ȘA:

- 1) Încetarea introducerii medicamentului alergen suspect. La pătrunderea alergenului prin membre, se aplică garou mai sus de locul dat pentru micșorarea pătrunderii alergenului în circulație. Se injectează local epinefrină (0,1%), 0,3–0,5 ml cu 4–5 ml sol. fiziologică pentru micșorarea absorbției alergenului.
- 2) Controlul și asigurarea permeabilității căilor respiratorii cu fixarea limbii (dacă este posibil, se introduce un tub său se intubează). La cei cu edem laringian, se întubează neapărat traheia, dacă nu este posibil se efectuează conicotomia. Asigurarea respirației cu O₂ pur.
- 3) Administrarea aminelor presorii (0,1% sol. epinefrina s.c., cu interval de 5–10 min i.v. – la necesitate); dopamina (doza individuală) de la 300–700

mg/ml (max. 1500 mg/ml) cu scăderea treptată. Durata introducerii este în funcție de indicii hemodinamici. Aceste substanțe inhibă eliberarea mediatorilor pe baza activării și măririi concentrației AMPc intracelular, cupează bronhospasmul în urma activării β_2 adrenoreceptorilor bronșici și pe contul acțiunii α_1 – adrenomimetice crește rezistența vasculară periferică și TA diastolică, contribuind astfel la îmbunătățirea circulației.

În forma medie a ȘA – i.m. sau s.c. epinefrina.

În forma gravă – i.v. 0,3–0,8 mg diluat 1:10000 sau în venele centrale.

- 4) Administrarea glucocorticosteroizilor (GCS). Doza e în funcție de gravitate și cauză. Se administrează numai pe cale parenterală. GCS încetinesc activitatea fosfolipazei A2 intracelulare răspunzătoare de eliberarea din membrane a acidului arahidonic care este substrat pentru formarea aminelor biologice active (Pg, leucotriene), potențează adrenomimeticii către celulele efectoare ale anafilaxiei, acționează asupra permeabilității vasculare, restabilesc sensibilitatea β -receptorilor, micșorează reactivitatea specifică și nespecifică a bronșiilor, scad eliberarea mediatorilor, micșorează activitatea unor substanțe biologice active, constricția vasculară, restabilesc circulația în țesuturi. Dozele inițiale: dexametazon = 8–32 mg i.v., hidrocortizon = 250 mg i.v, prednisolon = 90–120 i.v. în jet (la copii Prednisolon = 2–5 mg /kg corp).
- 5) În hipovolemie – coloizi cu mare atenție, deoarece pot extravaza din cauza măririi permeabilității vasculare.
- 6) Administrarea de eufilină. Mecanismul acțiunii se explică prin inhibiția fosfodiesterazei, ceea ce crează condiții pentru acumularea de AMPc, blocarea receptorilor purinici (adenozinici) și inhibiția transportului ionilor de calciu prin membranele celulare. Cauzează încetinirea eliberării substanțelor biologice active de către mastocite și bazofile, dilatarea bronhiilor (mecanism mediator de activare a β_2 – adrenoreceptorilor bronhiilor legat cu sistema AMPc-mesager). Deoarece aceste efecte sunt puțin manifeste în comparație cu epinefrina, și eufilina însăși poate cauza diverse dereglări ale ritmului cardiac, administrarea ei de obicei se limitează la cazuri de bronhospasm rezistent la administrarea epinefrinei. Pentru astfel de bolnavi se recomandă administrarea preparatului i/v în doză de 5–6 mg/kg corp timp de 20 min în perfuzie, în continuare, la necesitate, cu viteza 0,2–0,9 mg/kg/h.
- 7) Remediile antihistaminice blochează H_1 receptorii, micșorând astfel acțiunea nefavorabilă a unuia din mediatorii ȘA – a histaminei. Aceste preparate se pot introduce la începutul dezvoltării ȘA la o TA nu mai joasă decât 90/60 mm ai col. Hg sau după stabilizarea hemodinamicii.
- 8) Ventilarea artificială a plămânilor se efectuează în caz de edem al laringelui și al traheii, hipotonie ce nu poate fi cupată, dereglare a cunoștinței, bronhospasm persistent cu dezvoltarea insuficienței respiratorii, edem pulmonar.

9) Masaj cardiac la necesitate.

10) Administrarea 1 000 000 UA de penicilinază în 2 ml soluție NaCl, dacă a apărut reacție la administrarea penicilinei.

11) Tratament simptomatic.

Dacă ȘA s-a dezvoltat în condiții casnice (tratament ambulator) sau în stradă (înțepătură de heminoptere), sau în alte împrejurări, unde nu există un set antișoc și personal medical calificat, este necesar de efectuat măsuri nemedicamentoase antișoc de urgență și de chemat ambulanța.

Acidoza metabolică, condiționată de hipoxie, se dezvoltă în stadiile tardive ale ȘA. Într-un mediu acid, epinefrina poate cauza un efect bronhospastic. Este necesar de corectat echilibrul acido-bazic. Normele superioare ale bicarbonaților constituie 22–23 mmol/l, iar deficitul bazic – 3 ± 3 mmol/l. Echilibrul acido-bazic se determină fiecare 2–4 h. În cazul dezvoltării acidozei metabolice decompensate (pH în sânge deplasat spre acidoză, deficit bazic de 5 mmol/l), corecția necesară se efectuează cu 4% sol. bicarbonat de sodiu în cantitate aproximativ de 200 ml.

În ȘA rezistent la terapie, uneori se administrează glucagon, care pe lângă mărirea conținutului de glucoză în sânge are efect inotrop pozitiv asupra cordului, mărește frecvența cardiacă într-o unitate de timp peste 15–30 min după administrarea dozei medii de 2 mg/h.

Pe fundalul tratamentului administrat și normalizarea TA, în caz de prezență a urticariei, edemului Quincke se administrează preparate antihistaminice din diferite grupe (suprastin, citirizin, etc.). Nu se recomandă pipolfen, care poate scădea TA.

În funcție de varianta predominantă a ȘA, este necesar de a administra preparate simptomatice. În varianta asfictică este necesar de a administra preparate bronholitice (eufilină, alupent, papaverină de 2%– 2ml s/c ȘA) și glucocorticosteroizi, se aspiră mucusul din căile aeriene, se administrează O_2 și în caz de necesitate se efectuează ventilarea artificială a plămânilor.

În varianta cerebrală, cu edem cerebral și convulsii, se administrează diuretice, preparate anticonvulsivante, iar în ineficiența acestora – tiopental de sodiu, hexenal, sau oxibutirat de sodiu, până la miorelaxante și ventilare artificială a plămânilor.

După cuparea ȘA este necesar de a continua terapia cu glucocorticosteroizi și preparate antihistaminice, deoarece există posibilitatea apariției recidivei stării de șoc. Bolnavul poate fi transportat numai după normalizarea TA și anihilarea manifestărilor de bază ale șocului. În primele zile este obligatorie supravegherea permanentă, din cauza posibilității dezvoltării colapsului, excitabilității, convulsiilor. În perioada după șoc sunt posibile complicații, din această cauză regulat se efectuează investigații instrumentale și de laborator. La afectarea ficatului, rinichilor sau inimii sunt necesare preparate simptomatice adăugătoare. Bolnavii pot fi externati doar după 12 zile în caz de ȘA cu gravitate medie cu indici nor-

mali ai sângelui, urinei, coprogramei, ECG ș.a. În această perioadă se recomandă consultația specialiștilor.

Cauzele cele mai frecvente de deces a bolnavilor legate de tratament sunt cauzate de începerea tardivă a terapiei ineficiente (infuzia i/v întârziată, lipsa adrenalinei și a corticosteroizilor etc.). După externarea din staționar, bolnavii necesită supraveghere la alergolog și medicul de familie.

Variantele clinice ale ȘA au unele particularități de tratament.

Varianta hemodinamică – efortul de bază este îndreptat spre menținerea în normă a TA. Deși preparatele vasopresoare măresc TA, frecvent se observă scăderea ei rapidă. Pentru obținerea unui efect stabil este necesară administrarea de soluții substituente și doze suficiente de corticosteroizi.

Varianta asfictică, în care prevalează efectele bronhospasmului, necesită administrarea i/v a preparatelor bronholitice (eufileină, diprofilină, novodrină, alupent), a corticosteroizilor și diureticelor. În edemul acut al mucoasei laringelui și dezvoltarea insuficienței respiratorii acute (participarea în respirație a foselor supra- și subclaviculare, fosa jugulară, spațiilor intercostale, voce răgușită sau afonie totală, excitație psihomotorie cu pierderea în continuare a cunoștinței) este necesar de a aspira rapid mucusul din căile aeriene, de a efectua retroflexia capului pacientului și de a fixa mandibula pentru a evita căderea limbii. Prin cateterul nazal se administrează O₂. În ineficiența acestor măsuri, se introduce un tub artificial sau canula traheostomică.

În *variantele cerebrale*, mai ales în apariția simptomelor edemului cerebral, este indicată administrarea midocalmului, diureticelor, glucozei, preparatelor anticonvulsive. Dezvoltarea statusului epileptic constituie o complicație gravă care necesită măsuri rapide de cupare. În caz de ineficiență a preparatelor anticonvulsive și TA normală, pentru cuparea statusului epileptic, se administrează i/v 1–2 ml sol. aminazină 2,5% cu 20 ml sol. glucoză 40% sau soluție fiziologică. La aceste preparate se poate adăuga dimedrol și promedol. Acest amestec cupează cu succes status epilepticus.

Varianta abdominală. Este necesar de a efectua măsuri antișoc în complex. Sindromul dolor constituie un semn al schimbărilor patologice în organele interne caracteristice pentru anafilaxie (edem, hemoragie). Din această cauză, este necesară administrarea repetată a simptomaticeilor, corticosteroizilor, antihistaminicilor, diureticelor și analgezicilor.

La o evoluție recidivantă și îndelungată a ȘA, este necesar de a efectua planic o terapie antișoc și o dehidratare complexă, inclusiv cu preparate simptomatice necesare. După cuparea ȘA, chiar dacă starea bolnavului este satisfăcătoare, schimbările patologice rămân în multe organe și din această cauză este necesar de a administra în decurs de o săptămână antihistaminice și corticosteroizi cu scăderea treptată a dozelor.

Simptomatica clinică a pneumoniei alergice este slab exprimată, uneori are o evoluție asimptomatică. Temperatura subfebrilă nu este întotdeauna prezentă. În spută se determină un conținut majorat de eozinofile, în analiza sângelui – eozinofilie, la examen radiologic – localizarea multifocală a focarului afectat. În unele cazuri pneumonia alergică este însoțită de simptomele urticariei.

Tratamentul pneumoniei bacteriene se efectuează cu preparate antibacteriene, indicate pacientului. Pneumonia alergică se ameliorează rapid după un curs de terapie cu corticosteroizi (5–7 zile). Tratamentul dereglărilor funcționale ale ficatului după suportarea ȘA se efectuează rapid cu folosirea preparatelor ce ameliorează metabolismul lipidic și glucidic (lipamid câte 0,25 g 3–4 ori pe zi, pancreatin 0,5 x 3 ori pe zi, panzinorm forte câte 1 drageu x 3 ori pe zi). Sub influența acestui tratament funcția ficatului de obicei se normalizează pe deplin timp de 7–10 zile.

Schimbările reziduale din partea rinichilor în perioada postșoc clinic sunt puțin simptomatice. La investigațiile de laborator de obicei se depistează microhematurie și albuminurie. După efectuarea terapiei de dehidratare funcția rinichilor se normalizează rapid.

Mai pronunțate după ȘA sunt manifestările reziduale din partea sistemului nervos central. În timpul șocului la unii pacienți se dezvoltă edemul cerebral de diferență intensitate. După cuparea șocului toate simptomele edemului cerebral se ameliorează rapid, însă la unii pacienți, îndeosebi la o evoluție îndelungată și recidivantă a ȘA, se observă manifestări reziduale manifeste. Clinic se prezintă prin cefalee pronunțată, vomă, edem al papilei nervului optic, slăbiciune generală și sindrom hipertensiv. În unele cazuri se pot dezvolta crize convulsive. Se va efectua terapia de dehidratare: i/v sol. magneziu sulfat 25%, sol. glucoză 40%, sol. fiziologică 10%, soluție uree sau diuretice orale 30%. Dehidratarea organismului trebuie să fie combinată cu administrarea parenterală și enterală a lichidului.

În ineficiența măsurilor efectuate sau ajutor medical întârziat, la pacient poate surveni moartea clinică. În astfel de cazuri, imediat se efectuează masaj închis al cordului și respirație artificială, administrarea intracardiacă a cardi tonicelor (adrenalină, sol. calciu clorat). În masajul indirect al cordului, fiecare 5 min se administrează i/v soluție de hidrocarbonat de sodiu de 4% – 2–3 ml/kg.

În caz de edem Quincke, edemul laringelui, dezvoltarea insuficienței respiratorii acute (participarea în actul de respirație a foselor supra- și subclaviculare, fosei jugulare, spațiilor intercostale, voce răgușită sau afonie totală, cianoza rapid progresantă, excitație psihomotorie cu pierderea în continuare a cunoștinței) este necesară conicotomia. Apariția asfexiei acute fără stoparea activității cardiace este o indicație pentru reanimarea respiratorie urgentă.

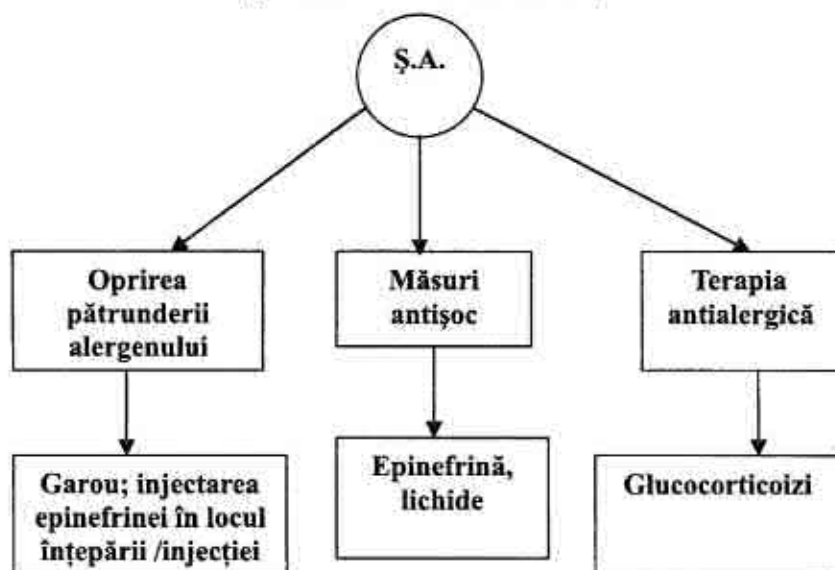
În lipsa efectului, se solicită ajutorul echipei de reanimare cu spitalizarea pacientului în secția de terapie intensivă. Preventiv se administrează preparate în

vena sau artera magistrală, se întubează trahea, se execută ventilarea artificială a plămânilor cu ajutorul aparatelor respiratorii, la o insuficiență respiratorie pronunțată – cu participarea specialiștilor reanimatologi.

Algoritmul și tactica tratamentului ȘA sunt prezentate în schema 6 și tabelul 11.

Schema 6

Algoritmul de tratament în ȘA



Tabelul 11

Tactica de tratament în SA

Nonmedicamentos	Medicamentos	Reanimarea
<p>De suspendat administrarea medicamentelor sau a alergenului, dacă pacientul observă schimbări în starea generală. De a injecta în locul introducerii alergenului a 0,3–1 ml sol. de adrenalină 0,1%.</p> <p>Pacientul trebuie culcat pe spate în poziție orizontală, cu picioarele ridicate, capul extins și întors într-o parte, limba fixată, înlăturate protezele dentare.</p> <p>Dacă antigenul a fost introdus în extremitate – se aplică un garou mai sus de locul introducerii</p>	<p>De înlăturat acul în caz de înțepătură de insecte.</p> <p>Se introduce s/c, în diferite regiuni, câte 0,2–0,5 ml sol. de adrenalină 0,1% (doza maximă până la 2,0 ml) peste fiecare 10–15 min până la obținerea efectului terapeutic sau până la apariția efectelor adverse (de obicei, tahicardie)</p> <p>Concomitent se introduce i/v (în jet, apoi în picurătoare – 20–30 pic/min) glucocorticoizi (prednizolon, doza unică – 60–90 mg, doza nictemerală 160–280–1200 mg) diluat în NaCl sau sol. glucoză 5%. La necesitate, doza unică de prednizolon se mărește până la 300 mg, iar cea nictemerală</p>	<ol style="list-style-type: none"> Masaj închis al cordului. Respirație artificială. Intubare sau traheostomie. În asfixie acută, ventilare artificială cu ajutorul aparatelor respiratorii. Cateterizarea venelor centrale. Terapie prin infuzie a medicamentelor antișoc. Efectuarea masajului închis al cordului – fiecare 5 min. Administrarea hidrocarbonului de sodiu 4%, doza fiind de 2–3 ml/kg masă corporală. În stop cardiac – adrenalină intracardiac.

<p>(garoul fiind scos peste fiecare 10-15 min pe timp de 2-3 min).</p> <p>De aplicat o pungă cu gheață pe locul de pătrundere (introducere) a alergenului.</p> <p>Aspirarea mucozităților din căile respiratorii superioare, la necesitate</p> <p>Aplicarea termoforului (50-60°C) pe regiunea membrelor inferioare și regiunea lombară</p>	<p>până la 2000 mg, reieșind din 30 mg/kg masă corporală</p> <p>În lipsa efectului și stare gravă se administrează i/v prin sistem de infuzie 0,2-1 ml de noradrenalină 0,2% sau 0,5-2 ml mezaton 1% în 400 ml glucoză 5% sau NaCl 0,9%.</p> <p>În caz de apariție a bronhospasmului, se administrează 10 ml de eufilină 2,4% diluat în sol. NaCl 0,9%.</p> <p>Se administrează antihistaminice din două grupe diferite (suprastină 1-2 ml 2%, taveghil 2-4 ml 0,1%, dimedrol până la 5 ml, 1%).</p> <p>La apariția semnelor insuficienței cardiace acute pe stânga - strofantină 0,3-0,5 ml 0,005% în NaCl, lazix 20-40 mg cu monitorizarea TA și altor manifestări clinice</p> <p>Analepticele cardiace - cordiamină 2 ml, cofeină 10% 2 ml, etimisol 1,5% 2-3 ml s/c sau i/m (la necesitate). În convulsii - i/m seduxen 2-4 ml 0,5% sau relanium 2-4 ml sau tiopental Na, hexenal sau oxibutirat de Na, miorelaxanți și respirație artificială (secția de reanimare).</p> <p>În caz de stop cardiac - i/v în jet adrenalină 0,5 ml 0,1% și hidrocarbonat de sodiu 100 ml 4%; intracardiac - adrenalină 0,5 ml 0,1%, calciu gluconat 10 ml 10%.</p> <p>În caz de ȘA apărut la administrarea penicilinei - penicilază 1 mln UA în 2 ml sol. NaCl 0,9%.</p> <p>Administrarea soluțiilor și a constituenților de plasmă (de la 250 ml timp de 15 min.) în volum 3000-6000 ml/24 ore sub controlul diurezei și presiunii centrale venoase (poligluchină, reomacrodex, plasmă, albumină 5%).</p> <p>La fiecare litru de lichid introdus i/m sau i/v se administrează 2 ml lazix sau 20 mg furosemid.</p> <p>Diureticele se administrează și în caz de edem cerebral sau pulmonar.</p> <p>În acidoză se administrează soluție hidrocarbonat de sodiu 1M-100 ml timp de 30 min. sau 0,3M - trisamină.</p>	<p>9. În status epilepticus și TA normală - 1-2 ml aminazină 2,5% sau 2-4 ml seduxen 0,5%.</p> <p>10. Masurile de reanimare sunt efectuate de medici specialiști, ce au studii și pregătire specială.</p> <p>11. După cuparea ȘA, tratamentul continuă timp de 1-2 săptămâni cu desensibilizante, dehidratante, detoxicante, corticosteroidi</p>
---	---	--

Principiile profilaxiei șocului anafilactic:

1. Datele anamnestice. Culegerea anamnezei, baza profilactică a apariției ȘA permite diferențierea bolnavilor în 2 „populații”

- A – fără anamneză
- B – cu anamneză alergică și farmacoterapeutică (*Anexa I*).

La populația „A” se referă majoritatea bolnavilor care în antecedente nu au maladii alergice și care în prezent suportă satisfăcător toate preparatele medicamentoase, produsele alimentare și preparatele chimice habituale. În baza anamnezei se poate considera că pacienții acestei populații condiționat nu au predispoziție la apariția reacției alergice. Nu este indicată folosirea unor măsuri de depistare a alergiei asimptomatice (ascunse) la medicamente. Tentativele de depistare a alergiei în urma efectuării probelor intracutanate necesare tuturor bolnavilor nu erau eficiente, condiționând sensibilizarea la medicamente a unui contingent mare de bolnavi și apariția complicațiilor grave.

Populația B, spre deosebire de populația A, necesită o atenție deosebită cu scopul depistării predispoziției ascunse la reacții alergice. La acești bolnavi se efectuează o culegere minuțioasă a anamnezei farmacoterapeutice și alergologice. Caracterul și particularitățile alergiei suportate sau prezente determină măsurile profilaxiei șocului după administrarea medicamentelor. În legătură cu aceasta, populația „B” se poate împărți în 3 grupe de risc:

Primul nivel de risc – există date despre intoleranța preparatelor medicamentoase, maladii alergice sau infecțioase alergice (eczemă, astm bronșic, polinoze ș.a.) ce se acutizează sub influența diverșilor factori.

Măsuri profilactice: efectuarea probei de scarificare sau a probei sublinguale cu medicamentul pe care-l necesită. Inofensivitatea acestor probe constă în faptul că în caz de apariție a primelor simptome ale șocului, preparatul medicamentos poate fi ușor îndepărtat de pe suprafața pielii sau mucoaselor. În caz de rezultat negativ a acestor probe, se efectuează proba subcutanată. Doza medicamentului în proba s/c trebuie să fie minimală. Dacă după această probă reacția alergică acută nu a avut loc timp de 3 ore se poate administra doza terapeutică de bază.

Al II-lea nivel de risc – în anamneză sunt date despre suportarea în trecut a unei reacții alergice ușoare la un singur preparat. La această grupă se referă bolnavii ce nu au predispoziție către o alergie medicamentoasă, însă au intoleranță la unele produse alimentare și unele substanțe chimice, menajere.

La acești bolnavi probele medicamentoase de contact se efectuează în următoarea consecutivitate: la început se efectuează probele mai puțin periculoase cu medicamentul necesar pacientului (intranazale, intraoculare). În caz de rezultate negative, se efectuează probe de scarificare și sublinguală. După proba de sca-

rificare negativă este necesar de a efectua proba intracutanată și după aceasta se introduce doza terapeutică a medicamentului necesar.

Al III-lea nivel de risc – în trecut au suportat reacții alergice grave. Ei nu tolerează multe preparate medicamentoase. Probele de contact la prima etapă de examinare sunt contraindicate. Evidențierea hipersensibilității lor la un anumit medicament este necesar de început prin diagnosticul capilaroscopic al intoleranței medicamentoase și investigații imunologice de laborator.

În ultimii ani pe larg se întrebuințează pentru diagnosticarea alergiei medicamentoase testul nou de stopare a migrării evidente a leucocitelor in vivo. În caz de rezultat negativ a investigațiilor de laborator, pentru scăderea nivelului de risc și pentru control este rațional de a efectua probele de contact cu medicamentul necesar în următoarea consecutivitate: la început se efectuează probele cu picătura pe partea tenară a mâinii, în caz de rezultat negativ se efectuează probe de scarificare sau sublinguale și mai apoi, la necesitate, probele intradermale. După efectuarea acestor probe și la obținerea unui rezultat negativ bolnavului i se administrează doza terapeutică a medicamentului necesar. În cazul necesității tratării cu bicilină, bolnavului i se administrează inițial o doză terapeutică de penicilină.

După cum a fost menționat mai sus, la pacienții cu anamneză alergologică și farmacoterapeutică agravată administrarea medicamentelor se realizează strict după indicații, cu menționarea acestui fapt în foia de observație. Acest contingent de pacienți, chiar cu rezultate negative, după o examinare riguroasă cu scopul depistării predispoziției ascunse la alergii pot dezvolta o reacție alergică gravă. Toate probele medicamentoase de contact cu scopul depistării alergiei sunt periculoase din cauza posibilității apariției șocului peste 5–10 min până la 3 ore după efectuarea probei. Din această cauză, acestea vor fi efectuate de către alergolog. În încăperile unde bolnavului i se administrează medicamente sau se efectuează probe de contact, este obligatorie trusa medicală de urgență în caz de șoc medicamentos (catecolamine, glucocorticoizi, spasmolitice, stimulatori ai respirației etc.).

În afară de măsurile întreprinse pentru depistarea predispoziției ascunse către apariția șocului medicamentos, este necesar de a atrage atenție la măsurile profilactice organizatorice și educaționale. La astfel de pacienți cu alergii medicamentoasă, pe foaia de titlu a cartelei de ambulator și a fișei de observație din staționar se indică medicamentele netolerate de pacient. De asemenea se întreprind măsuri de prevenire a contactului pacientului cu medicamentele netolerate de către el (seringi, saloanele aparte etc.). Practica demonstrează că șocul medicamentos apare mai ales în cabinetele de proceduri unde sterilizarea seringelor are loc prin metoda de fierbere. Pacienții cu o sensibilizare marcată nu se pot afla în secții cu astfel de cabinete de proceduri deoarece vaporii medicamentoși nimeresc în saloane și coridor, cauzând stări colaptoide, accese de sufocare, pal-

pitații. La pacienții sensibilizați, șocul medicamentos apare după administrarea penicilinei și a altor antibiotice.

Rolul medicului de orice specialitate în profilaxia șocului este de a nu administra medicamente fără indicații suficiente. Medicul trebuie să cunoască proprietățile alergice de bază ale medicamentelor din aceleași grupe farmacologice (peniciline, pirazolone) și în caz de prezență în anamneză a reacției alergice la unul din ele să indice alte preparate cu proprietăți alergice diferite.

O precauție deosebită necesită preparatele de import cu aceleași denumiri comerciale. Este necesar de a cunoaște formulele chimice ale substanțelor ce fac parte din aceste preparate.

O semnificație deosebită au conferințele practice în instituțiile medicale cu discutarea de noi cazuri de alergie medicamentoasă și reacții adverse medicamentoase.

Prognosticul în ȘA depinde de terapia intensivă adecvată și de nivelul de sensibilizare a organismului. Cuparea reacției acute nu indică finisarea satisfăcătoare a procesului patologic. Reacții alergice tardive, care se determină la 2–5% din pacienții ce au suportat ȘA și reacții alergice cu afectarea organelor vitale, pot prezenta în continuare un pericol marcat pentru viață. Se consideră favorabil rezultatul numai la 5–7 zile după o reacție alergică.

Principiile metodice ale profilaxiei șocului medicamentos

Anamneza alergologică și farmacologică a bolnavului este baza profilaxiei ȘA medicamentos

Populația A

Pacienții cu anamneză nealergică, care bine tolerează medicamentele, nu necesită investigații pentru diagnosticarea sensibilității crescute la preparatele medicamentoase.

Populația B

Bolnavii cu anamneza alergologică și farmacologică agravată

Indivizii cu nivelul I de risc de apariție a șocului medicamentos, neagă alergiile, dar suferă de maladii infecto-alergice, ce se acutizează la administrarea unor alimente și de la substanțe chimice

Probe cutanate de scarificare sau probe sublinguale

Proba intracutanată. La rezultate negative, se introduce doza terapeutică a medicamentului

Indivizii cu al II-lea nivel de risc de apariție a șocului medicamentos în anamneză au avut reacții alergice ușoare la un anumit medicament. În prezent suportă alergii la anumite produse alimentare și substanțe chimice menajere

Proba cu picătura (epicutană) TESLV

Probe de scarificare sau sublinguale

Proba intracutanată

La rezultate negative se introduce doza terapeutică a medicamentului

Indivizii cu al III-lea nivel de risc de apariție a șocului medicamentos, nu tolerează multe medicamente și suportă alergii medicamentoase grave

Investigații imunologice de laborator de hipersensibilitate a pacienților la medicamente (TESLV)

Proba cu picătura (epicutană), TESLV

Probe sublinguale sau cutanate de scarificare

Proba intracutanată

La rezultate negative se introduce doza terapeutică a medicamentului

CAPITOLUL 15

ASTMUL BRONȘIC

Astmul bronșic (AB) este una dintre cele mai răspândite afecțiuni alergice. Incidența AB este în creștere, mai ales în țările industrial dezvoltate, în special din Europa și America de Nord. Astfel, în țările occidentale, prevalența AB este cuprinsă între 6–12% la copii și 6–8% la adulți. În Moldova prevalența AB este 17,8 la 10000 locuitori, iar incidența de 1,2 la 10000 locuitori.

Există variații de prevalență în raport cu vârsta. La copii AB se întâlnește mai des la băieți, pe când la adulți prevalența este egală pentru ambele sexe. Aproximativ $\frac{1}{3}$ dintre pacienții cu AB au avut prima criză până la vârsta de 20 ani. Cu toate că jumătate din cazurile de AB debutează în copilărie, aproape la 50% din acestea el dispare complet în perioada de pubertate sau adolescență. La majoritatea adulților AB începe înaintea vârstei de 40 ani. Astmul cu debut tardiv (peste 50 ani) este de asemenea în creștere ca și pentru celelalte forme de astm și se depășește la 5% din populație. Se constată o creștere a cazurilor de AB grav și AB tardiv.

Creșterea incidenței AB printre adulți și copii decurge în paralel cu creșterea incidenței bolilor atopice și a sensibilizării la diferiți alergeni. Studii recente atestă că la 40% dintre copii cu dermatite atopice la vârsta de 3–5 ani se dezvoltă și AB. Datele epidemiologice din ultimii ani nu atribuie un rol determinant factorilor de risc major, considerați până în prezent răspunzători de creșterea prevalenței astmului (poluarea atmosferică, modificarea climatului, fumatul și alimentația). Deci, cauzele morbidității AB rămân încă neclare.

Rata mortalității din cauza AB în Moldova e de 17 cazuri pe an, ceea ce constituie o cifră destul de semnificativă pentru o maladie cu o gamă destul de largă de metode de tratament.

Definiție

Conform definiției date de Ado A. și Bulatov P. (Moscova, 1969), AB este echivalată ca o maladie alergică. Însă în ultimul timp au apărut noi dovezi, care atestă că astmul este o boală inflamatorie cronică, bazată pe date clinice și cele obținute prin biopsie și lavaj bronhoalveolar.

În 1991 18 experți din 11 țări au studiat această problemă și în martie 1992 au publicat o nouă interpretare a definiției, diagnosticului și tratamentului AB (SUA; Bethesda, 1992).

Definiție de la Bethesda a AB se prezintă astfel:

Astmul bronșic este o afecțiune cronică, la baza căreia se află un proces inflamator al căilor respiratorii cu participarea diferitor elemente celulare, înde-

osebi a mastocitelor și eozinofilelor. La persoanele cu predispoziție către acest proces, ca urmare a hiperreactivității bronșice, la acțiunea diferitor excitanți sunt declanșate simptome respiratorii condiționate cu diferit grad de obstrucție bronșică difuză, cu diferit grad de severitate, de regulă, reversibilă spontan sau sub acțiunea tratamentului.

Din această definiție reiese că:

1. AB este o boală inflamatorie a căilor aeriene cu evoluție cronică, recidivantă și chiar cu o remisiune stabilă.
2. Persistența inflamației căilor aeriene, chiar dacă maladia e în remisiune și asimptomatică, ceea ce indică la oportunitatea tratamentului și între crize, adică în remisiune. Tratamentul indicat episodic de unii medici, exclusiv în perioadele de acutizare, este un tratament simptomatic temporar spre ameliorarea crizelor și nu este adecvat patogeniei maladii.
3. În AB inflamația căilor aeriene este implicată atât în hiperreactivitate, cât și în obstrucția respiratorie.

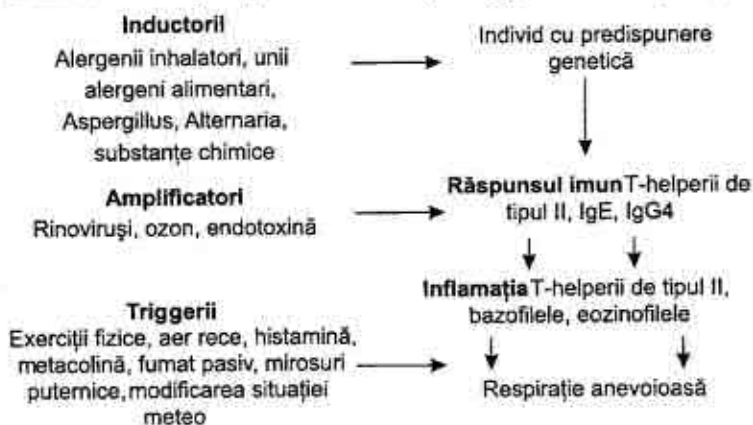
Factorii de risc

În ultimii ani s-a demonstrat că o condiție necesară de dezvoltare a AB atopic este predispunerea ereditară. În baza datelor disponibile se consideră că baza predisunerii genetice la AB o constituie combinația componentilor genetic independenți ce duc la malădie: predispunerea la dezvoltarea atopiei, la producerea IgE anticorpilor de o anumită specificitate și hiperreactivitate bronșică. De menționat încă o dată că **hiperreactivitatea căilor respiratorii este răspunsul căilor respiratorii în formă de spasm la diverși factori chimici, fizici, farmacologici.**

În prezent toți factorii extramediali de risc de apariția AB se împart în 3 grupe mari: inductori, amplificatori și triggeri (schema 7).

Schema 7.

Rolul inductorilor, amplificatorilor și triggerilor în apariția AB



Clasificarea AB

Programul GINA (*Global Initiative în Astma*), respectiv Strategia Globală de Tratament și Prevenire a AB, propune clasificarea astmului după severitate. Anume această clasificare este expusă în revizia X a OMS (1992).

Clasificarea internațională a maladiilor (revizia X, OMS, Geneva, 1992)

j. 45. Astm

j. 45.0. Astmul preponderent alergic

- Bronșita alergică
- Rinită alergică cu astm
- Astm atopic
- Astm alergic exogen
- Polinoză cu astm

j. 45.1. Astm nonalergic

- Astm idiosincrazie
- Astm nonalergic endogen

j. 45.8. Astm mixt

j. 45.9. Astm neidentificat

- Bronșita astmatică
- Astm tardiv

j. 46. Status astmaticus

- Astm acut grav

După gravitate (tabelul 12):

- episodic (intermitent)
- persistent ușor
- persistent moderat
- persistent sever

După evoluție:

- faza de acutizare
- faza de remisiune instabilă
- faza de remisiune
- faza de remisiune stabilă (mai mult de 2 ani)

În prezent AB se clasifică după etiologie, gradul de manifestare a simptomelor și caracterul obstrucției bronșice. După criteriul etiologic se deosebesc două tipuri de AB: alergic și nonalergic.

Clasificarea severității astmului

Severitatea astmului	Criterii clinice înainte de tratament	Funcția respiratorie	Medicația uzual reclamată
Intermitent	<p>Simptome respiratorii intermitente de scurtă durată 1 dată pe săptămână.</p> <p>Simptome nocturne de astm <2 ori pe lună</p> <p>Exacerbări scurte (ore, zile)</p> <p>Asimptomatic între exacerbări</p>	<p>VEMS >80% din valoarea estimată</p> <p>PEF >80% din valoarea estimată</p> <p>Variabilitatea PEF <20%</p> <p>PEF normal după bronhodilatatori</p>	<p>Inhalarea intermitentă a β_2-agoniștilor cu acțiune de scurtă durată la necesitate</p> <p><3 ori de săptămână</p>
Persistent ușor	<p>Simptome respiratorii persistente 1-2 ori pe săptămână</p> <p>Simptome nocturne de astm 1-2 ori pe lună</p>	<p>VEMS >80% din valoarea estimată</p> <p>PEF >80% din valoarea prezisă</p> <p>Variabilitatea PEF 20-30%</p> <p>PEF normal după bronhodilatatori</p>	<p>Inhalarea zilnică de remedii antiinflamatorii: cromone sau antileucotriene sau corticosteroid inhalator 200-500 $\mu\text{g}/\text{zi}$.</p> <p>Inhalarea intermitentă a β_2-agoniștilor cu durată scurtă de acțiune nu mai frecvent de 3-4 ori pe zi</p>
Persistent moderat	<p>Crize de astm >2 ori pe săptămână</p> <p>Accese nocturne de astm >2 ori pe lună</p> <p>Exacerbările pot afecta activitatea fizică și somnul</p>	<p>VEMS 60-80% din prezis</p> <p>PEF - 60-80% din prezis</p> <p>Variabilitatea PEF - 30%</p> <p>PEF normal după bronhodilatatori.</p>	<p>Inhalație zilnică de agenți antiinflamatori: corticosteroid aerosol în doze 500-800 $\mu\text{g}/\text{zi}$, antileucotriene.</p> <p>Posibil bronhodilatator cu durată lungă de acțiune - mai ales pentru simptomele nocturne; e posibilă inhalarea remediilor anticolinergice.</p> <p>β_2-agoniști cu acțiune de scurtă durată, la necesitate, nu mai frecvent de 3-4 ori pe zi</p>
Persistent moderat	<p>Crize de astm >2 ori pe săptămână</p> <p>Accese nocturne de astm >2 ori pe lună</p> <p>Exacerbările pot afecta activitatea fizică și somnul</p>	<p>VEMS 60-80% din prezis</p> <p>PEF - 60-80% din prezis</p> <p>Variabilitatea PEF - 30%</p> <p>PEF normal după bronhodilatatori.</p>	<p>Inhalație zilnică de agenți antiinflamatori: corticosteroid aerosol în doze 500-800 $\mu\text{g}/\text{zi}$, antileucotriene.</p> <p>Posibil bronhodilatator cu durată lungă de acțiune - mai ales pentru simptomele nocturne; e posibilă inhalarea remediilor anticolinergice.</p> <p>β_2-agoniști cu acțiune de scurtă durată, la necesitate, nu mai frecvent de 3-4 ori pe zi</p>

Persistent moderat	<p>Crize de astm >2 ori pe săptămână Accese nocturne de astm >2 ori pe lună Exacerbările pot afecta activitatea fizică și somnul</p>	<p>VEMS 60-80% din prezis PEF – 60-80% din prezis Variabilitatea PEF – 30% PEF normal după bronhodilatatori.</p>	<p>Inhalație zilnică de agenți antiinflamatori: corticosteroid aerosol în doze 500-800 µg/zi, antileucotriene. Posibil bronhodilatator cu durată lungă de acțiune – mai ales pentru simptomele nocturne; e posibilă inhalarea remediilor anticolinergice. B₂-agoniști cu acțiune de scurtă durată, la necesitate, nu mai frecvent de 3-4 ori pe zi</p>
Persistent sever	<p>Exacerbări frecvente, simptome permanente Simptome frecvente nocturne de astm. Activități fizice limitate din cauza astmului. Exacerbări severe cu necesitatea de tratament de urgență</p>	<p>VEMS <60% din valoarea estimată PEF <60% din valoarea estimată Variabilitatea PEF >30% PEF sub normal în ciuda tratamentului optim</p>	<p>Inhalarea zilnică în doze mari de agenți antiinflamatori: corticosteroizi inhalatori în doze 800-1000 µg/zi, corticosteroizi sistemici peroral, bronhodilatatori cu durată lungă de acțiune; e posibilă inhalarea remediilor anticolinergice; β₂-agoniști cu acțiune de scurtă durată la necesitate, nu mai frecvent de 3-4 ori pe zi.</p>

Astmul alergic se mai numește extrinsec sau atopic. El are la bază o reacție alergică a bolnavului la un alergen prezent în mediul ambiant (extern).

Majoritatea alergenilor, care provoacă AB, se găsesc în praful de casă, denumiți acarieni (*Dermatophagoides*), polenuri, sporii fungici sau în blana animalelor domestice. Ca alergeni potențiali pot fi alimentele, medicamentele sau noxele profesionale, etc. Făina de grâu, care provoacă astmul alergic al morarilor sau brutarilor, este alergică prin particulele desprinse dintr-un acarian.

Astmul nonalergic are la bază o etiologie bine definită și un mecanism patogenetic cunoscut. În categoria astmului nonalergic este inclus:

- Astmul endogen sau infecțios (intrinsec)
- Astmul provocat de efort fizic („exercise – induced asthma”) și alte forme ale astmului de geneză neprecizată

În astmul infecțios, „endoalergenii” sunt reprezentați prin produșii de deteriorare sau de toxinele bacteriilor, virusurilor sau paravirusurilor din focarele de infecție acute sau cronice localizate, în special, în căile respiratorii superioare, sinusuri sau amigdale.

Studiile consacrate rolului factorului genetic în etiologia astmului au arătat, că ereditatea determină predispoziția către astm, iar factorii de mediu sunt răspunzători de întreținerea lui.

Clasificarea prevede 4 stadii evolutive ale astmului. Evaluarea gravității se efectuează la momentul acutizării preventive conform următoarelor criterii clinice:

1. Frecvența acceselor de sufocare.
2. Rezultatele examenului spirometric, în special, volumul expirației maxim forțate într-o secundă (VEMS) și măsura cu Peak Flow-metru (PEF) – debutul expirator de vârf.
3. Tratamentul necesar pentru stabilirea și menținerea controlului asupra maladiei.

Evoluția intermitentă a AB bronșic se caracterizează prin remisiuni îndelungate, care uneori durează zeci de ani, pe parcursul cărora maladia nu se manifestă. Boala se poate acutiza sub influența maladiilor infecțioase sau a stresului. În practica clinică mai des avem de a face cu expertiza maladiei la oameni tineri, în anamneza cărora în copilărie au fost accese de AB. O particularitate a acestei perioade de trecere a astmului din vârsta infantilă în astmul la maturi este remisiunea persistentă. Se evidențiază o grupă de copii și adolescenți la care evoluția maladiei este neîntreruptă recidivantă, sau conform terminologiei actuale, persistentă.

La o evoluție episodică ușoară semnele clinice se caracterizează prin apariția sindromului astmatic de scurtă durată, exprimat minimal, cu frecvența mai mică de 4 ori pe lună. Simptomele nocturne lipsesc sau apar foarte rar, nu mai des o dată în 2–3 luni.

Accesele de sufocare apar de obicei în prezența unor factori nefavorabili la evitarea cărora se observă un efect pozitiv fără tratament suplimentar. VEMS este de 80% din valoarea estimată (în limitele normei). De asemenea măsurarea PEF-ului (debutul expirator de vârf) cu Peak Flow-metrul este mai mare cu 80% din prezis. Variabilitatea PEF <20%.

Evoluția **persistentă ușoară** se caracterizează printr-o simptomatologie mai variată: accese de sufocare de scurtă durată apar 1–2 ori pe săptămână, dar mai rar de 1 acces pe zi, simptomele nocturne – mai rar de 2 ori pe lună, influențând somnul și activitatea.

Între accese, în faza de acutizare, se păstrează semne nepronunțate ale AB. VEMS >80% din valoarea estimată. PEF >80% din prezis; variabilitatea PEF 20-30%.

Astmul bronșic **persistent moderat** se caracterizează prin crize de sufocare mai frecvente și mai prelungite. Ele survin practic zilnic, având o evoluție mai gravă. Se înrăutățesc starea generală și somnul. Este nevoie de administrarea β-agoniștilor cu acțiune de scurtă durată. VEMS e cuprins între 60% și 80% din valoarea prezisă. Variabilitatea PEF – 30%.

Pentru astmul bronșic *persistent sever* sunt caracteristice exacerbările frecvente: simptome permanente, des apar noaptea. În perioada dintre crize starea generală rămâne nesatisfăcătoare, permanent sunt prezente simptomele de obstrucție, activitatea fizică este limitată. Aceasta duce la invalidizarea pacienților. Evoluția AB în formă gravă este însoțită de insuficiență respiratorie de gr. II-III. VEMS <60% din valoarea prezisă. PEF <60% din prezis; devierea >30%.

E necesar de a menționa că aprecierea gradului de severitate a AB după acești indici este posibil doar înainte de a începe tratamentul. Dacă bolnavul primește deja tratament, acesta trebuie luat în considerare.

Complicații:

1. Pulmonare: emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie, atelectazie pulmonară, pneumotoraxul spontan, stare de rău astmatic.
2. Extrapulmonare: miocardiodistrofie, cord pulmonar, insuficiență cardiacă, etc.

Patogenie

Modificările patologice constau în:

- a) **contracția mușchilor netezi** ai bronhiilor mici (determinată de histamină, leucotrienele C4, D4, E4, prostaglandine, tromboxan A2, PAF și bradikinină);
- b) **edemul mucoasei bronșice** (produs de mediatorii menționați mai sus, de metaboliții toxici ai oxigenului și de enzimele proteolitice – chimază);
- c) **secreția de mucus dens** (indusă de histamină, prostaglandine, leucotriene);
- d) **inflamația mucoasei** de pe urma citokinelor și factorilor inflamatori (ECF-A, NCF-A, LTB4, PAF) care atrag și activează eozinofilele și neutrofilele, provocând degranularea (exocitoza) acestora;
- e) **descuamarea celulelor epiteliale** și denudarea căilor respiratorii (în urma acțiunii metaboliților toxici ai oxigenului – radicali, ioni de O_2 , oxigen singlet, radicali hidroxil, H_2O_2 – ai proteinei bazice din eozinofile, citokinelor și factorilor inflamatori).

Biopsiile făcute la astmatici au evidențiat unele aspecte caracteristice. Imediat după expunerea la alergen, s-au semnalat: prezența mastocitelor degranulate (goale), dilatarea vaselor superficiale și edemul mucoasei. După câteva ore pe lângă persistența edemului, se constată, creșterea exprimării moleculelor de adeziune celulară la nivelul celulelor endoteliilor vasculare și ale mucoasei. Se constată prezența limfocitelor CD4+ (limfocite T helper/inductoare) care exprimă preferențial genele pentru interleukinele IL-4 și IL-5, ceea ce denotă că ele aparțin subpopulației Th_2 . Se observă o creștere progresivă a limfocitelor Th_1 , producătoare de IL-2 și IFN- γ . În paralel, pe suprafețele denudate ale epiteliului bronhiilor se produce hiperplazia celulelor caliciforme, mucosecretoare, a glandelor mucoase și a

mușchilor netezi peribronhici, care împreună cu îngroșarea membranelor bazale și dopurile de mucus vâcos (cu numeroase eozinofile, celule epiteliale descumate și cristale Charcot-Leyden) produc obstruarea completă a bronhiolilor și statusul astmatic fatal. Aceste modificări se asociază cu procese inflamatorii supraadăugate, iar în formele cronice cu bronșite cronice și emfizem.

Reacțiile alergice în AB alergic se produc printr-un mecanism imunologic de tip I, mediat prin IgE și mai rar – de tip III, condiționat de complexe imune circulante.

După o expunere repetată la alergeni, se dezvoltă o stare de hipersensibilizare la persoane atopice și se poate produce o criză de AB. Elementele celulare inflamatorii implicate în AB (mastocite, bazofile, macrofagi, eozinofile, plachete și limfocite) au receptori la suprafață pentru IgE. IgE prin fragmentul Fc se fixează pe suprafața mastocitelor și la o expunere repetată la acest alergen se produce un lanț de reacții care duc la eliberarea de mediatori din mastocite. Are loc influxul de calciu în celulă și conversia ATPc în AMPc, ceea ce provoacă accesele de bronhospasm. Deci, în AB alergic sunt implicate atât elementele celulare, cât și mediatorii inflamației. Mediatorii eliberați duc la schimbări specifice pentru AB: bronhoconstricție, creșterea permeabilității vasculare, hipersecreție de mucus, alterări epiteliale, infiltrație celulară și hipertrofia membranei bazale.

Mediatorii fazei precoce a reacției alergice tip I și efectul lor biologic sunt prezentați în *tabelul 13*.

Tabelul 13

Mediatorii fazei precoce a reacției alergice tip I și efectul lor biologic

Mediatorii	Efectul biologic
<i>I. Eliminați din granulele bazofilelor de ambele tipuri</i>	
Histamină	Vasodilatarea, mărirea permeabilității vasculare, prurit, bronhospasm
Proteaze, triptaze	Distugerea membranei bazale a vaselor sangvine, intensificarea eliberării histaminei și migrării eozinofilelor
Heparină	Formarea complexului cu proteaze (heparinaza), distrugerea matricei intercelulare, blocarea eliberării mediatorilor
Factorul A hemotaxic eozinofilic	Chemotaxisul eozinofilelor
Factorul hemotaxic neutrofilic	Chemotaxisul neutrofilelor
<i>II. La distrugerea fosfolipidelor membranelor celulare se formează:</i>	
Prostaglandina D2	Mărirea permeabilității vasculare, bronhospasm
Leucotrienele C4, D4, E4	Mărirea permeabilității vasculare, bronhospasm, mărirea migrației eozinofilelor
Factor activator de trombocite	Bronhospasm, atracția eozinofilelor

Dintre mediatorii chimici ai inflamației cei mai importanți sunt: histamina și leucotrienele, care sunt responsabili de spasmul musculaturii netede din bronhiole și de creșterea permeabilității capilare, însoțite de edem și hipersecreție glandulară. În patologia astmului alergic pot interveni și alți mediatorii ca: prostaglandinele de tipul F_2 (PGF_2) serotonină, bradikinină, factorul chemotactic al anafilaxiei (ECF-A) și alți factori chemotactici de natură lipidică.

Mecanismele imune de dezvoltare a AB legate de dominarea limfocitelor T helperi de tipul II nu sunt definitiv elucidate, deși există mulți pretendenți la rolul verigii Th_2 -reacției mediată imun, începând cu particularitățile antigenului (alergenului) și dozele lui, și terminând cu dezvoltarea endogenă spontană a T limfocitelor helperi „naivi” în direcția T helperilor de tipul 2 sub influența fonului citochininic respectiv, prezent în organism.

Th_2 participă la secretarea citokinelor, îndeosebi a IL-4 și IL-5, care joacă un rol important în dezvoltarea inflamației alergice. IL-4 este citokina de bază, care asigură readresarea B limfocitelor la sinteza IgE. Ultimele, legându-se cu $Fc\epsilon RI$ a bazofilelor tisulare (mastocitelor), duc la legarea ulterioară cu alergenul și la eliberarea de mediatorii, ce conduc la manifestări alergice acute și pregătirea dezvoltării reacției în faza tardivă cu atragerea celulelor inflamatorii.

IL-5 activează selectiv eozinofilele, constituind a doua, după importanță, celulă efectorie a inflamației alergice. Și bazofilul tisular (mastocitul) și eozinofilul în procesul activării produce un complex de citokine, asemenea aceluia, produse de Th_2 , susținând astfel limfocitele T helperi de tipul 2, sinteza IgE, sensibilizarea bazofilelor tisulare și participarea eozinofilelor la dezvoltarea inflamației.

La activarea eozinofilelor participă și citokinele, chemokinele și mediatorii antiinflamatori, cum ar fi IL-5, factorul granulocitar-monocitar colonostimulant (IL-3), eotaxina, factorul activator de trombocite, C5a și C3a etc. Sub influența chemokinelor, eozinofilele se deplasează spre focarul de inflamație. Concomitent, sub influența citokinelor, pe eozinofile și celulele endoteliale apar moleculele de adhezie, care contribuie la început la stoparea eozinofilelor, apoi la fixarea lor de endoteliocite cu pătrunderea ulterioară (transmigrarea) în țesut. În prezent, rolul moleculelor adhezive în evoluția inflamației (inclusiv alergice) se studiază activ atât în vederea elucidării mecanismelor de interacțiune a celulelor, cât și a căutării noilor procedee de tratament a procesului inflamator.

În locul inflamării, eozinofilele elimină proteine toxice, cum ar fi proteina cationică a eozinofilelor, proteina principală de bază, neurotoxina eozinofilă și mostrele reactive ale oxigenului. Toate acestea conduc la lizarea țesuturilor și susținerea inflamației.

La susținerea și evoluția inflamației în mucoasa căilor respiratorii de asemenea participă limfocitele T, macrofagii, celulele epiteliale, citokinele, produse de aceste celule.

Receptorii aparatului bronșic. În condiții fiziologice normale ale bronhiilor tonicitatea musculaturii netede se menține sub controlul unui echilibru permanent dintre tonusul vagal și cel simpatic prin intermediul mediatorilor chimici, care se fixează pe receptorii fibrei musculare netede. Stimularea nervului vag, ca și stimularea directă a receptorilor colinergici prin acetilcolină, provoacă bronhospasm și creșterea secreției glandelor din mucoasa bronșică. Stimularea receptorilor vagali de către iritație are loc preponderent prin intermediul excitanților de natură fizică sau chimică (praf, fum, aer rece etc.). Unele observații arată, că hiperreactivitatea bronșică primară prezentă la 15–30% din populație este condiționată de hipersensibilitatea receptorilor de iritație de la nivelul aparatului respirator. Stimularea receptorilor β -adrenergici produce bronhodilatație. Stimularea prin histamină a receptorilor histaminergici H1 are efect de bronhoconstricție, dar stimularea receptorilor α -adrenergici are efect atât de bronhoconstricție, cât și constricție a vaselor din submucoasa bronhiilor. Adrenalina acționează asupra ambelor tipuri de receptori, dar mai mult asupra β receptorilor de la nivelul bronhiilor, producând bronhodilatație, iar noradrenalina acționează preponderent asupra α receptorilor.

În declanșarea crizei de bronhospasm intervin o serie de factori, care acționează printr-un mecanism de „trigger”. Unii dintre ei – tusea și râsul, aerul poluat – se comportă ca iritanți și declanșează bronhoconstricția reflector prin nervul vag. Alți factori „trigger” declanșează bronhospasmul prin acțiune centrală, prin intermediul reflexului condiționat. Cel mai important factor „trigger” este infecția bronșică, care acționează direct asupra mucoasei bronhiilor.

Însă mecanismele, care stau la baza bronhoconstricției, nu sunt complet elucidate. S-a stabilit că în AB se produce o creștere a reactivității motorii controlată de sistemul colinergic și o scădere a activității sistemului β -adrenergic. Stimularea receptorilor β -adrenergici activează adenilatciclaza și crește concentrația de AMPc, care activează pompa de Ca^{2+} , generând relaxarea musculaturii netede bronșice. Stimularea receptorilor colinergici activează guanilatciclaza și creșterea cantității de GMF cicle care inhibă pompa de Ca^{2+} , determinând contracția musculaturii netede bronșice. Concentrația intracelulară a AMPc este principala determinantă al relaxării musculaturii și al inhibării unor mediatori chimici eliberați în cursul reacției alergice de tip 1. Inhibarea fosfodiesterazei de către eufilină permite acumularea AMPc în celula musculară, conducând la inhibarea eliberării de mediatori ai inflamației și relaxarea musculară.

În numeroase cazuri, debutul astmului este precedat de infecții acute sau cronice ale căilor respiratorii. Alergia infecțioasă provocată de antigeni bacterieni poate întreține infecția bronșică sau favoriza instalarea alteia. Unii autori susțin că infecția joacă, posibil, un rol determinant îndeosebi la subiecții predispuși, cu hiperreactivitate bronșică, dar nu se poate afirma că există un astm infecțios pur, fiind vorba doar de posibilitatea modificării terenului bronșic prin factorul infecțios.

Infecțiile virale acute ale căilor respiratorii induc hiperreactivitatea bronșică (HRB) tranzitorie, pot declanșa primul acces de astm sau dacă infecțiile sunt repetate, să constituie un factor cauzal al AB, în special, la copii cu istoric familial de boli alergice.

Infecția cu bacterii pirogene rareori produce crize de astm. Astfel de infecții se pot suprapune adesea celor produse de virusuri.

Patologiile nazosinusale cronice pot agrava obstrucția căilor aeriene printr-un mecanism reflex.

Factorii iritanți. Unii agenți de natură fizică sau chimică inhalați, cum ar fi praful, fumul de gaze, poluarea atmosferică cu oxizi de azot și hidrocarburi etc., pot provoca la persoanele cu hiperreactivitatea bronșică (HRB) obstrucții bronșice nu atât prin reacții alergice, cât prin iritarea mucoasei bronșice.

În astmul „iritativ”, stimulii provoacă reacții bronșice mediate prin nervul vag sau prin eliberare de mediatori bronhoconstrictori, iar obstrucția predomină la nivelul bronhiilor mari. În astmul indus de efort fizic, patogenia este mai complexă; bronhospasmul este declanșat de hiperventilație, hipocapnie, hiperreactivitate vagală, eliberarea de mediatori chimici și tulburarea echilibrului dintre activitatea receptorilor α adrenergici și β adrenergici.

Efortul fizic și factorii psihici. S-a constatat că eforturile fizice (fuga, sportul etc.) pot declanșa episoade de bronhospasm și obstrucție bronșică acută. Factorii psihici intervin frecvent în declanșarea și întreținerea crizelor AB, cu predilecție la subiecții predispuși constituțional, cu un sistem bronșic hiperreactiv. Este recomandabil ca la toți bolnavii cu AB să se ia în considerare rolul patogenetic posibil al factorilor psihici (situații de conflict familiale și profesionale, traume psihice etc.).

Patogeneza astmului aspirinic este legată de tulburarea metabolismului acidului arahidonic indusă de aspirină, care inhibă ciclooxigenaza cu formarea de leucotriene, precum și inhibiția prostaglandinsintetazei cu scăderea concentrației PGE_2 , care este bronhodilatatoare.

Deci, obstrucția în AB este determinată de spasmul musculaturii netede din peretele bronșic, edemul mucoasei bronșice și hipersecreția glandelor mucoasei bronșice, care produc tulburări ale principalelor funcții ale aparatului bronhopulmonar și anume: ventilația, perfuzia și schimburile gazoase. Principalele modificări ale ventilației constau într-o scădere a vitezei fluxului expirator maxim, a VEMS, a volumului capacității vitale. Scăderea capacității vitale este consecința majorării volumului rezidual condiționată de reținerea și captarea aerului în ductele și sacii alveolari. În criza de AB circulația sângelui la baza plămânilor și în zonele periferice este foarte lentă, iar în regiunea hilurilor și vârfurilor perfuzia este accelerată și ca urmare a tulburărilor de ventilație, perfuzia și difuziunea gazelor produce hipoxemia.

În formele tipice AB se manifestă prin accese paroxistice de dispnee. Crizele de astm survin în legătură cu anumiți factori (praful, fumul, aerul rece, efortul fizic, emoțiile etc.), alteori în anumite condiții (contactul permanent cu același alergen din încăperea, la locul de muncă). Dispneea cu expirație prelungită este șuerătoare ca un țiuit („wheezing”). Tusea poate fi uscată sau umedă, cu sputa lipicioasă, expectorație dificilă. În prezența unei infecții traheobronșice, sputa devine mucopurulentă. Tusea se asociază cu criză de astm, dar poate fi uneori singura manifestare clinică a astmului sau poate provoca ea însăși un acces. Accesele de AB apar mai frecvent noaptea (depinde de tonusul vagal și HRB). Dispneea este însoțită de constricție toracică. Accesele apar după infecții ale căilor respiratorii superioare, stres psihoemoțional, efort fizic, mai frecvent în anotimpul umed.

La examenul clinic obiectiv fața bolnavului este suferindă, anxioasă, roșie-cianotică, acoperită cu transpirație, cu ochii proeminenți. Bolnavul ocupă poziție cât mai favorabilă pentru respirație – șezând cu gura deschisă și nările desfăcute, dispnee expiratorie 20–30/minut, tuse. Examenul fizic al aparatului respirator în timpul accesului pune în evidență torace destins, mușchii respiratori auxiliari proeminenți, bradipnee cu expir prelungit, percutor – hipersonoritate difuză, prezența de raluri sibilante, ronflante în ambele arii pulmonare cu respirație șuierătoare, care se aude de la distanță („wheezing”).

AB preponderent alergic (extrinsec). Este provocat de diverși alergeni exogeni. La bază stă un mecanism imunoalergic, reacție alergică de tip I. Se întâlnește în 70–80% din totalul cazurilor de astm; antecedentele familiale atopice sunt prezente în 60% cazuri. Debutează la vârsta de 35–40 ani. Apare numai la contactul cu alergenul față de care bolnavul este sensibilizat. Clinic se caracterizează prin accese paroxistice de dispnee și tuse însoțite de „wheezing”, care se jugulează cu preparate bronhodilatatoare. Prognosticul este favorabil. Concentrația IgE în serul sangvin este crescută. Testele cutanate și de provocare bronșică cu alergenul în cauză sunt pozitive.

AB nonalergic (intrinsec). Accesele de dispnee sunt provocate atât de infecții, cât și de excitanți nespecifici fizici sau chimici, dar uneori apar spontan. Rolul infecției rămâne discutabil, fie ca factor inițiator al bolii, fie ca factor de declanșare a acceselor și de întreținere a evoluției și reprezintă 20–30% din totalul cazurilor de astm. Predispoziția familială și antecedentele atopice ale bolnavului sunt prezente în 10% cazuri. Boala poate debuta înainte de vârsta de 5 ani sau după 35–45 ani. Concentrația IgE în ser este scăzută sau normală. Testele cutanate la alergeni și testul de provocare bronșică cu alergeni sunt negative.

În astmul de efort fizic, severitatea crizei este în funcție de existența unei inflamații a căilor respiratorii și de unii factori climaterici. Identificarea acestei

forme clinice la bolnavii cu hiperreactivitate bronșică se realizează prin testul de solicitare a efortului fizic standard de alergare sau la bicicleta ergometrică.

Astmul aspirinic. Crizele se declanșează după întrebuițarea aspirinei sau altor analgezice, care inhibă sinteza de prostoglandine și contribuie la bronhospasm.

Analizând gradul de manifestare a sindromului bronhoobstructiv, se evidențiază obstrucția acută, subacută și cronică. *Obstrucția acută* a căilor respiratorii apare în urma spasmului musculaturii netede. În tabloul clinic predomină semnele de dispnee paroxistică aparentă acută. La auscultația plămânilor se aud raluri uscate diseminate.

În caz de *evoluție subacută*, dispneea paroxistică e în creștere treptată. Se constată micșorarea eficacității bronhodilatatoarelor, tuse neproductivă, în plămâni auscultativ se determină sectoare „mute”, numărul de raluri, de regulă, se micșorează pe măsură ce crește intensitatea asfixiei. Mecanismul patogenetic principal de dezvoltare a obstrucției subacute este edemul mucoasei căilor respiratorii și formarea dopurilor de mucus.

Obstrucțiile cronice ale căilor respiratorii apar în urma acceselor îndelungate precedente de dispnee paroxistică, edemului în creștere al mucoasei, însă mecanismul principal este formarea secretului vâcos ce obturează lumenul bronșiilor. Pentru această categorie de bolnavi sunt caracteristice semnele insuficienței respiratorii acute, tusea poartă un caracter neproductiv, numărul de raluri uscate diseminate se reduce progresiv, preparatele bronhodilatatoare fiind puțin eficiente. La resorbția acestui tip de obstrucție cu tusea se elimina dopuri mucoase din bronșii.

Bolnavii cu evoluția trenantă a maladiei și maladii infecțioase frecvente ale plămânilor pot suferi de obstrucție cronică, apărută în urma proceselor sclerotice în pereții bronșiilor. În tabloul clinic predomină simptomele insuficienței respiratorii cronice, cordului pulmonar cronic și insuficienței cardiace de stază. Terapia antiastmatică tradițională nu are un efect evident și persistent.

La colectarea anamnezei și în examenul clinic e necesar a lua în considerare diversitatea formelor de astm. Însă în fiecare caz nou sunt posibile particularități noi, care și determină eficiența schemelor și atitudinile de clasificare.

Procesul de diagnostic permite a evidenția unele forme clasice ale maladiei. Aceasta este o etapă importantă în supravegherea bolnavilor, deoarece permit a determina deja în limitele formei clinice a maladiei scheme concrete de tratament.

Starea de rău astmatic (SRA) („status astmaticus”) se caracterizează printr-o criză astmatică gravă cu dispnee permanentă de tip expirator, rezistentă la bronhodilatatoare și corticosteroizi cu durata de la 24 ore până la câteva zile, care, de regulă, se asociază cu insuficiență respiratorie acută și cord pulmonar acut. În SRA obstrucția bronșică difuză este produsă de prezența dopurilor cu mucus, îngroșarea mucoasei bronșice induse de un infiltrat eozinofilic și spasmul bronșic. Se întâlnește în 10% din cazuri. Poate fi declanșată de o serie de factori

precum: infecția bronșică difuză, administrarea de medicamente cu acțiune depresivă asupra sistemului nervos central, excesul de substanțe simpatomimetice, suprimarea bruscă a corticoterapiei, reacțiile alergice la unele medicamente (aspirină, penicilină). În starea de rău astmatic tusea nu are caracter productiv, dispneea este maximă, respirații accelerate cu expir prelungit. Ralurile pot lipsi complet, murmurul vezicular este diminuat.

Caracteristicile stării de rău astmatic

- Criză de astm severă >24 ore
- Dispnee expiratorie severă cu bradipnee
- Cord pulmonar acut
- Hipotensiune arterială, stare de șoc
- Alterarea cunoștinței → comă

În evoluția SRA se disting trei stadii.

Stadiul I – compensație relativă. Se manifestă prin confuzie, dispnee permanentă severă cu polipnee (peste 30 respirații/min.), tuse și wheezing, cianoză, transpirații, diminuarea murmurului vezicular, raluri sibilante diseminate. Tahicardie 120 b/min. Hipertensiune arterială, zgomotul II la a. pulmonară este accentuat, semne de supraîncărcare a ventriculului drept. Gazometria constată hipoxemie arterială (PO_2 – 60–70 mm Hg).

Stadiul al II-lea – decompensare sau plămân „mut”. Stare de prostrație, somnolență, halucinații cu trecere în excitabilitate. Auscultativ se constată diminuarea difuză a respirației („tăcere respiratorie”). Tahicardie 140 b/min, hipotonie, des aritmie. Crește hipoxemia (PO_2 50–60 mm Hg) și hipercapnia (PCO_2 50–70 mm Hg).

Stadiul al III-lea – comă hipoxică hipercapnică cu stare de șoc, blocaj respirator. Modificări pronunțate ale gazelor sangvine: hipoxemie, hipercapnie și acidoză metabolică (PO_2 40–50 mm Hg, PCO_2 80–90 mm Hg).

Date paraclinice și de laborator

Diagnosticul alergologic cuprinde următoarele etape:

1. Ancheta anamnestică alergologică care include:
 - a) Antecedentele alergice, eredocolaterale și personale, inclusiv „echivalențele” astmatice: eczemă infantilă, urticarie, edemul Quincke, sensibilizarea la medicamente etc.
 - b) Circumstanțele de debut ale bolii: anotimpul (ex: perioada de polenizare a diferitor specii vegetale), relația crizelor cu diferiți factori profesionali (praf, pulberi, substanțe chimice), contactul cu animale domestice, întrebuintarea unor produse alimentare (ciocolată, ou, zmeură etc.)
 - c) Contact cu agenți infecțioși (bacterii, virusuri, funghi).

2. Teste cutanate cu extracte de alergeni (scarificare și intradermale) și teste de provocare bronșică

Testele cutanate (scarificate, i/dermale) pun în evidență hipersensibilitatea specifică la alergeni implicați (suspecți). Sensibilizarea bolnavilor se confirmă prin prezența în piele a mastocitelor care poartă pe suprafața lor anticorpi IgE. *Testul de provocare bronșică* prin inhalarea alergenilor este indicat bolnavilor la care anamneza confirmă hipersensibilizarea bronșică la alergeni, dar testele cutanate sunt negative la alergeni presupuși. Testul se execută după o tehnică standard în care bolnavul inhalează concentrații crescânde de soluție de alergeni până când apar modificări ale funcției respiratorii, confirmate prin înregistrarea spirometrică a scăderii VEMS cu cel puțin 15%.

Testele cutanate și testele de provocare bronșică cu alergeni se interpretează numai în corelație cu istoricul bolii și datele clinice.

Testul de provocare bronșică cu substanțe nespecifice ca histamina, acetilcolina servesc la evidențierea hiperreactivității bronșice nespecifice în AB.

Teste de bronhodilație se folosesc pentru precizarea diagnosticului de AB. Se administrează β_2 -agoniști prin inhalatie. Creșterea peste 20 minute a valorilor VEMS mai mult de 20% indică o reversibilitate bronhodilatatoare, caracteristică în AB.

3. Datele de laborator pentru evidențierea alergiei: eozinofilie în sânge; spută, lavaj bronșic:

- creșterea concentrației IgE totale (reagine) în ser, spută și lavaj bronșic
- testul pozitiv de degranulare a bazofilelor Shelley (direct și indirect) cu alergeni
- testul pozitiv al inhibiției migrării leucocitelor (cu alergeni)
- testul pozitiv de transformare limfoblastică (cu alergeni)

4. **Examenul imunologic.** Schimbările sistemului imoral B au caracter funcțional și se manifestă prin disimunoglobulinemie și micșorarea capacității de formare a anticorpilor. Majorarea IgE totale în ser nu este un indice obligatoriu în AB și depinde de forma astmului. La pacienții cu AB atopic nivelul IgE este mult mai ridicat față de normă. După tratamentul specific cu alergeni are loc micșorarea IgE și îmbunătățirea evoluției AB. Activitatea limfocitelor T-supresorii e redusă, ceea ce de asemenea favorizează hiperproducerea de anticorpi IgE. Este micșorată cantitatea de limfocite T-totale în sângele periferic.

5. Radio-Allergo-Sorbent-Test determină alergenul (incriminat) suspectat.

6. **Examenul sputei.** În AB extrinsec sputa este mucoasă. Microscopic se constată eozinofilie, cristale Charcot-Leydenn, spirale Curshman. În AB intrinsec în spută predomină polinucleare, neutrofile, bacterii și examenul bacteriologic evidențiază agenții infecțioși. Sputa gălbuie poate fi legată de eozinofilie sau de suprainfecție bacteriană.

7. **Spirograma** evidențiază următoarele modificări: scăderea volumului expirator maxim pe prima secundă (VEMS); reducerea capacității vitale (CV), micșorarea indicelui de permeabilitate și elasticitate bronșică (Tiffeneau); creșterea volumului rezidual (VR), capacitatea de difuziune este normală sau ușor crescută. Creșterea volumelor pulmonare nu ameliorează ventilația, dar crește travaliul respirator, contribuind la senzația de dispnee, la apariția oboselii musculare și a insuficienței respiratorii. În criza de AB, din cauza expirului dificil, plămânii rămân într-o stare de distensie și VR este crescut.

Gradul de inflamație al căilor aeriene corelează cu hiperreactivitatea bronhiilor. La aprecierea acestor indici se propune monitorizarea funcției respiratorii prin metode obiective – autosupravegherea cu Peac-Flow-Metru (PEF) ca o modalitate de apreciere a severității astmului și stabilirea conduitei terapeutice corecte.

Cel mai important indice pentru diagnosticul și urmărirea astmului bronșic sunt VEMS și PEF, care sunt cei mai buni parametri pentru aprecierea severității obstrucției căilor aeriene. VEMS apreciază volumul maxim de aer expirat în prima secundă după o inspirație forțată și se măsoară în litri/sec. PEF apreciază debitul expirator maxim, care poate fi generat în timpul unei manevre de expirație forțată și se măsoară litri/min. PEF se apreciază zilnic dimineța, la mijlocul zilei și peste 10–12 ore de la sculare, dar nu mai puțin de 2 ori (dimineța, seara), până și după administrarea bronholiticelor, cu înregistrarea celui mai bun rezultat din 3 măsurări. Indicii normali ai PEF-ului pot fi mai mici cu până la 20% din parametrii persoanelor de același gen, vârstă și înălțime, ce nu suferă de astm bronșic. Variabilitatea zilnică a PEF se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea zilnică} = \frac{(\text{PEF}_{\max} - \text{PEF}_{\min})}{\text{PEF}_{\max}} \times 100\%$$

La persoanele cu astm bronșic acest indice depășește 15%. Reversibilitatea VEMS-ului sau a PEF măsurată la 20 de minute după inhalarea bronhodilatatoarelor de peste 20% (creșterea valorilor) este sugestivă pentru astm bronșic.

8. **Determinarea gazelor respiratorii.** Se constată o scădere a presiunii parțiale a oxigenului (PO₂ mai <90 mm Hg) și o creștere a presiunii bioxidului de carbon (PCO₂) din sângele arterial peste 50 mm Hg; pH – scade, se dezvoltă acidoza respiratorie. Schimburile gazoase pulmonare în AB sunt ameliorate după administrarea de oxigen și bronhodilatatoare, ce duc la creșterea ventilației alveolare și ameliorarea distribuției ventilației.
9. **Electrocardiograma** (ECG) este normală sau poate fi tahicardie sinusală. În astm sever sunt schimbări tranzitorii: P „pulmonar”, devierea axei electrice spre dreapta.

10. **Examenul radiologic** în AB evidențiază o hipertransparență cu creșterea spațiului aerian retrosternal. Prezența infiltratelor segmentare și atelectaziilor sunt consecința dopurilor de mucus din bronhii.

Parametrii clinici și paraclinici în starea de rău astmatic includ: date din istoricul actual al bolii, examenul clinic (pentru aprecierea gravității), tratamentul precedent, examenul radiologic al toracelui (hipertransparență, uneori pneumotorax sau condensări pulmonare), ECG, examenul gazelor sangvine, electroliților în sânge (hipokaliemie după agoniști), glicemiei, examenul sputei, spirograma, Peak-Flow-Metria.

Morfopatologia

Morfologic AB se caracterizează prin lizarea epiteliului ciliar, mărirea numărului de eozinofile, de bazofile tisulare și celule caliciforme, de limfocite și macrofagi, proliferarea miofibroblaștilor, depunerea colagenului în membrana bazală și îngroșarea ei, hipertrofia și hiperplazia țesutului muscular neted al bronhiilor, edemul mucoasei, sclerozarea substratului submucos și țesutului peribronșial.

Astfel, **reacția inflamatorie a căilor respiratorii, care a început ca o reacție alergică de tipul I, cu timpul capătă toate semnele reacției alergice de tipul IV.**

Se disting 4 mecanisme ale obstrucției bronșice:

- 1) bronhospasmul acut;
- 2) edemul subacut;
- 3) formarea cronică a dopurilor de mucus;
- 4) restructurarea ireversibilă a peretelui bronșic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

AB trebuie diferențiat de alte maladii, care se manifestă prin dispnee și wheezing. AB cu dispnee paroxistică trebuie diferențiat de bolile cardiace (infarct miocardic, vicii mitrale) însoțite de insuficiență ventriculară stângă, unde sunt semne clinice, care lipsesc la bolnavii cu astm bronșic, și anume: tahicardie sau tahiaritmie, dispnee progresivă, sufluri cardiace etc. În stadiile avansate e dificil de a le diferenția, folosindu-se datele funcționale de reversibilitate a obstrucției bronșice.

E necesar de a diferenția AB de maladiile ce duc la obstrucția căilor aeriene superioare (tumori laringiene, neoplasm bronșic etc.), când dispneea este inspiratorie, însoțită de stridor, rugușeală și alte semne de compresiune mediastinală. Uneori depistăm semne de obstrucție bronșică localizată la un hemitorace și trebuie să determinăm cauzele compresiunii bronșice localizate (corpi străini, compresiuni neoplazice).

Tromboembolismul pulmonar, tumorile carcinoide, vasculitele sistemice pot fi însoțite de dispnee astmatică și wheezing, pentru precizarea diagnosticului fiind necesare investigații adăugătoare radiologice, bronhoscopice.

Alveolitele alergice extrinseci (plămâni de fermier, de crescători de păsări etc.) se confirmă prin investigații speciale (clinico-imunologice, radiologice).

Dischineziile traheobronșice (stenoză expiratorie traheobronșică) se dezvoltă ca urmare a micșorării tonusului părții membranoase a traheii și bronhiilor, ceea ce duce la micșorarea lumenului acestora în timpul expirului. Se manifestă prin expir îngreuiat, tuse paroxistică, bitonată, care apare preponderent la efort fizic. Auscultativ ralurile lipsesc. Diagnosticul se confirmă la bronhoscopie.

Leziunile infiltrative pulmonare unice sau multiple, care evoluează în cadrul unui astm, trebuie diferențiate de aspergiloza alergică, după excluderea unei pneumonii sau atelectazii tranzitorii prin dopuri mucoase.

Tabelul 14

Diagnosticul diferențial dintre AB atopic și nonalergic (intrinsec)

Nr.	Caracteristici	AB atopic	AB intrinsec
1.	Manifestări alergice familiale	Des	Rar
2.	Maladii atopice în anamneză	Des	Rar
3.	Vârsta debutului (ani)	<35	<5 și >35
4.	Infecțiile căilor aeriene superioare și bronșice	Rar	Obișnuit
5.	Sensibilitate la medicamente, alergeni	Des	Obișnuit
6.	Particularitățile crizelor de sufocare	Apar brusc, evoluează rapid, scurte după durată, de obicei ușoare	Se dezvoltă lent, de obicei sunt grave, persistente
7.	Patologia nasului și sinusurilor paranasale	Rinosinuzită alergică fără semne de infecții	Rinosinuzită alergică, des polipi, semne de infecții
8.	Procese bronhopulmonare infecțioase	De obicei lipsesc	Des bronșite cronice, pneumonie
9.	Efectul de eliminare a alergenului suspectat	Este eficient	E imposibil
10.	Eozinofile (sânge, spută)	Frecvent prezentă	Uneori în sânge
11.	Tipul reacției imunologice	I și/sau III	IV
12.	Anticorpi	IgE (reagine)	Negativ, normal
13.	Teste cutanate cu alergeni	Pozitive, momentan	Negative
14.	Medicații. Inal β ₂ -stimulante	Foarte efektiv Eficiente	Moderat efektiv Eficiente
15.	Prognostic	Favorabil	Adesea nefavorabil (cord pulmonar cronic)

Starea astmatică trebuie diferențiată de insuficiența respiratorie, cauzată de edemul pulmonar acut sau subacut, bronhopneumonie, emfizem mediastinal (prin examen clinic, radiologic etc.).

Diagnosticul diferențial dintre AB și astmul cardiac

Nr.	Astm bronșic	Astm cardiac
1.	Apare la orice vârstă	Mai frecvent după 50 ani
2.	Dispnee paroxistică expiratorie	Dispnee paroxistică inspiratorie
3.	Antecedente familiale alergice	În anamneză: hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică etc.
4.	Tuse cu spută vâscoasă, sticloasă	Spută spumoasă, uneori roză
5.	Auscultație: raluri sibilante	Raluri crepitante
6.	Tensiune arterială (T/A) normală	T/A majorată
7.	Prezența eozinofiliei	Lipsa eozinofiliei
8.	Simptomimeticele: efect bun	Adrenalina – agravează starea

Tratamentul AB

Tratamentul trebuie început cu măsuri de eliminare, adică de a exclude contactul cu alergenii potențiali – și, de asemenea, cu iritanții nespecifici.

Tratamentul medicamentos este îndreptat spre micșorarea inflamației mucoasei bronhiilor și a mecanismelor legate de formarea obstrucției. Se folosesc câteva grupe de preparate: antiinflamatoare și bronhodilatatoare.

- 1. Preparate antiinflamatorii Cromonele** – grupul cromonelor include cromoglicatul de sodiu (Intal, Lomudal, Cromolin, Cromogen, Cropoz) și nedocromil sodic (Tailed). **Cromoglicatul de sodiu (Intal)** este un preparat nesteroid antiinflamator folosit în tratamentul AB. El inhibă activitatea fosfodiesterazei, ducând la mărirea AMPc, stabilizează membrana mastocitelor și blochează trecerea ionilor Ca^{2+} în celule. Prin aceasta se inhibă eliberarea mediatorilor alergici. Preparatul este mai eficient la bolnavii cu AB alergic. Efectul maxim apare peste 2–4 săptămâni de la începutul tratamentului.

Formele medicamentoase ale Intalului:

Intal în capsule – 20 mg sub formă de pulbere pentru inhalare cu ajutorul turboinhalatorului. Doza: 3–4 capsule pe zi.

Intal aerosol – 5 mg conțin 112 doze. Doza: 2 pufuri de 3–4 ori în zi.

Intal în fiole – 20 mg pentru inhalare în 2 ml sol. apoasă. Doza: 1 fiolă de 3–4 ori pe zi.

Nedocromil de sodiu („Tailed”) – reprezintă un preparat antiinflamator din seria piranochinolinică. Frânează funcția tuturor celulelor, ce iau parte la dezvoltarea inflamației alergice (eozinofile, neutrofile, macrofagi, mastocite etc.) cu un efect mai semnificativ ca la Intal. Tailedul este eficient în AB alergic și nonalergic. Eficacitatea preparatului a fost demonstrată la bolnavi independent de vârstă, caracterul și gradul evoluției AB.

Tailed aerosol, în 2 mg ce conțin 112 doze de inhalare. Doza: 2 pufuri de 2 ori pe zi. Administrarea preparatului este de lungă durată, deoarece efectul apare treptat. Este contraindicat copiilor, gravidelor și femeilor în perioada de lactație.

Preparate combinate: Intal plus și Ditec

Intal plus – preparat combinat, ce conține salbutamol (120,5 mkg) și intal (1 mg).

Ditec – preparat combinat, ce conține fenoterol (50 mkg) și intal (1 mg).

Glucocorticosteroizii

Efectul terapeutic este legat de acțiunea preparatelor la diferite verigi din patogenza AB: inhibarea sintezei și eliberarea mediatorilor, mărirea nivelului AMPc și scăderea GMPci. Bolnavilor cu AB, glucocorticosteroizii se administrează parenteral, intern și local sub formă de aerosol. Folosirea glucocorticosteroizilor local (prin inhalare) joacă un rol important în terapia bolnavilor cu AB și dă posibilitate de a reduce folosirea lor internă, de a reduce efectele adverse secundare, observate la administrarea sistemică.

Beclametazon dipropionat (Beclomet, Becotid, Aldecin, Becloforte) – preparat cu eficacitate înaltă la administrare locală.

Forma medicamentoasă: aerosol (50 mkg, 100 mkg, 250 mkg), pulbere câte 50 sau 100 mkg.

Flunizolid (Ingacort)

Forma medicamentoasă: aerosol pentru inhalare – 120 doze câte 250 mkg. Doza zilnică: 1 puf de 2 ori pe zi.

Budesonid (Pulmicort)

Forma medicamentoasă: aerosol pentru inhalare câte 50, 100 sau 200 mkg, pulbere câte 100, 200 și 400 mkg. Doza: 1 puf de 2–3 ori pe zi.

Fluticazona dipropionat (Flixotide)

Forma medicamentoasă: aerosol și pulbere a câte 25, 50, 125 sau 500 mkg.

La acutizări exprimate, accese grave ale AB și stare de rău astmatic se recomandă administrarea glucocorticosteroizilor parenteral și peroral. Se consideră că concentrația glucocorticoizilor necesară în plasmă poate fi atinsă la introducerea a 4–8 mg/kg hidrocortizon hemisuccinat sau doze echivalente ale altor preparate, cu intervalul de 4–6 ore. În practica terapeutică, pentru jugularea crizelor de sufocare, se folosește doza medie (250–500 mg hidrocortizon pe zi), cu micșorarea dozei după micșorarea obstrucției, de regulă, continuu (5–7 zile) și trecerea bolnavului la doze de întreținere introduse peroral sau prin inhalare în combinație cu alte preparate antiastmatice. Administrarea perorală în doze incipiente de 20–30 mg zilnic (în raport cu prednisolonul), se efectuează câteva săptămâni sau luni (se stabilește individual) cu micșorarea treptată a dozei preparatului. Pot apărea diverse efecte adverse – sindromul Ițenko-Cushing, osteoporoză, inhibarea funcției sistemului hipotalamo-hipofizar cu disfuncția secreției hormonilor de creștere, sexuali etc.

Antileucotrienele: Zafirlucast, Montelukast, Zileuton – blochează efectul bronhoconstrictor și proinflamator al leucotrienelor în căile aeriene prin două mecanisme: inhibarea sintezei tuturor leucotrienelor prin întreruperea căii 5-lipoxigenazei (Zileuton) sau blocarea leucotrienelor la nivelul receptorilor situați pe mucoasa bronșică (Zafirlucast și Montelukast).

Zafirlucast (Accolate) – 20 mg 2 ori/zi per zi

Montelukast (Singular) – 10 mg per os 1 dată/24 ore (pe noapte).

2. Bronhodilatatoarele. Preparatele acestui grup măresc concentrația intracelulară de AMPc sau micșorează nivelul GMP foarte importante în tratamentul AB, deoarece are loc scăderea tonusului musculaturii netede (bronhodilatate). Prezintă importanță preparatele din trei grupe: 1. Stimulanți ai receptorilor adrenergici – simpatomimetice; 2. Preparatele anticolinergice M-colinolitice; 3. Metilxantinele – preparate cu acțiune asupra musculaturii netede a bronhiilor (miolitice).

Simpatomimeticele

În funcție de interacțiunea cu receptorii adrenergici toate simpatomimeticele se împart în 3 grupe: a) substanțe medicamentoase, care stimulează α și β adrenoreceptorii; b) preparate, care stimulează mai ales β_1 și β_2 -adrenoreceptorii și c) β_2 adrenostimulanți selectivi. În timpul de față în tratamentul bolnavilor cu AB se folosesc, de regulă, ultimii, deoarece efectele adverse sunt mai puțin exprimate.

Orciprenalina (alupent, astmopent, ipradol) – stimulator al β_1 și β_2 -adrenoreceptorilor.

Forma medicamentoasă: aerosol dozat (400 doze câte 0,75 mg), comprimate câte 20 și 10 mg, fiole câte 1 ml soluție de 0,05% (0,5 mg). Pentru jugularea acceselor se administrează parenteral (1 ml soluție de 0,05%). Durata de acțiune a preparatului este de 3–5 ore.

Salbutamol (alibuterol, ventolin) stimulator selectiv al β_2 -adrenoreceptorilor.

Forma medicamentoasă: aerosol dozat (200 doze câte 0,1 mg), comprimate a câte 2 și 4 mg, în formă de discuri – ventodiscuri, care conțin pulbere fină de salbutamol în doză de 200 și 400 mkg pentru inhalări prin „Dischailer”. Inhalarea preparatului se recomandă pentru jugularea acceselor de sufocare. Se indică administrarea perorală a preparatului în vederea profilaxiei acceselor câte 2–4 comprimate pe zi. Este cel mai inofensiv simpatomimetic cu o durată de acțiune de 4–5 ore.

Volmax – preparat comprimat cu acțiune prolongată ce conține 4 și 8 mg salbutamol. Administrarea unică sau de 2 ori a preparatului asigură efect bronhodilatator în decursul zilei (24 ore).

Fenoterol (Berotec) – stimulator selectiv al β_2 -adrenoreceptorilor.

Forma medicamentoasă: aerosol dozat ce conține 300 doze unice a câte 0,2 mg. După durata efectului (7–8 ore) întrece alți β_2 -adrenostimulatorii. Pre-

paratul se consideră mai puțin selectiv și cu efecte adverse mai frecvente. Un loc important în tratament trebuie să-l ocupe preparatele noi inhalatorii adre-nostimulante de durată lungă: salmeterol și formoterol. Ele inhibă faza timpurie și târzie a inflamației și micșorează hipersensibilitatea nespecifică a căilor respiratorii.

Salmeterol (Serevent) – stimulator selectiv al β_2 -adrenoreceptorilor.

Forma medicamentoasă: inhalator pentru 120 doze a câte 25 mkg, administrat de 2 ori pe zi, durata de acțiune 12 ore; în formă de discuri a câte 50 mkg.

Se folosesc pe larg β_2 -adrenomimeticele cu acțiune prolongată, care în afară de acțiune bronhodilatatoare au și acțiune antiinflamatorie.

Formoterol (Foradil)

Forma medicamentoasă: aerosol dozat (100 doze a câte 12 mkg), prin inhalare (24 și 48 mkg) cu efect bronhodilatator în decurs de 10–12 ore.

Cu toate că efectele adverse ale β_2 -adrenostimulatorilor selectivi nu sunt exprimate asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, mărirea tensiunii arteriale, acțiunea toxică asupra mușchiului cardiac), aceste preparate nu se vor folosi fără control. Terapia medicamentoasă poate intensifica blocada β_2 -adrenoreceptorilor. Folosirea simpatomimeticele trebuie limitată până la 3–4 ori pe zi (6–8 inhalări). Se vor administra cu precauție persoanelor de vârstă înaintată, ce suferă de boli cardiace. Se va evita administrarea acestor preparate bolnavilor predispuși la convulsii și bolnavilor cu tireotoxicoză.

Preparate anticolinergice

Eficacitatea administrării preparatelor M-colinolitice în terapia AB este determinată de rolul pe care îl are sistemul nervos parasimpatic în obstrucția bronhiilor, exprimată individual la fiecare bolnav.

Ipratropium bromură (Atrovent). Are acțiune locală cu absorbție minimală.

Forma medicamentoasă: aerosol dozat ce conține 100 doze a câte 20 mkg la o inhalare. Se administrează câte 20–40 mkg de 4 ori pe zi. Preparatul are acțiune prolongată și se folosește mai des cu scop profilactic, decât pentru jugularea acceselor. Este mai efektiv la oamenii de vârstă înaintată, independent de forma AB.

Preparatele combinate – berodual și combivent.

Berodual – preparat combinat, ce conține berotec (500 mkg) și atrovent (20 mkg). După observațiile clinice, combinarea preparatelor simpatomimetice și colinolitice este mai eficientă, cu acțiune mai rapidă, decât folosirea separată a acestor preparate.

Combivent – preparat combinat, ce conține salbutamol (120 mkg) și atrovent (20 mkg).

Troventol – preparat anticolinergic nou produs în Rusia. Aerosol dozat a câte 40 mkg. Se administrează de 3–4 ori în zi.

Metilxantinele

Efectul terapeutic al acestei grupe de preparate se bazează pe acțiunea mio-litică și inhibarea eliberării mediatorilor și în rezultat se inhibă activitatea fosfo-diesterazei, are loc blocarea receptorilor adenozeinei, mărirea sintezei și eliberării catecolaminelor endogene. Preparatele se administrează peroral în comprimate, capsule, soluții alcoolice și parenteral.

Teofilina – preparat metilxantinic cu acțiune prolongată, care are avantaj față de eufilină, deoarece menține stabil concentrația terapeutică a teofilinei în sânge. Se administrează 1–2 ori pe zi. Preparat de I generație sunt Teopec, Teolong, Retafil, Durofilin, Teodur, Teotard etc., iar preparate de generația a II-a – Unifil, Eufilong, Teodur-24, Dilatran.

Preparatele teofilinei cu efect de scurtă durată (concentrația maximă în sânge se atinge peste 30–60 minute după administrare) se întrebuintează când este necesar de a căpăta un efect rapid.

Eufilina (Aminofilina, Diafilina, Sintofilina) se administrează intern câte 0,1–0,15 g de 2–3 ori în zi în comprimate sau capsule. Intramuscular eufilina se introduce câte 1–1,5 ml soluție de 24% sau 2–3 ml soluție de 12%; pentru administrarea intravenoasă se folosește soluție de 2,4%. Preparatul se administrează lent, mai bine prin perfuzie cu soluție fiziologică. Doza maximă zilnică a preparatului este de 600–800 mg.

Ca terapie adjuvantă în astmul bronșic atopic se folosesc preparatele antihistaminice din generația a III-a (Aerius, Telfast), din generația a II-a (Erolin, Claritina, Astemizol, Acrivastin, Parlazin) sunt mai eficiente, efecte secundare sedative neînsemnate au și preparatele generației I (Taveghil, Suprastin, Peritol, Pipolfen etc.).

Din **preparatele mucolitice** se folosesc Halixol, Acetylcisteină, Bromhexin, Lazolvan, etc.

La acutizarea procesului inflamator infecțios în AB sau la acutizarea bronșitei cronice obstructive după analiza citologică și bacteriologică a sputei sau secretului bronșic de la bronhoscopie se indică preparatele antibacteriene.

Se folosesc preparatele: macrolide – Spiromicină (Rovamicină), Midecomicină (Macropen), Roxitromicină (Rulid), Cefalosporine de generația I (Cefradil), de generația a II-a (Cefaclor) și a III-a (Cefotaxim, Cefotaxim). Preparatele fluorchinolone inhibă activitatea fermentului dezoxiribonucleaza. Este absolut contraindicat folosirea în AB a antibioticelor din grupa penicilinei ca fiind înalt alergizante.

S-a introdus un nou principiu în medicația AB – tratamentul în trepte, esența căruia constă în faptul că dozarea medicamentelor crește pe măsura agravării maladiei. Trecerea la o treaptă ascendentă este indicată în cazul când este imposibil de a menține controlul maladiei la treapta precedentă și nu există siguranța că pacientul aplică corect medicamentele. Medicația antiinflamatoare cu Intal,

corticosteroizi inhalatorii reprezintă terapia de prima intervenție pentru profilaxia pe termen lung a AB.

Treapta nr. 1. Astm bronșic intermitent

Simptome clinice până la tratament:

- Simptomatologie episodică (<1 dată/săptămână)
- Acutizări de scurtă durată (câteva ore, zile)
- Simptome nocturne de astm (<2 ori/lună)
- Asimptomatic între acutizări:

VEMS >80% din valoarea estimată

PEF >80% din valoarea estimată; variabilitatea PEF <20%

Tratament:

- β_2 agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune (Berotec)
- β_2 agoniști inhalatori sau Cromolyn înainte de efort fizic sau expunere la antigen (Berotec, Ditec)

Treapta nr. 2. Astm bronșic persistent ușor

Simptomele clinice până la tratament:

- Simptomatologic o dată pe săptămână sau mai frecvent, însă nu mai des decât o dată pe zi
- Acutizările bolii pot deregla activitatea și somnul
- Simptomele nocturne ale astmului, mai frecvent de 2 ori pe lună
- Simptomatologia cronică necesită administrarea de β_2 -agoniști practic zilnic:

VEMS >80% din valoarea estimată

PEF >80% din valoarea estimată; variabilitatea PEF 20–30%

Tratament:

Întrebuințarea zilnică a preparatelor antiinflamatoare din inhalator!

- Cromoglicat sau Neodocromil
- Corticosteroizi inhalatori (Fluticason propionat – Flixotide 125–250 mkgx2 ori/zi). La necesitate de mărit doza de corticosteroizi inhalatori sau de îmbinat cu bronhodilatatori cu durată lungă de acțiune (mai ales în simptome nocturne): Salmeterol xinafoat – Serevent 25–50 mkg x 2 ori/zi; Teofilină retard sau β_2 agoniști peroralii
- La necesitate: β_2 agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune (Berotec, Ventolin, Salbutamol, Berodual) – 3–4 ori în zi

Treapta nr. 3. Astm bronșic persistent moderat

Simptomele clinice până la tratament:

- Simptomatologie zilnică
- Acutizările produc dereglarea activității și somnului

- Simptomatologia nocturnă apare mai frecvent de 2 ori pe săptămână
 - Administrarea zilnică de β_2 agoniști cu acțiune de scurtă durată
- VEMS 60–80% din valoarea estimată
PEF – 60–80% din valoarea estimată; variabilitatea PEF >30%

Tratament:

- Corticosteroizi inhalatori (Fluticason propionat – Flixotide 250–500 mcg x 2 ori/zi)
- Bronhodilatatori cu acțiune prelungită: β_2 agoniști inhalatori (Serevent 50–100 mkg x 2 ori/zi); Teofilină retard sau agoniști perorali
- La necesitate: β_2 agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune (Berotec, Ventolin, Salbutamol, Berodual) – 3–4 ori pe zi

Treapta nr. 4. Astm bronșic persistent sever

Simptomele clinice permanente:

- Persistența simptomelor
- Acutizări frecvente
- Simptome nocturne frecvente de astm
- Activitate fizică limitată în astm.

VEMS <60% din valoarea estimată.

PEF <60% din valoarea estimată; variabilitatea PEF >30%.

Tratament:

- Corticosteroizi inhalatori (Fluticason propionat - Flixotide 500–1000 mkg x 2 ori/zi)
- Bronhodilatatori cu acțiune prelungită: β_2 -agoniști inhalator (Serevent 50–100 mcg x 2 ori/zi). Teofilină retard și/sau β_2 -agoniști peroral
- Corticosteroizi peroral (prednizolon 20–30 mg/zi)
- β_2 -agoniști inhalatori cu durata scurtă de acțiune (Berotec, Salbutamol, Berodual) – 3–4 ori pe zi

Starea de rău astmatic. Tratamentul în stare de rău astmatic (astmul acut grav)

1. Administrarea de oxigen prin mască sau sondă nazală cu 2–6 l/minut.
2. Terapia cu bronhodilatatoare – β_2 agoniști inhalatori, prin nebulizare, pu-furi sau intramuscular (Salbutamol, Terbutalin etc.), β_2 agoniști în combinație cu anticolinergice.
3. Corticosteroizi – 200 mg Hidrocortizon i/v la 4–6 ore în primele 24–48 ore și apoi Prednisolon oral 40–60 mg/zi.
4. Metilxantine – Eufilină, i/v în doze de 0,5 mg/kg/ore.
5. Administrarea de antibiotice este limitantă, numai la complicații pulmonare, spută purulentă, intubație sau ventilație mecanică.
6. Intubare și ventilație mecanică.

Imunoterapia specifică (hiposensibilizarea specifică) în AB.

Imunoterapia specifică acționează prin formarea de anticorpi „blocanți” de tip IgG, dar sunt posibile și alte mecanisme: diminuarea sensibilității mastocitelor față de antigen și/sau reducerea sintezei de IgE. În AB imunoterapia reduce reacția tardivă față de alergen și inconstant HRB.

Alergenul purificat, față de care pacientul este sensibilizat, se administrează inițial într-o cantitate foarte mică, ulterior doza se mărește. Doza de antigen purificat se administrează subcutan, timp de câteva săptămâni și dacă se obțin rezultate pozitive, tratamentul se menține mai mulți ani. Exemple clasice de indicație a imunoterapiei sunt alergiile la polen, praf de casă (cu alergen prevalent dermatophagoides), deci când e posibilă numai eliminarea parțială a alergenului. Este indicată la bolnavii tineri sau copii, care au astm alergic indus de alergeni trigger bine definiți (polinoze, astm atopic la praf de casă etc.). În timpul tratamentului pacienții trebuie să fie asimptomatici, VEMS-ul să fie de minimum 70% din valoarea prezisă. Imunoterapia specifică este contraindicată în astmul nonalergic, în astmul sever, cu multipli triggeri alergici, boli asociate grave (cardio-vasculare, tuberculoza etc.).

Destul de actual este studiul citokinelor – mediatori ai sistemului imun, produse de celulele imunocompetente. Pe baza citokinelor au fost elaborate noi preparate **Betaleukin, Leukinferon** etc., folosite în tratamentul modificărilor imune, inclusiv AB. Din preparatele imunomodulatoare noi a demonstrat o eficacitate înaltă „**Licopidul**” – un peptidoglican al membranei celulare a bacteriilor cu proprietăți imunostimulatoare specifice și nespecifice.

Metodele netradiționale de tratament (acupunctură, homeopatie etc.) au eficacitate limitată.

Prognosticul de viață de obicei este favorabil. Se întâlnesc cazuri de moarte în criză sau în afara crizei de AB, cauzate de: șoc anafilactic la medicamente sau alergeni incriminați, asfixia ca urmare a bronhostenozei totale, acidoza respiratorie în stare de rău astmatic, insuficiența ventriculară dreaptă acută etc. Alte cauze, care agravează prognosticul, sunt tratamentul insuficient, abuzul de medicamente (β_2 -adrenergice, β -blocante), neglijarea tratamentului profilactic al crizelor. E necesară educația bolnavilor prin „Astm-școală” pentru a cunoaște semnele de agravare a AB, tratamentul preventiv al HRB cu Intal și, la necesitate, corticosteroizi în spray. Bolnavul trebuie să evite mediul profesional cu factori nocivi specifici și nespecifici.

CAPITOLUL 16

URTICARIA

Definiție

Urticaria (U) (din gr. *urere* – a arde; *urtica* – urzică) reprezintă un sindrom cutaneo-mucos caracterizat prin elemente eruptive reliefate, denumite papule (din gr. *papul* = bubuliță, coș), înconjurate de o zonă eritematoasă de dimensiuni diferite (milimetri-centimetri), însoțite, de regulă, de prurit (uneori senzații de arsură). Sindromul urticarian este produs de permeabilizarea capilară crescută, secundară unei descărcări de mediatori mastocitari.

Angioedemul (AE) (*edemul angioneurotic* – edemul Quincke) reprezintă un echivalent (clinic și histopatologic) al urticariei, fiind, de fapt, o extensie în suprafață și profunzime a elementului morfologic urticarian. Urticaria și angioedemul se asociază în 46–49% de cazuri.

Conceptul de sindrom urticarian (SU)

Apariția destul de frecventă a U și AE în unele boli sistemice (de exemplu, colagenoze), precum și etiologia lor extrem de variată permit gruparea lor în așa-numitul sindrom urticarian (Iamandescu, 1986).

Un argument important în favoarea acestei grupări îl constituie și apariția lor cel mai des împreună (50% cazuri – Czametzki) cu valoare de sindrom polietiolologic și cu manifestări variate ca aspect, dar având ca bază edemul dermatoepidermic și subcutanat.

Noțiunea de SU este deosebit de operațională și din alte considerente. În primul rând, SU poate fi inclus în cadrul unor afecțiuni mai grave, sistemice ca, de exemplu, colagenozele sau bolile limfo-proliferative care prezintă adesea și sindrom urticarian însoțit de crioglobulinemie.

În al doilea rând, etiologia urticariei și/sau a angioedemului este aceeași, indiferent de tipul leziunii predominante sau apărute în exclusivitate. De exemplu, un SU declanșat de un medicament se poate manifesta sub forma unui angioedem, iar cel apărut după un aliment histaminogen poate fi reprezentat exclusiv de o erupție de urticarie, urmată facultativ, pe parcurs, de angioedem al feței, etc.

În al treilea rând, cu excepția anumitor forme de AE (creditar, de ex.) sau U (colinergică, de ex.), tratamentele U și AE nu se deosebesc, deoarece în ambele afecțiuni eficiența antihistaminicelor este adesea înaltă, iar cazurile refractare la această medicație (urticaria severă, generalizată, însoțită sau nu de angioedem masiv, edemul glotic, SU din boala serului) beneficiază de corticoterapie și de Adrenalină.

Clasificarea urticariei și a angioedemului

Există clasificări etiologice și patogenice ale U și AE. Multitudinea factorilor cauzali și incertitudinea mecanismelor patogenice ale multor forme de urticarie nu permit însă întotdeauna referirea lor cu precizie la un grup anumit. Sunt evidențiate 3 forme de urticarie și angioedem: alergică; pseudoalergică; mixtă.

Clasificarea după Адо А. Д., 1976; Пыцкий В. И. ș. а. 1984; Либерман Ф., Кроуфорд Л., 1986, sistematizată de Д.К. Новиков:

I. Forma alergică (imunologică):

1. Neinfecțioasă: alimentară, medicamentoasă, chimică, habituală, epidermală, polenică, provocată de insecte.
2. Infecțioasă (infecțios-dependentă și infecțios-alergică): bacteriană, fungică, virală, parazitară.
3. Autoalergică (autoimună).

II. Forma pseudoalergică (non-imunologică):

1. Neinfecțioasă (alimentară, medicamentoasă, chimică, provocată de insecte).
2. Infecțioasă (bacteriană, fungică, virală, parazitară).
3. La agenți fizici (la frig, la căldură, la agenți mecanici, radiația solară, aquagenică).
4. Colinergică.
5. Endogenă: metabolică, imunodeficiară (deficit de C_1 – inhibitor), dis-hormonală (premenstruală etc.), psihogenă.

III. Mixtă: urticaria pigmentară, mastocitoza sistemică, urticaria din afecțiunile sistemice (tumori, leucoze):

- după evoluție:
 - a) acută (3–4 zile)
 - b) subacută (5–6 săptămâni)
 - c) cronică recidivantă (> 5–6 săptămâni)
- după gravitate:
 - a) ușoară
 - b) de gravitate medie
 - c) gravă
- după localizare:
 - a) de focar
 - b) generalizată.

O clasificare recentă a urticariei și a angioedemului pe criterii etiologice se prezintă astfel:

1. Urticarii de cauze genetice:

- prin anomalii ale complementului – edem angioneurotic ereditar prin anomalii calitative sau cantitative ale inhibitorului de C_1 sau C_2 -esteraza; deficit al inhibitorului C_{3B} ;
- urticarii fizice – urticarii familiale la frig, de contact, dermatografism familial;
- urticarii metabolice – protoporfiria eritropoietică, sindromul Muckle-Wells – Șnițler (urticarie, amiloidoză ereditară, surditate).

2. Urticarii sistemice:

- în boli infecțioase, virale, fungice, bacteriene, parazitare;
- în colagenoze majore;
- în criopatii;
- în vasculite cu complexe imune circulante normocomplementenemice și hipocomplementenemice;
- paraneoplazice (hemopatii, limfoame și cancere);
- în gammapatii monoclonale (boala Waldenström, mielom multiplu etc.) și amiloidoze sistemice;
- urticaria din sindromul hipereozinofilic cu edem;
- urticaria din mastocitoze;
- urticaria din boli metabolice și endocrine.

3. Urticaria la înțepături de insecte.

4. Urticaria de contact – urticarii imunologice, non-imunologice sau idiopatice induse de factori alimentari, vegetali, animalii și chimici.

5. Urticaria la factori fizici:

– *mecanici:*

- dermatografisme;
- urticarie la presiune;
- urticarie și AE vibrator.

– *termici:*

- urticarie la căldură: de contact, reflexă (colinergică);
- urticarie indusă de efort;
- urticarie la frig: de contact, reflexă;
- urticarie aquagenică;
- urticarie actinică.

6. Urticarie postmedicamentoasă.

7. Urticarie alimentară.

8. Urticarii microbiene și micotice.

9. Urticarie la pneumoalergeni.

10. Urticarii psihice.

11. Urticarii idiopatice

12. Urticarii polifactoriale.

După aspectul morfologic al erupției, urticaria poate îmbrăca mai multe forme clinice pe care le enumerăm în raport cu incidența acestora:

- *urticarie circinată* – cu evoluție centrifugă și tendință centrifugă de vindecare centrală;
- *urticarie geografică*;
- *urticarie vezico-buloasă*;
- *urticarie micropapuloasă* (caracterizată prin papule mici cât gămălia de ac, extrem de pruriginoase) localizate în general în pelerină, induse de efort fizic, căldură și stres.

В.И. Пыцкий și colab. (1999) evidențiază încă câteva variante ale urticariei alergice și pseudoalergice, însoțite de afectarea tractului gastrointestinal.

Etiologia

Urticaria și angioedemul sunt afecțiuni poli etiologice (*tab. 16*).

Tabelul 16

Factorii și afecțiunile ce pot dezvolta urticaria

(Н.М. Бережная și colab., 1986)

Forma urticariei	Factorii etiologici
Acută	Medicamentele, alimentele, substanțele chimice, mușcătura de insecte, bolile infecțioase (parazitare, virale, fungice, bacteriene), transfuziile
Cronică	Focarele latente ale infecției (amigdalite, colecistite etc.), afecțiuni ale tractului gastrointestinal și ale ficatului, bolile de collagen, vasculitele alergice, boala serului, patologia endocrină (afecțiunile glandei tiroide, sindromul hipotalamic, particularitățile ciclului menstrual), formațiunile de volum (boli limforeticulare, tumori viscerale, postactinice și după chimioterapie), acțiunea factorilor fizici (rece, cald, apă, raze solare, presiune), urticaria pigmentară, amiloidoza

Patogenia

Multitudinea de factori etiopatogenici pot interveni în declanșarea sindromului urticarian și angioedemului prin mecanism imunologic sau non-imunologic.

Urticariile alergice (imunologice)

U și AE propriu-zis alergice pot fi determinate de implicarea hipersensibilității imediate de tip I și de asocierea hipersensibilității imediate de tip I cu hipersensibilitatea de tip III.

1. Urticariile alergice prin implicarea hipersensibilității imediate de tip I.

În aceste cazuri este certă participarea anticorpilor reaginici IgE care prin mecanismul cunoscut produc în final degranulare mastocitară sau eliberarea altor mediatori. Factorii declanșatori sunt foarte variați:

- sensibilizare pe cale respiratorie la polen sau alte pulberi vegetale;
- sensibilizare la unele alimente sau medicamente;
- sensibilizare la frig, mediată de IgE;
- mai rar, implicarea așa-numitelor mecanisme colinergice, vibratorii, prin expunere la radiațiile solare sau, în cazuri și mai rare, forme de alergizare prin contact;
- sensibilizarea prin înțepături de insecte.

2. *Prin asocierea hipersensibilității imediate de tip I cu hipersensibilitatea de tip III.*

Este vorba de reagine IgE și de implicarea complexelor imune circulante (CIC). Cele mai frecvente U și AE cu acest mecanism au la bază sensibilizarea față de unii produși medicamentoși sau înțepături de insecte. U la bolnavii cu boala serului se dezvoltă după mecanismul CIC (Fedenco E. S., 2000). În acest caz mediatorii se eliberează în urma activării sistemului complementului prin complexul antigen-anticorp.

Mecanismul dezvoltării urticariei în cadrul transfuziilor este de tip citotoxic (Феденко Е.С., 2000).

Urticarii pseudoalergice (non-alergice, non-imune)

Este vorba de eliberarea de mediatori de tip histaminic, fără implicarea verigii IgE, sau de alterarea procesului de degradare a acidului arahidonic, cu blocarea prostaglandin-sintetazei, prin inhibiția căii lipooxigenazei.

Factorii, ce pot declanșa U și AE pseudoalergice, sunt: medicamente (opioacee, unele miorelaxante); substanțe de contrast (pe bază de iod); resorbția unor toxine de la nivelul intestinului, mai ales la copii cu malabsorbție; diferiți factori infecțioși (bacterieni, parazitari – girdiază, helmintiaze; candidoze).

Mecanismul fundamental în apariția U și AE este reprezentat de realizarea unei hiperpermeabilități vasculare pe locul de apariție a leziunilor cu extravazarea consecutivă a plasmiei, inclusiv a unor componente ale acesteia (de ex. C_{3a} sau C_{5a} – Rihoux), și diapedeza unor celule cu rol major în inflamația alergică (bazofile, eozinofile, neurotrofile și limfocite TcD_{4+} , plachete și macrofagi).

Elementul central în apariția papulei urticariene, însoțită de eritem și prurit (triada Lewis, reprodusă experimental prin administrarea intradermică de histamină) este **mastocitul**. Degranularea acestuia, declanșată de stimuli imunologici și neimunologici, reprezintă sursa unor mediatori vasoactivi, preformați sau neoformați, având, în ultima instanță, o acțiune vasodilatatoare capilară și/sau venulară, responsabilă de apariția edemului localizat al papulei, ca și o acțiune stimulatorie antidromică, realizând eritemul reflex din jurul papulei.

Ceea ce caracterizează mecanismele patofiziologice ale apariției edemului localizat în derm și hipoderm, ca substrat al U și AE, este secvențialitatea lor

(fragmentată în faza precoce și tardivă a reacției alergice sau pseudoalergice) și tendința la escaladare a inflamației prin participarea a numeroase celule secundare, atrase la locul leziunii după degranularea mastocitului (IgE – dependentă sau nespecifică). Ulterior se realizează un „cerc vicios” prin eliberarea unor factori chemotactici, atrăgând noi celule, și de histamină, plus o serie de citokine, conducând la o nouă degranulare mastocitară.

Clinica urticariei și a angioedemului

Aspectele clinice caracteristice urticariei (U) și angioedemului (AE)

Întrucât SU realizează aspecte variate în funcție de gradul de asociere dintre urticarie și/sau angioedem (până la prezența exclusivă a unuia dintre ele) și deoarece chiar formele clinicolezionale de urticarie pot să varieze foarte mult, se impune analiza SU după următoarea sistematizare: SU complet, cu caracterele sale generale, SU incomplet (angioedem exclusiv, urticarie fără angioedem) și apoi, într-o altă categorie, variantele de urticarie și/sau angioedem care în funcție de etiologia lor realizează aspecte clinice particulare.

Sindromul urticarian complet

Sindromul urticarian complet cuprinde atât simptome lezionale sub formă de urticarie și angioedem, însoțite de prurit și/sau eritem, precum și o serie de simptome generale unele induse de aceleași cauze ca și SU, altele de substanțele vasoactive care produc hiperpermeabilizarea vasculocapilară.

Erupția urticariană

- Elementul caracteristic lezional* din urticarie, abordabil la nivelul examenului obiectiv, este *papula urticariană*, care apare ca o proeminență a tegumentelor, rezistentă și solidă la presiune, neconținând lichid și fiind spontan rezolutivă. Nu lasă cicatrice (Degos). Adiacent, se dezvoltă o zonă de eritem, care înconjoară baza edematoasă a papulei. Aspectul tipic al papulei urticariene este de „urzicătură” (de unde și etiologia urticariei de la cuvântul latinesc „urtica”).
- Dimensiunile* papulelor urticariene variază de la diametrul unei gămălii de ac (1–2 mm, micropapule) până la câțiva cm (macropapule asemănătoare cu unele mușcături de insecte), culminând cu plăci urticariene mari, unice sau mai ales realizate prin confluența elementelor în veritabile placarde („nappes”).
- Pentru diagnosticul urticariei interesează cel mai mult *descrierea papulelor edematoase* care, după Degos, sunt provocate de edemul corpului papilar, conținând un infiltrat celular minim (adesea acesta este total absent) și fiind etalate în plăci sau în plăgi roze sau albicioase (uneori cu centrul mai clar). Papulele edematoase au o consistență fermă dar elastică, fiind remitente și reducibile în parte la presiune. Evoluția lor este de obicei fugace.

- d) *Forma* elementelor papuloase este cel mai des rotund-ovală (regulată sau nu), realizând uneori un aspect policiclic. Alteori apar leziuni serpiginoase sau de tip „figurat”.
- e) Uneori, papulele urticariene pot fi *asociate cu alte leziuni* dermoepidermice, așa ca: cruste, scuame, vezicule, bule, pustule, necroze, apărute fie accesoriu, fie secundar (Degos). Se însoțesc însă frecvent de leziuni de grataj, iar în urticaria cronică de hiperpigmentare sau chiar de lichenificare.
- f) *Mobilitatea și reversibilitatea* lezională sunt apanajul urticariei acute, în care elementele izolate urticariene dispar în câteva minute sau ore dar, de regulă, alte elemente apar în aceleași sau alte zone, prelungind puseul urticarian (Degos).
În urticaria cronică putem avea aceleași caracteristici referitoare la mobilitatea și reversibilitatea leziunilor urticariene, dar acestea apar și dispar uneori zilnic de-a lungul a săptămâni și luni de evoluție, bolnavul având aproape continuu erupție urticariană. În alte forme de urticarie cronică asistăm la o ireversibilitate lezională, aceleași papule urticariene persistând zile întregi, iar pruritul generat de ele sau independent modifică suplimentar teritoriul, de obicei indemn, dintre papule (excoriații, cruste, hiperpigmentare, lichenificare etc.).
- g) Uneori, edemul dermic, substrat al urticariei, *poate progresa în profunzime* și infiltra țesutul subcutanat, trecându-se de la urticarie la angioedem în același teritoriu și realizându-se secvența: prurit-urticarie-angioedem-dispariția pruritului (înlocuirea cu înțepături sau usturimi-arsuri).
- h) De regulă, urticaria este *precedată și însoțită de prurit și eritem*.
- i) *Sediul* erupției urticariene este variabil; practic ea poate apărea în orice regiune a corpului, inclusiv pe pielea capului. Predominant, urticaria apare pe membre și pe trunchi (mai ales pe jumătatea superioară) sau în regiunea feței, de obicei regiuni pe care se poate efectua mai ușor gratajul solicitat de prurit (cu crearea unui cerc vicios urticarie-prurit-urticarie).

Angioedemul (edemul Quincke, edemul angioneurotic)

- a) Reprezintă o *leziune fundamentală* similară cu urticaria (edem, dar localizat mai profund, în țesutul subcutanat) cu o delimitare mai puțin conturată. Este declanșată de aceleași mecanisme patogenice și agenți etiologici ca și urticaria, cu care apare adesea împreună.
- b) Spre deosebire de urticarie, în angioedem *lipsește pruritul*, dar el poate constitui o „aură” a angioedemului, înlocuit mai apoi cu înțepături, dureri (generate de distensia țesutului lax, infiltrat), arsuri sau parestezii.
- c) Angioedemul are *trăsăturile semiologice generale ale edemelor* din cursul unor afecțiuni generale, fiind, de regulă, simetric și putând să apară în orice regiune a corpului, bogată în țesut lax. Trăsături distincte ale tuturor cazurilor de angioedem sunt: contur nedepresibil (fără godeu la presiune) al edemului, deosebirile de edemul cardiac (localizat cu predilecție în părțile declive) și asemănarea cu

edemul discrinic (din hiperestrogenism), mai puțin cu cel de tip nefrotic (care se poate exclude ușor prin lipsa proteinuriei). Răspunsul prompt la corticoterapie (care în celelalte edeme, mai puțin cel hepatic, ar putea crește retenția hidrosalină) și la antihistaminice, constituie de asemenea o trăsătură distinctă.

d) Există câteva *variante principale tipice de angioedem asociat cu urticarie*:

- angioedemul feței cu localizare la nivel palpebral, labial ± mentonier ± lingual (de regulă, în acest din urmă caz, și glotic);
- angioedemul generalizat, cu aspect de anasarcă, dar lipsit de revărsate seroase și mai rar interesând membrele inferioare. Această variantă de angioedem cuprinde în majoritatea cazurilor fața, extremitățile membrelor superioare ± scrotul și penisul.

e) În SU, angioedemul apare de regulă după *prurit, eritem și urticarie* și exprimă de obicei o *nuanță de gravitate* suplimentară a tabloului clinic, având în vedere că scaladarea simptomatologiei poate atinge nivelul edemului glotic sau meningean cu complicațiile severe de ordin respirator și neurologic.

Această secvență prurit-eritem-urticarie-angioedem al feței sau generalizat – angioedem glotic – poate apărea delimitată temporal sau doar schițată, în urma succesiunii rapide a etapelor componente din cadrul tabloului clinic al șocului anafilactic.

La unii bolnavi se observă suita următoare: micropapulă pruriginoasă-macropapulă pruriginoasă-angioedem nepruriginos în aceeași zonă.

Pruritul și eritemul

În cadrul SU ele pot domina scena, precum în unele parazitoze sau în alergia la polen, făină, mucegaiuri, păr de animale etc. (manifestate prin urticarie de contact). De regulă, apar înaintea urticariei și/sau angioedemului și dispar ultimele, altelei pot înlocui temporar urticaria și angioedemul.

Enantemul urticarian

- În U și AE, într-un subsindrom cu același nume sunt grupate o serie de simptome subiective sau obiective determinate de *localizarea edemului urticarian la nivelul mucoaselor*, în special digestivă și orofaringolaringiană.
- Indiferent dacă *substratul lezional* este reprezentat de papula urticariană sau de placarde mai difuze și mai profunde de edem, în ambele situații apar tulburări caracteristice segmentului afectat.
- La nivelul mucoasei orofaringolaringiene* sunt descrise:
 - prurit lingual și faringian (uneori vizualizarea unor mici papule urticariene pe mucoasa jugală și sublinguală), senzația de umflare a limbii și obiectivarea acesteia prin edem lingual voluminos însoțit de dispnee;
 - dispnee inspiratorie de grade variate, până la blocaj inspirator (necesitând în caz extrem traheotomie!) + disfonie (care poate avertiza din timp asupra pericolului de edem glotic), toate aceste simptome

fiind specifice afectării mucoasei laringiene, în special celei din vecinătatea glotei.

- d) *Mucoasa tractului digestiv* (în care se cuprinde și zona orofaringiană) este afectată mai frecvent, dar mai discret, de sindromul urticarian:
- la nivel esofagian enanțemul urticarian este cel mai bine exprimat sub formă de: disfagie minimă (și cu senzație de „nod în gât”), mai ales de dureri retrosternale cu caracter de apăsare, mai rar constricție nelegată obligator de mese și sugerând adesea o durere anginoasă, cu toate că nu este legată de efort;
 - la nivel gastric, enanțemul urticarian generează senzații subiective de „greutate epigastrică”, mergând până la dureri colicative; uneori bolnavii acuză balonare și grețuri ușoare. Criepe descrie chiar hemoragii gastrice în unele cazuri de U și AE la penicilină;
 - la nivel intestinal tot durerile (cu caracter difuz abdominal, dar cu maxim de intensitate mezogastrică) sunt cele mai sugestive pentru sindromul urticarian. Tulburările de tranzit sunt atribuite mai degrabă efectului descărcărilor de mediatori (în primul rând histamina) asupra motilității intestinale.
- e) *Modificările respiratorii* ce însoțesc SU sunt mai curând efectul aceleiași descărcări de mediatori care se desfășoară concomitent asupra pielii și mucoasei respiratorii. La nivelul celei din urmă substratul lezional este reprezentat de un spasm al musculaturii netede (crize de astm), hipersecreție bronșică și nazală, și edem difuz al mucoasei, pe toată aria conductelor nazale și a ramificațiilor bronșice. Este vorba nu de un enanțem urticarian, ci de un sindrom de etiologie alergică sau pseudoalergică, având la bază o obstrucție nazală și bronșică și fiind asociat cu SU. Această asociere poate să apară atât în urma acțiunii unui alergen medicamentos (de ex. aspirină, penicilină etc.) sau alimentar, dar mai ales în cazul expunerilor la pneumoalergeni de tipul polenului; părului de animale, dafniilor, mușcăiurilor, prafului etc.

Urticaria fără angioedem

- a) Constituie cea mai frecventă modalitate de apariție a SU, putând evolua în puseuri *de același tip lezional* (fără angioedem) de-a lungul vieții unui individ sau sub *formă cronică*, în cazul urticariei cronice fără exacerbări sub formă de angioedem.
- b) În afară de această modalitate de apariție exclusivă a urticariei cu caractere lezionale tipice descrise la SU complet, mai există puseuri urticariene fără angioedem care îmbracă un *caracter particular al erupției*:
- urticaria colinergică
 - urticaria dermografică (*urticaria factitia*)

- urticaria pigmentară
 - urticaria solară
 - urticaria de contact la agenți fizici (frig, cald, presiune)
 - urticaria de contact la agenți inhalanți
- c) În evoluția urticariei, fie recidivantă, fie cronică, cea mai obișnuită formă lezională este *erupția urticariană solitară, intricată cu puseuri de angioedem ocazionale și episodice* care apar, de regulă, atunci când intensitatea agentului etiologic (sau contextul „de teren” favorizant) ating cote maxime.

Putem afirma că SU incomplet (de obicei, sub formă de urticarie) este regula, iar cel complet excepția la același bolnav cu numeroase puseuri de SU în decursul vieții.

Angioedemul fără urticarie

- a) Apariția angioedemului fără urticarie are valoare diagnostică mai mare decât cazul invers, deoarece există *multe afecțiuni cu caracter ereditar caracterizate exclusiv prin apariția de angioedem* în condiții precizate sau nu.

Acest fapt impune o diferențiere, cu implicații terapeutice, de angioedemele care apar în SU incomplet la bolnavii care alături au prezentat și urticarie o dată cu angioedemul. Afecțiunile cu angioedem exclusiv sunt următoarele:

- AE ereditar prin absența inactivatorului fracțiunii C'1_q complementului C'1 (C'1 INH);
 - AE ereditar prin absența inactivatorului C₃b (prin această absență are loc o activare a căii alterne a complementului) (Alper și colab. 1972, cit. de Kaplan, 1979);
 - AE ereditar la vibrații (Kaplan, 1976);
 - AE cronic idiopatic.
- b) În alte cazuri, AE poate apărea *solitar chiar dacă agenții etiologici respectivi declanșează la alți bolnavi și/sau numai urticarie*. Astfel de exemple sunt:
- unele cazuri de angioedem la medicamente, psihogen, alimente sau alimente histaminogene, înțepături de insecte etc.;
 - angioedemul din unele infecții cronice cu germeni gram-negativi, în special infecțiile urinare cronice (poate apărea ca unică manifestare a unui SU);
 - AE care însoțește unele infecții ale feții (de exemplu, sinuzite maxilare) trebuie diferențiat de edemul limfangitic inflamator infecțios prin propagare directă de la focarul supurativ subiacent.

La cercetarea agentului etiologic în caz de AE izolat se vor lua în considerare prioritar: medicamentele, alimentele, stresul, infecțiile de focar și, în ultimă instanță, formele rare ereditare.

- c) Caracterele clinice, *mecanismele fiziopatologice și tratamentul angioedemului solitar*, nu sunt totdeauna aceleași cu cele întâlnite în AE care apare împreună cu urticaria în SU complet. Astfel, în AE solitar constatăm:

1. Durata mai mare a simptomelor (reversibilitatea mai redusă).
2. Lipsa pruritului, culoare mai deschisă (în AE alergic + urticarie, culoarea AE este adesea violacee).
3. Localizare electivă: externă (în cazul etiologiei exogene) și la nivelul mucoaselor (glotică în special) în cazul etiologiei endogene (adesea infecțioasă și în AE ereditar).
4. *Implicarea frecventă a activării complementului* la diferite niveluri ale celor două căi ale sale și a eliberării de mediatori a căror acțiune depășește specificul reacțiilor date de histamină (inclusă și ea printre substanțele vasoactive eliberate în urma activării complementului, datorită participării celor două anafilatoxine C³a și C⁵a). În AE de etiologie infecțioasă este întâlnită și o participare a serotoninei, fapt cu implicații terapeutice.
5. Ineficiența frecventă a antihistaminicelor (de regulă, beneficiază de corticoterapie și uneori de antiserotoninice).

Clasificarea modalităților evolutive ale urticariei și angioedemului este prezentată în *schema 8* (vezi p. 191).

Angioedemul și urticaria alergică

Manifestările alergice pot îmbrăca forme clinice foarte variate, mecanismul lor de producere fiind însă întotdeauna același. La baza oricărei reacții alergice stau următoarele etape:

- a. Alergenul.
- b. Reacția alergen-anticorp specific (sau limfocit sensibilizat).
- c. Eliberarea mediatorilor sau a limfokinelor, substanțe responsabile de simptomatologia clinică.

Nu se poate vorbi de reacție alergică în lipsa acestor trei etape. Alergenul este constituit de foarte multe ori de o substanță anodină (praf, aliment, medicamente, polen etc.). În consecință, sistemul imunoformator va rămâne la majoritatea indivizilor insensibil la incitația acestor substanțe din mediu și a celor neimunogenice. Numai anumite persoane reacționează printr-o manifestare alergică la contactul cu substanțele enumerate.

Această constatare impune concluzia că factorul principal în mecanismul patologic alergic nu este de cele mai multe ori o anumită substanță din mediu, nici mecanismul imunitar, care în general reacționează normal, ci o anumită trăsătură particulară, genetică, caracteristică, existentă la anumiți indivizi. Aceste persoane au capacitatea de a răspunde imunologic prin „fabricarea”, la incitația unei anumite substanțe anodine din mediu, de IgE în cantitate mult peste normă. Este știut că IgE sunt singurele Ig citotrope capabile să se fixeze pe celule, pe mastocite și leucocite bazofile. Aceste celule, la rândul lor, posedă proprietatea de a elibera mediatori.

Modalități evolutive ale urticariei și angioedemului

U și AE acute

- agent etiologic
 - exogen
 - endogen intermitent
- leziuni reversibile (de regulă) „mobile”

- evoluție în puseuri
 - unice sau extrem de rare (la intervale de luni sau ani)
 - fugace
 - prelungite
 - recidivante (la interval de săptămâni sau luni)
 - fugace
 - prelungite

U și AE cronice

- agent etiologic
 - endogen
 - exogen ignorat
- leziuni cvasipermanente (eventual prurit cvasipermanent), recurente (reversibile sau persistente)

- evoluție
 - în puseuri
 - fugace repetate (reversibile rapid), prelungite (dar total reversibile)
 - zilnice sau săptămânale
 - continuă
 - zilnic: prurit sau leziuni minime
 - ocazional: exacerbări de tip acut

Contactul dintre alergen și anticorpul specific (IgE specifice fixate pe aceste celule) conduce la descărcarea masivă de mediatori după un mecanism care este cunoscut și asupra căruia nu insistăm.

Urticaria alergică, evident, nu face excepție de la această regulă. Ca formă clinică de manifestare a unei reacții alergice, în majoritatea cazurilor urticaria se încadrează în reacția alergică imediată (după clasificarea lui Gell și Coombs). Pentru ca acest tip de reacție să aibă loc sunt necesare contacte repetate anterioare cu un anumit alergen. Astfel se produce „sensibilizarea” organismului la alergenul respectiv. Această sensibilizare constă de fapt în incitarea unei familii (clone) de limfocite B, care încep să fabrice anticorpi complementari împotriva alergenului sensibilizant.

Contactele repetate cu alergenul respectiv vor produce în organism creșteri progresive în titrul anticorpilor. Este vorba deci de contacte sensibilizante. Acestea pot fi repetate. Uneori este suficient un singur contact cu o substanță străină față de organism pentru ca sistemul imunoformator, care a recepționat acest mesaj „de alarmă”, să producă anticorpi specifici de tip imediat, împotriva substanței alergice.

Din punct de vedere practic, este imposibil de a preciza când s-a produs contactul sau contactele sensibilizante. Ele trec, de regulă, neobservate până în momentul când titrul anticorpilor specifici alergenului sensibilizant atinge o anumită limită. În acest moment, un nou contact cu același alergen declanșează manifestarea alergică. Este vorba de contactul declanșant, mai precis primul contact declanșant, întrucât din acest moment ori de câte ori organismul dat va veni în contact cu același alergen se va declanșa aceeași manifestare alergică.

În cazul urticariei alergice, alergenul poate fi aliment (condiment), substanță chimică (medicament, conservant sau colorant alimentar etc.). În majoritatea cazurilor, calea de pătrundere a alergenului este orală; foarte rar, alergenul (de regulă medicament sau venin de insectă) pătrunde în organism injectat subcutanat (intramuscular sau intravenos). Urticariile alergice pot fi declanșate și pe cale inhalatorie sau prin contact direct al alergenului cu tegumentele bolnavului.

Schematic, urticaria alergică poate fi reprezentată ca o formulă matematică simplă:

Alergen		+	Organism	=
Etapa I (sensibilizantă)	(alimente, medicamente, venin de insectă, praf, polen etc.)		predispus genetic la fabricarea de Ig E specifice în cantități mari	Ig E specifice în cantitate mare
Etapa a II-a (declanșantă)	Alergen + Anticorpi IgE → Alergie clinică			

Toate simptomele care anamnestic și ca mod clinic de manifestare nu se încadrează în această formulă, nu sunt suferințe alergice, adică nu au un mecanism imunologic de producere.

Foarte multe urticarii, mai precis majoritatea lor, nu au mecanism imunologic de producere, deși nu diferă cu nimic în ceea ce privește tabloul clinic de o urticarie imunologică.

Angioedemul și urticaria alergice la alimente

Majoritatea medicilor etichetează orice reacție adversă la alimente drept alergie alimentară. Alergia alimentară este o reacție adversă la anumite alimente, care presupune prezența în inițierea, dezvoltarea și perpetuarea ei a unui mecanism imunologic.

O problemă interesantă în alergia alimentară este tocmai organul de șoc. O lucrare statistică făcută de Dieguez (1978) pe 114 cazuri de alergie alimentară (dintre care 66 bărbați și 48 femei cu vârste cuprinse între 4 luni și 68 ani) arată că în 78% din cazuri organul de șoc a fost pielea, singură sau asociată cu alte simptome. Asocierii dintre urticarie și edem angioneurotic s-a înregistrat în 15,78% din cazuri. Alimentele, care au provocat cele mai multe reacții alergice, au fost ouălele, în 45,6% din cazuri, peștele – 25,4% din cazuri și laptele – 16,6% din cazuri.

Cel mai mare număr de alergii au fost depistate la pacienții cu vârste cuprinse între 1 și 15 ani, cu incidența cea mai ridicată între 1 și 8 ani. 70,1% dintre bolnavi au fost sensibilizați la un singur aliment, restul la 2 sau mai multe.

După tipul mecanismului imunologic, care stă la baza alergiei alimentare, aceasta poate fi clasificată în două categorii:

- a) mediată de IgE și care declanșează reacții alergice de tip imediat, de tip șoc anafilactic, manifestate prin simptome digestive, cutanate, respiratorii, migrenoase, generale. Nu este obligatoriu ca în alergia alimentară de tip imediat simptomele digestive să fie prezente sau să fie pe primul plan. Alimentul constituie alergenul, celula-țintă este mastocitul, iar organul de șoc poate fi orice organ;
- b) nemediată de IgE. Un exemplu de acest tip de alergie, care implică alte mecanisme, este enteropatia glutemică sau boala celiacă.

Urticaria poate fi unul dintre multiplele simptome ale alergiei alimentare. Pentru a presupune că o urticarie este de cauză alimentară, iar alimentul este alergenul incriminat, trebuie să demonstrăm, în primul rând, legătura de la cauză la efect și, în al doilea rând, că alimentul suspectat este neapărat alergen.

Urticaria alergică alimentară presupune de fapt o alergizare la un anumit aliment. Aceasta înseamnă că ori de câte ori acest aliment este ingerat, produce în minutele sau orele imediat următoare urticarie însoțită sau nu de edem angioneurotic. Acest episod urticarian poate dura câteva ore (chiar până la 24 de ore), dispare de cele mai multe ori spontan și nu mai apare decât în momentul ingestiei aceluiași aliment. În tot acest interval de timp (între cele două ingestii succesive ale aceluiași aliment), individul alergic rămâne complet asimptomatic.

Manifestarea cu promptitudine a simptomelor după introducerea unui aliment în dieta bolnavului nu înseamnă neapărat alergie la acest aliment. Foarte multe reacții adverse alimentare sunt considerate drept alergii tocmai pe acest criteriu. Tratatate clasice de specialitate menționează anumite alimente ca fiind alergizanți puternici. Astfel sunt citate: laptele, peștele, portocalele, căpșunile, nucile, arahidele etc.

Amintim că alergia este un mecanism imunologic și se bazează pe aceleași legi ca și alte fenomene imunitare ale organismului. O dată indusă în organism, alergia declanșează în sistemul imunitar o memorie imunologică ce poate persista timp indefinit. Alergia la penicilină este o dovadă în acest sens. Cele spuse sunt valabile și în cazul alergiei la alimente. Pe durata vieții se poate produce o hiposensibilizare specifică naturală sau indusă uneori empiric.

Hiposensibilizarea se poate realiza și în mod științific, prin administrarea pe diverse căi a substanței alergizante în diluții progresive.

În majoritatea cazurilor, excluderea alimentului sensibilizant, în cazul unei alergii alimentare, conduce la dispariția simptomatologiei numai pe perioada excluderii alimentului. Scoaterea alimentului alergizant din dieta zilnică a bolnavului alergic nu va conduce la dispariția stării alergice. După ani de zile de abținere, reintroducerea în alimentație a acestui aliment va declanșa aceleași simptome. Mai mult decât atât, testele cutanate rămân intens pozitive la alimentul alergizant, ceea ce dovedește că titrul anticorpilor reaginici (de tip IgE) specifici la alimentul respectiv, se menține în continuare ridicat.

Alergia la lapte ilustrează unele din controversele amintite mai sus. Intoleranța laptelui de vacă se constată la un procent destul de ridicat de copii hrăniți cu acest aliment. Acest procent variază între 0,3–7,5 %, unii autori menționează cifra de 40% din reacțiile alergice ale tractului intestinal (Wilken-Jensen K., 1958).

Este foarte greu de a stabili cu precizie procentul de copii cu adevărat alergici la laptele de vacă, întrucât la ora actuală nu există o tehnică precisă de laborator de identificare a alergiei veritabile și care ar face o delimitare clară între adevărata alergie și reacțiile adverse multiple la acest aliment în care tabloul clinic al reacției adverse la laptele de vacă este foarte asemănător unei suferințe alergice. Astfel, la scurt timp după ingestia de lapte pot apărea o reacție urticariană, edem angioneurotic și chiar fenomene de șoc anafilactic.

Astăzi se consideră că reacția adversă după ingestia de lapte este generată de anumite proteine cu potențial antigenic important: cazeina, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbumina, albumina serică bovină și gamma-globulina bovină.

Diferiți cercetători acordă prioritate uneia sau alteia dintre aceste proteine, unii menționând chiar acțiunea concomitentă a două sau mai multe fracțiuni (Goldman și colab., 1963).

Studiile făcute cu ajutorul RAST sugerează ideea că proteinele nedigerate ale laptelui sunt mult mai reactive decât produsele de digestie. Se consideră că

alergia la lapte, mai ales la copii, este secundară unor factori imunologici specifici ai tubului digestiv, cum ar fi imaturitatea sistemului digestiv, care permite proteinelor nedigerate să treacă neschimbate prin peretele intestinal, imaturitatea sistemului formator de anticorpi și dieta monotonă. La intoleranța laptelui de vacă pot contribui și alți factori, cum ar fi, de pildă, modificări ale mucoasei intestinale, permeabilizarea ei crescută, ereditatea, paraziții intestinali etc., care ar putea potența efectul antigenic al laptelui.

Într-un studiu făcut pe 82 de pacienți de către Gonzales de la Riguera și colab. (1978) s-a constatat că în alergia la lapte beta-lactoglobulina este fracțiunea cu cel mai mare potențial alergen (76,8% din cazuri), urmată de alfa-lactalbumina (59,7% din cazuri) și cazeina (în 42% din cazuri). Reieșind din testele cutanate (și o anamneză pozitivă de intoleranță la laptele integral de vacă), ei menționează și o polialergizare, în sensul că 39% din cazuri aveau testele cutanate pozitive la un singur alergen proteic lactat, 39% la doi și 22% la mai mulți alergeni proteici din laptele de vacă.

Trebuie menționat faptul că nici creșterea titrului de anticorpi la proteinele laptelui de vacă nu constituie un argument în favoarea alergiei la acest aliment, întrucât s-a dovedit că nu toți copiii, care aveau acest titru de anticorpi crescut prezentau tulburări digestive la testul dublu-orb.

Se știe că scoaterea laptelui din alimentația copilului stopează simptomatologia în primele 24 de ore, iar cu timpul majoritatea acestor copii își pierd sensibilitatea la laptele de vacă. Este vorba despre toleranță la antigenele proteice din lapte, indusă prin subpopulația de limfocite T supresoare.

O ipoteză interesantă asupra alergiei alimentare a fost înaintată de Boonk și van Ketel (1982). Autorii au efectuat teste cutanate la peniciloyl-polylysine (PPL) și benzyl-penicillin G (PG). Acestea au fost pozitive în 24% din cazuri. Dieta fără lapte și produse lactate a avut efect favorabil în 50% din cazurile cu teste cutanate pozitive la penicilină. Reincluderea laptelui în dietă a condus la recăderi. Autorii consideră că în toate aceste cazuri urticaria cronică reprezintă o formă de manifestare a alergiei la penicilina conținută în lapte sau în derivatele de lapte, prin care acești indivizi s-au sensibilizat pe parcurs.

Deși posibilitatea unei alergizări la penicilinele conținute în produsele alimentare pare o ipoteză tentantă în declanșarea și menținerea urticariei cronice, ea nu poate fi o cauză comună sau cel puțin semnificativă în etiopatogenia acestei afecțiuni.

După unii autori (Hoffman D.R., Raddad Z.H., 1974), diagnosticul de alergie alimentară rămâne în sarcina anamnezei (dispariția simptomelor după eliminarea alimentului sau alimentelor incriminate și agravarea acestora după introducerea unui singur aliment alergen în dieta bolnavului). Diagnosticul de urticarie alergică trebuie să răspundă, fără echivoc, la următoarele întrebări:

- este o alergie reală sau o reacție adversă alimentară, fără mecanism imunologic
- este o alergie mediată de IgE sau se supune unui alt mecanism imunologic

Fidelitatea metodelor de diagnostic în scopul identificării unei reacții alergice mediate de IgE depinde de trei factori:

- a) testul de provocare trebuie să declanșeze o simptomatologie alergică ori de câte ori este încercat la persoana în cauză;
- b) testul de provocare trebuie să fie declanșat de fiecare dată de alergenul cauzal;
- c) timpul scurs din momentul provocării și până în momentul apariției simptomelor alergice trebuie să fie scurt, așa cum se întâmplă în toate cazurile de alergii de tip imediat (medicate de IgE).

Testul simplu sau dublu-orb pare fi o metodă obiectivă în susținerea diagnosticului de alergii alimentare. Deși acest test nu explică mecanismul de producere a reacției adverse la aliment și nu este neapărat în favoarea etiologiei alergice, el este totuși de folos când urmărim „vinovăția” unui aliment în declanșarea simptomatologiei, adică a urticarilor cronice.

Diagnosticul unei urticarii alergice de etiologie alimentară nu este ușor de precizat. Adesea mâncărurile sunt combinate, incluzând nu numai principii alimentare simple, dar și o sumă de ingrediente din compoziția alimentelor, mai ales a celor conservate, despre care cunoaștem prea puțin sau a căror prezență o ignorăm uneori complet. Anamneza minuțioasă, testele cutanate, regimul de excludere sau de includere progresivă, ca și testele de provocare (testul simplu sau dublu orb) ne pot fi de mare folos în precizarea diagnosticului etiologic. Din punct de vedere practic, etapele stabilirii diagnosticului etiologic în cazul unei urticarii alergice (sau bănuite ca alergice) la alimente, cu evoluție cronică, sunt:

- a) anamneza este de cele mai multe ori infructuoasă, neputând fixa cu precizie un anumit aliment declanșator al simptomatologiei. Bolnavii menționează, de regulă, 3-4 sau mai multe alimente care au declanșat în timp sau au exacerbât evoluția urticarilor;
- b) testele cutanate la alimentele incriminate ca alergice nu dau întotdeauna răspunsuri concordante cu anamneza. De regulă, procentul de teste cutanate pozitive este mai mare decât o justifică anamneza și testele de provocare. Unii autori susțin că testele cutanate la alergenii alimentari pot fi periculoase din cauza reacțiilor sistemice pe care le pot induce.

Unii autori (Sachs) consideră că testul prin înțepare pozitiv are o valoare diagnostică semnificativ mai mare decât testul intradermic, alți autori (Oehling) susțin contrariul. Testul cutanat nu întotdeauna este concordant cu testul de provocare. Ambele teste au fost găsite pozitive aproximativ în 50% din cazuri. Cu cât extractele alergice sunt mai purificate, cu atât testele cutanate sunt mai

fidele. Noi considerăm că între anamneză, testul de provocare și testele cutanate trebuie să existe o corelare strânsă și numai concordanța lor poate preciza diagnosticul etiologic de alergii alimentare, adică etiologia alergică alimentară a unui sindrom urticarian cronic dat.

Poate însă exista o discordanță între anamneză și testele de provocare (efectuate repetat după metoda simplă sau dublu-orb) pe de o parte și testele cutanate pe de altă parte. În această privință, toți autorii sunt de acord că „vina” este a alergenului alimentar respectiv, care este incomplet purificat, întrucât specificitatea testelor cutanate este dependentă de gradul de purificare al alergenelor;

- c) Pornind de la ideea precizării etiologiei sindromului urticarian, la etapa următoare se poate trece la regimul de excludere a alimentelor incriminate ca declanșatoare a sindromului urticarian. Uneori simptomele dispar. Dacă simptomatologia persistă cel puțin 4–5 zile după excludere, proba este negativă, iar alimentele incriminate drept alergene nu au, cu siguranță, nici o legătură cu producerea sindromului urticarian. Dacă la excluderea alimentelor incriminate drept alergene simptomatologia dispăre, atunci evident că cel puțin unul din alimentele suprimate declanșează sindromul urticarian.
- d) Etapa următoare presupune introducerea treptată, pe rând, în dieta bolnavului a alimentelor, considerate „vinovate”. Dacă primul aliment introdus n-a declanșat nici o simptomatologie în primele 24 de ore, el va fi exclus din lista alimentelor presupuse alergene, dar pentru veridicitatea probei, va fi în continuare interzis. După o pauză de 2–3 zile, se va introduce un alt aliment din lista respectivă. Dacă nici acesta nu a produs nici un simptom în primele 24 de ore, se va face o pauză de 3–4 zile și se va introduce al treilea aliment ș.a.m.d. Pentru a evita orice fel de eroare, alimentele incriminate drept alergene vor fi introduse unul câte unul. Mai mult decât atât, celelalte alimente „suspecte” vor fi scoase din alimentație chiar dacă introducerea lor prealabilă nu a declanșat nici un simptom. În urma acestei probe, putem obține un rezultat total negativ, în sensul că introducerea fiecărui aliment în parte în dieta bolnavului nu declanșează nici o simptomatologie.
- e) Etapa următoare a diagnosticului constă în introducerea concomitentă în dieta bolnavului a câte două din alimentele incriminate drept alergene. Se va recurge la combinații de câte două alimente până la epuizarea numărului de combinații posibile. Rezultatul poate fi în continuare negativ sau pozitiv. Se va continua investigarea combinând alimente incriminate câte trei. De regulă, experimentul nu va depăși combinația de trei alimente. În cazul când acest test (cu trei alimente combinate) dă rezultat negativ, posibilitatea ca încă unul sau mai multe alimente combinate cu cele trei să formeze un

complex alergic este de regulă exclusă. Se va conchide că nici unul din alimentele incriminate nu este vinovat de producerea simptomatologiei. În cazul când combinarea alimentelor declanșează simptomele, se va recomanda bolnavului pe viitor evitarea combinației respective.

f) În cazul când testul este pozitiv la unul din alimentele incriminate, aceasta nu înseamnă neapărat că alimentul respectiv este antigenic. Acesta poate fi mai bogat în histamină, decât căpșunile, conservele de pește, ciocolata etc. Pentru a confirma antigenitatea alimentului dat, se va recurge la testarea cutanată cu acest aliment prin scarificare sau injecție. Dacă acest test nu este concludent, se va încerca reproducerea unui test Prausnitz-Kiistner: injecția subcutanată de ser de la bolnavul alergic în țesutul subcutan al antebrațului unui martor sănătos. La câteva ore, în același loc se va injecta 0,2–0,5 ml din alimentul incriminat alergic. Dacă în decurs de câteva minute, la locul injecției se produce un puternic fenomen inflamator, considerăm testul pozitiv. La locul injecției, unde s-a introdus o dată cu serul bolnavului alergic și anticorpii specifici, s-a produs o cuplare între acești anticorpi și alergenul testat (alimentul alergic). Această cuplare a dat naștere fenomenului inflamator local. Natura alergică a alimentului în acest caz este dovedită.

g) Radioallergosorbent Test (RAST). O apreciere critică a posibilităților pe care le oferă procedeul RAST în diagnosticul alergiilor, a variabilității datelor obținute și a erorilor inerente, a fost făcută în 1980 de către Evans de la Academia Americană de Alergologie. Oehling și colab. (1981) critică utilitatea metodei RAST în alergia alimentară. Studiile efectuate au arătat că nu există corelație netă, decât în cazurile cu o hipersensibilitate marcată între concentrația de IgE citotropic fixat în piele și organul de șoc, pe de o parte, și concentrația de IgE specifice circulante, pe de altă parte.

La 68 de pacienți (dintre care 20 alergici la pește, 20 la lapte și 28 la ouă) s-au efectuat testele cutanate: IgE totale (metoda PRIST), IgE specifice (RAST) și hemaglutinarea pasivă. Datele obținute cu ajutorul RAST sunt inferioare testelor cutanate. Autorul arată la utilitatea scăzută a RAST în alergia alimentară, considerându-l un abuz nejustificat în stabilirea diagnosticului, cu atât mai mult că este o metodă de investigație costisitoare.

În timp ce Oehling și colaboratorii găsesc RAST pozitiv numai în 37% din cazurile cu alergie alimentară, alți autori (Hoffman D.R., Haddad Z.H., 1974) îl consideră pozitiv în 75% din alergiile alimentare (unele chiar la 13–14 alimente) studiate de acești autori la copiii între 9 luni și 18 ani. Surprinzător este faptul că doi din pacienții studiați, cu eczeme severe, au avut RAST crescut la 13 din cele 14 alimente testate și RAST crescut la 13 alergeni inhalatori comuni. Titrul de IgE totale serice la acești pacienți era între 15 000–120 000 U.I. ml.

Din multitudinea de alimente suspectate ca alergenică, doar pentru trei s-au obținut rezultate pozitive demonstrate: ficat de batog, soia și arahide.

Natura alergică a acestor alimente a fost confirmată prin teste cutanate, transfer pasiv, test de provocare și RAST. Frațiunile alergenică, proteice ale acestor alimente nu sunt distruse de enzimele sucurilor digestive și, mai mult decât atât, ele pot fi absorbite neschimbate prin mucoasa intestinală.

Toate celelalte explorări de laborator cu caracter imunologic nu ne furnizează date precise. Astfel, testele de precipitare și hemaglutinare pasivă nu sunt specifice pentru detectarea anticorpilor de tip IgE. Testul de degranulare mastocitară este greu de executat. Dozarea de IgE serice totale, testul de transformare limfoblastică etc. sunt inutile, ele neavând nici o valoare în stabilirea diagnosticului etiologic de urticarie cronică alimentară.

Tratamentul urticariei alergice alimentare. Atât diagnosticul, cât și tratamentul urticariei alergice alimentare sunt probleme foarte dificile pentru medicul practician. În principiu, tratamentul urticariei alergice alimentare nu diferă de cel indicat în orice alergie. Primul pas în acest tratament este evitarea alimentului alergizant, lucru posibil când este vorba de un singur aliment, care a fost bine identificat. Această măsură conduce, de regulă, la dispariția simptomatologiei cutanate, digestive, respiratorii etc. Unii autori, care cred că poate exista și o polisensibilizare alimentară, consideră că detectarea tuturor alergenilor alimentari este greu de făcut, după cum este foarte greu de eliminat aceste alimente alergizante din alimentația bolnavului.

În literatură este descrisă eficacitatea cromoglicatului disodic (CGD) administrat *per os* în tratamentul preventiv al alergiei produse de alimente. Prezintă interes studiul efectuat de Kocoshis și Grybovski prin metoda dublu-orb pe un lot din 14 copii cu vârste cuprinse între 2-15 ani în scopul testării eficacității CGD în tratamentul alergiei alimentare. Unii dintre copii erau sensibili la lapte, iar alții la soia. Sensibilitatea la aceste alimente a fost demonstrată prin cel puțin trei teste de provocare, care au produs diaree la 48 de ore după ingestie. Tratamentul s-a început cu o dietă de eliminare, iar testul de provocare după 48 de ore de la începerea tratamentului cu CGD. Tratamentul cu CGD a fost eficace în 11 din 13 cazuri, în timp ce medicația placebo a oferit protecție în numai 3 din 9 cazuri.

Neffen H. și colab. (1980) au obținut rezultate foarte bune în 66% din cazurile de alergie alimentară însoțite de urticarie cronică după tratament cu Ketotifen 2 mg/zi repartizate în două doze egale. La toți pacienții incluși în acest grup, simptomatologia clinică apărea imediat (în mai puțin de 30 de minute de la ingestia alergenului alimentar). Aceasta presupune de fapt existența în toate aceste cazuri a unei reacții alergice de tip anafilactic. Alergenii alimentari incriminați în aceste cazuri au fost: ouălele, peștele, laptele, bananele, mazărea etc.

Ketotifenul, după părerea acestor autori, se poate administra și în scop de protecție cu 4 ore înaintea ingerării alimentului alergen, efectul persistând cca. 6 ore.

Rezultatele obținute în tratamentul cu CGD sunt mai puțin concludente în comparație cu Ketotifenul, acestea nereușind să blocheze reacțiile astmatice și manifestările urticariene după ingestia anumitor alergeni alimentari. Explicația ar fi pe de o parte, absorbția slabă a CGD (numai 0,8–1% din doza administrată), iar pe de altă parte numărul redus de mecanisme ce induc alergia alimentară, blocate de CGD. Spre deosebire de toate celelalte tipuri de urticarii, evoluția urticariei alergice nu este influențată de stări emoționale (*stres*), de infecții cronice, de colopatii, de parazitoze intestinale coexistente etc.

Toate categoriile de urticarii au o cauză declanșatoare inițială, care adesea nu poate fi determinată cu precizie, retrospectiv. Pe parcurs, se adaugă o multitudine de alți excitanți care întrețin sau exacerbează puseurile urticariene. Excepție face urticaria alergică care dispare complet la înlăturarea cauzei, adică a alergenului cauzal, declanșator al simptomatologiei alergice de tip urticarian.

În toate alergiile manifestate prin urticarii și declanșate prin excitanți introduși pe cale orală s-a stabilit că aceste alergii nu sunt alimentare și nici digestive, ci generale, produse pe cale circulatorie. Drept confirmare servesc următoarele argumente:

- apariția simptomelor în secunde sau minute imediat următoare ingestiei alimentului incriminat alergen. În acest caz, se exclude posibilitatea pătrunderii acestui aliment în tubul digestiv, eventuala lui digestie, imposibilă în acest răstimp;
- în acest caz trebuie să admitem posibilitatea absorbției acestui aliment perlingual, chiar în cantități moleculare și, deci, introducerea lui în circuitul sangvin general.

Dacă această ipoteză este valabilă, atunci alimentul alergen se întâlnește cu anticorpii preformați în torentul sangvin și din combinarea lor reies toate fenomenele biochimice secundare și, evident, manifestările clinice caracteristice bolii alergice.

Acest lucru este cu atât mai verosimil cu cât trebuie să admitem un fapt ce nu trebuie dovedit: substanțele nutritive pătrunse în tubul digestiv sunt descompuse până la monomeri (aminoacizi, monozaharide, acizi grași). Ori, nici unul din aceste elemente nu pot să inducă, cu de la sine putere, o stare alergică. Acest lucru nu trezește îndoială întrucât nici unul din componentele mai sus amintite nu pot constitui prin sine însuși componente alergice. Deci, dacă ar fi să admitem că alimentul este un alergen, atunci trebuie să presupunem două posibilități:

- alimentul ca atare pătrunde în sânge înainte de a fi digerat, posibil din cavitatea bucală, în cantități mici, moleculare, și astfel declanșează feno-

menele urticariene, alergice la alimente. Așa s-ar putea explica rapiditatea cu care se instalează fenomenele alergice (câteva minute). De altfel, pentru declanșarea unei reacții alergice nu sunt necesare cantități mari de alergen (au fost descrise șocuri anafilactice induse de urme de penicilină rămase într-o seringă);

- din cauza unor defecte de digestie, anumite alimente nu sunt descompuse complet pâna la cele mai simple principii alimentare. Proteinele incomplet degradate pot stimula în timp sistemul imunoformator de producere a anticorpilor specifici. În acest caz, simptomatologia se declanșează la câteva ore de la ingestia alimentului alergic.

Angioedemul și urticaria alergice la medicamente

Aproximativ 5% din bolnavi sunt spitalizați cu reacții adverse medicamentoase. Aceste reacții indezirabile produse de medicament sunt condiționate de efectele secundare proprii medicamentelor respective, supradozajului, intoleranței, idiosincraziei sau alergiei.

Aproximativ 25–30% din reacțiile adverse la medicamente se manifestă prin leziuni cutanate. Urticaria este una dintre acestea și poate fi indusă de către medicament fie prin mecanism alergic (imunologic), fie prin mecanism nespecific.

Alergia medicamentoasă este relativ frecventă, întrucât ea reprezintă, după diverși autori, 30–40% din totalul reacțiilor adverse medicamentoase. Prin definiție, alergია produsă de medicament are la bază un conflict imunologic. Acest lucru presupune o sensibilizare prealabilă a organismului la medicamentul respectiv sau la unul din produșii biotransformării lui. Organismul astfel sensibilizat va produce anticorpi specifici împotriva acestui medicament (de regulă de tip IgE) sau limfocite T sensibilizate. În principiu, toate medicamentele pot provoca reacții alergice. Cele mai alergizante, însă, par a fi antibioticele (în special penicilinele), sulfamidele și aspirina.

Manifestările clinice produse de alergია la medicamente sunt foarte variate. Ele pot viza anumite organe (pielea, celulele sangvine, ficatul, rinichii, plămâni etc.) sau pot fi sistemice (șocul anafilactic, vascularita, boala lupică).

Se știe că pentru a fi imunogenă o substanță chimică trebuie să fie mai întâi străină organismului și, în al doilea rând, să aibă o greutate moleculară mare, de regulă, peste 6 000. Medicamentele sunt, de regulă, compuși chimici simpli, total străini organismului, dar cu greutate moleculară mică. Este de asemenea știut că un compus chimic simplu nu poate induce formarea de anticorpi decât dacă este legat covalent de o macromoleculă, de regulă, proteică. În această situație medicamentul se comportă ca un antigen complet. Nelegat de o proteină, el se comportă ca o haptенă care poate reacționa specific cu anticorpii complementari lui, dar nu poate incita singur producerea de anticorpi.

În mediul biologic, medicamentele sunt molecule puțin sau deloc reactive. Uneori însă ele pot fi transformate în ficat în metaboliți reactivi. Este vorba mai ales de produși de oxidare, aldehide, capabile să reacționeze cu anumite proteine sangvine și să devină astfel antigene complete. Această biotransformare este dependentă de doi factori: „zestrea” enzimatică a individului și structura chimică a medicamentului.

Acest fapt poate explica o anumită predispoziție genetică a unor persoane sau familii la alergii medicamentoase.

Calitatea și intensitatea răspunsului imunologic depind de o serie de factori printre care: structura chimică a medicamentului, calea de administrare, numărul administrărilor, potențialul imunologic al individului etc. În unele cazuri, medicamentul solicită factorii imunității umorale: limfocitele B, plasmocitele, producția de anticorpi de tip IgE, IgG etc., alteleori, imunitatea celulară: limfocitele T și limfokinele lor responsabile de manifestările alergice.

Conflictul imunologic ulterior dintre medicament și anticorpii complementari lui sau limfocitele sensibilizate va avea drept urmare manifestări clinice diverse și uneori imprecis definite.

Foarte schematic, reacțiile alergice la medicamente se pot încadra în tipurile de reacții imunologice (clasificarea lui Gell și Coombs) în care intervine atât alergia de tip imediat, umorală, mediată de anticorpi circulanți sau fixați pe mastocite, cât și alergia întârziată, tisulară, mediată de limfocite sensibilizate.

Reacția de tip I (reacția anafilactică):

- mediată de anticorpi de tip IgE (reagine)
- fixați pe mastocite, bazofile
- clinic: sindrom urticarian (uriticarie și/sau edem angioneurotic)
- medicații alergizante: penicilinele, streptomcina, aspirina etc.

Reacția de tip II (reacția citotoxică):

- mediată de anticorpi de tip IgG și IgM – necesită antigeni bivalenți
- intervine în reacție complementul, care produce citoliza
- clinic: exantem medicamentos purpuric cu trombocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie
- medicații alergizante: chinina, sărurile de aur, tetraciclina, cloramfenicolul, piramidonul

Reacția de tip III (tip boala serului):

- mediată de anticorpi de tip IgG și IgM
- se formează complexe imune care sunt fagocitate de granulocite
- clinic: boala serului, vascularita alergică, exantem maculo-papulos
- medicații alergizante: penicilinele, tiazidele etc.

Reacția de tip IV (alergică celulară de tip întârziat):

- mediată de limfocite T sensibilizate

- clinic: exantem maculos sau maculopapulos, exantem fix
- medicații alergizante: penicilinele, sulfamidele etc.

O asemenea clasificare făcută în scop didactic este evident artificială, întrucât în mecanismul de producere a alergiilor medicamentoase fenomenele imunologice se intersectează, îmbrăcând uneori forme complexe.

Reacțiile alergice de tip I (anafactice) sunt generate de producerea excesivă de IgE. Acestea iau naștere în sistemul imunofactor al unor indivizi predispuși genetic, care sub influența unor medicamente produc acest tip de imunoglobuline. Caracteristica IgE este aceea de a se fixa prin fragmentul Fc pe mastocite tisulare sau pe leucocitele bazofile circulante, cu alte cuvinte sunt imunoglobuline citofile. Acest fapt le deosebește de celelalte imunoglobuline care sunt libere, circulante în umorile individului. Cuplarea antigenului medicamentos de IgE fixate pe membrana mastocitelor sau a leucocitelor bazofile declanșează degranularea acestor celule. Acest fenomen poate avea loc numai dacă cuplarea antigenului (medicamentul) de anticorpii specifici (IgE) se face bivalent. Rezultatul acestei atracții și cuplări specifice este eliberarea brutală a granulelor mastocitare care conțin mediatori diverși (histamină, heparină, prostaglandine etc.), precum și factori chemotactici pentru eozinofile, neutrofile etc.

Manifestările clinice ale reacției alergice de tip I survin în secunde sau minute următoare administrării medicamentului. Ele sunt secundare efectelor pe care histamina (și alți mediatori) le produce local sau general în momentul eliberării lor din mastocit. Durata acestui tip de reacție este variabilă, de la 30 la 60 minute. De regulă, este fugace și cedează după întreruperea administrării medicamentului alergizant. Din această categorie de reacții alergice fac parte urticariile acute, edemul angioneurotic, șocul anafilactic etc.

Medicamentele, cel mai des incriminate în acest tip de reacție, sunt penicilinele, novocaina, sulfamidele, vitamina B₁, piramidonul, aspirina, hormonii etc.

Reacțiile alergice de tip II (citotoxice) sunt provocate, de asemenea, de un medicament sau de un produs al acestuia rezultat din biotransformare, care se fixează covalent de membrana celulară a unor celule, de regulă elemente figurate ale sângelui. Se formează astfel un complex (medicament + celulă) care devine antigenic putând să inducă formarea de anticorpi de tip IgG sau IgM. Conflictul imunologic se va desfășura la suprafața celulei producând activarea locală a complementului și liza celulei respective. Acest tip de reacție poate explica anumite anemii hemolitice, leucopenii sau trombocitopenii survenite după administrarea de peniciline, alfa-metildopa, sulfamide etc.

Reacțiile alergice de tip III (prin complexe imune) sunt urmarea formării unor complexe imune între anticorpii de tip IgG și alergenul medicamentos prezent în exces în torrentul circulator. Aceste complexe, o dată formate, neputând fi eliminate rapid prin sistemul reticuloendotelial, se vor depune la nivelul membranei

bazale a endoteliului capilar și, în special, în glomerulii renali, piele și sinovialele articulațiilor. Aceste depozite formate din complexe de antigen-anticorp, declanșează activarea locală a complementului și a anafilatoxinelor (C_{3a} , C_{5a}), care la rândul lor sunt capabile să inducă descărcarea depozitelor de mediatori. În aceste locuri, datorită factorilor chemotactici eliberați din endoteliul vascular învecinat lezat, se poate observa un aflux de neutrofile în decurs de câteva ore de la declanșarea reacției. Neutrofilele eliberează la locul reacției enzime lizozomale care depășesc prin acțiunea lor limita fiziologicului, distrugând epiteliile vasculare și producând hemoragii locale sau chiar fenomene de tromboză (vizibile mai ales în glomerulii renali).

Cel mai des acest tablou clinic se poate observa după administrarea de peniciline, sulfamide, novocaină etc.

Reacțiile alergice de tip IV (hipersensibilitatea de tip întârziat) „pune în mișcare” imunitatea celulară. Locul anticorpilor este luat aici de limfocitul T sensibilizat. În contact cu antigenul, prezentat de către macrofag, limfocitele T se vor multiplica și se vor diferenția în limfocite T efectoare, capabile să secrete limfokine, în limfocite T cu memorie și în limfocite T dotate cu activitate citolitică.

Principalul rol al limfokinelor este să atragă la locul reacției imunologice, care are loc între alergen și limfocitul T sensibilizat, efector, monocite și macrofagi. Acestea, la rândul lor, inițiază și finalizează procesul inflamator local, neutralizând antigenul (alergenul). Această reacție inflamatorie alergică, prin esență celulară, se desfășoară lent, atingând apogeul în 24–48 de ore, din care motiv și este numită reacție de tip întârziat sau de tip tuberculinic, deoarece se desfășoară după modelul intradermoreacției la tuberculină.

Prototipul reacției alergice de tip întârziat este dermatita alergică de contact. Ea poate fi produsă de antibiotice, anestezice locale etc. Sindromul urticarian de natură alergică declanșat de medicamente se încadrează în tipurile I și III de reacție alergică. Alături de aceste reacții alergice la medicamente, pot apărea o serie de manifestări clinice declanșate de medicamente, foarte asemănătoare cu manifestările alergice, dar fără substrat imunologic.

Indiferent de mecanismul de producere (alergic sau nealergic), interrelația dintre medicament și sindromul urticarian poate apărea sub următoarele forme clinice:

- medicamentul declanșează sindromul urticarian ori de câte ori este administrat;
- medicamentul exacerbează un sindrom urticarian preexistent;
- medicamentul cronicizează sindromul urticarian.

În primul caz, mecanismul de producere a urticariei poate fi imunologic (alergic). De regulă, în această situație manifestările clinice sunt dramatice și apar imediat, la cantități deosebit de mici de medicament administrat.

În cazul al doilea, mecanismul prin care acționează medicamentul este de cele mai multe ori neimunologic. Anumite particularități clinice dau posibilitate medicului practician să deosebească în aceste cazuri mecanismul nealergic de producere a sindromului urticarian. Această distincție este importantă întrucât un medicament alergizant nu mai poate fi utilizat la bolnavul sensibilizat la acest medicament, în timp ce în cazul în care urticaria la un anumit medicament se declanșează prin mecanism neimunologic, tratamentul patologiei de fond a bolnavului conduce la tolerarea, în majoritatea cazurilor, a medicamentului respectiv. Antiinflamatoarele nesteroidice pot declanșa sindromul urticarian, dar mai frecvent îl exacerbează pe cel cronic. Mai mult decât atât, antibioticele pot induce, pe acest fond de urticarie cronică, stări de șoc anafilactoid.

Antibioticele utilizate în nutriția animalelor variază în funcție de țară și autoritățile locale. În general, sunt folosite tetraciclinele (oxi- și clortetraciclina) și macrolidele (oleandomicina, spiramicina, tilosina). Unele țări preferă penicilinele pentru costul lor redus. Utilizarea de antibiotice în hrana animalelor s-a soldat cu:

- creșterea accidentelor alergice, manifestate mai ales prin sindroame urticariene;
- creșterea progresivă a fenomenului de rezistență microbiană la antibiotice a unor germeni patogeni.

Trebuie ținut cont de faptul că antibioticele administrate animalelor se elimină și se regăsesc în lapte, în derivatele obținute din lapte, în ouă etc.

Aceste circumstanțe îngreuează deosebit de mult munca medicului practician și chiar a alergologului, deoarece există posibilitatea unei alergizări „obscure” (prin alimente) la antibiotice, precum și a cronicizării simptomelor clinice de pe urma antibioticelor introduse în organism nu ca medicamente, ci ca proteine alimentare.

La ora actuală, nu dispunem de un test *in vitro* care să ne permită să diagnosticăm într-o manieră sigură o alergie medicamentoasă. În unele cazuri, se pot utiliza anumite teste de laborator care permit a presupune că medicamentul respectiv a produs în organism anticorpi specifici sau limfocite sensibilizate dirijate specific împotriva lui.

Totuși, chiar dacă rezultatele la oricare din aceste teste sunt negative, nu se poate exclude alergiia la medicamentul cercetat. Și, în mod invers, chiar dacă toate aceste teste dau rezultate pozitive pentru un anumit medicament, nu se poate susține cu certitudine că medicamentul respectiv este alergenic.

Evidențierea IgE specifice

- RAST („radioallergosorbent test”)
- Testul de eliberare a histaminei leucocitare

Evidențierea IgG sau IgM specifice

- Hemaglutinarea

- Testul Coombs
- Fixarea complementului

Studiul imunității celulare

- Testul de transformare blastică a limfocitelor (TTBL)
- Testul de inhibare a migrării macrofagilor

Anumite dificultăți care reies din mecanismul intim al alergiei medicamentoase micșorează valoarea acestor teste și scad interesul practicianului față de ele. De exemplu:

- imposibilitatea medicului de a cunoaște, la un moment dat, alergenul real. Se știe că de foarte multe ori nu medicamentul în sine este alergen, ci un anume produs al biotransformării lui. Acest produs este cel care induce producția de anticorpi strict specifici lui. Anticorpii direcționați de haptena, care rezultă din metabolizarea în organism a medicamentului original, reacționează slab sau deloc cu acesta. Singura excepție de la această regulă sunt beta-lactaminele care dau naștere ușor, chiar *in vitro*, unei grupări (peniciloil) foarte reactive cu proteinele. Acest radical este principalul determinant antigenic al penicilinei și este responsabil de multe reacții alergice la acest antibiotic
- caracterul monovalent al compușilor chimici constituie o altă dificultate care intervine în aprecierea fidelă a testelor imunologice de laborator. Pentru a produce o reacție alergică de tip anafilactic, un antigen trebuie să fie plurivalent. La ora actuală nu există astfel de alergeni medicamentoși, în afară de Penicilină, pentru care s-a putut obține un derivat de acest fel (peniciloil-polilizina), capabil să se comporte ca un antigen plurivalent.
- chiar dacă sunt relativ ușor de pus în evidență, anticorpii antimedicamentoși, simpla lor prezență în sânge, nu constituie o condiție suficientă pentru a se afirma natura alergică a unei reacții medicamentoase. Se pot pune astfel în evidență anticorpi specifici la pacienți care tolerează totuși medicamentul incriminat alergen. Prezența acestor anticorpi, expresia expunerii unui anumit subiect la medicamentul respectiv, nu constituie o dovadă pentru a afirma rolul patogen al acestuia. Astfel, A. de Weck citează într-un studiu (1972) că 95% din populația Elveției prezintă anticorpi antipenicilină.

Contrar testelor *in vitro*, care prezintă un interes redus în alergologia la medicamente, testele cutanate se dovedesc utile în diagnosticul alergiilor de tip I din care face parte și sindromul urticarian de natură alergică. De aceea, diagnosticul etiologiei medicamentoase a unei manifestări urticariene se bazează pe investigațiile clinice și, în ultimă instanță, pe o anamneză minuțioasă și pe testele cutanate, acolo unde natura chimică a medicamentelor permite efectuarea acestora. În situațiile, în care se pot efectua testele de provocare, sunt, de asemenea, de un folos real în precizarea etiologiei unei alergii la medicament.

Insistăm asupra faptului că în afară de alte date privitoare la terenul patologic, alergic, atopic al bolnavului, precum și patologia lui de fond actuală, anamneza trebuie să răspundă precis la câteva întrebări, și anume:

- dacă sindromul urticarian este declanșat strict de medicamentul incriminat alergen, dacă încetează la scurt timp, ore-zile după întreruperea lui și reapare din nou în momentul când același medicament este administrat la același bolnav;
- dacă pe lângă medicamentul suspectat ca alergizant mai sunt și alte medicamente, alimente sau situații (*stres, efort* etc.), care declanșează aceleași simptome;
- dacă medicamentul exacerbează un sindrom urticarian preexistent;
- dacă medicamentul incriminat ca alergizant a mai fost administrat înainte de apariția erupției urticariene și a fost tolerat;
- dacă același medicament a mai fost administrat la un interval variabil de timp după ce a declanșat sindromul urticarian și a fost totuși tolerat;
- și, în sfârșit, la ce interval de timp după începerea tratamentului (după a câta doză) s-a declanșat sindromul urticarian și la cât timp după ultima administrare.

Evident că răspunsurile la aceste întrebări au o valoare practică deosebită. Când manifestările clinice sunt declanșate strict de medicamentul suspectat ca alergizant și încetează o dată cu șansele ca acest medicament să producă sindromul urticarian prin mecanism alergic cresc evident. În celelalte situații trebuie căutată și o altă cauză care poate declanșa sau întreține sindromul urticarian.

În toate aceste cazuri, testele cutanate au o valoare incontestabilă atunci când medicamentul este solubil în apă și nu este iritant pentru tegumente. Testul cutanat efectuat solitar, fără martor, nu prezintă o valoare semnificativă. De asemenea pot exista teste cutanate fals negative sau fals pozitive. Și, în sfârșit, nu trebuie uitat faptul că testele la medicamente sunt de foarte multe ori periculoase, putând să declanșeze reacții de tip anafilactic. Tocmai din aceste motive noi nu efectuăm teste medicamentoase decât la cererea expresă a medicului curant și numai în timpul spitalizării, niciodată în ambulator. Chiar și în aceste condiții trebuie să se țină cont de câteva reguli:

- să fie evitate atunci când din anamneză reiese foarte clar că bolnavul a făcut șoc anafilactic la medicamentele sau medicamentul pe care vrem să-l testăm;
- testările cu medicamentele care comportă un risc major, cum sunt penicilinele, streptomcina, anesteziicele locale, antalgicele, substanțele de contrast etc. trebuie făcute cu foarte mare atenție, în prezența medicului și după o analiză minuțioasă a cazului;
- trusa de urgență trebuie să fie întotdeauna la îndemână, când se practică aceste teste.

Testele de provocare se efectuează în cazul în care nu se pot efectua testele cutanate. Această situație se impune când medicamentele de testat sunt iritante pentru piele sau când bolnavul a primit mai multe medicamente dintr-o dată dintre care unele nu se pot testa cutanat. Pentru aceasta, se întrerupe medicația bolnavului pentru o perioadă de 24–48 de ore. Uneori, acest lucru este greu de făcut din cauza suferinței *de bază* a bolnavului, care reclamă o medicație permanentă. Mai mult decât atât, testul de provocare nu este lipsit de pericol.

Ca și în cazul testelor cutanate, testul de provocare nu are valoare diagnostică dacă nu este dublat de testul martor la același bolnav. Tocmai de aceea noi obișnuim să facem testul cu medicație placebo și testul la medicamentul incriminat alergen fără ca bolnavul să știe care este testul real și care este martorul. Testul de provocare este cel mai valoros dintre testele de investigație utilizate în alergologia medicamentoasă, pentru că el reproduce la bolnav situația reală, obiectivă a impactului medicament-pacient. Uneori, e greu de făcut dovada mecanismului alergic de producere a fenomenelor urticariene pe această cale.

În principiu, este absolut obligatoriu de a verifica o alergie la un medicament indiferent sub ce formă clinică se manifestă (astm bronșic, urticarie, edem Quincke, șoc anafilactic etc.), întrucât această alergie persistă timp indefinit în memoria imunologică a individului respectiv, iar medicamentul alergen trebuie scos din uzul terapeutic al alergicului. Această măsură poate fi în egală măsură avantajoasă și dezavantajoasă, întrucât este la fel de periculos să administrezi unui bolnav alergic medicamentul alergizant, ca și să-l lipsești pe un bolnav de un medicament absolut indispensabil pe motiv că este alergizant când de fapt nu ești sigur de aceasta. Testul de provocare trebuie făcut, însă, cu mare prudență și întotdeauna cu măsurile de reanimare la îndemână.

Tratamentul alergiilor medicamentoase de tip I exprimate prin manifestări clinice urticariene este profilactic. Se indică evitarea abuzivă a medicamentelor. Anamneza scoate în evidență reacțiile alergice existente în antecedentele bolnavului. În cazul în care acesta a avut reacții de tip urticarian la Penicilină, de pildă, se va interzice utilizarea în continuare a oricărei peniciline, dat fiind că asemănarea structurală a penicinelor este foarte mare, la fel și posibilitatea reacțiilor încrucișate de tip alergic (imunologic) la diferite peniciline. În situații excepționale, se poate face hiposensibilizarea la antibiotice sub protecție de antihistaminice și eventual de cortizonice.

Tratamentul alergiei medicamentoase cu sau fără manifestări urticariene este preventiv. Se interzice utilizarea pe viitor în terapia bolnavului a medicamentului alergen. În cazul când are loc un episod acut de alergie medicamentoasă, acesta va fi tratat în funcție de gravitatea sa.

Antihistaminicele vor fi utilizate în caz de urticarie însoțită sau nu de edem angioneurotic. Când acesta din urmă este masiv, vor fi utilizate și cortizonice sub

forma hemisuccinatului de hidrocortizon în doze de 100 mg, o dată sau de două ori pe zi administrat 2–3 zile la rând.

Dacă manifestările urticariene se însoțesc și de fenomene de șoc anafilactic, se va administra și Adrenalină de 1% subcutanat (0,1–0,2 ml) și se va instala perfuzie cu ser fiziologic sau Glucoză de 5%, în care se va introduce Adrenalină 0,5 ml. Perfuzia va fi menținută până la revenirea la normal a tensiunii arteriale și până la dispariția fenomenelor de șoc anafilactic.

După cum se poate observa, urticaria alergică indusă de substanțele chimice trebuie privită în toată complexitatea ei, având în vedere posibilitățile multiple prin care organismul poate veni în contact cu substanța chimică alergizantă prin alimente (ingrediente), prin contact etc.

Anamneza joacă un rol foarte important în stabilirea diagnosticului etiologic.

Angioedemul și urticaria alergice la înțepături de insecte

În fiecare an, mii de persoane suferă reacții moderate, care uneori pot deveni fatale, de pe urma înțepăturilor de insecte. Majoritatea acestor reacții sunt alergice, iar medicul practician trebuie să fie pus în temă atât cu frecvența în creștere a acestor reacții, cât și cu faptul că unele dintre ele pot pune în pericol viața omului.

Înțepăturile diverselor insecte pot cauza atât reacții locale, cât și generale, cu o gamă simptomatică largă, începând de la reacții urticariene mai mult sau mai puțin generalizate până la șocul anafilactic.

Reacțiile de tip imediat pot fi provocate de o multitudine de insecte, principalele fiind albița și viespea. Aceleași insecte pot provoca și reacții de tip întârziat. Aceste reacții apar, de regulă, ca urmare a alergizării la conținutul salivar al insectei. Ele sunt însă rare și se manifestă prin erupții urticariene generalizate sau suferințe de tip boala serului. Înțepătura de insecte poate produce însă și alte manifestări clinice cum ar fi, de exemplu, astmul bronșic, rinite, tulburări gastrointestinale etc.

Vârsta medie a incidenței maxime a reacțiilor alergice sistemice la înțepături de insecte este de 30 de ani, dar au fost semnalate cazuri de reacții mortale chiar și la vârsta de 4 ani.

Starea atopică nu este absolut indispensabilă și se pare că nu constituie o „calitate” favorizantă a reacțiilor alergice la înțepăturile de insecte. Aproximativ 70% din persoanele care fac reacții alergice la înțepături de insecte nu prezintă antecedente atopice.

Cele mai frecvente cazuri de urticarii sau reacții sistemice secundare înțepăturilor de insecte se semnalează în lunile iulie-septembrie, evident legate de activitatea maximă a insectelor. Manifestările clinice generate de înțepăturile de insecte îmbracă o gamă largă de aspecte. La o persoană normală, înțepătura

produce, de regulă, o durere vie locală, care poate dura o perioadă variabilă de timp (câteva minute sau mai mult). Pe măsură ce durerea se atenuază, pe locul înțepăturii apare un eritem care se mărește progresiv, concomitent cu o zonă de îndurație. Eritemul și edemul subjacent se însoțesc, de cele mai multe ori, de o durere surdă și senzație imperioasă de prurit. Toate aceste simptome regresează treptat până la dispariție în 24 ore. Uneori, însă, edemele produse prin înțepătura de insecte, mai ales cele de albină sau de viespe, dacă sunt localizate la un membru, pot dura câteva zile. Nu este exclus ca acestea să ascundă o alergie la veninul de insecte. Oricum, ele trebuie privite ca atare și investigate în acest sens.

Trebuie făcut diagnosticul diferențial între aceste înțepături unice, care generează tabloul descris mai sus, și înțepăturile multiple survenite în același timp la un individ, care se încadrează în reacțiile toxice ce pot surveni după 10 sau mai multe înțepături simultane produse de aceleași insecte la un singur individ. Acestea se manifestă atât prin fenomene cutanate, cât și prin reacții generale, precum: simptome gastrointestinale (grețuri, diaree, dureri colicative, vărsături etc.), vertijele, cefalee difuză, febră, frison, sincopă, colaps etc. Adeseori este greu de diferențiat aceste simptome de șocul alergic. Din punct de vedere practic, este mai corect ca aceste cazuri să fie interpretate, cel puțin pentru început, ca reacții de tip anafilactic și să fie tratate respectiv.

Reacțiile sistemice, care apar după înțepătura de insecte, pot fi clasificate în două mari categorii: de tip imediat și de tip întârziat. Diagnosticul etiologic al reacțiilor de tip imediat se pune destul de greu deoarece ele sunt variate ca aspect clinic: urticarie generalizată, crize de astm bronșic, angioedem, simptome gastrointestinale, rinite, șoc. Anamneza atentă este mai folositoare în aceste situații, decât oricare altă investigație. Cu cât este mai scurt intervalul de la înțepătură și până la apariția simptomelor clinice, cu atât manifestările sunt mai brutale și mai severe. Experiența clinică a arătat că dacă un individ a făcut o reacție sistemică la înțepătură de insectă aceasta va crește în intensitate și severitate cu fiecare nouă înțepătură și practic este imposibil de prevăzut evoluția acestei situații. Există și situații inverse, când cu fiecare nouă înțepătură simptomele au un caracter din ce în ce mai atenuat, dar aceste cazuri sunt rare. În literatura de specialitate se acordă o atenție deosebită acestor reacții anafilactice. Ele pot apărea la 10–75 minute după ce s-a produs înțepătura și dacă nu sînt luate imediat măsuri de tratament pot conduce la un sfârșit fatal. Adesea, aceste reacții se manifestă prin urticarii generalizate, cu sau fără fenomene de angioedem, uneori însoțite de fenomene de edem glotic. Și în aceste cazuri tratamentul trebuie făcut energic, la fel ca și în șocul anafilactic.

Reacțiile de tip întârziat, care survin după înțepătura de insecte, pot fi, la rândul lor, locale sau sistemice. Răspunsul local întârziat se extinde în următoarele ore după înțepătură și cuprinde o mare parte din regiunea înconjurătoare. Când

aceasta s-a produs la unul din membre sau la extremitatea cefalică, alături de edem apare eritem și prurit, o senzație de greutate și de durere „mocnită” profundă, senzație de distensie, de tensiune locală. Suferința poate persista astfel o săptămână, iar regresivitatea simptomelor se face foarte încet.

Reacțiile sistemice de tip întârziat pot apărea după câteva ore sau, după părerea unor autori, chiar la 14 zile după ce a avut loc înțepătura de insectă. Mecanismul de producere a simptomelor în cazurile de la urmă este asemănător bolii serului, iar simptomatologia îmbracă un aspect similar: poliartralgiei, limfadenopatiei, febrei, urticariei generalizate, uneori purpură. Au fost menționate și alte manifestări ale alergiei de tip întârziat, care apare după înțepăturile de insecte: sindrom nefrotic, encefalopatie, vasculită alergică, nevrită periferică etc. Insectele, care produc toate aceste simptome, sunt, de regulă, himenopterele, din categoria cărora cele mai frecvente la noi în țară sunt albinele și viespile.

De cele mai multe ori diagnosticul etiologic este pus dintr-o dată, bolnavul precizând momentul când s-a produs înțepătura. Este mai greu de făcut diagnosticul etiologic în cazul reacțiilor alergice de tip întârziat. Pacienții „obișnuiți” cu reacțiile imediate (toxice, alergice sau banale), care apar după înțepături de insecte, trec cu vederea și, chiar dacă-și amintesc episodul „acut” al înțepăturii, nu-l bagă în seamă, crezându-l nesemnificativ. Medicul trebuie să insiste în anamneză asupra unor astfel de eventualități.

Țânțarii și puricii sunt adesea cauza unor leziuni pruriginoase, generalizate, secundare înțepăturilor produse de ele și a căror salivă are efect iritant la locul înțepăturii. Aceste leziuni nu sunt severe, iar diagnosticul este ușor de pus. Ele survin mai ales în cursul nopții. Înțepăturile de țânțar sunt localizate pe părțile descoperite, în timp ce înțepăturile de purici sunt grupate și sunt întâlnite mai ales pe părțile acoperite de haine. Ambele tipuri de leziuni sunt centrate de un mic punct hemoragic (locul înțepăturii). Rareori în diagnosticul etiologic se poate face confuzia cu erupțiile de tip urticarian.

În general, leziunile tegumentare localizate sau generalizate, precum și manifestările sistemice, care apar în urma înțepăturilor de insecte, sunt ușor de diagnosticat pe baza unei anamneze minuțioase, făcute conștiincios. Când există totuși un dubiu și mai ales când se pune în discuție posibilitatea unui tratament hiposensibilizant, pentru confirmarea diagnosticului etiologic se vor face teste cutanate.

În toate cazurile de reacții cutanate localizate sau generalizate, precum și în reacțiile sistemice apărute după înțepăturile de insecte, testele cutanate trebuie făcute cu mare grijă, deoarece pot provoca accidente, uneori redutabile (caz de șoc la diluția de 1/100000). Este indicat ca testarea să înceapă cu diluții de 1/1000000, mai întâi prin înțepătură, apoi prin scarificare, și în cele din urmă prin injectare intradermică. Dacă testul cutanat este intens pozitiv la diluția de 1/100000, hiposensibilizarea se va începe la diluția de 1/1000000. Testele cu-

tanate vor fi citite la 15–30 de minute și la 24–48 de ore pentru a nu trece cu vederea anumite reacții alergice de tip întârziat.

Tratamentul reacțiilor care apar după înțepături de insecte va fi făcut în două etape:

- tratamentul imediat va fi cu atât mai complex cu cât starea generală a bolnavului este mai îngrijorătoare. Orice reacție sistemică, indiferent de gravitatea ei, va fi considerată ca urgență și se va institui tratamentul corespunzător. Chiar dacă în primul moment reacția generală are aspectul unei banale erupții urticariene generalizate, ea va fi privită cu toată seriozitatea, întrucât evoluția unei reacții anafilactice este imprevizibilă și uneori poate evolua către exitus.

Orice instituție medicală (cabinet de întreprindere, circumscripție rurală sau urbană, policlinică, cameră de gardă etc.) trebuie să aibă în dotare o trusă „de urgență” cu un minimum de instrumentar și medicamente, absolut necesare pentru asemenea situații:

- 1 seringă de 1 ml;
- 2 seringi de 10 sau 20 ml;
- un garou;
- ace pentru injecții subcutanate și intravenoase;
- tensiometru;
- hemisuccinat de hidrocortizon 25 mg, fiole, nr. 40;
- adrenalina, sol. de 1%, fiole, nr. 3–4;
- glucoză de 5% și ser fiziologic, câte 2–3 pungi de fiecare.

Măsurile de urgență, care se vor institui în cazul unor reacții sistemice după înțepătura de insectă, trebuie învățate în prealabil „pe dinafară” în așa fel încât la momentul oportun ele să se desfășoare „automat”, fără ezitări. Orice pierdere de timp în aceste situații poate costa viața bolnavului. Printre manevrele de urgență se numără:

- se încearcă, în primul rând, să se scoată acul insectei de la locul înțepăturii. Dintre toate insectele, care produc înțepături, numai albine lasă acul la locul înțepăturii. Scoaterea acestuia trebuie să se facă rapid înainte ca veninul să se scurgă din sacul situat în prelungirea stiletului albinei în locul înțepăturii. Este de preferat să se prindă acest ac între unghii fără să se preseze locul (nici într-un caz nu se va freca locul înțepăturii, întrucât acest gest duce la împrăștierea veninului). Se va încerca, dacă este posibil, să se sugă veninul de la locul înțepăturii. Dacă înțepătura s-a produs la una din extremități, se va aplica un garou deasupra ei pentru a împiedica pătrunderea veninului în circulația generală;
- se va injecta imediat, dacă înțepătura s-a produs pe unul din membre sau pe trunchi, 0,1–0,2 ml soluție de Adrenalina de 1% pe locul înțepăturii.

Aceeași doză se poate repeta după 5–20 de minute, dacă evoluția se înrăutățește sau nu are tendința de a se ameliora;

- în timpul imediat următor se va instala o perfuzie cu glucoză de 5%, la care se va adăuga Hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg; pe parcurs, în funcție de starea pacientului, se vor mai adăuga câte 100 mg, în funcție de necesitate. Dacă tensiunea arterială are tendință să scadă, se va adăuga în aceeași perfuzie 0,3–0,4 ml de Adrenalină de 1%;
- perfuzia se va menține până când tensiunea arterială nu revine la valori normale. La nevoie, se va adăuga soluție de ser fiziologic și Adrenalină 0,2 ml;
- se va administra, de asemenea, un antihistaminic (Tavegyl, Hidroxizin) *per os* sau intramuscular. Este recomandabil să se administreze numai o jumătate din doza uzuală de antihistaminice deoarece tensiunea arterială poate să scadă și mai mult în urma administrării acestora;
- dacă concomitent cu reacția anafilactică se instalează un prurit generalizat, tenace, care nu cedează după administrarea de Adrenalină sau/și Hemisuccinat de hidrocortizon, se va injecta Calciu gluconat de 10%, lent, 10–20 ml intravenos;
- la nevoie, se va administra și oxigen sub mască.

În cazul când erupția urticariană este localizată numai la locul înțepăturii, se vor administra antihistaminice, comprese locale reci, eventual Hemisuccinat de hidrocortizon, 50–100 mg intravenos.

Pentru etapa de perspectivă, tratamentul hiposensibilizant stă în toate aceste cazuri pe primul plan. Acest tratament este apanajul specialiștilor, care în prealabil testează sensibilitatea pacientului și, în funcție de aceasta, instituie doza minimă inițială a tratamentului hiposensibilizant.

Angioedemul și urticaria alergice prin alergeni inhalați

Alergenii inhalați (praful de casă, polenul, păr de animale, mucegaiurile etc.), deși destul de rar, pot constitui, totuși, agenți declanșatori ai sindromului urticarian. În toate aceste cazuri, urticaria apare în puseuri acute fiind însoțită și de alte manifestări clinice caracteristice alergiei (rinite, crize de astm etc.). Depistarea alergenului cauzal în toate aceste situații este destul de simplă, întrucât simptomatologia se declanșează ori de câte ori bolnavul vine în contact cu alergenul cauzal și dispare la scurt timp după ce bolnavul iese din „sfera de influență” a acestuia.

Angioedemul și urticaria alergice parazitare

În urticaria cronică, parazitozele digestive pot ocupa un loc important. În cazuistica noastră, 56% din bolnavii urticarieni au prezentat parazitoze digestive. Cu toate acestea, în baza experienței clinice dublate de proba terapeutică, parazitozele digestive trebuie privite cu mult discernământ în interrelația lor cu

sindromul urticarian. Acest lucru este justificat de faptul că deseori examenele parazitologice negative nu pot nega participarea acestora la procesul urticarian, iar pe de altă parte, examenele pozitive nu înseamnă neapărat participarea paraziților la suferința urticariană, întrucât este știut că se întâlnesc în populație destul de frecvent purtători sănătoși.

Trebuie de avut în vedere și faptul că parazitozele digestive nu participă direct la procesul urticarian. Ele pot provoca o serie de afecțiuni ca duodenite, colite, rectite, diskinezii biliare etc., care pot reprezenta factori de întreținere a unei urticarii cronice. În același timp, microtraumatismele exercitate de paraziți asupra peretelui intestinal pot constitui fără îndoială poarta de intrare pentru diferiți microbi. Aceasta explică dezvoltarea frecventă a colibacilozelor la purtătorii de paraziți intestinali.

Tulburările de digestie și de absorbție pe care paraziții le determină prin mecanisme variate, ca de exemplu, inhibarea unor mecanisme enzimatice, modificări histologice de mucoasă intestinală etc. pot favoriza absorbția unor principii alimentare incomplet digerate sau toxice. Acestea, la rândul lor, induc fie fenomene alergice, de sensibilizare, fie direct descărcări ale unor depozite naturale de histamină.

Toxinele, pe care le elimină paraziții, pe lângă rolul lor direct în producerea sindromului urticarian, pot fi și cauza unor tulburări neuropsihice mai mult sau mai puțin importante. La copiii mici au fost citate frecvent modificări de comportament, de memorie, de atenție sau de concentrație. Dar și la adulți, îndeosebi la femei, am întâlnit cazuri de sindroame depresive, obsesivofobice, maniacale, provocate de prezența a diverși paraziți digestivi.

Manifestările cutanate așa ca prurit simplu dar tenace, urticarie cronică, edem Quinke etc., se întâlnesc mai în toate parazitozele digestive asociate sau nu de manifestări digestive sau generale dintre cele mai variate.

Parazitozele, cele mai frecvent întâlnite și incriminate în urticariile cronice, sunt lambliazele, teniazele, ascaridoza, oxiuraza, trichineloză. Manifestările urticariene provocate de paraziți trebuie cunoscute de medicul practician și atribuite adevăratei lor cauze, pentru ca tratamentul instituit să fie rațional și eficace. Lambliaza a fost întâlnită în urticaria cronică în proporție de 49,2%. Foarte mulți autori confirmă legătura dintre lambliază și urticarie. Într-un studiu întreprins de colegii români în legătură cu participarea lambliazei în procesul urticarian cronic, se menționează că din 256 cazuri însoțite de fenomene urticariene, relația parazit-simptomatologie clinică urticariană a fost stabilită în 65% din cazuri. Dovada acestei relații directe a fost făcută prin proba terapeutică.

Prezența ascarizilor în tubul digestiv poate provoca, de asemenea, manifestări cutanate (prurit, urticarie cu evoluție cronică etc.). În cazuistica română, această simptomatologie secundară unei infestări cu ascarizi a fost întâlnită în 11,5% din cazuri. De foarte multe ori simptomele cutanate au fost însoțite și de alte suferințe (digestive, nervoase etc.).

Un capitol neglijat în etiopatogenia urticariilor cronice este cel al micozelor. *Candida albicans* este întâlnită astăzi din ce în ce mai frecvent ca urmare a utilizării antibioticelor și cortizonicelor care modifică flora digestivă, scad rezistența organismului, favorizând astfel dezvoltarea acestei micoze. În candidoze manifestările de urticarie cronică se asociază, de regulă, cu tulburări digestive (senzație de arsură esofagiană, dureri epigastrice, greață, meteorism, diaree, colici abdominale difuze). În cazuistica românească *Candida albicans* a fost întâlnită în 84,6% din cazuri. Participarea ei în producerea sindromului urticarian cronic a putut fi dovedită doar în 23,2% din cazuri.

O mențiune deosebită trebuie făcută pentru parazitul vegetal *Blastocystis hominis* a cărui acțiune patogenică este astăzi negată de majoritatea cercetătorilor. Considerăm acest punct de vedere nefondat. În cazuistica românească a fost întâlnit asociat, de regulă, cu giardiozele în 24% din cazuri de urticarie cronică. Tratamentul giardiozei a ameliorat starea bolnavului fără să ducă însă la dispariția simptomatologiei în cazurile asociate cu *Blastocystis hominis*; tratamentul asociat a dat rezultate complete, în sensul vindecării urticariei cronice.

Modul în care paraziții intestinali produc și întrețin urticaria cronică este greu de dovedit. Mulți dintre cercetători afirmă că acest mecanism este imunologic, alergic. Cercetările efectuate au arătat că paraziții induc la nivelul organismului în care trăiesc procese imunologice. Între parazit și gazdă există în permanență un conflict biologic care conduce la concesi reciprocă, ce pot merge până la eliminarea totală a parazitului. Imunitatea presupune o serie de modificări biologice survenite într-o gazdă în urma unui contact anterior cu același parazit.

În gazdă, parazitul constituie prin el însuși și prin produsele lui de excreție o multitudine de antigene capabile să inducă anticorpi serici specifici.

Antigenele parazitului sunt:

- somatice, reprezentate de elementele structurale ale parazitului. Sunt comparabile cu endotoxinele bacteriene
- metabolice, constituite din excreții și secreții. Pot fi asemuite cu exotoxinele bacteriene.

Antigenele parazitare sunt, de fapt, un complex de substanțe la incitarea cărora sistemul imunitar al gazdei fabrică anticorpi specifici. Acești anticorpi conferă gazdei un anumit grad de imunitate contra parazitului.

De cele mai multe ori, modificarea reactivității organismului gazdă se canalizează pe linia producerii de imunoglobuline specifice de tip IgE, care, după cum se știe, sunt suportul hipersensibilității de tip imediat. Mai mult decât atât, paraziții pot provoca în organismul gazdei și o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat în care locul anticorpului este luat de limfocitul sensibilizat.

Se poate trage concluzia că paraziții tubului digestiv devin antigenici atât prin existența lor, cât și prin produsele biologice secretate sau excretate de ei. Astfel, organismul este stimulat imunologic în trei direcții:

- de apărare imunitară tradusă prin producerea de anticorpi de tip IgM sau IgG. Aceștia au proprietatea de a produce, în contact cu antigenele paraziților, fenomenul de precipitare care are loc mai ales în jurul orificiilor tubului digestiv. Asemenea precipitate tulbură atât mobilitatea, cât și alimentarea paraziților.

Același fenomen imunologic servește și la identificarea paraziților în organismul uman. Astfel, încă din 1904 Isaac și Van den Velden arătau că un extract de *Diphyllobotrium latum* produce un precipitat dacă este pus în contact cu serul unui purtător de botriocfal. Același fenomen a fost apoi observat și în alte parazitoze. Din aceeași categorie de teste, care utilizează anticorpi de tip IgG prezenți în organismul gazdă contra parazitului, fac parte și testele de aglutinare și fixare de complement.

Împotriva paraziților digestivi sunt secretate la nivelul tubului digestiv (și mai ales intestinal) cantități sporite de IgA specifice. Aceste mecanisme de apărare antiparazitară sunt mai dezvoltate la adult ceea ce se explică gradul mai slab de infectare a adulților față de copii în anumite parazitoze (oxiuri, ascarizi etc.);

- reacția de hipersensibilitate imediată. Anticorpii de tip IgE s-au dovedit a fi în exces la majoritatea celor infectați. Dozarea de IgE totale prin metoda RIST dă posibilitatea urmării eficacității unui tratament antiparazitar. Scăderea IgE totale serice după efectuarea tratamentului denotă de fapt îndepărtarea parazitului din organismul gazdă;
- cea de a treia reacție produsă de parazit constă în fenomenele de hipersensibilitate de tip întârziat, fenomene inflamatorii care se pot întâlni în anumite tipuri de parazitoze și care sunt de fapt mediate celular.

Urticaria poate apărea la cei infectați și prin fenomene nespecifice, neimunologice. Ea poate fi indusă secundar unor reacții de tip vasomotor, ca urmare a eliberării în torentul circulator al omului de toxine parazitare.

Angioedemul și urticaria nealergice (pseudoalergice)

După cum am menționat în capitolul precedent, pentru ca urticaria și angioedemul să fie considerate de natură alergică, trebuie să se facă dovada anamnetică și prin investigațiile paraclinice a acestui mecanism.

Toate manifestările urticariene, care nu se încadrează în „tiparul” mecanismului imunologic, nu sunt de natură alergică. Din punct de vedere al manifestărilor clinice, nu există deosebiri între urticaria alergică și cea nealergică. Dacă declanșarea urticariei alergice este condiționată de un anumit alergen (aliment, medicament, substanță chimică, înțepătură de insectă etc.) urticaria nealergică poate fi declanșată de o multitudine de factori, ca alimente, medicamente, agenți fizici etc., dar poate apărea și în afara acestor condiții fără o cauză evidentă.

Uneori, condițiile, în care apare urticaria nealergică, mimează perfect „schema” de apariție a urticariei alergice. Cu alte cuvinte, este declanșată aproape

constant de anumite substanțe, manifestările urticariene sau edemul angioneurotic nu se deosebesc cu nimic de cele alergice și, cu toate acestea, mecanismul de producere a sindromului urticarian nu este alergic. Noi am denumit acest tip urticarie pseudoalergică.

Dacă în sindromul urticarian nu se poate face dovada mecanismului imunologic, el trebuie încadrat, evident, în categoria urticariei (sau a angioedemului) nealergice. O multitudine de cauze din această categorie pot provoca urticaria, fără să constituie factori imunogeni. Unele alimente sau medicamente pot constitui cauze declanșatoare ale urticariei nu prin natura lor alergică, ci prin condițiile favorizante pe care le oferă organismul la un moment dat. Datorită acestor condiții, uneori patologice (hepatite, infecții biliare sau urinare etc.), alteori fiziologice (menstră, sarcină, menopauză, pubertate etc.), se pot crea condiții capabile să descarce cantități crescute de mediatori sau să declanșeze mecanisme de altă natură decât cele imunologice capabile să genereze astfel de fenomene clinice.

Uneori, cauza urticariei nealergice este unică, alteori 2–3 sau chiar mai mulți factori se asociază simultan pentru a declanșa urticaria la același bolnav. În aceste condiții, stabilirea diagnosticului etiologic devine foarte dificilă, necesitând mult discernământ și uneori investigații laborioase de laborator. Mecanismul prin care se produce sindromul urticarian în toate aceste situații, constă în eliberarea de histamină și alți mediatori pe alte căi decât cele imunologice. Din această categorie fac parte unele urticarii produse de alimente, medicamente, mecanisme psihogene.

Menționăm că în toate aceste cazuri nici alimentul, nici medicamentul și nici *stresul* psihic nu constituie în sine substanțe antigenice, deci capabile să producă anticorpi și să inițieze un răspuns imunologic.

DIAGNOSTICUL

Elementele clinico-anamnestice ale urticariei

- a) *Aspectul leziunii caracteristice* – papulă edematoasă; culoare: albă sau roșiatică (omogenă sau albă spre centru și roșie la periferie); formă: regulată (ovală – circulară), neregulată (cu pseudopode); aspecte particulare: circinate, policiclice etc.; dimensiuni: micropapule, macropapule, uneori plăci extinse, gigante, confluențe în placarde.
- b) *Evoluția leziunii caracteristice* – asimetrie, mobilitate, variabilitate, reversibilitate, apar repede, se extind, apoi dispar rapid și reapar în același loc sau în altă parte (mai ales după grataj) (Păunescu-Podeanu, 1981).
- c) *Prurit asociat*. De regulă, precede apariția erupției urticariene și o intensifică prin gratajul pe care îl impulsionează.
- d) *Existența unui AE*, concomitent sau chiar numai în antecedente (întărește supoziția de U în cazul unei erupții mai puțin tipice).

- e) *Existența concomitentă a unor simptome generale*, majoritatea de tip histaminic, precum: cefalee, grețuri, amețeli, dureri abdominale, tenesme vezicale și rectale. Acestea pot să ajute la stabilirea diagnosticului pozitiv al U, uneori însă îl pot deruta pe medic, mai ales dacă sunt însoțite de febră (când este sugerată o boală infecțioasă). De mare ajutor este apariția concomitentă a sindromului cutanat și a celui respirator (astm și/sau rinită, ori chiar edem glotic izolat).
- f) *Context de apariție*. Pentru confirmarea diagnosticului pozitiv de urticarie uneori nu este suficient tabloul lezional (mai ales când SU este atipic și lipsește AE). În astfel de cazuri se face apel la o serie de date anamnestice care pot sugera caracterul urticarian al erupției și chiar eventual etiologia trebuie diferențiată de unele boli infecțioase eruptive care pot conține elemente ale SU (prurit în hepatita epidemică, raș în scarlatină, exanteme rubeoliforme și rujeoliforme etc.). De asemenea, el poate sugera măsuri de anihilare sau evicțiune a agentului cauzal și poate nuanța măsurile terapeutice care se impun.

Sintetizând datele cu privire la apariția SU, vom avea în vedere o serie de elemente clinico-anamnestice, valabile în primul rând, pentru U acută.

Agenți etiologici externi sunt:

- medicamente (inclusiv substanțe iodate de contrast);
- alimente (histaminogene sau rău tolerate din punct de vedere digestiv);
- venin de insecte (atenție la prezența urmelor de înțepături pe tegumente);
- pneumoalergeni (polen, păr de animale etc.);
- contact cutanat cu diferiți agenți fizici, chimici sau de altă natură;
- stres.

Agenți etiologici interni (eventual activați de agenți externi):

- bacterieni: tablou de gastroenterită, de enterocolită acută sau de infecție urinară acută etc.;
- parazitari: eventuale manifestări digestive nespecifice, prurit anal, eliminare de paraziți în scaun (vizibili macroscopic sau la examene coproparazitologice).

Condiții interne favorizante (mai ales U cronică).

Pentru diagnosticul pozitiv al urticariei cronice, existența unor afecțiuni coexistente favorizante, prin caracterul lor variat, cu largi implicații clinice, nu poate constitui un argument mai important decât examenul obiectiv și anamneza. Cu atât mai mult că afecțiunile patologice, care alcătuiesc „terenul urticarian cronic”, pot reprezenta substratul patogen și pentru alte sindroame eruptive cutanate diferite de U, de regulă chiar acelea care se pretează la un diagnostic diferențial cu acesta.

g) *Elemente de bază în diagnosticul pozitiv al U.*

După Păunescu-Podeanu (1981), putem utiliza următoarele elemente diagnostice:

1. Prurit (precede sau însoțește leziunea).
2. Placa urticariană caracteristică, remitentă (depresibilă).
3. Asimetria dispoziției lezionale.
4. Debut brusc și „mobilitate” a evoluției.
5. Autoîntreținere prin grataj.
6. Context de apariție caracteristic (de regulă, agenți exogeni pentru U acută și endogeni sau stres pentru U cronică).
7. Eventuală coexistență cu AE.
8. Proba terapeutică: răspuns bun la antihistaminice și/sau cortizonice (totuși nespecifică, o serie de alte sindroame eruptive pruriginoase putând retroceda și ele la această medicație).

Elemente clinico-anamnestice ale angioedemului

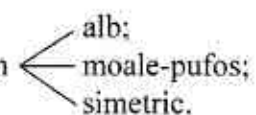
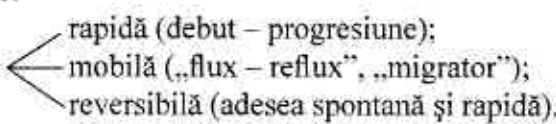
Angioedemul sau edemul Quincke este un echivalent al urticariei la nivel subcutanat și submucos (Rajka și Kórossy). Această din urmă localizare, prin complicațiile grave pe care le generează, obligă medicul curant la efectuarea unui diagnostic pozitiv rapid, urmat de o intervenție terapeutică energică și promptă.

În cele ce urmează vom încerca să punctăm trăsăturile definitorii pentru angioedem, insistând asupra unor aspecte esențiale:

- a) *Instalare* bruscă (mai rar progresivă).
- b) *Evoluție* relativ mobilă, cu variații rapide (ale intensității și sediului), inclusiv remisiune spontană și tendință la recidivă.
- c) *Context de apariție* relevant pentru o etiologie alergică sau pentru o cauză declanșantă exogenă medicamentoasă, alimentară etc. (a se vedea același subiect din cadrul diagnosticului pozitiv al urticariei).
- d) Adesea este *asociat cu urticaria* și/sau cu un eritem pruriginos sau cu manifestări de tip alergic la nivelul altui organ de șoc.
- e) Caractere *climicoleonale* (alb, pufos, moale) sugerează mai curând un edem renal și nu cardiac (cianotic, decliv). Totuși AE în boala serului și în trichinoză poate fi și roșu (Păunescu-Podeanu, 1982).
- f) *Localizarea*: de regulă, simetrică interesând și fața (palpebral și labial), dar poate afecta și extremitățile membrelor superioare sau inferioare. Poate apărea și izolat (localizat) în diferite părți ale corpului (mai ales AE ereditar sau după înțepături de himenoptere). În unele cazuri, mai ales de etiologie medicamentoasă, poate fi generalizat.
- g) *Senzațiile însoțitoare* nu constau în prurit (de regulă), ci în înțepături, arsuri, parestezii, dureri. Pruritul apare în caz de boala serului sau de polinoză cu angioedem al feței etc., mai ales pe un teren atopic (Păunescu-Podeanu).
- h) *Pruritul* poate constitui o aură a angioedemului sau coexistă la distanță de acesta (de exemplu, prurit cutanat și angioedem palpebral). Interesează adesea și mucoasele linguală sau glotică.

- i) *Absența proteimuriei* și a hipoproteinemiei, uneori prezența eozinofiliei.
- j) *Este reversibilă la corticoterapie* (poate agrava edemele apărute prin retenție hidrosalină) și la antihistaminice.

Principalele elemente în diagnosticul pozitiv al angioedemului se prezintă astfel:

1. Edem 
 - alb;
 - moale-pufos;
 - simetric.
2. Dinamica-evoluția 
 - rapidă (debut – progresiune);
 - mobilă („flux – reflux”, „migrator”);
 - reversibilă (adesea spontană și rapidă).
3. Context de apariție relevant.
4. Asocieri cu urticarie, prurit și eritem, dar și cu rinită, conjunctivită, astm (facultative).
5. Aură de tip pruriginos (dar și înțepături, parestezii, usturimi).
6. Interesare frecventă a mucoaselor (linguală, laringiană).
7. Eozinofilie facultativă.
8. Probă terapeutică pozitivă la antihistaminice și/sau corticoizi.

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice vor fi axate strict pe datele anamnestice și ale examenului obiectiv.

I. Investigații de laborator:

1. Analiza generală a sângelui.
2. Analiza generală a urinei.
3. Analiza biochimică a sângelui (proteina generală, bilirubina totală și directă, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina, fibrinogenul).
4. Coprograma.
5. Coproculturi și examen parazitologic complex (inclusiv testarea serologică la antigene parazitare).
6. Urocultura.
7. Culturi din secreții orofaringiene și/sau din alte focare de infecții cronice.
8. Probele reumatice (proteina-C reactivă, crioprecipitine, crioglobuline, crio-fibrinogen, ASLO, Anticorpi către ADN).
9. RW, SIDA.
10. Determinarea autoanticorpilor antinucleari și antitiroidieni.
11. Determinarea virusului hepatitei B și Epștein-Bar.
12. Nivelul C₃, C₄, C₁q, INH-C₁, CH₅₀, complexe imune.

II. Investigații instrumentale:

1. USG organelor cavității abdominale.
2. FGDS și pH-metria.
3. Tubaj duodenal cu însămânțarea bilei din porțiile B și C.
4. R_x organelor cutiei toracice + R_x sinusurilor paranazale + R_x dentar (după indicații).
5. Veloergometria.
6. Tușeul rectal (bărbați) și tușeul vaginal (femei).
7. Biopsia pielii (după indicații).

III. Examenul alergologic:

1. Anamneza alergologică, farmacologică, alimentară.
2. Prick-test, Patch-test, teste cutanate prin scarificare cu alergeni atopici și teste intradermale cu alergeni infecțioși.
3. IgE – totală și IgE – specifice (RIST, PRIST, EIA, RAST).
4. Probele: crioproba, proba cu o sursă caldă, proba cu spatula etc.
5. Testarea alergometrică a histaminei și acetilcolinei.
6. Testul de degranulare a leucocitelor bazofile umane.
7. Testul de transformare limfoblastică.
8. Testul inhibării migrării macrofage.
9. Determinarea puterii histaminopexice a serului.
10. Reacția de seroaglutinare la latex-histamină.
11. Teste de provocare (tab. 17).

Tabelul 17

Testele diagnostice utilizate în urticaria provocată de agenți fizici

Forma urticariei	Teste
U dermatografică – „de frecare”	Frecarea pielii cu obiecte lipsite de duritate (prosop, spatulă, etc.) pe spate sau antebraț sau cu dermatografometru cu presiunea de 4900–3200 g/cm ²
U la presiune	Mers în decurs de 20 minute cu aplicarea unei greutatei de cca. 6–7 kg pe umăr, antebraț, coapsă, sau aplicarea greutăților (500; 1000; 1500 g/cm ²) timp de 10 minute pe spate, coapsă. Se citesc rezultatele peste 30 min, 3, 6, 24 ore
U colinergică (U reflexă la cald)	<ol style="list-style-type: none">1. Efectuarea exercițiilor fizice:<ul style="list-style-type: none">– mers intens în decurs de 30 min– alergări pe loc timp de 5–15 min2. Scufundarea corpului în cada cu apă caldă (40–45°C) în decurs de 10–20 min (autori ruși)3. Îmersia mâinilor în apă caldă în decurs de 15 min sau prin contact cu o eprubetă conținând apă caldă (37–56°C = „pct. critic superior” – Bo-usquet)4. Încălzirea pielii cu uscătorul de păr în decurs de 15 min5. Injecții cu sol. metaholină 0,01–0,02 ml 0,01% intradermal (erupțiile apar doar la 30% din pacienți)

U de contact la căldură	Aplicarea unui cilindru cu apă caldă (40–55°C) timp de 5 min
U la frig	1. Aplicarea unui cub de gheață (1=2 cm) pe fața anterioară a antebrațului timp de 5–10–15 min. 2. Imersia mâinilor în apă rece (la 10°C) timp de 5 min. 3. Efectuarea exercițiilor fizice în decurs de 15 min la frig (4°C). 4. Aflarea pacienților într-o încăpere rece (4°C) fără îmbrăcăminte în decurs de 10–20 min pentru diagnosticarea Urticariei sistemice la frig.
U de vibrație	Aplicarea unui vibrator pe antebraț în decurs de 4 minute
U aquagenică	Aplicarea unui compres acvatic (35–37°C) în decurs de 30 minute
U solară	Testarea reactivității cutanate la lumina solară (raze cu π între 290–690 nm, aplicate de un „simulator solar” – Greaves, 1995) se face prin expunere la radiații a unui „pătrat” cutanat cu 1=2,5 cm la o distanță de 50–70 cm de sursă

Concomitent se întreprinde o cercetare a profilului atopic prin efectuarea testelor cutanate la exoalergenii uzuali din mediu, precum și a profilului imunitar celular prin efectuarea testului microbial diferențiat. În funcție de anamneză și în concordanță cu datele ce ni le oferă, efectuăm testele cutanate în diluții progresive la alergenele alimentare incriminate, la medicamentele alergizante până la testul de provocare. Deseori medicul este pus în situația să renunțe la aceste teste valoroase pentru susținerea diagnosticului etiologic din cauză că tegumentele „iritate” de procesul urticarian cronic cu evoluție continuă nu permit acest lucru.

Nu suntem de acord cu efectuarea „tuturor testelor” cutanate în ideea de a vedea la ce este alergic bolnavul. Se știe, de altfel, că un test negativ nu exclude posibilitatea unei alergii de tip imediat, după cum un test pozitiv nu pune neapărat eticheta de alergie și nu impune un tratament hiposensibilizant axat pe alergenul „vinovat”.

Considerăm că valoarea testelor cutanate, asupra cărora se insistă uneori foarte mult, depinde de contextul anamnestic și clinic al bolii alergice. Spre exemplu, dacă din anamneză reiese că un anumit aliment produce cu regularitate, la câteva ore după ingestie, simptome urticariene, atunci evident apare suspiciunea unei alergii provocate de acest aliment. Testele cutanate pot ieși pozitive și atunci suspiciunea tinde să devină certitudine. Dacă alimentul în cauză uneori produce simptome urticariene, iar alteori este tolerat, atunci suspiciunea de alergie alimentară devine îndoielnică. Dacă în aceste cazuri testele cutanate sunt negative, presupusul alergen alimentar iese din competiție. Dacă însă testele cutanate sunt intens pozitive, atunci supoziția de alergie alimentară rămâne în vigoare.

În practica alergologică curentă în general și în explorarea bolnavului urticarian cronic în special necesitățile impun ca investigația să fie cât mai promptă, mai puțin laborioasă și mai economă. Această orientare acordă preferință testelor

in vivo (teste cutanate la exoalergeni, teste naturale de provocare etc.). În anumite situații dificile sau în scop de cercetare, se preferă testele *in vitro*, care oferă securitate personală pacientului, dar reclamă timp, efort și preț de cost ridicat.

Explorarea terenului atopic la urticarieni cronici se mai poate face cu ajutorul unor probe de laborator descrise în continuare.

Determinarea puterii histaminopexice a serului cercetează puterea de captare a histaminei *in vitro* de către serul uman. Alergicul are puterea histaminopexică foarte redusă sau nulă. La fel și urticarianul cronic.

Reacția de seroaglutinare la latex-histamină se bazează pe faptul că serul alergicilor în general și serul urticarienilor în special nu pot aglutina particulele de latex-polistiren încărcate cu histamină, spre deosebire de serul normal, care are această proprietate. Factorul histaminoaglutinant este foarte redus sau absent la persoane cu diverse alergii și la urticarieni.

Aceste două tehnici de laborator n-au valoare practică în precizarea diagnosticului etiologic la urticarianul cronic întrucât serul acestuia are o slabă putere de captare a histaminei. Testele ar fi utile pentru a cerceta la aparent normali puterea histaminopexică a serului în scopul instituirii unei profilaxii eficiente contra episoadelor urticariene.

Cercetarea anticorpilor serici din clasa IgE poate fi efectuată în suspiciunea unui sindrom urticarian indus de o alergie de tip imediat. Anticorpii de tip IgE, după cum se știe, sunt suportul imunologic al hipersensibilității imediate. Prezența lor în ser nu identifică alergenul cauzal, dar poate eventual depista starea atopică latentă. Niveluri crescute de IgE totale serice sunt găsite la atopici, dar și în alte afecțiuni (parazitoze intestinale, aspergiloză bronho-pulmonară, viroze respiratorii etc.).

IgE circulante sunt prezente în serul uman în titruri foarte scăzute, de ordinul a 100 nanograme pe milimetru cub. Tehnicile clasice de imunodifuziune radială nu ne permit a aprecia existența acestor imunoglobuline serice. Tehnicile actuale, moderne, de dozare a IgE prin metode radioimunologice și imunoenzimatice sunt foarte sensibile și exprimarea lor se face prin unități internaționale (UI), o unitate internațională fiind egală cu 2,4 nanograme.

Metodele moderne de dozare a IgE totale serice sunt:

- RIST (*Radio-Immuno-Sorbent-Test*)
- PRIST (*Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test*)
- EIA (*Enzyme-Immuno-Assay*).

La omul normal, valorile IgE totale serice depind atât de metoda utilizată, cât și de vârsta pacientului. La copil, valori superioare ale 50 UI obținute prin metoda PRIST, sunt evident patologice. La adult, valorile IgE sunt normale până la 150 UI, prin metoda PRIST și până la 350 UI prin metoda RIST. La copil, metoda PRIST este singura recomandată, metoda RIST pretând la erori.

În cursul stărilor alergice, valorile IgE sunt crescute, depășind uneori chiar 5000 UI. Totuși, valori normale ale IgE serice totale nu exclud posibilitatea existenței unei alergii. Diverse cercetări au evidențiat că în bolile atopice IgE totale serice sunt crescute la 60–75% din cazurile studiate. Aceste date limitează aportul pe care dozarea IgE totale serice îl poate aduce la diagnosticul stărilor alergice. În schimb, IgE totale serice prezintă întotdeauna valori crescute în parazitozele intestinale.

Pentru identificarea anticorpilor circulanți specifici unui anumit alergen, este utilizată pe scară largă tehnica RAST (*Radio-Allergo-Sorbent-Test*). Metoda a fost descrisă în 1967 de către Wide L., Bennich A.A și Johansson S.G.O. Ea permite aprecierea reacției dintre anticorpii de tip IgE specifici și alergenul suspectat.

Ca principiu, metoda RAST este similară cu testul Coombs indirect utilizat la depistarea anticorpilor antieritrocitari de tipul Rh pozitiv în serul femeilor cu Rh negativ.

Alergenele sunt fixate covalent pe un suport solid (discuri de Sephadex sau celuloză microcristalină) și sunt puse în contact cu serul indivizilor alergici. Anticorpii de tip IgE, la fel ca și anticorpii din alte clase de imunoglobuline, reacționează cu alergenul prezent pe suportul solid și formează complexe alergen-anticorp. Anticorpii direcționați împotriva altor alergene decât cele fixate pe suportul solid, ca și alte componente serice, sunt spălați, astfel că la sfârșitul acestei prime faze nu rămân pe suportul solid decât anticorpii de tip IgE specifici, complementari, fixați de alergenul specific lor.

În partea a doua, suportul solid de care este atașat alergenul cuplat cu anticorpul de tip IgE complementar lui, deci strict specific, spălat de toți ceilalți anticorpi nespecifici, se pune în contact cu anticorpi anti-IgE umane proveniți din ser de iepure sau de oaie, foarte purificați cromatografic și marcați izotopic cu I¹²⁵. Anticorpii anti-IgE vor reacționa cu IgE din complexele fază solidă + alergen + anticorp specific IgE. După o nouă spălare, care îndepărtează excesul de anti-IgE nefixați, se măsoară radioactivitatea complexului fază solidă + alergen + anticorp specific IgE + anticorp anti-IgE, cu ajutorul unui contor scintilator pentru razele gamma. Cantitatea de radioactivitate este proporțională cu cantitatea de IgE specifice din serul de cercetat.

Testul, aparent complicat, este simplu în ceea ce privește principiul și execuția. Un tehnician experimentat poate face până la 200–300 de teste pe zi. Serul utilizat poate fi păstrat ani de zile în stare congelată fără să-și piardă proprietățile, putând fi utilizat pentru date comparative în evoluție la același pacient.

Cercetările făcute cu metoda RAST la Centrul de alergologie și imunologie clinică București au permis și compararea cu testele cutanate. Studiul comparativ al acestor două metode de investigație alergologică a pus în evidență o serie de avantaje și dezavantaje ale fiecăreia dintre ele (*tab. 18*).

**Avantajele și dezavantajele testelor RAST
și cutanat de identificare a anticorpilor circulanți**

		<i>Avantajele</i>
RAST		Test cutanat
Fără risc		Rezultat rapid
Reproducere bună		Preț de cost redus
Rezultat semnificativ		Sensibilitate crescută
Neinfluențat de medicamentele administrate anterior bolnavului		Selecție largă de alergene
Neinfluențat de simptome		Reacții sindrom sugestive pentru diagnostic
Comod pentru bolnav		
Corelare bună cu alți parametri		
Înlătură riscul hepatitei		
Se poate executa la copii foarte mici și la cei cu eczeme și dermatografism crescut		
Elimină testele cutanate fals pozitive		
Se poate practica la pacienții în vârstă, care, de regulă, au teste cutanate slab pozitive		
Elimină riscul Tc la antibiotice și la alte medicamente		
		<i>Dezavantaje</i>
RAST		Test cutanat
Nu este atât de sensibil ca Tc		Risc pentru pacient
Nu permite o vedere rapidă și de ansamblu asupra pacientului		Influențat de anumite medicamente administrate anterior bolnavului
Rezultat după 3 zile		Neaplicabil la copiii mici
Costisitor, deci nu poate fi utilizat ca metodă de rutină		Infidel la cei cu eczeme, dermatografism, urticarii
Dacă în serul bolnavului există valori crescute de IgG ₄ , acestea pot interfera cu IgE și pot da rezultate fals pozitive		Neaplicabil în perioadele acute ale bolilor alergice sau urticarii acute sau cronice
Ca și Tc nu exclude reacțiile încrucișate între alergeni		

În unele situații, RAST poate aduce o contribuție reală la elucidarea diagnosticului etiologic:

- când nu există concordanță între anamneză și testele cutanate (pozitive sau negative);
- când nu se pot efectua teste de provocare, iar cazul necesită neapărat o confirmare etiologică (teste cutanate riscante, incomod de realizat etc.);

- în cazul unor alergene (alimente, mușgaiuri, insecte, penicilină) la care testele cutanate dau rezultate incerte (fals negative sau fals pozitive), iar uneori au riscul unor reacții sistemice.

RAST pozitiv s-a găsit foarte rar la persoane sănătoase (1/200 – Johansson S.G.O., 1975). RAST pozitiv la persoane complet asimptomatice și mai ales la copii poate avea un caracter predictiv; urmărirea în timp a acestor persoane arată terenul lor latent alergic.

RAST negativ nu exclude o alergie slabă care se poate însă diagnostica cu o reacție intradermică pozitivă la un alergen (extract alergenice în concentrație mare). De asemenea, au fost cazuri de RAST negativ în situații în care anamneza, testele cutanate și testul de provocare susțineau ferm diagnosticul pozitiv și etiologic de alergie. Se pare că în aceste cazuri cantitatea de IgE fixată pe celulele mastocitare din piele și mucoase nu este foarte mare, dar suficientă pentru a produce pozitivarea testului cutanat și testului de provocare. În schimb, cantitatea de IgE serice specifice este foarte scăzută, atât de scăzută încât nu poate fi detectată prin metoda RAST.

Fără îndoială că RAST constituie la ora actuală o metodă tehnică modernă de investigație a alergiilor, în general, și ar putea deveni utilă la punerea unui diagnostic etiologic în ceea ce privește natura alimentară a urticariilor cronice. În legătură cu aceasta, trebuie evidențiate câteva caracteristici ale metodei:

- fiind un test cu pretenții specifice, orice alergen incriminat trebuie fixat pe un suport solid de o puritate înaltă, lucru foarte dificil de realizat;
- testul trebuie să conțină eșantionul de test martor negativ. Acest eșantion reflectă captarea nespecifică a IgE și va fi utilizat ca un control negativ pentru compararea unor eșantioane necunoscute de ser;
- trebuie să existe un ser pozitiv ca eșantion de referință pentru a confirma că de fapt alergenele cele mai semnificative s-au fixat de suportul solid;
- proba trebuie să fie făcută într-o manieră foarte corectă. Toți reactivii vor trebui utilizați corect, în cantități prescrise, păstrați în condiții respective pentru a le conserva proprietățile;
- trebuie avut în vedere faptul că diferite laboratoare recurg la metode diferite și fac apel la criterii variate pentru a finaliza rezultatele obținute;
- un test RAST pozitiv nu indică neapărat suferința alergică, declanșată de acest alergen.

Și cu toate acestea, atât teoretic, cât și practic RAST rămâne o metodă obiectivă pentru confirmarea specificității alergenelor.

O altă metodă obiectivă pentru confirmarea specificității anticorpilor o constituie metoda de inhibare a RAST. Utilitatea RAST în urticariile cronice cu evoluție continuă este incontestabilă atunci când suspectăm o alergie la un aliment și când alergenul nu poate fi verificat prin teste cutanate. RAST este, de asemenea,

folositor în cazul copiilor cu urticarii cronice sau a pacienților în vârstă la care testele cutanate sunt considerate infidele.

RAST, metodă modernă de laborator de determinare a anticorpilor specifici de tip IgE ai hipersensibilității de tip imediat, se folosește în scopul confirmării datelor clinice și a testelor cutanate. Compararea acestor două metode arată o serie de avantaje și dezavantaje. În trecut, testele cutanate au fost cotate mai sensibile decât testele *in vitro*. Perfecționările de tehnică vor hotărî dacă competiția va fi în favoarea acestora din urmă.

Este știut că majoritatea IgE specifice nu circulă liber în serul sangvin, ci sunt fixate pe anumite celule încărcate cu mediatori (mastocite și leucocite bazofile), capabile să-și elibereze încărcătura (să se degranuleze) în mediul înconjurător în momentul impactului dintre IgE și alergenul complementar.

Orice reacție de hipersensibilitate imediată trece obligatoriu prin faza de degranulare a celulelor țintă (prevăzute cu IgE specifice alergenului respectiv). Studiul *in vitro* al mastocitelor tisulare nu este realizabil în practica alergologică curentă. De aceea, testul degranulării se efectuează pe celulele ușor accesibile, cu granulații reprezentate de leucocitele bazofile sangvine.

Testul de degranulare al leucocitelor bazofile umane (TDBU) are mai multe variante tehnice. Una dintre tehnicile preferate pentru simplitatea ei este cea a lui J. Benveniste.

În această reacție, detectarea degranulării bazofilelor în funcție de IgE fixate pe ele, are un grad înalt de specificitate alergică. Sângele bolnavului se amestecă cu soluție de albastru de toluidină, care lizează hematiile, fixează leucocitele și le colorează metacromatic pe cele bazofile. După expunerea la antigen, leucocitele bazofile eliberate de granulele de mediatori, nu se colorează. Gradul de degranulare rezultă din compararea numărului de bazofile înainte și după provocarea cu alergenul cauzal. Testul se consideră pozitiv când degranularea se produce la mai mult de 30% din leucocitele bazofile. Cercetările de până acum arată că acest test este util în urticariile cronice la copiii mici, în care se suspectează alergeni alimentari și medicamentoși, și nu se pot practica teste cutanate sau dacă se pot efectua, nu sunt fidele. În nici un caz nu poate înlocui în totalitate testele cutanate. Testul este în general dificil de realizat, întrucât necesită leucocite bazofile proaspete: sângele alergicului trebuie să fie studiat în câteva ore de la recoltare.

TDBU nu poate fi folosit în:

- cazurile când numărul leucocitelor bazofile este foarte redus;
- timpul unei manifestări alergice, când numărul acestor celule scade.

Este concordant cu Tc până în 70% din cazuri.

O serie de teste de laborator cercetează hipersensibilitatea mediată celular. În acest tip de hipersensibilitate, reacția imună se produce tardiv, la 24–48 de ore

de la contactul cu alergenul, iar mediația se realizează prin limfocite. Amintim câteva dintre acestea.

Testul de transformare blastică a limfocitelor (TTBL) este o metodă de evidențiere a capacității reactive a limfocitelor la un anumit stimul, apreciată prin măsurarea la microscop a proporției de celule blastice. Antigenul cercetat se introduce în concentrație cunoscută cu sângele integral sau numai cu limfocitele pacientului. Concomitent, se folosesc două tuburi de control, unul cu limfocite fără alergen și celălalt fără alergen, dar cu fitohemaglutinină (PHA), substanță nespecifică, numită mitogen, care provoacă transformarea limfocitelor în celule blastice în proporție de 80%. Culturile sunt incubate la 37°C timp de 4 zile. Apariția celulelor blastice indică reacția pozitivă. Numărarea celulelor blastice se face prin metoda morfologică (optică sau prin metoda izotopică mai comodă deoarece folosește un marker izotopic). Cu metoda morfologică, testul la antigenul cercetat se consideră pozitiv dacă transformarea blastică este de minimum 4%. Tubul de control (fără antigen) dă o transformare de regulă în jur de 1%, cel cu PHA de 60–80%. În caz de test cu PHA negativ, este vorba de limfocite nefuncționale.

TTBL are multiple aplicații, mai ales în imunologie. Pentru alergologie este folosit în diagnosticul alergiilor la medicamente, alimente, bacterii. Mai poate fi folosit și în cazul urticariilor cronice suspectate ca fiind alergice la un aliment, medicament sau anumite bacterii. TTBL este un test de laborator orientativ în cercetarea etiologică a unei urticarii cronice. Rezultatele pe care le furnizează trebuie studiate în contextul tuturor datelor adunate pe parcursul investigației bolnavului. Rezultatele izolate ale TTBL nu au valoare pentru diagnosticul etiologic. Un test pozitiv la una sau mai multe substanțe înseamnă că bolnavul a venit în contact cu ele, iar limfocitele lui sunt capabile să reacționeze pozitiv, fabricând anticorpi. Valoarea testului este însă mai mare dacă el rămâne negativ la o anumită substanță. În acest caz, probabilitatea ca pacientul să nu fie alergic la substanța cercetată este mai mare decât de a fi alergic atunci când testul este pozitiv. Totuși, în sindromul urticarian de etiologie alergică de tip imediat, un rezultat negativ al TTBL nu infirmă etiologia alergică.

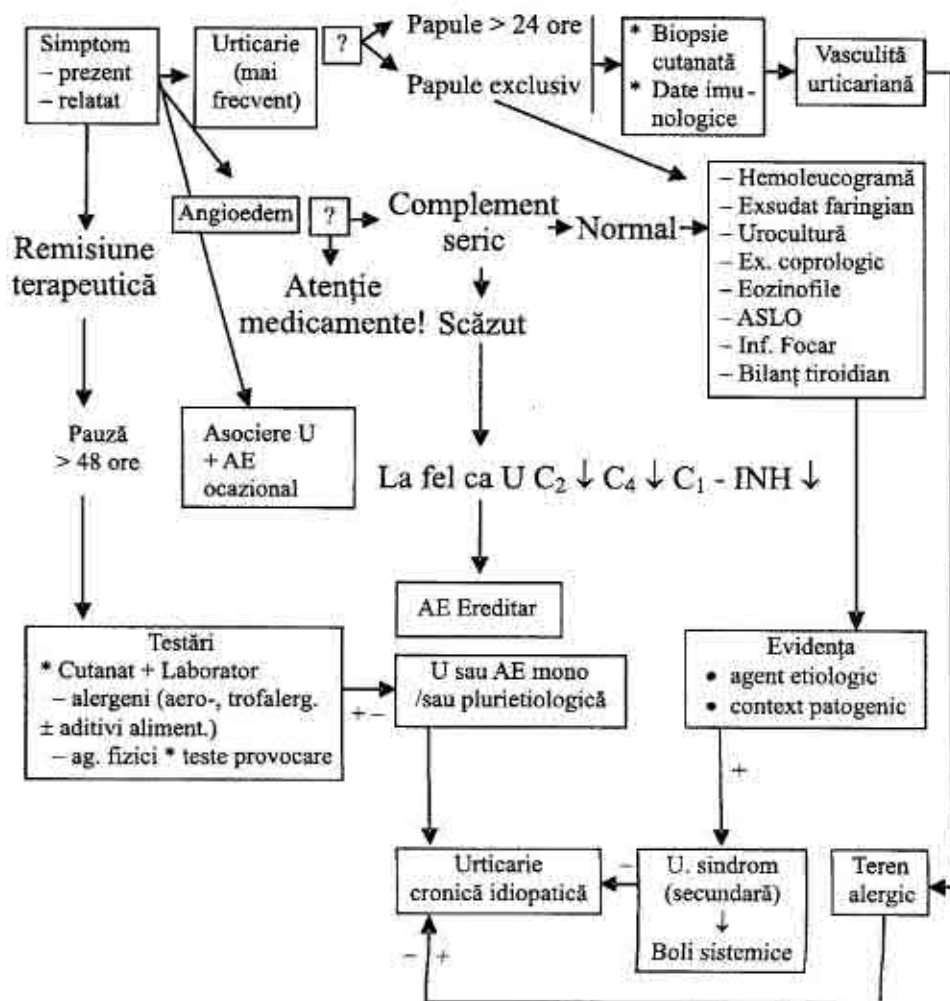
Testul inhibării migrării macrofagice are mai multe variante și prezintă tot atât de multe dificultăți. Este folosit în alergologie și în cercetarea etiologiei unei urticarii cronice, atunci când suspectăm o alergie la medicamente, la alimente, la microbi, la anumiți paraziți intestinali. Principiul testului constă în faptul că o cultură de macrofagi conține un număr mic de limfocite sensibilizate (aproximativ 1%). Dacă în mediul de cultură se adaugă un antigen specific, atunci limfocitele sensibilizate prealabil la antigenul respectiv eliberează factorul de inhibare a migrării care, la rândul său, va inhiba migrarea macrofagilor. Acest fenomen este specific hipersensibilității de tip celular mediat prin limfocite. În

cazul când antigenul nu este cel sensibilizant, macrofagii, puși într-un capilar închis la un capăt (în care de fapt se face această probă), migrează, formând la capătul deschis al tubului un evantai în formă de ciupercă.

Testul cutanat, deși mai puțin valoros în sindromul urticarian decât în astmul bronșic, poate confirma diagnosticul prezumptiv de alergie și preciza alergenul atunci când din anamneză suspectăm alergenul cauzal. În cazul când suspectăm că mai multe alergene concurează pentru declanșarea și menținerea simptomelor, iar testele cutanate sunt și ele pozitive pentru mai multe alergene, testul de provocare la aceste alergene poate selecta alergenul principal, cel mai agresiv, cel mai imunogen. În asemenea cazuri, testul de provocare este de un real folos pentru stabilirea unui tratament specific axat pe alergenul principal, care este de cele mai multe ori și alergenul cauzal al suferinței. Testul de provocare specifică se impune, de asemenea, când anamneza pledează pentru o alergie, iar testele cutanate la alergenul suspectat cauzal rămân negative. Sunt rare cazurile când testele de provocare sunt fals pozitive sau fals negative dacă sunt corect făcute.

Corelarea atentă a datelor anamnestice, a testelor cutanate și a testelor de provocare stabilesc, de regulă, cu mare acuratețe diagnosticul de alergie și precizează alergenul cauzal. În aceste cazuri, RAST, ca metodă de rutină, nu aduce o îmbunătățire în stabilirea diagnosticului etiologic de alergie. Motivarea introducerii lui în practica curentă, în pofida costului ridicat, ar fi dorința de a reduce testele *in vivo* (acolo unde ele pot fi periculoase sau nu se pot executa din anumite motive). Și fără îndoială, motivarea cea mai convingătoare este „tehnizarea” medicinei, nu atât în scopul obținerii de rezultate mai obiective, ci a economisirii timpului pe care medicul îl acordă unei anamneze corecte. Algoritmul diagnostic în U și AE este prezentată în *schema 9*.

Algoritm diagnostic în U și/sau AE
(modificat și completat după Greaves – 1995)



Diagnosticul diferențial al urticariei

Urticaria se pretează la diagnosticul diferențial cu afecțiuni cutanate care evoluează cu eritem pruriginos și mai ales cu papule edematoase.

Afecțiuni eritematopruriginose cu leziuni papuloase-edematoase. Au la bază, ca leziune elementară, papula edematoasă, moale, depresibilă, elastică, cu o compoziție celulară minimă în urticarie și mai importantă în cazul formațiunilor din eritemul polimorf sau denivelările din eritemul inelar (Degos).

Prurigo. Cuprinde variantele *prurigo simplex acuta infantum* (prurigo-strofulus) la copil, *prurigo simplex subacuta adultorum* (*lichen urticatus*, *strofulus adultorum*) și *prurigo simplex chronica*.

Eritemul polimorf. Apare frecvent la medicamente și mai rar la alimente, ca și urticaria. Poate avea la bază și o boală infecțioasă gravă (malaria, tuberculoză, septicemie, endocardite etc.) sau poate evolua spre colagenoze (Păunescu-Po-deanu, 1981). Unii autori îl consideră ca o entitate de sine stătătoare, de natură infecțioasă, cu evoluție particulară.

În diagnosticul diferențial al urticariei prezintă interes și *eczematidele* (elemente de tip lezional eczematos, dar circumscrise, rotund-ovalare și având aspectul aparent al papulelor, fiind adesea confundate cu elementele unei urticarii acute), cât și *eczema de contact*, care poate fi confundată cu o urticarie de contact, dar cronicizată. Acest din urmă aspect este deosebit de important în cazul unei expuneri cronice la un agent chimic sau fizic (de ex. frigul) când pot apărea, fie leziuni de dermatită de contact la agentul chimic, fie leziuni de tip urticarian (pe părțile expuse la frig).

Scabia și alte parazitoze cutanate

Problema diagnosticului diferențial dintre leziunile provocate de scabie, fi-lării, ankylostomă în stadiul de larvă și urticaria cronică devine uneori dificilă, mai ales în cazurile atipice de scabie. Un breviar semiologic al bolii provocate de *Sarcoptes scabiae* include: pruritul chinuitor, mai ales nocturn, localizarea particulară (dar nu totdeauna constantă) a leziunilor în regiunea centurii, fese, genitalii (mai ales scrotală), regiunea superioară a coapselor, plicile interdigitale, axilare, pe flancuri, și aspectul leziunilor. Acestea sunt de tip papulo-vezicular în formă de scabie recentă, și de tip prurigo sau eczematos, cu lichenificări, în scabia veche. Contagiozitatea, confirmată și de semnalarea bolii la cei apropiați sau la persoane cu care s-a venit în contact, poate fi un argument diagnostic prețios.

Uneori medicația antiparazitară poate preciza diagnosticul. În caz de obținere a remisiunii, este vorba de scabie, în caz de agravare lezională și prurit – de urticarie.

Boli contagioase acute eruptive febrile

Dintre acestea, cel mai des se pot pune în discuție:

Rujeola: erupția eritematoasă, maculară, uneori pruriginoasă, sub formă de aglomerări neregulate — în prezența unui faciès congestiv, tumefiat, cu catar oculonazal și faringolaringian, tuse, disfonie — poate sugera rujeola. Semnul Koplik, când se poate evidenția, și evoluția bolii (adesea paralelismul dintre febră și extensia erupției cu revenire la o temperatură normală în momentul când exantemul cuprinde și plantele) pot preciza diagnosticul.

Rubeola: erupția este mai atenuată, mai puțin reliefată decât în rujeolă, discret pruriginoasă și se însoțește de poliadenopatie (în special occipitală).

Scarlatina: prezintă rașul scarlatiniform, ușor pruriginos (care respectă fața cu aspect caracteristic „masca Filatov”) la care se asociază angina, limba roșie, cefaleea însoțită de vărsături. Poate fi confundată cu un exantem medicamentos

(de tip SU incomplet) apărut după primele injecții de Penicilină, administrate pentru angină, apărută înaintea erupției.

Acneea rozacee

Leziunile din această dermatoză sunt localizate pe față și sunt reprezentate prin placarde eritematotelangiectazice, asociate, uneori, cu leziuni papulopustuloase hipertrofice ale țesuturilor moi subiacente (Colțoiu și colab., 1984). Leziunile apar în puseuri congestive postprandiale și dependente de temperatura mediului. Substratul fiziopatologic al acestei afecțiuni îl constituie vasodilatația pasivă permanentă a plexului venos subpapilar prin reflux vasculofuncțional cu stagnarea sângelui în aceste zone.

Diagnosticul diferențial al angioedemului

Se poate face, în primul rând, cu toate edemele care interesează fața, deci cu principalele tipuri de edeme (mai puțin cel cardiac a cărui localizare declivă precede pe cea de la nivelul feței sau este exclusivă). Crieș adaugă la aceste circumstanțe edematoase una mai rară: edemul din sindromul compresiunii venei cave superioare (așa-numitul edem în pelerină).

Prezentăm în continuare o clasificare (după clasificarea edemelor efectuată de Păunescu-Podeanu) a afecțiunilor însoțite de edeme și care trebuie diferențiate de angioedem. Vom insista asupra acelor a căror diagnostic este mai greu de pus în evidență sau care sunt cel mai frecvent sugerate de prezența sindromului edematos prin hiperpermeabilizare capilară („capilaropatic” cum îl denuțește Păunescu-Podeanu).

Angioedemul cu tendință la generalizare se poate confunda cu:

- a) edemul din glomerulonefrita acută (sau acutizările glomerulonefritei cronice);
- b) edemul din sindromul nefrotic de alte origini (proteinurie $>2,5-3\text{g}$);
- c) edemul din hepatita acută virală (uneori edemul este numai perimaleolar sau palpebral) (Păunescu-Podeanu) și hepatita cronică activă sau ciroză.

Se exclud relativ ușor prin examen clinic (subicter, hepatomegalie, splenomegalie, tulburări digestive, renale etc.) și probe de laborator.

- d) edemul iatrogen prin medicamente capabile să producă retenție hidrosalină (fenilbutazonă, corticoizi, estrogeni etc.);
- e) edemul diselectrolitic, hipokaliemic (diaree prelungită);
- f) edemul prin arsuri extinse (hipoproteinemie cu sau fără hiperpermeabilizare capilară);
- g) edemul ciclic idiopatic (la femei de 20–40 ani, apariția progresivă, accentuată de ortostatism, evoluție câteva zile-săptămâni cu reapariția ciclică, fond psihic patologic cu sau fără ginecopatii, proba cu apă: retenție 1–2

litri, proba Landis pozitivă – mare permeabilitate capilară și limfatică) (Păunescu-Podeanu, 1981);

- h) edemul neurodistrofic acut, întâlnit în afecțiuni neurologice (accidente vasculocerebrale, ramolismente cerebrale) sau meningoencefalite;
- i) edemele nutriționale (hipoproteinemie).

Angioedemul feței se poate confunda cu:

- a) edemul prin sindromul nefrotic de diferite cauze;
- b) edemul prin hepatita acută virală;
- c) mixedemul (cu instalare progresivă, lentă, nedepresibil-infiltrativ) cu caracterele faciesului hipotiroidian etc.;
- d) edemul prin hiperestrogenism (la femei).
 - edem catamenial;
 - edem gravidic (cu nefropatie gravidică);
 - edem de climacteriu;
- e) dermatomiozită – facies infiltrat, liliachiu cu edeme perioculare („în ochelari”), pielea feței lucioasă și îngroșată, cu seboree asociată;
- f) lupusul eritematos – mai ales cazurile care prezintă infiltrație difuză a pielii, violacee și evoluând spre atrofie cicatriceală și hiperpigmentare;
- g) inflamații dentare sau sinusale (maxilare) supurative, cu edem inflamator „de continuitate”, sau plăgi infectate, furuncule ale feței;
- h) degerături ale feței (context de apariție, persistență etc.).

Angioedemul localizat. Poate fi produs de frig, eventual înțepături de insecte sau să apară în cadrul angioedemului ereditar. Se poate confunda cu:

- a) edemele „clasice” în stadiul incipient (Păunescu-Podeanu, 1931) cantonate la nivelul extremităților;
- b) erizipelul (culoare, delimitare strictă prin burelet, febră, alterarea stării generale etc.);
- c) edemul limfatic dobândit (instalare lentă, devine cu timpul păsos, mers „ascendent”, condiții etiologice relevante: intervenții chirurgicale cu interesare limfatică, inflamații locale repetate etc.);
- d) edemul de inflamație profundă (abces perinefretic etc.) cu localizare în zona de proiecție cutanată a organului lezat.

Pentru celelalte edeme sunt caracteristice următoarele elemente:

- instalarea lor lentă (excepție GNA difuză sau acutizarea unui sindrom nefrotic și unele forme de hepatită epidemică) și evoluția lor trenantă (fără tratament neadecvat);
- dispariția numai după tratamentul cu diuretice sau etiopatogenic, dar lentă și în acest din urmă caz;
- context de apariție;
- lipsa unor simptome sau sindroame de tip alergic.

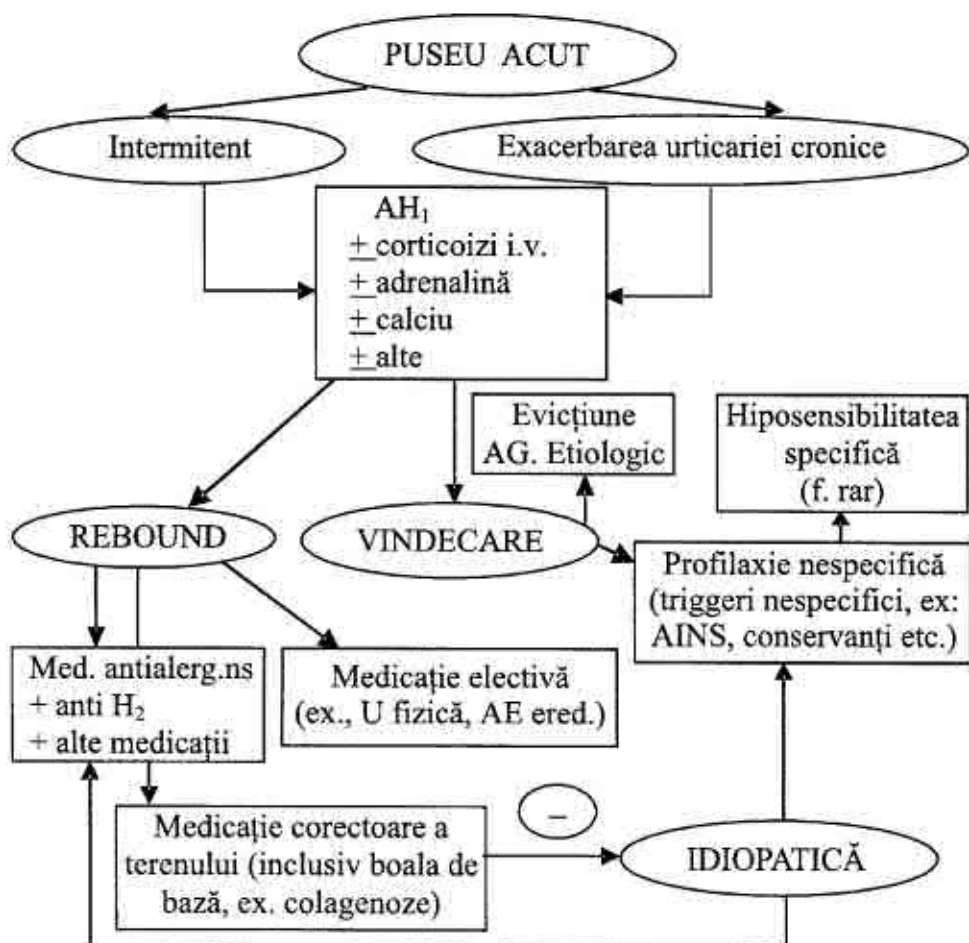
Tratamentul urticariei

Teoretic, orice om poate trece printr-un puseu de urticarie acută. Uneori acest puseu se poate repeta de câteva ori la rând într-un interval scurt de timp, altelei poate apărea după ani de zile sau poate să nu mai apară niciodată. De regulă, dacă manifestările cutanate sunt ușoare sau moderate, ele cedează de la sine, fără un tratament. În asemenea situații, bolnavul nici nu se prezintă la medic (*schema 10*). Când, totuși, este nevoie de tratament medicamentos, acesta este limitat în timp (24–28 de ore, rareori mai mult). În cazul când se bănuiește un teren urticarian favorizant, se va încerca și corectarea acestuia.

În urticaria cronică atenția va fi canalizată în vederea depistării etiologiei, iar tratamentul medicamentos, la care se vor asocia și alte procedee terapeutice, va fi continuat pe o perioadă lungă de timp în scopul prevenirii recidivelor.

Schema 10

Algoritm terapeutic al sindromului urticarian (Ion. Gr. Popescu)



Baza tratamentului în urticaria cronică o constituie corectarea terenului urticarian. Cum acesta foarte des este rezultatul implicării mai multor factori, se va avea în vedere și se va insista asupra factorului dominant.

Principiile de bază ale tratamentului urticariei presupun:

- înlăturarea factorilor cauzali depistați;
- tratamentul simptomatic;
- terapia de bază și profilaxia recidivelor.

Primul principiu include măsurile de eliminare: dieta nespecifică hipoalergenă cu excluderea histaminoeliberatorilor sau dieta specifică – cu excluderea produselor alergene depistate; limitarea sau excluderea contactului cu exoalergenii depistați (de menaj, polenici, profesionali, medicamentoși, fungici, insecte); în caz de urticarii fizice – limitarea acțiunii factorilor fizici, ce induc acutizarea: utilizarea mijloacelor fotoprotectoare în caz de U solară, refuzul de la purtarea greutăților, folosirea cingătorilor, încălțăminte înguste în caz de U de presiune; a consumului de înghețată în caz de U la frig etc. Invazia parazitară depistată, angina cronică decompensată sau tireoidita necesită tratament adecvat. Dietele de eliminare pot fi utilizate ca instrument terapeutic și diagnostic.

Există diverse diete de eliminare.

Dieta de eliminare după B.U. Пыцкий (1999) și coautor.

Bolnavul cu simptome de urticarie se internează și i se indică foame totală în decurs de 3–5 zile cu consumul a 1,5 l de apă în zi. Zilnic se vor efectua clistere evacuatorii, duș de doua ori în zi, exerciții fizice ușoare. Înainte de foame se indică un purgativ salin. Trebuie de ținut cont și de contraindicațiile foamei.

Contraindicații absolute:

- 1) tuberculoză în stadiile de acutizare;
- 2) boli de sânge;
- 3) sepsis;
- 4) tumori maligne.

Contraindicații relative:

- 1) procese inflamatorii acute concomitente (pneumonie acută sau cronică, bronșită obstructivă purulentă, angine, IRVA etc.);
- 2) insuficiență circulatorie, insuficiența hepatică, afecțiuni endocrine și hepatobiliare în stadiu de decompensare;
- 3) acutizarea maladiilor psihice;
- 4) graviditatea și alăptarea;
- 5) hormonodependența.

Pe fondul dispariției sau ameliorării simptomelor urticariene, se pot efectua probele de provocare cu scopul detectării produsului, ce a provocat urticaria. Alimentarea bolnavului se începe cu un produs, pe care-l primește dimineața, pe stomac gol în cantitate de 100 g și în continuare câte 200 g de 4 ori pe zi în

decurs de 2 zile. Fiecare 2 zile se adaugă un produs nou pe două zile. Astfel, de fiecare dată dimineața, pe stomac gol, se vor efectua teste de provocare per os cu produse alimentare noi. Se începe observarea cu legume, de ex. cartof, apoi la 2 zile se adaugă morcov, în continuare – produse lactate, produse de panificație, carne de vită, pește, găină sau ou. În ultimul rând se testează produsele, care din anamneză condiționau acutizarea bolii.

Apariția erupțiilor noi după ingestia căruiva produs examinat confirmă importanța etiologică a produsului dat în dezvoltarea urticariei. În acea zi se indică foame, regim hidric, clistere evacuatorii fără administrarea medicamentelor. În dimineața zilei următoare se efectuează testul de provocare cu un produs nou, anterior neexaminat. Se permite în decursul următoarelor două zile de întrebuințat produse deja examinate și tolerate bine. Astfel, în staționar se aleg 7–8 produse alimentare (cartof, morcov, pâine, lapte, carne de vită, pește etc.), restul, după același principiu, în condiții de ambulator.

La efectuarea dietei de eliminare, și în special la aprecierea rezultatelor ei, se va ține cont de prezența în produse a salicilaților, coloranților și conservanților.

În caz de contraindicații în ce privește foamea, se indică alte variante de diete de eliminare, de ex. varianta 1 – carne de vită fiartă cu bulion și pâine sau varianta 2 – produse lactate și pâine în decurs de 7–10 zile, însoțite de aceleași proceduri ca și foamea.

Când cauza urticariei se consideră un medicament, se întrerupe tratamentul medicamentos, se indică foame pe 1–3 zile, purgativ salin (o priză), clistere evacuatorii (de 2 ori pe zi) în decurs de 3 zile și duș de 2 ori în zi, lichid – 2 l în zi.

Tratamentul puseului acut

Există o paletă largă de forme acute de U și / sau AE din punct de vedere al severității puseului, inclusiv al potențialului său evolutiv spre manifestări extrem de grave: edemul laringian sau meningian și șocul anafilactic.

1. Urticaria simplă, neasociată cu angioedemul:

- Antihistaminice (anti H_1) administrate oral (erupții moderate sau minore) sau parenteral (erupții generalizate).
- Corticoizi i.v. (asociați la anti H_1) – numai în formele de U generalizată (mai ales când este însoțită de „stare de rău” = acuze difuze, inclusiv psihice ± tahiaritmii).
- Preparate de calciu – numai i.v., mai ales la cei cu un teren spasmofilic asociat.

2. Urticarie asociată cu angioedem sau în angioedemul feței:

- administrăm aceeași medicație ca în prima variantă: a + b + c;
- asocierea Adrenalinei (0,25–0,5 ml sol. 1/1000 = 0,25–0,5 mg) administrată în mod repetat (a nu se depăși 2 mg /24 ore!) subcutanat, intramuscular sau 1/10000 i/v în perfuzie (lent!) în următoarele cazuri:

- ★ instalare rapidă a AE ± prurit generalizat;
- ★ disfonie ± dispnee;
- ★ AE masiv al feței (după context);
- ★ antecedente de edem glotic și/sau șoc anafilactic.

3. Urticarie și /sau angioedemul în cadrul unei reacții anafilactice

Se va injecta pe locul înțepăturii sau la locul injecției (dacă aceasta a fost făcută subcutanat sau intramuscular), care a provocat șocul anafilactic, 0,1–0,2 ml (maximum 0,4–0,6 ml) de adrenalină de 1%. Se va renunța la această manevră în cazul când locul înțepăturii este greu de abordat sau periculos prin topografia lui (pleoapă, limbă, regiunea carotidiană etc.)

În timpul imediat următor, se va recurge la perfuzia cu Glucoză de 5% în care se introduc 250–500 ml de Hemisuccinat de hidrocortizon, cu o viteză de 60–70 de picături pe minut. Dacă după 10–15 minute tensiunea arterială nu manifestă tendință de creștere, se va introduce în perfuzie 0,4–0,6 ml adrenalină și se va mări viteza până la 80–100 picături pe minut. În cazul când apare tahicardie, iar tensiunea se redresează, se va micșora viteza perfuziei. Aceasta se va menține încă o jumătate de oră, până când tensiunea va reveni la normal, iar simptomatologia va dispărea complet.

Administrarea antihistaminicelor în această situație este inutilă și uneori periculoasă. Receptorii histaminergici vasculari sunt evident ocupați, aproape în totalitate, de histamina eliberată brusc și în cantitate masivă, în urma declanșării șocului anafilactic. Cantitățile de antihistamine, administrate pentru a putea disloca histamina de pe receptorii pe care-i ocupă, ar trebui să fie foarte mari. Efectele lor secundare, în acest caz, ar deveni periculoase.

Terapia imunosupresivă. Corticoterapia

a) Indicațiile în U și/sau AE:

- Formele severe cu extensie lezională (inclusiv însoțite de edem al feței), semne premonitorii ale șocului anafilactic (iminență de șoc anafilactic – seropian) sau edem glotic.
- Formele secundare incluse în boli sistemice (boli autoimune sau boala serului), beneficiază de corticoterapie asociată la medicația specifică bolilor respective.
- Urticarie cronică cu evoluție severă, pe o durată de maxim 2–3 săptămâni, până la evidențierea etiologiei (în cea idiopatică se trece pe asocierea anti H₁ + anti H₂).

La aceste indicații (Iamandescu 1986 și 1996) se adaugă:

- Urticarie tardivă la presiune (Bousquet și colab. – 1993), Prednisolon în doze alternante (2–3 zile) de 20–30 mg/zi.
- Înlăturarea tahiflaxiei față de anti H₁ (cure scurte, edem – Ormerod).

- Formele de urticarie cronică idiopatică cu anticorpi Ig G antireceptori Fc Σ Ri (Greavis - 1995).

b) Contraindicații:

În afara celor clasice, inclusiv impuse de bolile asociate, ele pot fi extinse la formele rezistente, dintre care menționăm: AE ereditar și U fizică (nu previn manifestările declanșate de agenții fizici, dar le diminuează intensitatea o dată apărute). Corticoterapia este inefficientă și chiar agravează U și/sau AE de cauză infecțioasă (bacteriană și, mai ales, parazitara și micotică), în lipsa tratamentului etiologic.

c) Doze:

Întrucât se urmărește un efect antiinflamator, dozele trebuie să fie mai reduse decât cele utilizate frecvent și inductoare a unei supresii hipofizo-suprarenale. Dozele de 30 mg Prednisolon (I.Gr. Popescu) sau echivalenți, administrate în SU neinduse în boli sistemice, dacă nu jugulează manifestările clinice de U sau AE, nu vor reuși, în cazul creșterii lor, decât să blocheze secreția de glucocorticoizi.

Tratamentul urticariei acute cu evoluție gravă

- ★ Efectuarea măsurilor de eliminare.
- ★ Administrarea preparatelor antihistaminice de prima generație, parenteral - Clemastin (Taveghil) 0,1%, 2 ml i/m sau i/v în soluție fiziologică sau soluție Cloropiramin (Suprastin) 2,5% 5-7 zile.
- ★ În lipsa efectului - glucocorticoizi cu acțiune sistemică - Dexametazon, 4-12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30-90 mg i/m, i/v 2-3 zile.
- ★ După indicații - terapie de dezintoxicare - Hemodez 200-400 ml i/v, pic., 3-4 zile.
- ★ Apoi antihistaminice de a II-a și a III-a generație: Desloratadin 5 mg o dată în zi sau Cetirizin 10 mg, o dată în zi, sau Loratadină 10 mg, o dată în zi, sau Astemizol, 10 mg, o dată în zi.

Durata administrării - până la o lună.

E posibilă administrarea preparatelor antihistaminice cu acțiune stabilizatoare asupra membranei mastocitelor - Ketotifen (Zaditen) 0,001 g de 2 ori în zi, 3 luni.

Tratamentul urticariei acute cu evoluție de gravitate medie

- ★ Preparatele antihistaminice de I-a generație parenteral - Clemastin (Taveghil) 0,1 % - 2 ml i/m sau i/v în sol. fiziologică sau sol. Cloropiramin (Suprastin) 2-3 zile.
- ★ În lipsa eficienței - glucocorticoizi cu acțiune sistemică - Dexametazon, 4-12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30-40 mg i/m, i/v 1-2 zile.
- ★ Apoi preparate antihistaminice de generația a II-a și a III-ea: Desloratadin 5 mg o dată în zi sau Ceterizin 10 mg o dată în zi sau Loratadin 10 mg o dată în zi, sau Astemizol 10 mg o dată în zi. Durata curei - până la o lună.
- ★ Preparare antihistaminice cu acțiune de stabilizare a membranei mastocitelor - Ketotifen (Zaditen) 0,001 g de 2 ori în zi, până la 3 luni.

Tratamentul urticariei acute cu evoluție ușoară

- * Efectuarea măsurilor de eliminare.
- * Utilizarea glucocorticoizilor nu este necesară.
- * Preparate antihistaminice de a II-a și a III-ea generație – Desloratadin 5 mg o dată în zi sau Cetirizin 10 mg o dată în zi, sau Loratadin (Erolin) 10 mg o dată în zi, în decurs de o lună.
- * Ketotifen (Zaditen), 0,001 g de 2 ori în zi, în decurs de 3 luni.

Strategia de tratament în continuare se efectuează corespunzător cu spectrul alergenilor cauzali în perioade de remisiune a bolii (imunoterapie specifică, o cură de Histaglobulin (Histaglobin) în condițiile staționarului de alergologie sau a cabinetului alergologic).

Tratamentul urticariei și/sau angioedemului cu evoluție cronică

În cazurile cu evoluție cronică, la care tendința spre cronicizare sau confirmarea caracterului cronic al erupției sunt atestate de fenomenul de rebound terapeutic (revenirea simptomelor) după sistarea medicației adresate puseului acut (soldată cu remisiunea acestuia).

Se aplică următoarele medicații:

- a) Medicamente cu acțiune antialergică nespecifică, depășind sfera efectelor antihistaminice (anti H_1). Dintre aceste preparate se cunoaște acțiunea Ketotifenului, care este grevată de efecte secundare sedative și creștere ponderală, precum și efectul deosebit de favorabil al antihistaminicelor din noua generație (non sedative). Indicația lor majoră o constituie formele cronice de U, inclusiv U cronică idiopatică.
- b) Medicamente electivă în unele forme etiologice de urticarie (în special formele fizice: colinergică = Hidroxizin; la frig = Loratadin, Ceterizine, Ciproheptadine, Ketotifen; Angioedemul ereditar = Danazol, etc.). În prurit cel mai bun efect îl posedă Loratadinul (Iamandescu – 1997).
- c) Medicația adresată terenului este esențială în:
 - U și/sau AE secundară din cursul unor boli sistemice: colagenoze, hemopatii maligne, mastocitoze etc., la fel ca și cea din sindromul vascularitei cu hipocomplementemie Mac Duffie (corticoterapie 0,5 mg/kg/zi în cure prelungite) (Bouquet și col.).
 - U și/sau AE de cauză infecțioasă: parazitoze, infecții bacteriene (în special cu gram-negative) și chiar virale (de ex. hepatita virală) și micoze. Se aplică tratamentul etiologic antiinfecțios.
 - U și/sau AE de cauză alergică (monoetiologică). Hiposensibilizare specifică – în cazul alergiei severe, cu manifestări anafilactice la venin de hemiptere (mai ales la copii) și unele polinoze însoțite constant și de U și/sau AE (de regulă, nu pentru U sau AE se întreprinde acest tratament specific).

- U endocrină: corectarea terenului hiper- sau hipotiroidian (inclusiv cel cu patologie autoimună) ca și a celui ovarian în cazul alergiei endohormonale la progesteron (anticorpi anti – celule luteale, demonstrați la femeile cu U precatamenală, evidențiind un mecanism autoimun și fiind adesea induși de administrarea în scop anticoncepțional a unor estrogenice de sinteză – Bousquet și colab.)
- d) Corticoterapia reprezintă medicația de maximă eficiență în formele clinice severe (alături de adrenalină) și, de asemenea, în SU din boli autoimune, din boala serului și alte boli cu complexe imune.

Tratamentul urticariei cronice idiopatice

- ★ Preparate antihistamine de prima generație parenteral – Clemastin (Taveghil) 0,1 % , 2 ml i/m sau i/v în sol. fiziologică sau 2,5 % sol. Clorpiramin (Suprastin).
- ★ În caz de ineficacitate – glucocorticoizi cu acțiune sistemică – Dexametazon, 4–12 mg i/m sau i/v, Prednisolon, 30–90 mg i/m, i/v sau forme tabletate în doze adecvate. Durata tratamentului parenteral – 5–7 zile.
- ★ Apoi preparate antihistaminice de a II-a și a III-ca generație – Deslorata din 5 mg o dată în zi sau Cetirizin 10 mg o dată în zi sau Loratadin 10 mg o dată în zi sau Astemizol 10 mg o dată în zi.
- ★ Este posibilă administrarea preparatelor cu acțiune de stabilizare asupra membranei mastocitelor – Ketotifen (Zaditen), 0,001 g de 2 ori pe zi, în decurs de 6 luni.
- ★ Pacienților, cu forme grele și rebele la tratament, li se pot prescrie glucocorticoizi cu acțiune prelungată – β – metazon (Diprospan), 1 ml i/m.
- ★ Fermenți digestivi – Festal, Enzistal, Mezim – după indicații.
- ★ Tratament simptomatic corespunzător patologiei depistate (antibacterial, antimicotic, tratarea disbacteriozei etc.).
- ★ În caz de eficacitate a preparatelor antihistamine – o cură de Histaglobulin (Histaglobin).

Sunt informații despre utilizarea cu succes a Ciclosporinei (Toubi E., Blant A.A., Keesel A., Golan T.D., 1997), Metotrexatului, antiinflamatorilor nesteroidieni, Imunoglobulinei i/v, Plasmaferezei (Greaves M.W., Sabroe R.A.). Plasmafereza acționează ca și în cazul infecțiilor intradermice cu ser autolog. Este eficientă în cazul U severe și cu participarea complexelor imune (în U – vasculită) (Turner și col., 1990). Ciclosporina stabilizează mastocitul, fiind utilă în unele forme de U rebele la tratamentul uzual (Ormerod – 1994). Imunoglobulinele administrate i/v sunt utile în unele forme de U – vasculită sau U – sindrom din unele forme de purpură trombocitemică idiopatică (Ormerod – 1994).

CAPITOLUL 17

DERMATITA ATOPICĂ

Dermatita atopică (DA) este una dintre cele mai răspândite maladii alergice, îndeosebi la copii. Incidența printre copiii până la 1 an este de 1–4%, iar printre adulți – 0,1–0,5%. Circa 50% dintre copii se îmbolnăvesc de DA la vârsta de 1 an, 30% – de la 1 an până la 5 ani. La 40–80% din copii, afectați de DA în copilăria fragedă, ulterior se dezvoltă alergje respiratorie.

DA a fost descrisă pentru prima dată de Von Herba în anul 1844 ca „afecțiune a pielii pe suprafețele flexorii și prurit”. În anul 1892 Besnier a descris 3 pacienți cu simptome caracteristice neurodermitei și a numit această maladie prurigo benie. În anul 1923 Coca și Cooke au propus termenul de „atopie” pentru semnificarea stărilor de hipersensibilitate, care stau la baza polinozei și astmului; în 1933 Wize și Sulsberger au propus termenul „*dermatita atopică*” folosit până în prezent.

Dermatita atopică este o maladie alergică cronică, care se dezvoltă la persoanele cu predispunere genetică la atopie, are evoluție recidivantă, particularități de vârstă ale manifestărilor clinice caracterizate prin erupții exsudative și/sau lichenoidale, sporirea nivelului de IgE seric și hipersensibilitate la excitanții specifici (alergici) și nespecifici [252].

În practica clinică termenul DA este înlocuit prin termenii „diateză exsudativă – catarală” sau „diateză alergică”. Formularea diagnosticului clinic cu utilizarea acestor termeni nedeterminați conduce la faptul că bolnavului nu i se acordă la timp ajutorul adecvat.

Termenii folosiți anterior – „eczemă atopică”, „eczemă endogenă”, „eczemă infantilă”, „neurodermită atopică a lui Brok”, „neurodermită difuză”, „prurigoecezmă” etc. – conform ultimei clasificări se referă la noțiunea de DA. De menționat că eczema atopică și neurodermita atopică reprezintă forme și stadii de dezvoltare ale unui proces unic – dermatita atopică. Diagnosticul DA trebuie folosit chiar și în cazul depistării simptomelor minime. Aceasta permite a alege tactica principală de tratament și a evita manifestările mai grave ale atopiei.

ETIOLOGIA

În etiologia dermatitei atopice rolul central revine alergiei alimentare. Sensibilizarea față de alergenii alimentari se depistează la 80–90% din copiii de vârstă fragedă, care posedă semne clinice ale dermatitei atopice. Cei mai importanți antigeni sunt: laptele de vacă, ouăle, peștele, gramineele de cultură (îndeosebi grâul), boboasele (arahide, soia), crustaceele (crabii, crevetele), roșiile, carnea de vacă, de găină, de rață, cacao, citricele, căpșunile, morcovii, strugu-

rii. Cu vârsta spectrul de sensibilitate se lărgeste. La alergia alimentară se asociază sensibilitatea la aeroalergenii din încăperi, îndeosebi căpușele din genul *Dermatophagoides*. Contactul strâns cu acarinele (căpușele) din lenjeria de pat, activează inflamația alergică a pielii în orele nocturne și intensifică pruritul. Unii copii prezintă o sensibilizare sporită față de alergenii epidermali (îndeosebi de la câine și pisică). Un rol important în dezvoltarea dermatitei atopice joacă alergenii micotici. O activitate alergică sporită posedă sporii ciupercilor *Cladosporium*, *Alternaria tenies*, *Aspergillus*, *Penicilium*. Alergenii medicamentoși sunt una din cauzele acutizării dermatitei atopice, rareori deținând rolul de factor etiologic primar. Uneori procesul cutanat este acutizat de antibioticele din grupul penicilinei, preparatele antiinflamatorii nesteroidice (Analgină, Amidopirină), antibioticele din grupul tetracicinelor, sulfanilamidelor, vitaminele din grupa B, gama-globulină, plasmă, anestezicele cu acțiune locală și generală. La unii bolnavi etiologia e legată de hipersensibilitatea la polenul plantelor.

Procesul cutanat la asemenea pacienți se acutizează în perioada de primăvară-vară, fiind legat de termenele polenizării plantelor cauzal-valorice. Un rol deosebit îl joacă și sensibilitatea la alergenii microbieni. Cel mai des la pacienții cu dermatită atopică se depistează reacții la antigenii Bacilului coli, Stafilococului auriu și piogen.

Majoritatea bolnavilor cu dermatită atopică (80%) prezintă o alergie polivalentă. Alergia alimentară se asociază de regulă cu cea medicamentoasă și cu alergia la acariile din praful menajer.

Inflamația alergică cronică stă la baza hiperreactivității pielii. În afară de mecanismul imun, specific în patogeniza DA, un rol important au factorii nespecifici (pseudoalergici): decalajul dintre sistemul simpatic și parasimpatic al sistemului nervos vegetativ. Hiperreactivitatea pielii este determinată de instabilitatea citomembranei mastocitelor și bazofililor etc. Acutizarea DA poate fi provocată de "triggerii" nespecifici (iritanți). Ei provoacă histaminoeliminarea nespecifică și inițiază cascada de reacții alergice. Iritanți nespecifici pot fi hainele sintetice și de lână, substanțele chimice prezente în medicamentele cu acțiune locală și preparatele cosmetice, conservanții și coloranții, din produsele alimentare, detergenții care rămân pe lenjeria de pat după spălat, poliotanții, temperaturile joase și înalte. „Triggerii” nespecifici pot fi unele medicamente. La acutizarea procesului cutanat pot participa mecanismele psihogene prin literalizarea unui șir de neuropeptide.

EPIDEMIOLOGIA DA

Principiile de bază:

- La copii maladiile alergice ocupă primul loc printre toate maladiile nespecifice.

- DA deține un rol central în structura maladiilor alergice la copii (până la 50–75%).
- Răspândirea DA printre copiii din țările dezvoltate variază de la 10 până la 20%.
- Simptomele DA la copii se manifestă de la vârsta de 6 luni – în 60% din cazuri, până la 1 an – în 75%, până la 7 ani – în 80% din cazuri.
- În ultimele decenii se observă o creștere semnificativă a morbidității prin DA, se agravează evoluția, precum și consecințele (invalidizarea timpurie), cresc pierderile pentru concediul medical al părinților copiilor, care suferă de DA.
- Adesea DA se îmbină cu alte maladii alergice (sindromul atopic): cu astmul bronșic – 34%, cu rinita alergică – în 25%, laringotraheită recidivantă – în 10%, polinoză – în 8% din cazuri.
- DA influențează semnificativ calitatea vieții, conduce la formarea psihopatologică a personalității, dificultăți în alegerea profesiei și crearea familiei.
- Morbiditatea propriu-zisă prin DA depășește datele statistice de 5–10 ori. Acest lucru e legat de utilizarea diferitor termeni la formularea diagnosticului.

Factorii de risc în dezvoltarea dermatitei atopice la copii

Principiile de bază:

- Rolul central în dezvoltarea DA la copii îl dețin factorii endogeni (ereditatea, atopia, hiperreactivitatea pielii, tulburarea proceselor funcționale și biochimice în piele), care în îmbinare cu diverși factori exogeni (alergenii și nealergenii) conduc la dezvoltarea tabloului clinic al DA (*tab. 19*).
- La baza dezvoltării DA se află particularitățile genetic determinate (tipul poligenic multifactorial al eredității) ale răspunsului imun la pătrunderea alergenilor.
- Particularitățile caracteristice ale răspunsului imun al atopiceilor: predominanța T-helperilor-2, hiperproducerea IgE totale și anticorpilor IgE specifici.
- Predispunerea la hiperreactivitatea pielii este factorul principal care determină realizarea maladii atopice sub aspectul DA.
- Riscul dezvoltării DA la copii este mai mare în familiile unde copiii suportă o maladie alergică sau o reacție alergică. Dacă ambii părinți sunt sănătoși, riscul dezvoltării DA la copil constituie 10–20%, dacă este bolnav unul dintre părinți – 40–50%, dacă sunt bolnavi ambii – 60–80%.
- Determinarea factorilor de risc ai DA e necesară pentru profilaxia optimă și prognosticul individual al maladii.

- La factorii exogeni, capabili să acutizeze DA, se referă și efortul psihoemoțional, schimbările meteo, fumul de țigară, adausurile alimentare, diverși poluanți (tab. 20).
- Factorilor de risc în dezvoltarea DA se schimbă cu vârsta: în primii ani de viață, motivul principal al DA este alerggia alimentară, la copiii de 3–7 ani crește valoarea etiologică a alergenilor menajeri și micotici, la pubertate – a factorilor psihoemoționali (tab. 21).
- Un rol deosebit în patogeneza DA joacă sensibilitatea față de proteina *St. aureus*.
- La unii copii, vaccinarea (îndeosebi DTP) fără statut clinico-imunologic și fără profilaxia respectivă, este un factor favorizant în dezvoltarea DA.

Tabelul 19

Factorii de risc al dezvoltării DA

Factorii endogeni	Factorii exogeni		
	Factorii cauzali ("triggerii")		Factorii care intensifică acțiunea "triggerilor"
<ul style="list-style-type: none"> • Ereditatea • Atopia • Hipersensibilitatea pielii 	Alergeni <ul style="list-style-type: none"> • Alimentari • Menajeri • Polenul • Epidermali • Micotici • Bacterieni • Vaccinările 	Nealergeni <ul style="list-style-type: none"> • Efort psihoemoțional • Meteorologici • Fumul de țigară • Adausuri alimentare • Poluanți • Xenobiotici 	<ul style="list-style-type: none"> • Climato-geografici • Tulburări în alimentație • Nerespectarea igienii pielii • Condițiile de trai • Vaccinările • Stresul psihologic • Infecțiile virale acute

Tabelul 20

Produse alimentare cu valoare etiologică pentru copiii primului an de viață, care suferă de DA

Produsul alimentar	Alergenul (antigenul)	Frecvența manifestărilor
Laptele de vacă	Cazeina Albumina serică de bovină, β-lactalbumina α-lactalbumina	79–89%
Ouălele	Ovalbumina Ovomucoid	65–70%
Gramineele de cultură	Gluten Gordein	30–40%
Soia	S-proteină	20–25%
Peștele	M-paralbumină	90–100%
Legumele și fructele de culoare roșie sau oranj	Haptene	40–45%

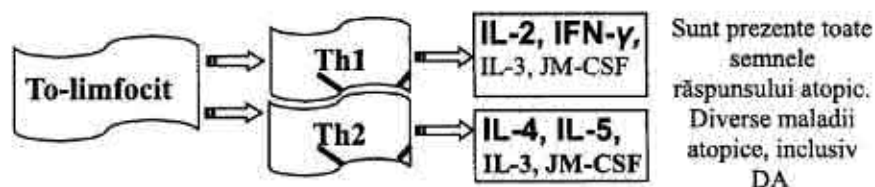
**Produse alimentare cu rol de factori etiologici ai alergiei alimentare
(după activitatea alergică)**

Înaltă	Medie	Slabă (redușă)
Lapte de vacă, pește, ouă, carne de pasăre, căpșună, zmeură, coacăză neagră, mure, strugure, ananas, zămos, hurma, rodii, ciocolată, cafea, cacao, nuci, miere, ciuperci, hrișcă, roșii, morcovi, sfeclă, țelină, grâu, secară	Carne de porc, carne de curcă, carne de iepure, cartofi, mazăre, piersici, caise, coacăză roșie, banane, porumb, hrișcă, agriș, orez	Carne de cabaline, carne de oaie (negrasă), dovlecei, dovleac turcesc, ridiche, bostan de culoare deschisă, mere de culoare verde și galbenă, cireșe albe, coacăză-albă, agriș, prune, harbuz, migdale, pepeni verzi

Mecanismul dezvoltării DA

Principiile fundamentale:

- Baza DA o constituie **inflamația alergică cronică**.
- Patogeneza DA este polifactorială în cazul când rolul central revine **dereglărilor imune**.
- Mecanismul imunopatologic principal de dezvoltare a DA este modificarea raportului Th_1/Th_2 limfocite în direcția Th_2 helperilor, ceea ce conduce la modificarea profilului citokinic și producerea sporită de anticorpi IgE specifici.

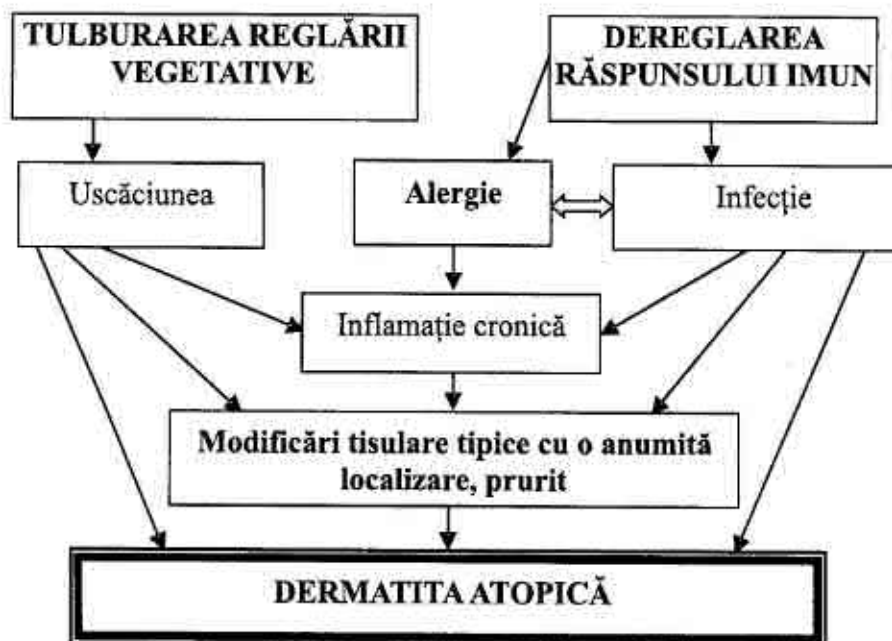


- În calitate de mecanism de demarare a DA se prezintă interacțiunea dintre **alergeni** și anticorpii specifici (**reaginele**) pe suprafața mastocitelor.
- **Factorii neimuni „triggeri”** intensifică inflamația alergică prin **inițierea eliberării nespecifice a mediatorilor inflamației alergice** (histamină, neuropeptide, citokine), care posedă particularități antiinflamatorii.
- Un rol important în menținerea inflamației cronice a pielii în DA revine atât infecției micotice și cocice, cât și reacției alergice la componenții celulelor bacteriene și micotice.

Sub influența alergenilor, în organismul atopicelor se inițiază cascada reacțiilor inflamatorii. Ca rezultat, în focarul de inflamație se formează un infiltrat celular, baza căruia o constituie celulele de inflamație alergică. Aceste celule elimină mediatori, citokine, IgE. Chiar și la înlăturarea alergenului din anturajul copilului, procesul inflamator continuă. Inflamația se automenține. Această stare impune necesitatea efectuării terapiei antiinflamatorii tuturor copiilor cu DA. Întrucât infil-

tratul celular chiar și în terapia antiinflamatoare nu poate să dispară pe parcursul a câtorva zile, se recomandă terapia antiinflamatorie de bază la copii – nu mai puțin de 2–3 luni până la realizarea remisiunii clinice depline (schema 11).

Schema 11



Astfel, imunogeneza DA e determinată genetic de răspunsul imun programat la antigen sub influența diversilor factori declanșatori.

Expoziția îndelungată a antigenului, stimularea celulelor Th_2 , producerea anticorpilor IgE alergen-specifice, degranulara mastocitelor, infiltrația eozinofilică și inflamația, intensificată prin lezarea cheratinocitelor în urma gratajului – toate acestea conduc la inflamația cronică a pielii în DA, care joacă un rol important în patogeneza hipersensibilității tisulare.

În dezvoltarea DA participă de asemenea mecanismele nespecifice, la care se referă, în particular, următoarele:

1. Tulburarea echilibrului sistemelor simpatic și parasimpatic care se manifestă în sporirea reactivității colinergice, reducerea α -adrenoreactivității. Reflectare a influenței sistemului vegetativ este amplasarea simetrică („locuri tipice”) a lezărilor invelişului pielii. În DA e sporit nivelul acetilcolinei în serul sangvin și piele. La bolnavii cu DA se marchează vasoconstricția pronunțată sub formă de dermatografism, culoarea pală a feței, scăderea temperaturii degetelor ș.a.

2. Capacitatea sporită a mastocitelor și a bazofilelor de eliminare a mediatorilor, atât spontan, cât și sub influența diverșilor stimuli neimunologici, este legată de reducerea conținutului de AMPc în celule.

Astfel, la baza etiopatogenezei DA stau 3 condiții de bază:

1. Predispunerea determinată genetic la dezvoltarea răspunsului imun IgE dependent.
2. Influența diverșilor factori externi (factorilor de risc, alergeni, „triggeri” etc.) și factorilor interni, care predispun la realizarea acestui răspuns.
3. Realizarea nemijlocită a răspunsului imun, care conduce la manifestarea clinică a DA.

Clasificarea uzuală a DA este prezentată în *tabelul 22*.

Tabelul 22

Clasificarea uzuală a DA

Stadiul dezvoltării, perioadele și fazele maladiei	Formele clinice în funcție de vârstă	Răspândirea	Gravitatea tratamentului	Variantele clinico-etilogice
Stadiul inițial	Infantil (de la 2 luni până la 2 ani) – <i>exsudativă</i>	Limitată	Ușoară	Cu predominare • alimentară • acariană • micotică • de polen etc.
Stadiul modificărilor pronunțate (perioada acutizării – recidive): • Faza acută • Faza cronică	De copil (de la 2 până la 12 ani) – <i>scuamoasă-eritematoasă cu lichenificare</i>	Răspândită	Moderată	
Stadiul remisiunii: • Incompletă (perioada subacută) • Completă Însănătoșirea clinică	Adolescentină și a vârstei adulte (de la 12 ani) – <i>lichenoidă, pruriginoasă</i>	Difuză	Severă	Cu infectare secundară

CLINICA DA

Dermatita atopică adesea se dezvoltă la copiii în vârstă de până la 1 an, mai rar la adolescenți și adulți (*tab. 23*). Pentru copiii de vârstă fragedă sunt caracteristice elementele eritematoase, cu vezicule și papule, zemuire pe partea piloasă a capului, pe față, îndeosebi pe obraji, frunte și regiunea perorală, pe gât și pe fese, pe suprafețele ale extensorii extremităților, mai rar – pe trunchi. Din veziculele deschise se elimină exsudat seros sub aspect de „picături de rouă” [224]. Pruritul intens conduce la grataj, ca urmare apar plăgi zemuinde (umede) și escoriație, se formează cruste. Maladia poartă un caracter eczematos. Cu vârsta procesul încetinește și către 5 ani copiii, de regulă, se vindecă.

Clasificarea formelor clinice ale dermatitei atopice
(И.И. Балаболкин, В.И. Гребенюк, 1999)

Forma clinică					
Indicii	Exsudativă	Eritematoasă-scuamoasă	Eritematoasă-scuamoasă cu lichenificare	Lichenoidă	Pruriginoasă
Localizarea preponderentă	Fața (obraji, barba), brațele, fesete, gamba- le, tălpile	Fața (în jurul ochilor, guri), gâtul, trunchiul, plicile cotului și ge- nunchiului, gamba- le, mâinile, tălpile	Gâtul, plicile cotului, genunchiului, suprafața dorsală a palmelor, plantelor	Gâtul, plicile cotului și genunchiului, mâinile și plantele (suprafața dorsală)	Gâtul, suprafețele extensoare ale extremită- ților
Caracterul lezării pielii	Eritem, edeme, papule, bule, cruste cu zemuire, ganglionii limfatici regi- onali de mărimea unui bob de mazăre, vișină, prurit	Eritem, edem, papule, descuamare, excoriație, cruste, focare difuze de lezare cu contururi neclare, limfadenopatie, ganglionii limfatici de mărimea unei fasole, nucă de pădure, prurit, grataj al pielii	Eritem, descuamare, papule, excoriație, tendința spre licheni- ficare, limfadenopatie - ganglionii limfatici de mărimea unei nuci de pădure, prurit moderat sau puternic, cu acce- se, grataj al pielii	Papule miliare și lenti- culare care confluează (lichenoide), focare limi- tate cu contururi clare, complicate prin infecție piogenă, ganglionii lim- fatici (limfadenopatie) de mărimea unei nuci de pădure, sau nuci obișnuite, prurit și grataj	Papule dure de la lenticulare până la voluminoase, semise- rice, excoriația, cruste sanguinolente; limfa- denopatie - ganglionii limfatici de mărimea unei nuci obișnuite
Începutul ma- ladii, evoluția	Primii 1-1,5 ani (înde- sebi manifestările acute exsudative în primele 2-3 luni)	La vârsta de 1,5-3 ani	La vârsta de 3-5 ani	La vârsta de 3-15 ani	La vârsta de 12-15 ani

Uneori DA persistă și la copiii de vârstă mai mare sau se dezvoltă la adulți, prezentând o recidivă cronică. În tabloul clinic predomină gratajul tisular puternic, lezarea pielii pe suprafețele flexorii ale extremităților, în fosele poplitee și plicile cotului. Mai rar se întâlnesc modificări ale pielii pe gât, părțile carpiene, tălpi, piept, față. Se marchează eritem, uscăciune, descuamarea și lichenificarea pielii cu desen tisular intensificat, ca urmare a îngroșării epidermisului. Iarna, în caz de acutizare a procesului după spălat, uscăciunea se intensifică și pielea devine ca la ihtioză. Desenul tisular și liniile capilare pe palme („*palme atopice*”) se intensifică, apar liniile Deni (cute pe marginea pleoapelor de jos); în caz de asociere cu rinită apare o plică transversală între buza de sus și nas. Zemuirea de regulă este nepronunțată. Se măresc ganglionii limfatici îndeosebi la copii. Gratajul puternic pruriginos provoacă tulburări psihoemoționale.

Remisiunile și acutizările de genază neclară apar mai frecvent iarna. Procesul cronic e însoțit de îngroșarea epitelului, uscăciune progresivă, lichenificare și hiperpigmentare, înăsprirea pielii, care se acoperă cu papule, prin contopirea cărora se formează focare extinse de lezare.

Cele mai frecvente complicații sunt lezările purulente ale pielii sub formă de folicule, abcese, provocate de stafilococi. Piodermiile sunt determinate de tulburările imune și funcția de barieră a pielii. Aceste stări determină sensibilitatea bolnavilor față de infecțiile virotice, îndeosebi a virusului herpesului simplu, când se dezvoltă eczema, uneori cu evoluție gravă. Sunt cunoscute dermatitele la vaccinare și postvaccinare, la vaccinul antivariolic. La cei maturi adesea apare alerggia medicamentoasă cu manifestări tisulare. DA care evoluează grav, complicată cu piodermie și în combinație cu astmul bronșic, conjunctivită și alerggia medicamentoasă se includ în sindromul atopice.

Simptomele clinice ale dermatitei atopice

(Y.M. Donald et al., K.A. Knoell, K.E. Greer, 1999, cu completări)

Simptomele obligatorii ale dermatitei atopice:

- lezarea pruriginoasă a pielii;
- morfologia topică a elementelor tisulare și localizarea: „lichenificarea flexorie” (piele îngroșată) liniară la adulți; implicarea feței și a suprafețelor extensorii ale extremităților la sugari și copiii de vârstă fragedă;
- dermatită cronică sau recidivantă;
- anamneza familială și personală agravată la atopie (astm bronșic, rinită alergică, conjunctivită, dermatită atopică).

Semnele auxiliare ale dermatitei atopice:

- răspuns instantaneu la probele alergologice tisulare;
- xeroză (uscăciunea pielii);

- foliculită hipercheratotopică în regiunea suprafeței exterioare a umerilor și/sau hiperlinierea palmelor, și/sau cheratoza suprafețelor piloase ale pielii;
- dermatită periorală (eczemă periorală, cheilită atopică);
- fisuri și zemuire în pliurile de după urechi (lobul rupt al urechii);
- plicaturarea și descuamarea pielii în regiunea orbitei;
- dublarea plicii pleoapei de jos (pliurile lui Denni-Morgan);
- subțierea și pierderea părților laterale ale sprâncenelor;
- debutul timpuriu al maladiei;
- receptivitatea la infecțiile cutanate (îndeosebi la stafilococ și virusul herpesului simplu, precum și la virusurile verucelor, moluscului contagios, dermatofite);
- reducerea imunității celulare;
- dermografismul rezistent alb.

Diagnosticul de dermatită atopică e cel mai posibil în caz de prezență a 3–4 din criteriile principale.

Manifestările clinice ale dermatitei atopice diferă la copiii din diferite grupe de vârstă. Cel mai frecvent se întâlnesc formele exsudativă (eczema propriuzisă) și proliferativă (neurodermită). Pentru copiii de vârstă fragedă e tipică forma exsudativă a DA. Procesul debutează, de regulă, în primele 2–4 luni de viață a copilului, adesea după trecerea lui la alimentare artificială. Procesul patologic amintește de dermatita eritematoasă – veziculare. La început se afectează fața: apare hiperemie, edemul, vezicule pe pielea obrazilor și frunții. Veziculele se sparg, provocând zemuire abundentă, formarea „fântânilor eczematoase”. Afectarea pielii e însoțită de prurit cu grataj puternic, care se intensifică într-o încăpere prea caldă, în orele nocturne, când copilul e agitat. Procesul eczematos poate demara de la partea piloasă a pielii, unde de asemenea apare hiperemie, zemuire, prurit. Elementele eczematoase se localizează preponderent pe suprafețele flexorii ale extremităților. Leziunile de grataj conduc la apariția exsudatului sangvinolent, formarea crustei. În caz de eczemă e posibilă afectarea plăcilor unghiilor degetelor mâinii. E caracteristic faptul că vârful nasului și regiunea triunghiului nazo-labial rămân neafectate chiar și la o extindere a procesului.

La copiii de vârstă mai mare, forma dominantă a DA este cea proliferativă. Zonele caracteristice ale afecțiunii pielii în procesul localizat sunt regiunile articulației radiocarpene, plicii cotului, fosei poplitee, gâtului. Mai întâi apare eritemul, apoi elementele papuloase, prurit intens, care conduc la grataj. Sunt caracteristice infiltrarea și lichenificarea pielii: îngroșarea și asprimea ei, conturarea pronunțată a reliefului din cauza înfundării șanțulețelor. Ulterior, pe locurile afectate poate să rămână un timp îndelungat o pigmentare sau, dimpotrivă, o depigmentare (*tab. 24*).

Criteriile utilizate în diagnosticul dermatitei atopice
(Hanifin, Rajka, Acta Derm. 92: 44, 1980)

Criteriile obligatorii ale diagnosticului	Criteriile auxiliare ale diagnosticului
<ul style="list-style-type: none"> • Prurigo (prurit) în caz de prezență a manifestărilor minime ale DA pe piele • Morfologia tipică și localizarea • Anamneza individuală și familială a bolii atopice • Evoluția cronică recidivantă 	<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul mărit de anticorpi IgE total și specifici • Începutul bolii în vârstă infantilă fragedă (până la 2 ani) • Hiperlinearitatea palmelor („plicaturate”) și a plantelor • Pityriasis alba (pete albicioase pe față, centura scapulară) • Hipercheratoza foliculară (papule „comeene” pe părțile laterale ale brațelor, antebrațelor, coatelor, mai rar pe alte părți ale corpului) • Descuamarea, xeroza, ihtioza • Dermatite nespecifice ale mâinilor și picioarelor • Afecțiuni infecțioase frecvente ale pielii (de natură stafilococică, micotică și herpetică) • Dermografism alb • Prurit în caz de transpirație abundentă • Plici pe suprafața anterioară a gâtului • Cercuri (ciarcăne) întunecate în jurul ochilor (strălucirea alergică)
<p>Pentru instalarea diagnosticului DA e necesar a ține în calcul nu mai puțin de 3 criterii obligatorii „mari” și 3 criterii „mici”</p>	

Activitatea procesului cutanat în dermatita atopică și evoluția DA sunt prezentate în *tabelele 25 și 26*.

Gradul activității procesului cutanat în dermatita atopică
(И.И. Балаболкин, В.И. Гребенюк, 1999)

Simptomele	Gradul de activitate		
	<i>Ușor (I)</i>	<i>Moderat (II)</i>	<i>Sever (III)</i>
Starea tegumentelor	Focare eritematoase, infiltrare nesemnificativă, noduli unici, excoriații	Infiltrație pronunțată, lichenizare, excoriație, fisuri, cruste	Infiltrație persistentă, pronunțată, lichenizare, excoriație lineară, fisuri adânci
Prurit	Slab, limitat, neconstant	Moderat sau puternic, îndelungat	Puternic, permanent
Limfadenopatie	Limfadenită regională sau slab pronunțată	Limfadenită moderat pronunțată	Limfadenită pronunțată

Evoluția dermatitei atopice
(И.И. Балаболкин, В.И. Гребенюк, 1999)

Semnul	Gravitatea evoluției		
	<i>Ușoară</i>	<i>Moderată</i>	<i>Severă</i>
Durata recidivei	De 1–2 ori pe an cu o durată de 2–3 săptămâni	De 3–4 ori pe an cu o durată de 1–2 luni	Mai mult de 4 ori pe an cu durată de 2 luni
Durata remisiunii	6-8 luni	2-3 luni	Câte 1–1,5 luni sau lipsesc
Răspândirea (suprafața afecțiunii)	Focare unice limitate (până 5 %)	Focare multiple (5–15%)	Focare multiple, ce se contopesc în afecțiuni extinse (mai mult de 15%) cu trecere în eritrodermie

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Dermatita atopică trebuie diferențiată de un șir de maladii:

La copiii de vârstă fragedă:

- dermatita sugarilor;
- acrodermatita papuloasă;
- acrodermatita enteropatică, ihtioză;
- piodermie;
- candidomicoză;
- scabie.

La adolescenți și maturi:

- dermatită de contact (detergenți, dezinfectanți, cosmetică);
- eczema microbială;
- psoriazis;
- pityriasis rozat;
- trihofiția corpului;
- pityriasis versicolor;
- scabie;
- dermatita seboreică;
- dermatita eczematoasă;
- neurodermită.

Dermatita sugarilor apare în urma excitației pielii când copilul prea mult timp a fost ținut în scutece. Localizării tipice sunt regiunea perineului, plicele inghinale. E importantă colectarea minuțioasă a anamnezei alergologice.

Acrodermatita enteropatică. Se afectează mai întâi partea piloasă a capului, pielea în jurul gurii, anusului. Efect pozitiv are administrarea preparatelor de

zinc. Balabolkin I. și coautorii, 1999 au efectuat observări asupra unui copil de 8 luni cu acrodermatită enteropatică, de la vârsta de 1 lună de „dermatită atopică”. S-au dovedit ineficiente diverse variante ale dietei hipoalergice, terapia steroidă locală, tratamentul cu preparate antihistaminice. Afectarea pielii era însoțită de sindromul intestinal. La copil s-a dezvoltat hipotrofia de gradul II.

Acrodermatita papuloasă (maladia Krosti-Djanotti) apare mai des primăvara. Sunt tipice elementele morfologice și localizarea lor: papule multiple de culoare roz sau albăstruie-roșie care se descuamează ușor. Mai întâi se afectează mâinile, tălpile piciorului, în ultimul rând gâtul. Fosetele cubitale și poplitei nu sunt afectate. Pruritul nu este caracteristic. Adesea se marchează febră.

Scabia. E caracteristică localizarea tipică a erupțiilor: cutele interdigitale, capile, suprafețele extensorii ale antebrățelor, umerilor, coapselor, partea anterioară a abdomenului. Elementele papulo-veziculare sunt mici, pare (!), cu prurit intens.

Ihtioza. Pielea este uscată, se descuamează sub formă de plăci sau scuame de culoare sură-murdară. Se localizează pe partea extensorie a antebrățelor, umeri, femur, părțile laterale ale trunchiului. Pielea palmelor, tălpile, pliurilor poplitei și a coturilor nu este modificată. eritemul pielii lipsește.

Pityriazisul rozat – erupții cu pete de culoare roz sau roz-galbenă, pronunțat conturate, localizate pe liniile de fisurare ale pielii. Se descuamează doar în centru. E caracteristic simptomul „hârtiei de țigări șifonate”. Nu se afectează fața, partea piloasă a capului. Cu 7–10 zile până la apariția unei erupții abundente se formează prima maculă.

Eczeza microbială. E tipică prezența pe fond infiltrat a pustulelor purulente și a crustelor hemoragice. Focarele de afectare sunt strict limitate, localizate asimetric, preponderent pe extremitățile superioare și inferioare.

Pityriazisul versicolor. Localizarea caracteristică: pielea pieptului, spatelui, gâtului, umerilor. Erupțiile sub formă de macule de culoare galben-roz, cafe-nie-deschisă cu descuamare versiculară, cu hotare bine conturate. Pruritul pielii e moderat. Semnul diferențial cel mai important – în caz de ungere a pielii cu tinctură de iod de 5%, focarele de afectare se colorează mai intensiv. În caz de infectare repetată pruritul este intensiv.

Psoriazisul se deosebește printr-o localizare tipică: suprafața extensorie a extremităților, partea piloasă a capului („coroana psoriazică”). Erupția e monomorfă: papulă plată de culoare roz-roșie, acoperită cu scuama argintie-albuie cu grataj – triada psoriazică tipică.

Dermatită de contact. Afectarea se localizează doar în acele locuri, care contactează cu substanța excitantă. E însoțită de prurit, uneori – de arsură, durere.

DA trebuie diferențiată de alte dermatite, în primul rând, de cele de contact, toxice, seboreice, imunodeficitare, lichenul roșu plat, eczemele microbiene și neurodermite.

Dermatita alergică de contact apare doar pe suprafețele corpului, influențate de alergen. După întreruperea contactului cu alergenul, are loc de regulă dermografismul alb. Alte tulburări vegetative lipsesc.

Dermatita seboreică e determinată de tulburările funcțiilor glandelor sebacee, nu e legată cu atopia. Lipsesc pruritul, tulburările vegeto-vasculare. Se depistează la orice vârstă. Se manifestă prin descuamație eritematoasă cu scuame rozacee și gălbuie.

Dermatita eczematoasă infecțioasă cronică se caracterizează prin eritem, vezicule, descuamare, prurit. De regulă, apare repetat, în maladiile însoțite de prurit și leziuni de grataj, probabil pe fond de imunodeficit, întrucât i se asociază infecția bacteriană (stafilococi, streptococi) sau micotică.

Neurodermita difuză are mult în comun cu DA. Există și unele diferențe. Posibil neurodermita este una dintre multiplele variante pseudoalergice de DA. Patogeneza este determinată de disbalanța adrenergică, tulburarea reglării neurohumorale a pielii. Clinica ei amintește clinica DA. Predomină eritemul și infiltrarea cu lichenificare și hiperpigmentare. Sunt evidente dermografismul alb și tulburările neurotice. Se poate asocia la maladiile alergice – astm, rinită, alergii medicamentoasă – pe fondul cărora uneori apare eritrodermia atopică.

Programul de examinare a bolnavilor cu dermatită atopică

1. Completarea agendei alimentare.
2. Testele diagnostice cutanate cu alergeni alimentari, menajeri, epidermali, micotici și de polen în funcție de particularitățile evoluției maladiei.
3. Hemograma.
4. Coprograma.
5. Masele fecale la helminți.
6. Determinarea nivelului IgE general și IgE alergenospecific.
7. Anticorpi la toxocara, lamblii.
8. Examenul bacteriologic al frotiurilor de pe suprafața pielii.
9. Biopsia pielii (în caz de dificultăți de diagnostic diferențial).
10. Fibrogastroduodenoscopia; după indicații entero- și fibrocolonoscopia.
11. Sondaj duodenal cu însamântarea bilei (porția B, C).
12. Examenul ultrasonor al organelor cavității abdominale.
13. Ph-metria intragastrică.
14. Analiza biochimică a sângelui, „probele hepatice” și ale glandei tiroide după indicații.
15. Examenul bacteriologic al maselor fecale.
16. Testul la toleranța lactozei.
17. Evaluarea homeostazei vegetative.
18. Analiza generală a urinei.
19. Testarea psihologică a bolnavilor.

TRATAMENTUL DA

Principii generale

- Dermatita atopică – maladie cronică, care necesită control îndelungat asupra evoluției.
- Patogeneza multifactorială cu afectarea de sistem și poliorganică în DA impune necesitatea terapiei complexe.
- Terapia administrată la timp și adecvată la manifestările timpurii ale DA preîntâmpină dezvoltarea formelor grave și/sau incontiniu recidivante.
- Remisiunea spontană se poate produce doar la un număr limitat de bolnavi.
- Alegerea mijloacelor medicamentoase de acțiune sistemică și externă (topică) depinde de vârsta copilului, gravitatea și perioada maladiei.
- Eficiența terapiei DA semnificativ se mărește cu condiția instruirii părinților și întregii familii în cadrul „școlilor pentru bolnavii de DA”.
- Excluderea sau reducerea gradului de influență asupra copilului a triggerilor alergeni și nealergeni preîntâmpină acutizarea maladiei.

Terapia copiilor, care suferă de DA, trebuie să fie:	Direcțiile terapiei DA:
<ul style="list-style-type: none">• Complexă• Orientată spre inhibarea inflamației alergice pe piele• Orientată la reducerea acțiunii factorilor cauzali• Orientată la preîntâmpinarea recidivelor	<ol style="list-style-type: none">1. Dietoterapia și măsurile de control al mediului ambiant.2. Farmacoterapia sistemică.<ul style="list-style-type: none">• Preparate antihistaminice• Preparate membrano-stabilizatoare• Preparate care normalizează funcția organelor de digestie.• Vitamine• Preparate imunostimulatoare• Preparate care reglează funcția sistemului nervos• Preparate care conțin acizi grași nesaturați• Antibiotice• Corticosteroizi sistemici (după indicații speciale)3. Terapia externă.4. Reabilitarea.
Instruirea părinților și rudelor. Grupul de susținere.	

Scopurile principale ale terapiei bolnavilor care suferă de DA

- ◆ Anihilarea sau reducerea modificărilor inflamatorii de pe piele și a pruritului cutanat.
- ◆ Restabilirea structurii și funcțiilor pielii (ameliorarea microcirculației și a metabolismului în focarele de afectare, normalizarea umidității pielii).

- ◆ Preîntâmpinarea evoluției formelor grave ale maladiei, care conduc la reducerea calității vieții bolnavilor și la invalidizare.
- ◆ Tratamentul maladiilor concomitente, care agravează evoluția DA.

La originea DA stă inflamația alergică, de aceea baza tratamentului o constituie preparatele antialergice și antiinflamatorii. Poliorganitatea afecțiunilor în DA necesită efectuarea terapiei sistemice de bază cu preparate antialergice. Maladia are o evoluție cronică – tratamentul trebuie efectuat pe etape și îndelungat.

Tabelul 27

Componenta similară a dietei hipoalergice

Produsele și bucatele	Se permite	Nu se permite
Pâine	Aibă, sura, neagră, biscuiți (nu de cozonac), plăcintă (nu de cozonac) cu mere.	Cozonac, prăjituri
Gustări	Salate din varză proaspătă, din castraveți proaspeți, vinegrete (în caz de toleranță la morcovi și sfeclă), caș	Tomate, icre, conserve, scrumbie
Grăsimi	Unt (în cantitate limitată), ulei vegetal	–
Produse lactate (în caz de toleranță)	Lapte (de fiert minimum 15 min), lapte uscat, chefir, acidofilină, brânză, budincă de brânză	Frișcă
Produse din carne și bucate din ele, pește	Carne de porc negră, carne de curcă, carne de iepure (fiartă, chifeliuțe, perișoare de carne)	Carne de pasăre (de găină), carne de vită, carne de vițel, pește
Ouă	Fierte tari, nu mai mult de 1-2 ori pe săptămână (în caz de toleranță)	–
Crupe și bucate din ele	Articole de patiserie, terciuri: de hrișcă, ovăz, arpacăș, de orez (nu mai mult de 1 dată pe zi)	–
Supe, ciorbă (neconcentrate)	De legume, de crupe	Supe concentrate de carne, supe cu ciuperci
Legume, fructe, verdețuri, bucate din ele	Cartofi, varză, morcovi, sfeclă (în caz de toleranță – în cantitate limitată), mere proaspete, biscuiți, răchițele, afine, agris, coacăză neagră (în caz de toleranță – în cantitate limitată)	Cuperci, mazăre verde, citrice, căpșune, rodii, zămos (pepeni verzi), prăsade, nuci
Băuturi și dulciuri	Compot din fructe uscate sau proaspete, recomandate mai sus, ceai, apă minerală	Ciocolată, cafea naturală, miere, cacao, bomboane

Terapia DA. Controlul simptomelor de inflamație

- ◆ Eliminarea alergenilor (tab. 27).

- ◆ Preparate antihistaminice cu particularități antialergice adăugătoare (*tab. 28*)
- ◆ Steroizi topici.
- ◆ Antibiotice (în caz de asociere a infecției secundare).

Tabelul 28

Terapia antiinflamatorie în DA

Faza acută	Faza cronică	Profilaxia acutizărilor
<ul style="list-style-type: none"> • Preparatele antihistaminice de generația a II-a cu particularități antialergice – antimediatoare și membrano-stabilizatoare (erolina sau parlazina) – 4–6 săptămâni • Preparate antihistaminice de generația I pe noapte (dacă e necesar efectul sedativ) – 3–6 zile (Suprastin, Pipolfen) • Comprese (tinctură de scoarță de stejar, sol. de tanină 1%, sol. de rivanol 1:1000 etc.); coloranți (Fucorcină, lichidul Kaste-lani, sol. de metilen albastru 1–2%, etc.) – în caz de exudație • Extern steroizi (unguentul Ecolom) – 3–7 zile. • Glucocorticosteroizi sistemici (în lipsa efectului tratamentului efectuat) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparate antihistaminice de generația a II-a cu particularități antialergice adăugătoare – antimediatoare și membrano-stabilizatoare (Erolina, Parlazina) – 3–4 luni. • Extern steroizi (unguentul Elocrom) • Steroide combinate topice, care conțin componente antibacteriene și antimicotice (Triderm, Diprosalic) • Preparate, care conțin acizi grași polinesaturați. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparate antihistaminice de generația a II-a cu particularități antialergice adăugătoare – antimediatoare și membrano-stabilizatoare (Erolina, Parlazina) – 6 luni și mai mult • Imunomodulatori (individual) • Preparate, care conțin acizi grași polinesaturați • Imunoterapia specifică cu alergeni (vaccinoterapia)

Căile de selectare a preparatelor antihistaminice în tratamentul DA:

- Preparatele antihistaminice (AH) de generația I – clasice (Dimedrol, Diazolină, Suprastină, Taveghil, Pipolfen, Fenistil, Fencarol, Peritol, Cetotifen, Zaditen etc.) – din cauza neselectivității posedă unele efecte adverse, fapt ce suplimentar limitează utilizarea lor la copii la asocierea DA cu patologia TII, tractului gastrointestinal, sistemului respirator și nervos, căilor urinare ș.a.
- În legătură cu influența pronunțată asupra SNC și a efectului sedativ, AH de generația I (clasice) nu se vor prescrie copiilor, întrucât utilizarea lor îndelungată se reflectă negativ asupra dezvoltării intelectuale și a reușitei (*tab. 29*).

Efectele adverse principale ale preparatelor antihistaminice de generația I [156]

Efecte stimulative: – stimularea poftelor de mâncare – spasmul mușchilor – tahicardie, tremor – insomnie, nervozitate, iritabilitate	Efecte neuropsihice: – neliniște – depresie – halucinații – psihoze
Efecte periferice (acțiune anticolinergică) – uscăciunea mucoaselor și a pielii – dilatarea pupilelor, neclaritatea vederii – retenția urinei – parestezie și paralizii – impotență	Efecte depresive: – efect sedativ – somnolență – diminuarea reacțiilor psihomotorii – diminuarea funcției de recunoaștere – modificarea intelectului

- AH de generația I pot fi prescrise adăugător pe noapte pe o cură scurtă (de 3-5 zile) doar în perioada pruritului pronunțat, dacă e necesar efectul antipruriginos și sedativ. Nu posedă valoare terapeutică de sine stătătoare (Suprastin, Peritol).
- Dacă se planifică o cură de tratament sau profilactică, e rațional de prescris AH de generația a II-a cu particularități antialergice suplimentare (Parlazin, Erolin).
- În caz de evoluție cronică sau recidivantă neîntreruptă a DA (însoțită de o eozinofilie sporită) e mai preferabilă aplicarea Parlazinei, Erolinei, deoarece ele posedă eficiență optimă datorită particularităților deosebite ale acțiunii farmacologice.
- Dintre preparatele AH de generația a I peritolul poate fi administrat copiilor până la 1 an.

Dispariția sau reducerea erupțiilor cutanate și a unor așa senzații subiective precum pruritul, durerea, arsura, se reflectă favorabil asupra stării psihoemoționale a copilului.

Scopurile terapiei topice:

- Inhibarea inflamației alergice pe piele și a simptomelor DA legate cu ea în faza acută (hiperemia, edemul, pruritul) și cronică (infiltrația, lichenificarea, excoriația, gratajul) a maladiei (*tab. 30*).
- Reducerea uscăciunii pielii.
- Profilaxia și jugularea infectării repetate a focarelor afectate.
- Ameliorarea funcțiilor de barieră și de protecție ale pielii (*tab. 31*).

Terapia topică

- Utilizarea rațională a preparatelor medicamentoase topice ținând cont de vârsta copilului, perioada și gravitatea maladiei sporește în mare măsură eficiența tratamentului și contribuie la regresarea erupțiilor cutanate.
- Preparatele medicamentoase utilizate în acest caz exercită influență nu doar locală, ci și generală asupra organismului prin intermediul receptorilor sistemului.
- Aceasta este o parte componentă a tratamentului DA care ocupă un loc primordial.

Tratamentul extern al dermatitei atopice

1. Jugularea manifestărilor acute ale dermatitei atopice: – Comprese + coloranți (în caz de exsudare) – Preparate topice corticosteroide
2. Jugularea infecției bacteriene (antibiotice topice, antibiotice în îmbinare cu corticosteroizi – Diprogent, celistoderm-B cu geramicină)
3. Jugularea infecției micotice și a infecției mixte (mijloace antimicotice topice – Triderm, Diprosalic)
4. Restabilirea epitelului afectat
5. Ameliorarea funcției de barieră a pielii (mijloace imunotrope)
6. Ameliorarea și lichenificarea (aplicațiile cu ozocherită, parafină și lut)
7. Reducerea uscăciunii pielii (preparate care conțin acizi grași polinesaturați)
8. Reducerea deshidratării pielii (mijloace hidratante)

Mecanismul activității antiinflamatoare a glucocorticosteroizilor (GCS)

- Activizarea histaminazei și reducerea nivelului de histamină în focarul de inflamație.
- Reducerea sensibilității terminațiilor nervoase față de histamină.
- Intensificarea producerii proteinei lipocortinei, care frânează activitatea fosfolipazei A₂, fapt ce conduce la reducerea sintezei mediatorilor inflamației alergice (leucotriene, prostaglandine) din fosfolipidele membranelor celulare.
- Reducerea activității hialuronidazei și a fermenților lipozomali, ceea ce diminuează permeabilitatea peretelui vascular și manifestarea edemului.
- Frânarea proliferării fibroblastilor și sintezei colagenului.
- Reducerea activității trombocitelor.
- Reținerea lizei epidermale.

Astfel, GCS topici inhibă 3 componenți principali ai inflamației alergice: eliminarea mediatorilor, migrarea celulelor în zona afectării, proliferarea celulelor în zona afectării (*tab. 32*).

Clasificarea europeană a activității potențiale a GCS topici
(Miller & Munro)

Grupa	Denumirea chimică internațională	Denumirea comercială
Cu acțiune neînsemnată (slabă)	Hidrocortizon acetat 0,1%; 0,25%; 1%; 5%	Hidrocortizon
Cu acțiune moderată	Prednisolon 0,5% Prednicarbat 0,25% Fluocortolon 0,25% Triamcinolon acetonid 0,1% Flucinalon acetonid 0,025% Flumetazon pivalat 0,02%	Prednisolon Deperzolon Dermatol Ultrasalan Ftorocort, Flucinar, Sinaftan, Sinalar Lorinden
Cu acțiune puternică	Betametazon valerat 0,1% Hidrocortizon 17-butirat 0,1% Metilprednisolon acetanat 0,1% Budesonid 0,025% Galametazon monohidrat 0,05% Mometazon furoat 0,1%	Celastoderm-B Locoid advantan Apulein Sicorten Elocom
Cu acțiune foarte puternică	Clobetazol propionat 0,05% Calcinonid 0,1%	Dermoveit Calciderm

Terapia DA. Controlul simptomelor prurigo (prurit) (tab. 32a)

- Modificarea caracterului procedurilor igienice
- Detergenții de spălat
- Mijloace antihistaminice
- Preparate antihistaminice
- Steroizi topici

Tabelul 32 a

Modificarea caracterului procedurilor igienice	<ul style="list-style-type: none"> • Procedurile hidroterapice individuale sub controlul medicului curant • La scăldat (baie) nu se recomandă de utilizat buretele sau fricțiunea pielii • De urmărit starea unghiilor
Detergenți	<ul style="list-style-type: none"> • A nu folosi săpunul • Se permit substituenții săpunului fără alcaline. E favorabilă utilizarea șamponului cu pH neutru • Dintre mijloacele de spălat se recomandă a utiliza șampoanele din seria friderm
Mijloacele emoliente	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă a aplica mijloacele emoliente (unguent/cremă) atât de des încât pielea să rămână moale pe parcursul întregii zile

Seria șampoanelor friderm se utilizează în scop curativ și profilactic. În perioada acutizării și în caz de remisiune incompletă, se utilizează friderm Dohot (0,5%), în remisiune se folosește friderm Zinc (2% pirition zinc), care posedă acțiune trofică pronunțată. Șamponul friderm Ph-neutru se aplică în calitate de

mijloace igienice și pentru utilizare zilnică. Aceste șampoane sunt hipoalergice, nu conțin conservanți și coloranți.

PROFILAXIA DA LA COPII

- Profilaxia primară a DA constă în preîntâmpinarea copilului, îndeosebi în familii, unde este predispunere ereditară la maladiile alergice.
- Profilaxia secundară se bazează pe preîntâmpinarea manifestării maladiei și/sau acutizărilor ei la copilul sensibilizat. Cu cât e mai mare riscul dezvoltării atopiei la copil, cu atât mai aspre trebuie să fie măsurile de eliminare.
- Profilaxia DA constă de asemenea în tratamentul adecvat la copii cu manifestări incipiente ale maladiei.

În *perioada vaccinării*, copiilor, care suferă de DA și alte maladii alergice, pentru preîntâmpinarea acutizărilor maladiei, se va efectua terapia medicamentoasă a maladiei principale cu AH: Erolin, Parlazin (preparate antihistaminice cu efecte antialergice complementare) timp de 7–10 zile până la vaccinare și 10–14 zile după administrarea vaccinurilor.

La *copiii până la un an*, cu anamneză alergică agravată, vaccinarea se va face pe fondul Erolinei, care se prescrie pentru 5–7 zile până la vaccinare și 3–5 zile după vaccinare.

Direcțiile principale de reabilitare a bolnavilor cu forme combinate ale alergiei

1. Terapia bazică:
 - Utilizarea combinată a membranostabilizatorilor (inhalator – Nedocromil și peroral – claritină).
2. Terapia simptomatică a astmului bronșic: simpatomimetice, colinolitice, metilxantine.
3. Corectarea dereglărilor bronho-respiratorii.
4. Restabilirea homeostazei vegetative.
5. Corectarea devierilor neurologice.
6. Normalizarea funcției TG.
7. Unguenți hormonal topici (Elocom, Triderm).
8. Terapia antimediatorie la bolnavii cu formele mixte ale alergiei (preparate antihistaminice de generația a II-a: Erolin, Parlazin).

Ca mijloc de preîntâmpinare a dezvoltării DA și a profilaxiei acutizării maladiei trebuie să servească sistemul de măsuri pe etape care e necesar să fie îndeplinit de toate instituțiile medicale curativ-profilactice.

ALERGIA LA MEDICAMENTE

Reacții alergice și pseudoalergice la medicamente

Diversele manifestări ale intoleranței la medicamente au fost numite de E.A. Аркин (1901), E.M. Тареев (1970) „boala medicamentoasă”. În prezent ele sunt numite „efecte adverse ale medicamentelor”, iar pentru complicațiile alergice se aplică termenul „alergia medicamentoasă”.

Natura și mecanismul complicațiilor farmacoterapiei sunt variate, de aceea clasificarea lor e dificilă.

La primul Simpozion internațional pe acțiunile secundare ale medicamentelor în 1962 a fost acceptată clasificarea lui M. Роземхейм:

- 1) **Supradozarea** (absolută, relativă, cumulativă) – acțiunea toxică ce se manifestă la supradozare, legată direct de concentrația sistemică sau locală. Supradozarea M poate fi cauzată de administrarea întâmplătoare sau conștientă a unei doze mari de SM sau de cumulara ei în organism, generată de perturbarea metabolismului normal sau eliminarea SM.
- 2) **Intoleranța** – apariția efectului farmacologic exagerat cantitativ la administrarea dozelor mici de SM.
- 3) **Efecte adverse propriu-zise**, de regulă cele mai frecvente. Mai des sunt primare și apar la utilizarea imediată a dozelor terapeutice, fiind condiționate de acțiunea directă a preparatului asupra mai multor organe-țintă.
- 4) **Efecte adverse sau secundare**, care nu sunt legate de acțiunea primară directă a M asupra organelor-țintă, nu sunt neapărat niște consecințe inevitabile ale acțiunii farmacologice, fiind deseori calificate drept manifestări ale altei maladii (de exemplu, fenomenul Jarisch-Herxheimer în timpul tratamentului cu preparate antimicrobiene a unor infecții bacteriene, parazitare sau micotice).
- 5) **Idiosincrazia** este un răspuns calitativ anormal și imprevizibil, ce diferă de acțiunea farmacologică obișnuită a SM. Apare la administrarea dozelor terapeutice și nu poate fi explicat din punct de vedere farmacologic. Clinic poate aminti o reacție de hipersensibilizare, dar nu este condiționat de mecanisme imune, ci de defecte genetice.
- 6) **Hipersensibilitatea** (reacții alergice sau AM) este o reacție secundară exagerată, specific imună la SM, care evoluează cu manifestări clinice generalizate sau locale. Apare numai la introducerea (contactul) repetată a preparatelor medicamentoase și este condiționată de elaborarea anticorpilor alergenspecifici sau apariția limfocitelor T specifice pentru preparat sau pentru metaboliții lui.

Alergia medicamentoasă se caracterizează prin insuportabilitatea preparatelor, cauzată de declanșarea reacțiilor imune de tip umoral sau celular.

CLASIFICAREA REACȚIILOR LA MEDICAMENTE

Reieșind din concepțiile contemporane se disting următoarele tipuri de efecte adverse la substanțele medicamentoase (SM) [252].

Clasificarea reacțiilor la preparatele medicamentoase

I. *Reacțiile toxice:*

1. În urma supradozării.
2. Cauzate de „încetinirea” metabolismului dozelor terapeutice de SM.
3. Determinate de insuficiența funcțională a ficatului și a rinichilor.
4. Efecte toxice tardive (teratogenitatea, cancerogenitatea).

II. *Superinfecțiile și disbacteroiza.*

III. *Reacțiile legate cu bacterioliza masivă sub influența SM.*

IV. *Reacțiile, determinate de o deosebită sensibilitate față de SM:*

1. Reacții neobișnuite, diferite de cele farmacologice, cauzate, probabil, de enzimopatii.
2. Reacții alergice.
3. Reacții pseudoalergice.

V. *Reacțiile psihogene.* Reacțiile alergice (RA) posedă un șir de proprietăți importante, care le deosebesc de alte tipuri de acțiuni nedorite ale preparatelor medicamentoase. La aceste particularități se referă:

1. Lipsa legăturii cu proprietățile farmacologice ale preparatului.
2. După primul contact cu SM, reacția alergică nu se dezvoltă, fapt corelat cu necesitatea dezvoltării sensibilității la el (perioada stadiului imunologic).
3. În caz de prezență a sensibilității, reacția alergică se poate dezvolta ca răspuns chiar și la cantități extrem de mici de preparat (de cca câteva mg).

ETIOLOGIA ALERGIEI MEDICAMENTOASE

Alergia medicamentoasă este reacția patologică la medicament, la baza căreia stau mecanismele imunologice.

RA pot provoca practic orice preparat medicamentos, inclusiv remediile antialergice (antihistaminicele), corticosteroizii. SM poate avea proprietăți de haptenă (alergen incomplet) sau de alergen complet, adică proprietăți de a declanșa în organism formarea anticorpilor și de a reacționa la ei. SM macromoleculare cu masa moleculară de 1000 Dalton, precum sunt serurile, vaccinurile, imunoglobulinele, extractele hormonale peptidice, care sunt de natură proteică, se comportă ca antigene complete. Majoritatea SM au molecula mică (masa moleculară

sub 1000 Dalton). Ele se comportă ca haptene, realizând alergene complete după cuplarea prin legături covalente cu proteinele serice (albumine, globuline) sau tisulare (procolagene, histone) exponente.

Gradul de sensibilizare depinde de numărul determinanților antigenici (epitopi) din moleculă sau al metaboliților SM.

În calitate de haptene ale multor SM se prezintă metaboliții reactogeni – produsele metabolismului substanței inițiale. Acest fapt explică într-o anumită măsură incidența mică a reacțiilor alergice medicamentoase, precum și rezultatele negative ale probelor cutanate și a testelor imunologice cu SM nemodificat, ceea ce în practică nu permite de a prognostica sau identifica natura alergică a reacției la SM.

Pentru a induce o reacție alergică, antigenul trebuie să posede mai multe locuri de legătură (valențe), ceea ce permite anticorpilor IgE și IgG sau receptorilor de a se lega cu el. Pentru inițierea răspunsului imun și formarea hepersensibilității este necesar să se formeze un conjugat polivalent „haptena-exponent”. Surplusul de terminații monovalente ale SM libere sau ale metaboliților poate inhiba răspunsul imun din cauza concurenței cu conjugatul bivalent pentru aceiași receptori de pe imunoglobuline sau limfocite. De aceea, raportul concentrațiilor SM libere și SM conjugate cu exponentul determină posibilitatea dezvoltării, intensitatea și viteza manifestărilor reacțiilor alergice la SM. Asupra posibilității de manifestare a reacției alergice influențează și „dehaptenezarea” – are loc eliminarea haptenelor de pe moleculele exponentului sub acțiunea fermenților plasmatici.

Activitatea alergică a complexului „medicament-proteină” depinde de:

- a) structura chimică a SM. Astfel, preparatele ce conțin inelul benzoic și radical în formă de aminogrupă sau atomul de clor, ușor se conjugă cu proteinele și induc formarea activă de anticorpi (Ac);
- b) stabilitatea legăturii „medicament-proteină”, adică de stabilitatea complexului antigenic format.

În legătură cu acest fapt, pentru dezvoltarea alergiei medicamentoase sunt necesare, cel puțin, 3 etape:

1. Formarea haptenei – transformarea preparatului medicamentos într-o formă, capabilă să reacționeze cu proteinele.
2. Conjugarea haptenei formate cu proteina organismului concret sau respectiv a altei molecule – purtătoare, în urma căreia se formează un antigen calitativ.
3. Dezvoltarea reacției imune a organismului la complexul „haptena – exponent” devenită pentru organism străin.

Frecvența dezvoltării reacțiilor alergice la SM depinde de frecvența administrării lor și de preferințele pacientului sau medicului. Cel mai adesea produc reacții alergice antibioticele betalactamice și sulfanilamidele. După capacitatea de a provoca reacții anafilactice, pe primul loc se află antiinflamatoarele neste-

roidiene. Sub masca AM se poate ascunde alergia pentru latex (în cazul terapiei infuzionale prin tuburile din latex).

FACTORII DE RISC AI ALERGIEI MEDICAMENTOASE

I. Legați de preparatele medicamentoase:

1. Particularitățile alergice sporite ale preparatului concret.
2. Posibilitatea preparatului concret de a activa sau modela sistemele efectoare.
3. Căile de administrare.
4. Doza și durata terapiei.
5. Frecvența curelor de tratament.

II. Corelați cu maladiile concomitente:

1. Astmul bronșic.
2. Infecția, provocată de virusul Epștein-Bar.
3. Dereglarea funcției ficatului.
4. SIDA.
5. Prezența maladiilor infecțioase cronice, care necesită aplicarea îndelungată și/sau frecventă a medicamentelor, prezența micozelor cutanate și a mucoaselor etc.

III. Determinați de infecțiile cronice:

1. Endotoxine, superantigeni, superpurători.
2. Activitatea citochinoasemănătoare a patogenilor.
3. Inhibitorii funcției complementului.

IV. Corelați cu tratamentul concomitent:

1. Preparatele ce intensifică sistemele efectoare.
2. Preparatele, ce inhibă sistemele efectoare.

V. Corelați cu bolnavii:

1. Prezența maladiilor atopice concomitente.
2. Factorii genetici:
 - a) cazurile cu alergie medicamentoasă;
 - b) HLA-fenotip;
 - c) fenotipul sistemelor fermentative.

Factorii, care contribuie la dezvoltarea reacțiilor alergice la preparatele medicamentoase:

1. Prezența anamnezei alergice agravate.
2. Prezența maladiilor atopice concomitente (dermatita atopică la 50%, AB atopic ș.a.).
3. Prezența maladiilor, care necesită utilizarea îndelungată și/sau frecventă a medicamentelor.

4. Prezența concomitentă a micozelor cutanate și a mucoaselor, unghiilor etc. Factorii, care contribuie la dezvoltarea reacțiilor pseudoalergice la preparatele medicamentoase:

1. Polipragmazia.
2. Prezența maladiilor concomitente ale stomacului și intestinelor, ficatului, sistemului neuroendocrin, dereglărilor metabolice.
3. Administrarea perorală a preparatelor chimioterapice bolnavilor cu afecțarea ulceroasă, erozivă, hemoragică a stomacului și intestinului.
4. Doza preparatului, care nu corespunde masei corporale și vârstei bolnavului.
5. Terapia neadecvată a maladiilor concomitente, temperatura soluțiilor administrate parenteral.
6. Administrarea concomitentă a preparatelor medicamentoase incompatibile.
7. Modificarea pH-mediului.

Probabilitatea dezvoltării reacțiilor alergice la SM depinde de o serie de factori. **La prima grupă** de factori se referă cei care depind de particularitățile pacientului (vârsta, sexul, ereditatea alergică agravată, constituția atopică).

Cel mai frecvent AM se înregistrează la persoanele de vârstă medie sau tânără: sensibilitatea sporită pentru aspirină – între 30 și 40 ani; alergia la Penicilină – între 20 și 50 ani. Femeile mai des produc AM. Astfel, 80% din reacții la miorelaxante, 66% – la anestezicii locali au fost constatate la sexul feminin. În cazul maladiilor atopice sporește riscul complicațiilor alergice la utilizarea Insulinei, remediilor folosite în dializă, 56% din reacții la preparatele radioopace a fost constatate la persoanele atopice.

Studiul mecanismelor imunologice de dezvoltare a RA la M a demonstrat că există markeri imunologici de risc înalt de dezvoltare a lor. Fenotipurile HLA DR-4, HLA-B-13 prezintă risc sporit de dezvoltare a RA la M, în timp ce fenotipurile HLA-DQW1, HLA-B12 sunt rezistente la dezvoltarea RA la M. Se comunică despre cazuri familiale de AM. Persoanele cu fenotip acetilator redus sunt mai mult expuse la reacțiile alergice la sulfanilamide.

A **doua grupă** de factori este condiționată de M (calea de introducere, doza și durata acțiunii, reacții anterioare la SM).

Cea mai pronunțată acțiune sensibilizantă posedă aplicațiile topice cutanate. Preparatele pentru introducerea i/m cu proprietăți adjuvante agravează riscul sensibilizării. Se consideră că introducerea i/v prezintă un pericol redus sub acest aspect. La introducerea perorală a medicamentelor, reacțiile anafilactice se dezvoltă mai rar. Odată sensibilizarea produsă, declanșarea reacției are loc indiferent de calea de administrare. Dozele mari, durata lungă de administrare, curele frecvente întrerupte, intermitente, poliprogmazia contribuie la dezvoltarea reacțiilor alergice.

Prezența reacției alergice la SM în anamneză constituie un factor de risc mai important. Totodată, expresia sensibilizării pentru SM cu timpul se modifică. Se consideră că AM confirmată se păstrează toată viața („memoria imunologică”) și constituie o contraindicație pentru administrarea SM, care a provocat AM. Bolnavii cu hipersensibilitate în trecut la un M pot fi predispuși spre dezvoltarea AM la alte M.

A *treia grupă* de factori depinde de stările și bolile asociate ale organismului. Pacienții cu infecții virale (virusul Epstein-Barr, HIV), limfoceloze produc mai frecvent reacții alergice la antibiotice și sulfanilamide. Tratamentul, concomitent, cu β -blocante, majorează riscul reacțiilor letale anafilactice și ineficiența terapiei cu adrenalină a șocului anafilactic medicamentos. Astmul bronșic contribuie la agravarea reacțiilor alergice la M și, din contra, gravitatea ușurează evoluția reacțiilor alergice la Histamină, deoarece placenta produce histaminază. IgE nu străbate placenta intactă, dar, în unele cazuri, în lichidul amniotic pot fi decelați anticorpi IgE. Și, dimpotrivă, pot induce reacții alergice grave la dextrani, datorită IgG, care penetrează liber bariera placentară.

MECANISMELE IMUNOPATOGENETICE DE DEZVOLTARE A ALERGIEI MEDICAMENTOASE

Medicamentul de natură proteică, compușii macromoleculari sunt alergeni compleți și induc răspunsul imun, care rezidă în sinteza anticorpilor specifici. Preparatele medicamentoase cu masă moleculară mică (haptenele) pot fi imunogene doar după cuplare, concomitent cu formarea legăturii covalente stabile cu proteina exponentă. Aceste complexe sunt destul de imunogene și impun formarea anticorpilor antihaptenici. În afară de aceasta, toate M pot modifica expresia receptorilor celulelor imunocompetente. Se consideră că această modificare este una din cauzele principale de dezvoltare a reacției alergice. Prin perturbarea imunoreglării se creează condiții pentru manifestarea proprietăților alergice ale SM. În acest caz se dezvoltă reacția imună și se formează Ac fără manifestări clinice de alergie („sensibilizarea ocultă”). Sensibilizarea ascunsă poate fi produsă în cazul consumului cu apă sau cu produsele alimentare a unor substanțe identice sau asemănătoare după structura chimică cu preparatul medicamentos.

La dezvoltarea răspunsului imun la SM se produc și anticorpii umorali (inclusiv IgE) și limfocite T sensibilizate. De aceea, din punctul de vedere al imunopatogenezei, în dezvoltarea alergiei medicamentoase pot participa toate 4 tipuri de reacții alergice după clasificarea Gell P. și Coombs R. (1975).

Reacția la fiecare preparat poate evolua după câteva mecanisme, dar predomină, de regulă, unul din ele. La diferite persoane unul și același preparat poate provoca reacții imunologice diferite.

Tipul I (reaginic) de reacție imunologică imediată, IgE dependentă

Baza reacțiilor alergice IgE dependente o constituie interacțiunea antigenului cu Fc fragment, care se fixează pe suprafața mastocitelor și bazofilelor. Ulterior se formează anticorpi IgE specifici. Aceasta duce la modificarea particularităților structural-funcționale ale membranelor citoplasmice, intensificarea lipoperoxidării, activizării sintezei și secreției mediatorilor inflamației alergice de către celulele „țintă”. Reacțiile alergice IgE-dependente la SM clinic se pot manifesta prin conjunctivită alergică, urticarie și edem Quincke, rinită, accese de astm bronșic, acutizarea dermatitei atopice. Pentru ele e caracteristic majorarea concentrației IgE în serul sangvin.

Funcția reaginei o pot exercita unele subclase de IgG și, în particular, IgG4. Reacțiile alergice ale pielii induse de reaginele din clasa IgG comparativ cu reacțiile alergice, provocate de IgE-anticorpi-specifci, sunt mai puțin pronunțate și mai de scurtă durată. Dezvoltarea reacțiilor mediate – IgE clinic se manifestă mai frecvent în procesul utilizării serurilor heterogene, Penicilinei, preparatelor sulfanilamide, analgezicelor, inclusiv derivatelor pirazolului, vitaminelor, salicilatelor, preparatelor din grupa teofilinei.

Tipul II de reacție imunologică, mediată de IgG și IgM cu participarea complementului – reacție citotoxică

Formarea anticorpilor citotoxici e studiată mai aprofundat pentru reacțiile imunopatologice ale sângelui, elementele celulare ale căruia devin „ținta” alergenilor medicamentoși. Mecanismul de alterare a celulelor sub influența anticorpilor din clasa IgM și IgA poate fi diferit:

1. Mecanismul haptenic:

- preparatul medicamentos formează cu celula un complex antigenic;
- medicamentul este antigen, se leagă pe suprafața celulei. Anticorpii reacționează cu alergenul legat cu celula. Ulterior se fixează complementul.

2. Mecanismul cu complexe imune:

- în rolul de antigen evoluează preparatul medicamentos (sau metabolitul lui) sau uneori conjugatul lui cu partea componentă a plasmei. În plasmă se formează un complex antigen-anticorp care a doua oară se fixează pe celula „țintă” (nespecific sau cu participarea Fc receptorilor). Celulele se pot afecta de mediatorii umorali ai reacției imune (componenții activați ai complementului, limfokinele). Astfel se dezvoltă citopeniile în cadrul reacțiilor alergice generale.

3. Celula modificată sub influența preparatului medicamentos reprezintă un antigen. Un atare mecanism e posibil în anemia hemolitică, pe care o provoacă, de exemplu, α -metildof. El este unul de trecere între citopeniile acute, în majoritatea lor reversibile, și formele cronice ale reacțiilor citopenice.

Posibil, anticorpii, care se formează în cazul unei specialități neînsemnate sau în reacții încrucișate, pot distruge și eritrocitele normale (reacții autoalergice). Anticorpii heterogeni citotoxici adesea sunt capabili de a lega complementul. E cunoscut faptul că citotoxinele se pot forma independent de reagine.

Tipul II de reacție citotoxică este caracteristică pentru manifestările hematologice ale AM (citopeniile imune) și nefrită interstițială.

Tipul III. Reacțiile condiționate de complexe imune

Reacțiile cu participarea precipitinelor se bazează pe precipitarea complexelor imune cu activarea complementului. Formarea complexelor imune are loc cu participarea tuturor claselor de imunoglobuline. Un rol deosebit joacă antigenii cu trei determinanți și mai mulți. Tipul de reacții cu imunocomplexe e legat de depunerea complexelor imune formate în patul vascular, pe membranele celulare ale endoteliului vaselor de calibru mic cu apariția ulterioară a afecțiunilor tisulare. Reacțiile cu complexe imune se desfășoară cu implicarea complementului în procesul patologic; concomitent componenții C3 și C5 provoacă eliminarea substanțelor biologice active. Manifestările cele mai importante ale alergiei medicamentoase de acest tip (III) sunt: boala serului, reacțiile de tip Arthus, vasculitele, trombocitopeniile, agranulocitoza, sindromul lupusului eritematos medicamentos, glomerulonefrita, exantomul, artrita alergică, alveolitele exogene medicamentoase. Cea mai frecventă cauză este Penicilina și alte antibiotice, serurile, vaccinurile, sulfanilamidele, derivatele pirazolonice, anestezicele ș.a.

Tipul IV. Reacție imunologică întârziată, mediată celular (hipersensibilitate de tip întârziat)

În aceste reacții rolul principal îl joacă limfocitele T, concomitent nu se exclude participarea anticorpilor, macrofagilor sau a leucocitelor polimorfonucleare. Limfocitele T sensibilizate secretă limfokine, acțiunea cărora și conduce la formarea inflamației alergice. Un rol important în dezvoltarea hipersensibilității de tip întârziat au asemenea mediatori precum factorul de inhibiție a migrării macrofagilor, care contribuie la acumularea macrofagilor în regiunea afectării și la intensificarea activității lor și a fagocitozei; factorul chemotaxiei neutrofilelor și monocitelor, limfotoxin, care provoacă distrugerea sau frânarea creșterii și proliferării limfocitelor, inhibând sinteza factorului mitogen (acidului dezoxiribonucleic (ADN); ceea ce induce blasttransformarea limfocitelor și, în comun cu factorul de transferare, intensifică reacția celulară.

La reacțiile de tip celular, în afară de sensibilizarea de contact, se referă febra medicamentoasă și exantemul. Informații despre reacțiile întârziate, mediate de limfocitele T sensibilizate, sunt înregistrate (în afară de alergia de contact) la preparatele sulfanilamide, alcaloizi, compușii metalelor (aur, mercur), Streptomycină, Penicilină, anestezici locali, antiseptici etc.

După tipul IV de reacție imunologică întârziată evoluează dermatita alergică de contact, fotosensibilizarea, alterările inflamatorii ale unor organe (pneumonite acute, nefrite interstițiale), exantemele.

Majoritatea manifestărilor clinice ale alergiei medicamentoase sunt însoțite de prezența reacțiilor mixte de diverse tipuri. Astfel, șocul anafilactic, urticaria, bronhospasmul pot fi însoțite atât de reacțiile de tipul I, cât și de tipul III; în patogeniza dereglărilor hematologice participă mecanismele citotoxice și cu complexe imune. De aceea, nu e nevoie a referi integral o formă nozologică clinică sau alta doar la un tip de reacții alergice.

SM pot provoca toate cele 4 tipuri de reacții imunologice după clasificarea lui Coombs R. și Geel P. (1975). Reacția la fiecare preparat poate evolua după câteva mecanisme, dar predomină, de regulă, unul din ele. La diferite persoane unul și același preparat poate provoca reacții imunologice diferite.

După primul tip de reacție imunologică, imediată, IgE dependentă, poate evolua șocul anafilactic, urticaria acută și edemul Quincke, asmul bronșic, rinita alergică medicamentoasă.

Tipul II de reacție imunologică, mediată de IgG și IgM cu participarea complementului (reacție citotoxică), este caracteristic pentru manifestările hematologice ale AM (citopeniile imune) și nefrita interstițială.

La hipersensibilitatea de tipul III, condiționată de complexe imune, se referă boala serului, sindromul lupusului eritematos medicamentos, vasculitele, alveolitele exogene medicamentoase și reacțiile de tip Arthus.

După tipul IV de reacție imunologică, întârziată, mediata de limfocite T sensibilizate, evoluează dermatita alergică de contact, fotosensibilizarea, alterările inflamatorii ale unor organe (pneumonite acute, nefrite interstițiale), exanteme.

SM pot iniția și **reacții autoimune** în legătură cu antrenarea în proces a macromoleculilor proprii ale organismului, care formează conjugate cu haptene. În cazul determinantelor antigenice de molecule modificate de proteine exogene se sintetizează anticorpi și apar limfocite T sensibilizate, care determină apariția reacțiilor autoimune.

Sensibilizarea la medicamente sub formă de memorie imunologică se menține mulți ani, iar uneori toată viața. Sunt cunoscute reacțiile de șoc repetate peste 10-20 ani, deși uneori ele slăbesc sau dispar.

Unele preparate (radioopace, anestezicele locale, antiinflamatoarele nesteroidiene, opiozii, miorelaxantele, substituienții plasmatici, unele antibiotice, γ -globulina) pot declanșa reacții pseudoalergice, care clinic sunt asemănătoare cu reacțiile alergice adevărate la M de tip reaginic. În acest caz, mecanismele de dezvoltare sunt: histaminic (eliberarea de histamină), activarea complementului, modificarea sintezei acidului arahidonic cu formarea de leucotriene.

Particularitățile diagnostice ale reacțiilor pseudoalergice la M sunt expuse în tabelul 33.

Tabelul 33

Diagnosticul diferențial al alergiei medicamentoase de reacțiile alergice false la medicamente

Opțiunea	Reacția	
	alergică	pseudoalergică
Anamneza alergologică	Agravată	Neagravată sau rar agravată. Uneori semne ale patologiei hipotalamice
Tabloul clinic	Manifestări clinice „clasice” ale reacțiilor alergice	Manifestările clinice pot mima simptomele „clasice” ale reacțiilor alergice
Calea de introducere	Diferită	Mal frecvent perorală
Reacția la prima administrare	Rar (numai în cazul sensibilizării „ascunse”)	Deseori
Reacția la administrarea repetată	De obicei, tot timpul pozitivă, amplificată	Poate lipsi, nu este amplificată
Perioada de sensibilizare	Obligatorie	Lipsește
Reacția la „placebo”	Lipsește	Deseori pozitivă
Doza preparatului care produce reacția	Nu depinde, poate fi minimă; lipsa dozodependenței	Doze considerabile sau mari; dozodependență
Prezența bolilor alergice atopice concomitente	Sunt prezente	De obicei, lipsesc
Prezența altor forme de alergie	Deseori	De obicei, lipsesc
Prezența dereglărilor sau a bolilor psihovegeto-endocrine asociate	Rar	Foarte frecvent
Prezența bolilor tractului gastrointestinal, ale ficatului, enzimopatiilor alimentare asociate	Rar	Deseori
Eozinofilia sângelui, secretelor biologice și eliminărilor	Sunt prezente	Lipsesc
Preparate	Asemănătoare după structura chimică	Din diferite grupe
Reacții încrucișate	Sunt prezente	Lipsesc
Reacții la substanțe neantigenice și nehaptene (soluții de electroliți)	Lipsesc	Sunt posibile la formarea agregateor
Deteclarea anticorpilor IgE alergenspecifici, IgG ₄ , IgM circulante în sânge sau fixați pe leucocite și trombocite	Pozitivă	Lipsesc

Decelarea limfocitelor T sensibilizate față de SM sau metaboliții ei	Sunt prezente	Lipsesc
Testul prick cu preparatul suspectat	Deseori pozitiv	Negativ
Testul intradermal cu preparatul suspectat	Deseori pozitiv	Pozitiv în cazuri rare sau fals pozitiv (e pozitiv și controlul)
Testele de provocare (inhalator conjunctival, sublingual, peroral)	Deseori pozitive	Pozitive în cazuri rare
Desensibilizarea specifică	Deseori eficientă	Posibilă în cazuri rare (Aspirină)
Efectul pozitiv al antihistaminicelor	Survine lent, de lungă durată	Survine rapid, dar este de scurtă durată
Introducerea lentă a SM	Nu joacă nici un rol în apariția manifestărilor clinice ale reacției alergice	Poate preîntâmpina dezvoltarea reacțiilor anafilactoide

ANAMNEZA ALERGOLOGICĂ

În pofida unui volum mare de material informativ privind diagnosticul alergiei medicamentoase, nu există nici o metodă (în vivo sau in vitro) care ar permite medicului destul de veridic și fără vreun pericol pentru bolnav să stabilească diagnosticul etiologic de alergie medicamentoasă.

Diagnosticul AM se bazează, de obicei, pe datele anamnezei. Testele de laborator sunt nespecifice. Anamneza alergologică permite de a:

- 1) suspecta dezvoltarea AM;
- 2) formula o anumită idee despre M;
- 3) constata aproximativ caracterul reacției alergice (imediată, întârziată);
- 4) argumenta și elabora corect strategia următoarelor etape de cercetare alergologică.

Anamneza alergologică include **3 momente esențiale**:

1. Este important a stabili simptomele subiective și obiective, necaracteristice maladiei, pentru care s-a indicat un tratament medicamentos, dar care pot fi condiționate de administrarea SM;
2. Obținerea unei informații ample despre toate M utilizate de bolnav pe parcursul ultimei luni. În acest caz trebuie să ținem cont de informația despre SM, care induc mai frecvent reacții alergice (tab. 34).

Substanțele medicamentoase care deseori produc reacții alergice

<ul style="list-style-type: none"> • Acid acetilsalicilic și alte substanțe antiinflamatoare nesteroidiene • Antibioticele β-lactamice • Preparatele sulfanilamide (antibacteriene, hipoglicemice, diuretice) • Preparatele antituberculoase (Uzoniazidă, Rifampicină) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplastina • Preparatele radiocontrastive ce conțin iod • Preparatele antihipertensive (inhibitorii enzimelor de conversiune, metildopa) • Preparatele antiaritmice (Procainamidă, Hindina)
<ul style="list-style-type: none"> • Remediile anticonvulsante (carbamazepină) • Nitrofuranele • Remediile utilizate în narcoză (miorelexantele, Tiopentalul) • Alopurinolul • Preparatele psihotrope (tranchilizante) 	<ul style="list-style-type: none"> • Metalele grele (sărurile de Au) • Extractele din diferite organe (insulina și alți hormoni) • Serurile imune (antitoxice) • Fermenții (Asparaginază, Steptokinază, Himopapalina) • Vaccinurile • Latexul

3. Trebuie apreciat intervalul de timp dintre utilizarea SM suspectate și manifestările reacției. Dacă bolnavul n-a fost sensibilizat anterior de către SM sau de către preparatul ce reacționează încrucișat, acest interval rareori este mai mic de 1 săptămână. Pentru majoritatea M, reacția apare timp de 1 lună după începerea tratamentului. Această informație e deosebit de utilă pentru stabilirea SM, care a provocat reacția alergică la persoanele cărora li s-au administrat mai multe preparate. La fel este utilă întocmirea unui grafic, în care se înregistrează data administrării și suspendării SM și timpul apariției simptomelor clinice ale hipersensibilizării. La pacienții sensibilizați anterior, reacția alergică se poate manifesta timp de câteva minute sau ore de la începutul tratamentului. Respectând schema generală de culegere a anamnezei alergologice, medicul trebuie să stabilească în paralel:

- ✓ suferă bolnavul sau rudele acestuia de vreo maladie alergică (polinoză, rinită alergică, urticarie, dermatită, eczemă, astm bronșic, reacții anafilactice ș.a.); au fost menționate aceste maladii la bolnavi sau rudele lui de sânge;
- ✓ dacă a folosit în trecut această SM, care au fost reacțiile alergice la ea și peste cât timp după administrare au apărut;
- ✓ cu care SM bolnavul s-a tratat de mai multe ori și timp îndelungat, având în vedere posibilitatea sensibilizării încrucișate pentru preparatele apropiate după determinantele antigenice sau metaboliți; care a fost calea de administrare și numărul de cure;
- ✓ dacă a avut reacții alergice la utilizarea unguentelor;

- ✓ dacă a primit în trecut injecții de seruri și vaccinuri, și care au fost complicațiile la ele;
- ✓ dacă bolnavul suferă sau are în prezent maladii cutanate (micoze, trihofiție, candidoze);
- ✓ dacă n-a suportat o acutizare a maladii de bază, în legătură cu care fapt i-a fost indicat un tratament medicamentos; dacă n-a avut urticarie, dermatite, vasculite cauzate de bacterii și virusuri, de toxinele lor sau de produsele de metabolism ale bacteriilor.

Dacă bolnavul are *contact profesional* cu M, e necesar de a preciza:

- cu care SM și cât timp bolnavul are contact;
- de la care din ele au apărut reacții alergice și cum s-au manifestat ele;
- după cât timp au apărut reacțiile alergice de la începutul contactului profesional și pe care zone ale cutanatului s-a dezvoltat reacția alergică;
- dacă se constată acutizarea manifestărilor alergice în timpul lucrului, dacă ele regresează după sau în afara lucrului (în timpul eliminării);
- dacă se observă vreo legătură între manifestările reacțiilor alergice și acutizarea maladiilor somatice, focarele de infecție, decurgerea ciclului menstrual și gravidității;
- cum a evoluat reacția alergică sub aspect cronologic – de la manifestări locale spre patologia sistemică, neurologică, parenchimoasă etc.;
- dacă influențează caracterul sezonier asupra manifestărilor reacției alergice medicamentoase;
- dacă există hipersensibilitatea polivalentă combinată pentru alergeni menajeri, de polen, epidermali, alimentari, cosmetici.

La culegerea anamnezei alergologice e important să avem în vedere următoarele momente:

- ✓ e necesar de exclus rolul etiologic al dizolvanțului (de exemplu, Novocaina provoacă reacții alergice asemănătoare cu sulfanilamidele, din cauza determinantelor antigenice apropiate);
- ✓ utilizarea concomitentă a altor preparate (de exemplu, administrarea concomitentă a 25–30 mg de Prednisolon pe zi inhibă reacțiile alergice medicamentoase);
- ✓ M suspectat poate intra în componența multor preparate combinate (Pentalgină, Baralgină, Citramonă).

După culegerea anamnezei, se poate constata:

1. Anamneza este agravată și se depistează legătură între manifestările clinice și alergene (e necesară cercetarea alergologică specifică).
2. Anamneza nu este agravată și nu se depistează legătura cu acțiunea alergenilor (cercetarea alergologică nu este necesară).

Există *două categorii* de bolnavi cu AM:

- a) la unii AM apare ca o complicație în timpul tratamentului unei maladii, deseori alergice, esențial agravează evoluția ei, iar câte o dată este cauza invalidității sau letalității;
- b) la alții AM este o boală profesională, fiind cauza de bază și unică a incapacității de muncă temporare sau stabile. Ca boală profesională AM apare la persoanele practic sănătoase în legătură cu contactul de lungă durată cu M (medici, asistente medicale, farmaciști, lucrători ai fabricilor de M).

La apariția efectelor adverse la M e necesar:

- să se determine dacă reacția este alergică;
- să se depisteze preparatul alergen și să se stabilească diagnosticul.

În esență, la prima etapă trebuie să se diferențieze AM de alte efecte adverse ale M, maladii autoimune, infecțioase sau parazitare, la baza cărora la fel sunt reacțiile hiperergice. La etapa a doua, când este constatat caracterul alergic al maladii, se stabilește legătura ei cu un anumit M-alergen, tipul și mecanismul RA.

Diagnosticul AM se bazează pe anamneza alergologică, manifestările clinice, metodele de laborator de diagnostic specific, probele alergice cutanate, testele alergice de provocare.

La înregistrarea diagnosticului de AM trebuie indicate:

1. Factorul etiologic (dacă nu suntem siguri, atunci punem semnul „?” Sau notăm „neidentificat”).
2. Manifestarea clinică principală (pentru modificări cutanate – forma și localizarea dermatitei).
3. Tipul predominant al reacției alergice.

De exemplu:

- a) „Alergie medicamentoasă la Penicilină, edem Quincke al regiunii orbitale pe dreapta”.
- b) „Alergie medicamentoasă de etiologie neidentificată, șoc anafilactic, varianta hemodinamică”.

Criteriile diagnostice de bază ale AM:

1. Prezența anamnezei și manifestărilor clinice caracteristice.
2. Evoluția paroxistică, în accese și remisiune rapidă la eliminarea M și, deopotrivă, acutizarea bruscă la folosirea repetată.
3. Eozinofilia sângelui, sputei, secretelor, altor lichide biologice și eliminări.
4. Predispunerea ereditară pentru alergie.
5. Leziuni caracteristice ale țesutului în cazul procesului alergic local.

6. Prezența anticorpilor specifici IgE și IgG în serul sangvin și secrete, de celarea mastocitelor, bazofilelor și a altor leucocite pasiv sensibilizate de către M sau metaboliții lui.
7. Depistarea limfocitelor T alergene specifice pentru M sau metaboliții lui.
8. Teste cutanate pozitive cu alergenul specific.
9. Efectul pozitiv al tratamentului nespecific antialergic.

Drept criteriile diagnostice generale servesc următoarele semne:

1. Constatarea legăturii precise între manifestările clinice și administrarea M.
2. Ameliorarea stării sau jugularea simptomelor după suspendarea M.
3. Anamneza alergologică agravată.
4. Toleranța bună a preparatului în trecut.
5. Excluderea altor tipuri de RA (toxice, intoleranța, idiosincrazia).
6. Prezența perioadei de sensibilizare – nu mai puțin de 5–7 zile.
7. Asemănarea simptomelor clinice cu manifestările „clasice” alergice, dar nu cu alte efecte adverse.
8. Probele alergice și testele imunologice pozitive.

Efectele adverse de genăză alergică au următoarele *particularități clinice*:

- AM se dezvoltă la un număr limitat de bolnavi și apare chiar la introducerea dozelor minime, mult mai mici, decât cele terapeutice;
- reacțiile alergice medicamentoase se dezvoltă numai la utilizarea repetată a preparatului. Trebuie menționat faptul că unii bolnavi nu pot ști că au folosit un preparat anumit în cazul așa-numitei sensibilizări „ascunse” (de exemplu: folosirea cârnii ce conține penicilină; prezența micozelor cutanate);
- în lipsa contactului anterior cu SM, simptomele AM apar nu mai devreme de a doua săptămână de tratament (mai frecvent după 7–9 zile de administrare). La introducerea repetată a SM (chiar la câțiva ani după sensibilizarea primară), reacția alergică la M se dezvoltă rapid. Mai frecvent, dacă SM este bine tolerată pe parcursul mai multor luni, probabilitatea sensibilizării față de el este minimă;
- simptomele alergice se repetă de fiecare dată când M-alergen este reintrodus;
- manifestările clinice nu sunt asemănătoare cu acțiunea terapeutică, adversă a M sau simptomele maladiei de bază, ci se încadrează în sindroamele „clasice” ale maladiilor alergice (anafilaxie, urticarie, edem Quincke, astm bronșic, erupții cutanate, febră, infiltrațe eozinofilice, simptome de hepatită, nefrită interstițială, sindromul lupusului eritematos);
- reacțiile alergice pot fi reproduse prin introducerea altor preparate, care au structuri chimice sau determinante antigenice asemănătoare sau încrucișate;
- peste 3–5 zile după suspendarea preparatului, simptomele dispar sau se atenuează (excepție fac preparatele „depou”).

Reacțiile alergice posedă următoarele *particularități*:

- reacțiile alergice la medicamente nu amintesc acțiunea farmacologică a medicamentelor;
- ele apar de la cantități minime de preparat;
- după primul contact cu medicamentul, trebuie să urmeze obligatoriu perioada de sensibilizare, care durează minimum 5–7 zile (excepție face așa-numita „sensibilizarea tenebră”);
- alergiile medicamentoase se manifestă sub formă de simptome clasice ale maladiilor alergice;
- simptomele alergice se repetă la administrarea repetată a medicamentelor alergene;
- reacțiile pot fi reproduse la administrarea diverselor medicamente care posedă particularități chimice și alergene încrucișate.

Soluționarea problemei se complică în cazurile în care reacția a apărut pe fond de administrare a două sau mai multe preparate, fapt întâlnit destul de des în polipragmazia contemporană. E posibilă sensibilizarea „acută” (adăugarea antibioticelor în hrana animalelor domestice, a unor substanțe în băuturile tonizante, în particular chinină etc.).

De regulă, chiar și în cazurile suspicioase toate preparatele medicamentoase se anulează. Dispariția simptomelor confirmă diagnosticul presupus, însă trebuie de concretizat care anume dintre preparatele medicamentoase este alergen, îndeosebi dacă e nevoie de un tratament îndelungat. În cazul probelor diagnostice de eliminare e necesar a lua în considerare posibilitatea reacțiilor încrucișate și adăugarea (furnizarea) substanțelor medicamentoase în componența preparatelor combinate, precum și în produsele alimentare și adausurile gustative (*tab. 35*).

Tabelul 35

Preparatele chimioterapice și unele produse alimentare, la care se depistează reacții încrucișate

Medicamentele	Preparatele și produsele
Penicilină	<ul style="list-style-type: none"> • Preparatele din seria penicilinei: Tienam, Cefalosporine, Sulfamicilină (Unazină), Bicilină, Ecrmonocilină, Fenometilpenicilină, Meticilină, Oxacilină, Ampicilină • Nucleinat de sodiu • Fermenți: Orază, Somilaza, Solizim ș.a. • Produse alimentare: ciuperci, drojdie, chefir, cvas, șampanie etc.
Sulfanilamide	<ul style="list-style-type: none"> • Novocaină, Ultracaină, Anestizină, Dicaină • Preparate antidiabetice: Antidiab, Antibed, Diabeton, Triampur. • Acidul paraaminobenzoic
Analgină	<ul style="list-style-type: none"> • Preparate antiinflamatorii nesteroidiene (derivate ale acidului acetilsalicilic) • Produse alimentare care conțin tartrazină

Lincomicină	Clindamicină
Eritromicină	Macrolide; Rulid, Sumamed etc.
Trental	Derivatele metilxantinelor
Ciprobai	Derivatele chinolonelor
Gentamicină	Aminoglicozide
Levomicetine	Sintomicină (cloramfenicol)
Amidopirină	Butadion, Analgină, Reopirină, Antipirină, Teofedrină
Barbital	Fenobarbital, Barbamil, Sanbutal, Carvalol, Teofedrină
Diprazină	Angizină, Finergan, Aminazină, Tizercină, Propazină, Fronagon, Mileril
Iod	Sergozină, Cardiotrast, Iodognost, Iodoform, Biltrast, Iodolipol
Neomicină suflat	Canamicină, Monomicină, Streptomicină
Pîuitrină	Oxitocină
Streptomicină sulfat	Pasomicină, Streptosomozid, Monomicină, Canamicină
Tetraciclină	Oxitetraciclină hidroclorid, Morfociclină
Cocarboxilază	Vitaminele grupei B
Baronal	Medinal, Mominal, Barbamil, Sontutal, Aetaminal-natriu

Rezultatul negativ al probei de eliminare nu exclude alergia medicamentoasă, precum și posibilitatea dezvoltării ei în continuare, iar cel pozitiv nu întotdeauna indică la o reacție alergică. În ultimul caz se recomandă, totuși, de a evita utilizarea medicamentului în cauză.

Dacă în anamneză sunt indicații precise (sau înscrieri în fișa de observație) despre manifestări alergice medicamentoase, medicul este obligat să facă pe fața anterioară a ei inscripția corespunzătoare cu culoare roșie. În acest caz, acest preparat și cele care au determinante antigenice, ce interacționează încrucișat, sunt contraindicate de a fi administrate, la fel este contraindicată efectuarea testelor de provocare (cutanate ș.a.) cu ele. E posibilă testarea de laborator.

TABLOUL CLINIC

Clasificarea manifestărilor clinice a reacțiilor alergice e bazată pe divizarea lor în alterări multisistemice (generalizate) și reacții preponderent organospecifice (tab. 36).

Clasificarea clinică a reacțiilor alergice la medicamente

I. Alterări generalizate (multisistemice)
1. Reacții generalizate imediate: a) reacții anafilactice (IgE-mediate); b) reacții anafilactoide (IgE-independente).
2. Boala serului și maladii asemănătoare cu boala serului.
3. Febra medicamentoasă.
4. Reacții autoimune induse de SM: a) sindromul Lupusului eritematos; b) alte perturbări autoimune induse de SM (polimiozită, dermatomiozită, pemfingoid, glomerulonefrită membranoasă, sindromul Goodpasture, citopenii autoimune); c) vasculita alergică.
II. Reacții cu alterarea preponderentă a unor organe separate
1. Manifestări dermatologice: a) erupții exantematose sau asemănătoare rujelei; b) urticaria și edemul Quincke; c) dermatita alergică de contact; d) erupții fixe; e) eritemul multiform (eritemul multiform minor; eritemul multiform major – sindromul Stevens-Johnson); f) dermatita exfoliativă generalizată; g) reacții fototoxice; h) erupții hemoragice; i) necroliza epidermală toxică (sindromul Lyell); j) eritemul nodos.
2. Manifestări pulmonare: a) astm bronșic; b) infiltrate eozinofilice pulmonare; c) pneumonite și fibroze; d) edem pulmonar necardiogen.
3. Manifestări hematologice: a) eozinofilie; b) trombocitopenie; c) anemie hemolitică; d) agranulocitoză.
4. Manifestări hepatice: a) coleastă; b) alterarea parenchimului hepatic; c) varianta mixtă de alterare a ficatului.
5. Manifestări renale: a) glomerulonefrită; b) sindromul nefrotic; c) nefrită acută interstițială.
6. Manifestări din partea sistemului limfoid: a) pseudolinfomă; b) sindrom asemănător cu mononucleoză infecțioasă.
7. Alterarea inimii (miocardita alergică).
8. Manifestări neurologice (encefalomielita postvaccinală).

Particularitățile evoluției clinice a AM:

- în proces sunt antrenate concomitent câteva sisteme și organe;
- debut brusc sub formă de accese, deseori cu simptome generale grave, fără febră. În unele cazuri, AM se manifestă prin reacție febrilă;
- independența relativă a simptomelor de M administrat. Simptomele provocate de M nu sunt caracteristice numai pentru preparatul dat; ele diferă complet de acțiunea farmacologică a preparatului. Unul și același M poate provoca diferite modificări alergice și același simptom alergic poate fi provocat de diferite M;
- cu toată independența simptomelor de M administrat, se poate stabili că utilizarea unor M generează manifestări mai mult sau puțin caracteristice. De exemplu:
 - a) reacții asemănătoare cu boala serului deseori apar la preparatele „depou” de Penicilină (Bicilină), Novocaină, Sulfanilamide, Depopadutină ș.a;
 - b) reacții asemănătoare cu scarlatina și rujeola induc vitaminele grupei B, Chinina, Penicilina, preparatele pirazonice;
 - c) eritemul multiform generalizat, concomitent cu afectarea organelor interne, este provocat de sulfanilamide, derivații pirazolonei, acidul acetilsalicilic;
 - d) eritemul recidivant cu pigmentație se observă la folosirea fenolftaleinei, antipirinei, iodului, sulfanilamidelor;
 - e) cea mai frecventă cauză a „eritemului zilei a noua” sunt sulfanilamidele, Iodul, fenolftaleina, preparatele arseniului și mercurului;
 - f) toxidermia este determinată de utilizarea sulfanilamidelor.

Trebuie menționat faptul că stările de șoc, astmul bronșic, urticaria și edemul Quincke induse de M pot evolua după mecanisme nonalergice (reacții fals alergice).

I. Alterări generalizate (multisistemice)

1. Reacții imediate generalizate. Se referă la stări urgente, condiționate de acțiunea nefavorabilă a SM, ce se pot dezvolta fără participarea Ac IgE (reacții anafilactoide) sau sunt IgE (mai rar IgG) mediate (reacții anafilactice), ca rezultat al eliberării din mastocite și bazofile a mediatorilor inflamatorii cu acțiune vasodilatatorie puternică, ce perturbază activitatea multor organe și sisteme vital importante (cardiovascular, respirator, digestiv, sistemul nervos central, endocrin, pielea etc.). Reacțiile anafilactice, de cele mai dese ori, sunt generate de antibioticele β -lactamice, extracte alergice, seruri he-

terogene, vaccinuri, streptokinază, asparaginază, cisplastină, carboplastină, latex. Reacții anafilactoide, condiționate de proprietățile histamino-eliberatorii și capabile de a activa sistemul complementului, pot produce substanțele de contrast radiologice, dextransii, protamina. Albumina, manitolul s.a. substanțe hiperosmolare, morfina, polimixina au o acțiune anafilactoidă preponderent histaminoeliberatorie. Substanțele, care predominant acționează asupra sistemului complementului, sunt protezele endovasculare, streptaza, alte substanțe trombolitice, componentele din nailon și celofană ale membranelor oxigeneratoarelor, dializatoarelor.

Anestezicele locale, substanțele narcotice, miorelaxantele, preparatele de sânge, antiinflamatoarele nesteroidiene, vancomicina pot induce atât reacții mediate imun, cât și anafilactode. Reacțiile anafilactoide pot fi prevenite sau diminuate după intensitate prin administrarea anterioară a corticosteroidelor și antihistaminicelor. În cazul anafilaxiei adevărate, aceste măsuri sunt mai puțin eficiente.

Majoritatea reacțiilor de tip anafilactic se manifestă în primele 30 min după contactul cu alergenul, iar moartea poate surveni în câteva minute. În cazul dezvoltării reacțiilor imediate de imunocomplex, manifestările clinice apar de la 20 min până la 2 ore de la contactul repetat cu SM.

a) Șocul anafilactic reprezintă cea mai groaznică manifestare de tip alergic la M și apare mai des după introducerea parenterală a preparatului, dar poate fi generat și de introducerea perorală, prin aplicație sau inhalatorie a SM. În cazul terapiei adecvate, simptomele dispar repede, dar pot persista până la 24 ore și mai mult. Cu cât este mai lung intervalul de timp de la introducerea M până la apariția simptomelor clinice, cu atât este mai puțin gravă reacția.

De obicei, simptomele inițiale se manifestă în acele sisteme și organe, prin care preparatul pătrunde în organism anterior.

În funcție de simptomele clinice, dominante se deosebesc următoarele variante ale ȘA:

1. Forma tipică, hemodinamică.
2. Asfictică.
3. Abdominală.
4. Cerebrală.

În concordanță cu caracterul evolutiv al șocului anafilactic, se disting:

1. Evoluție acută malignă.
2. Evoluție acută benignă.
3. Evoluție trenantă.
4. Evoluție recidivantă.
5. Evoluție abortivă.

Conform severității tabloului clinic, se disting 3 gradații: ușoară, medie, gravă.

În 10–30% din cazuri poate surveni exitusul, motivele de bază ale căruia sunt:

1. Insuficiența cardiovasculară acută.
2. Asfixia.
3. Tromboza vaselor și hemoragiile în organele vitale.

Chiar și în cazul unui sfârșit relativ satisfăcător, la bolnavi, timp de până la 1 lună se păstrează dereglări ale unor sisteme și organe care necesită un tratament de reabilitare și desensibilizare. În această perioadă pot apărea diferite complicații grave, recidive, induse de reacții citotoxice, de imunocomplex și de tip întârziat cu atragerea în proces a autoalergenilor organelor și țesuturilor cu posibila dezvoltare a colagenozelor.

Bolnavii, care au suportat un șoc anafilactic, se internează în saloanele de terapie intensivă și timp de 10–24 zile li se aplică un tratament cu corticosteroidii în doze de 30–60 mg în echivalente de Prednison. Bolnavul poate fi externat numai după normalizarea rezultatelor analizelor de sânge, urină, mase fecale, ECG etc.

Bolnavul, care a suportat un șoc anafilactic, va fi prevenit obligator de pericolul mortal al administrării repetate a M, medicul indicând în fișa de observație sau ambulatorie și în extras M sau grupa de M care a provocat șocul anafilactic. Absolut în toate cazurile, bolnavul trebuie consultat și dispensarizat de medicul alergolog. Este interzisă categoric efectuarea probei intradermale cu M, la care pacientul indică clar și precis apariția stărilor repetate de șoc. Bolnavii, care au suportat un șoc anafilactic la SM și cu care contactează profesional la serviciu, trebuie transferați la alt lucru fără contact cu M (chiar și aerian).

Este deosebit de periculos să se administreze antibiotice personalului medical care până la 25–35% este sensibilizat în urma contactului profesional.

2. Boala serului și maladiile asemănătoare cu boala serului

Boala serului este o manifestare alergică sistemică polimorfă, care se dezvoltă la administrarea serurilor heterogene (mai des de cal), ce se caracterizează prin febră, artralgie, erupții cutanate, limfadenopatie.

Manifestările clinice apar peste 5–12 zile după introducerea alergenului. Simptome anologe pot genera și alte substanțe proteice: antibioticele β -lactamice, vaccinurile, hormonii, anatoxinele, plasma, dar și M haptene: Ciprofloxacina, Metronidazolul, Streptomycină, Sulfanilamidele, Alopurinolul, Carbamazepina, Fenilbutazona, Propranololul, Novocaina, preparatele ce conțin Iod și Brom, Diureticele, Barbituratele, Citostaticele. Mai frecvent aceste reacții evoluează după tipul III de reacții alergice.

Debutul manifestărilor clinice revine la a 7–21-a zi după introducerea serului sau M. În cazul sensibilizării înalte, perioada de incubație poate dura câteva ore. Scurtarea perioadei latente până la 2–6 zile poate avea loc în cazul introducerii repetate a preparatului (imunizare anterioară) – așa-numita vari-

anta accelerată de dezvoltare a maladiei. Reacția imediată sau peste 1–2 zile se poate dezvolta după prima administrare a M, când organismul a fost sensibilizat anterior prin alte căi față de alergene cu determinante antigenice comune (sensibilizare „ocultă”).

Manifestările clinice includ:

- febră până la 39°C și mai mare, ce apare cu 2 zile înainte sau concomitent cu erupțiile cutanate și poate dura 7–10 zile;
- erupțiile cutanate polimorfe, mai frecvent urticariene și edemul Quincke, dar și eritematoase, maculopapuloase, asemănătoare cu rujeola și scarlatina, peteșiale și hemoragice, care inițial apar pe locul inoculării;
- sindromul articular cu artralgii edemare și hiperemia articulațiilor, sinovite și acumularea de exsudat în cavitatea articulară, rigiditate. Sunt alterate articulațiile mari și mici. Durata sindromului articular coincide cu manifestările cutanate;
- limfadenopatia regională pe locul introducerii M cu generalizarea procesului (dureri, mărirea dimensiunilor și consistenței nodulilor limfatici). Peste 2–3 zile ei revin la normal. Dacă aceasta n-are loc, e posibilă acutizarea procesului;
- vasculite sistemice în diferite țesuturi și organe;
- pericardite, miocardite, infarct miocardic, endocardite;
- glomerulonefrite, hepatite, infiltrate eozinofilice pulmonare, colite;
- poliradiculoneuropatie demielizantă, meningoencefalite;
- datele de laborator se caracterizează prin accelerarea VHS, leucopenie (neutropenie), apariția celulelor plasmactice, proteinurie, cilindrurie, microhematurie, concentrații sporite de complexe imune circulante, diminuarea C3 și C4 în ser, titre înalte de IgM și IgG.

După gravitatea și durata evoluției se deosebesc următoarele forme: anafilactică, ușoară, de gravitate medie, gravă. Evoluția formelor acute ale maladiei durează de la câteva zile până la 3–4 săptămâni. În majoritatea cazurilor, pronosticul e favorabil. Uneori procesul progresează în forma cronică, pentru care sunt caracteristice preponderent afectările din partea organelor interne și evoluția în colagenoză medicamentoasă.

3. Febra medicamentoasă în 3–5% din cazuri poate fi unica manifestare a AM, preluând caracteristicile unei febre, singura ei trăsătură specifică fiind apariția concomitentă cu administrarea unui M. Însă această particularitate complică stabilirea diagnosticului în cazul când pacientul primește un tratament antiinfecțios. Particularitățile distinctive sunt:

- apare, de obicei, în a 7-a–10-a zi de tratament, și dispare, de obicei, la 48–72 ore după sistarea administrării preparatului în lipsa patologiei organice;
- readministrarea M este însoțită de apariția febrei peste câteva ore;
- lipsa corelației între manifestările febrei (frisoane, cote mari ale temperaturii) și starea relativ satisfăcătoare a bolnavului;

- prezența în unele cazuri a erupțiilor cutanate neînsemnate și a eozinofiliei în sânge;
- anamneza alergologică agravată la bolnav sau la rudele apropiate;
- natura M (proprietățile alergice cunoscute). Uneori reacția poate avea un caracter multisistemic.

Datele de laborator evidențiază leucocitoză cu deviație spre stânga, eozinofilie, accelerarea VSH, modificări ale probelor funcționale ale ficatului. Uneori, în cazuri letale, se depistează semne de artrită și focare de necroză în miocard, pulmoni și ficat.

Febra medicamentoasă poate fi indusă de antibiotice (β -lactamice, cefalosporine), sulfanilamide, barbiturate, Chinidină, chinină, Isoniazidă, Vancomicină, Difenină. Cauza posibilă a febrei medicamentoase ar fi eliberarea din leucocite a substanțelor pirogene ca răspuns la acțiunea unor stimuli ce apar în timpul sensibilizării.

4. Maladii autoimune declanșate de substanțele medicamentoase

a) Sindromul lupusul eritematos a fost descris pentru prima dată în 1953 după administrarea hidralazinei în tratamentul hipertensiunii arteriale. Apoi au apărut date despre declanșarea acestui sindrom în timpul folosirii procainamidei. Printre alte M, ce pot induce această patologie, sunt Isoniazida, Aminazina, Multidopa, Chinidina, preparatele anticonvulsivante, β -adrenoblocatorii, preparatele antitireoidiene, Penicilamina, Sulfosalazina, preparatele de litiu, Novocaina, Butadionul, preparatele de iod, Difenina. Simptomatologia reacției se suprapune în mare măsură cu cea a lupusului sistemic idiopatic. Debutul este acut cu febră, stare generală alterată, artralgie, mialgie, pierdere neînsemnată în greutate. Leziuni cardiopulmonare se semnalează la bolnavii care folosesc procainamidă. Spre deosebire de LES idiopatic, de lupus eritematos suferă persoanele de orice vârstă și sex, mai rar se constată erupții cutanate sub formă de fluturi, alterări discoide, defecte ulcerose ale mucoasei cavității bucale, limfadenopatie, fenomenul Raynaud, alopecie, hepatosplenomegalie, alterări ale rinichilor, sistemului nervos central, poliserozite, anemie, trombocitopenie, leucopenie, anticorpi față de ADN (anti-ADN) nativ. Sunt decelați anticorpi antihistone, ce constituie componenta de bază a anticorpilor antinucleari și o concentrație normală a complementului sangvin. Un semn distinctiv este prezența frecventă a unor deficite enzimaticice, având ca efect întârzierea reacțiilor de tip acetilator. Evoluția, de obicei, este mai benignă comparativ cu LES idiopatic. Ameliorarea stării survine timp de câteva zile sau săptămâni după sistarea administrării M. Anticorpii antinucleari, de obicei, dispar timp de câteva săptămâni sau luni, dar pot persista un an și mai mult.

b) Alte perturbări autoimune

Penicilamina ca haptentă, legându-se cu membranele celulare, poate induce o reacție autoagresivă a celulelor T, proliferarea limfocitelor B și sinteza auto-

anticorpilor cu dezvoltarea dereglărilor autoimune. Penicilamina poate induce apariția polimiozitei, dermatomiozitei, pemfigusului, glomerulonefritelor membranoase, sindromului Goodpasture, citopeniilor imune.

c) Vasculitele alergice se caracterizează prin inflamație și necroză în perețele vaselor sangvine mici, care evoluează după tipul III sau II de reacții alergice. Se depistează la persoanele de orice vârstă, dar mai frecvent la persoanele între 40–50 ani, care mai des folosesc M (preparate cardiotope, diuretice). Printre cauzele mai frecvente ale vasculitei de hipersensibilizare sunt Penicilina, sulfanilamidele, preparatele tioureei, iodidele, Alopurinolul, Tetraciclina, antimalariacele, Levomicetina, Aspirina, Fenacetina, Indometacina, retinoizii, chinolonele, preparatele imunodepresante, barbituricele, Novocaina, preparatele de aur.

Cel mai tipic simptom clinic sunt erupțiile cutanate hemoragice. Peteșiile apar simetric pe suprafețele extensorii ale membrilor inferioare și superioare, cutia toracică, regiunea lombară, față. După sistarea M, dispar timp de 3 zile – 2 săptămâni, lăsând macule hiperpigmentate. Purpura capilară poate fi asociată uneori cu hiperemie, urticarie. Erupțiile cutanate pot fi solitare sau multiple, apar periodic și pot fi însoțite de microulceratii. Concomitent, pot apărea febră, mialgie, anorexie; în cazuri mai grave – artralgiile și artrite, pericardite, hepatite, glomerulonefrite, hemoragii gastrointestinale, infiltrate pulmonare, leziuni neurologice periferice, hemoragii retinale. Biopsia leziunilor cutanate confirmă diagnosticul: infiltrație neutrofilă a pereților vaselor sangvine cu necroză, leucocitoliză, modificări fibrinoide ale endoteliului și transsudarea eritrocitelor. Sunt alterate vasele mici – venulele postcapilare, arterele. Are loc majorarea permeabilității peretelui sangvin pentru elementele celulare, substanțele toxice, proteinele plasmatică, amplificarea, îngustarea și tromboza vaselor sangvine. În țesuturile lezate se constată depozite de IgM, IgG, IgA – anticorpi față de endoteliul vaselor, complement, fibrină. Pronosticul, de obicei, este favorabil; sistarea M conduce la jugularea simptomelor. Rareori are loc transformarea erupțiilor hemoragice în necroza epidermală (sindromul Lyell).

II. Reacții cu alterarea preponderentă a organelor separate

1. Leziunile cutanate constituie cea mai frecventă manifestare a RA la SM, care se constată la 2–3% din bolnavii spitalizați. Ca agenți etiologici pot fi antibioticele (mai des, Ampicilina și Amoxicilina), sulfanilamidele (îndeosebi, Biseptolul), vitaminele, preparatele nesteroidene, anticonvulsantele, preparatele ce inhibă sistemul nervos central, preparatele iodului și bromului, chinina, citostaticele, preparatele ce acționează asupra sistemului endocrin, cardiovascular. Mecanismele patogenice de alterare a pielii sunt diferite: tipurile I și IV ale reacțiilor alergice, mecanisme neimune. Morfologic și clinic erupțiile cutanate

cauzate de M nu diferă de leziunile cutanate de altă etiologie, complicând astfel diagnosticul etiologic. Modificările alergice ale tegumentelor de geneză medicamentoasă uneori sunt denumite „dermatită” sau sunt întrunite sub denumirea de „toxidermii medicamentoase”, deoarece amintesc tabloul clinic provocat de substanțe toxice. Se va evita folosirea acestui termen, indicându-se tipul concret al dermatitei cu calificativul „alergic”.

Particularitățile manifestărilor cutanate ale AM sunt:

- erupțiile cutanate se disting prin polimorfism. Pot fi maculoase, papuloase, urticariene, veziculoase, buloase, papulo-veziculoase, eritemodescuamative, amintindu-le pe cele din cadrul eczemei, eritemului exsudativ, pitiriazisului rozaceu, lichenului ruber plan, rujeolei, scarlatinei;
- deseori sunt prezente mai multe elemente morfologice diferite; alteori, unele elemente trec treptat în altele, formând un polimorfism; alteori, elementele monoforme se transformă în poliforme;
- manifestările cutanate se complică cu piodermie;
- pentru alterareaergică a pielii este specifică eozinofilia sângelui în locul inflamației;
- debutul, de obicei, este acut, peste 1–2 săptămâni de la administrarea SM;
- localizarea erupțiilor este simetrică, preponderent pe trunchi;
- asocierea cu pruritul.

Conform frecvenței, leziunile cutanate se împart:

- *frecvent înregistrate*: exanteme asemănătoare cu rujeola, urticaria și edemul Quincke, dermatitaergică de contact;
- *mai rar înregistrate*: eczantemul fix medicamentos, eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, dermatita exfoliativă generalizată, reacțiile fotoalergice;
- *rare*: exantem pruriginos, sindromul Lyell, eritemul nodos.

a) Erupții asemănătoare cu rujeola se depistează cel mai frecvent în AM și cu greu pot fi diferențiate de exantemul din infecțiile virale. De regulă, erupțiile sunt eritematoase, maculo-papuloase sau asemănătoare cu rujeola; apar frecvent la debut pe trunchi și în locurile supuse presiunii. Aceste leziuni progresează în exfoliație. Uneori pruritul este un simptom mai timpuriu, ce precede apariția erupțiilor cutanate. Erupțiile, de regulă, nu sunt pruriginoase, apar timp de o săptămână de la debutul tratamentului medicamentos. Uneori, în a 2–6-a săptămână de administrare a remediilor anticonvulsante, a sulfanilamidelor, alopurinolului, simptomele debutează în afară de exantem cu febră, artralgie, simptome de hepatită, limfadenopatie, eozinofilie, amintind simptomatologia vasculitei alergice. Acest sindrom poartă denumirea de sindromul de hipersensibilizare.

b) Urticaria și edemul angioneurotic ocupă locul al doilea după incidență printre leziunile cutanate cauzate de SM. Pot evolua de sine stătător sau ca un

component al șocului anafilactic, al bolii serului, după tipurile I, III, mai rar II, al reacțiilor alergice sau au la bază mecanisme patogenice neimune. $\frac{1}{3}$ din cazurile de urticarie medicamentoasă sunt condiționate de reacțiile alergice la antibioticele β -lactamice, iar $\frac{2}{3}$ de antiinflamatoarele nesteroidene, care induc reacții pseudoalergice.

Urticaria acută este condiționată de sporirea permeabilității peretelui vascular microcirculator cu edem papilar și reticular tisular; în cazul edemului Quincke, în procesul patologic sunt antrenate straturile profunde ale dermului și țesutul adipos subcutanat. Urticaria reprezintă un sindrom cutaneomucos, caracterizat prin elemente eruptive primare reliefate, denumite papule, înconjurate de o zonă eritematoasă și însoțite, de regulă, de prurit sau senzații de arsură.

Angioedemul reprezintă un echivalent clinic și histopatologic al urticariei, fiind o extensie în suprafață și profunzime a elementului morfologic urticarian. Diametrul papulelor urticariene variază de la câțiva milimetri până la 10 cm (urticarie gigantică). Evoluția sindromului poate fi acută (până la 3–4 zile), subcută (până la 6 săptămâni) și cronică (peste 6 săptămâni). Rareori, se întâlnește urticarie hemoragică și buloasă.

Edemul Quincke apare în locurile unde este țesut conjunctiv lax, bogat în mastocite: pleoape, buze, urechi, nas, scrot, organe genitale, mucoasa gurii, limbii, uvulei, laringelui. Poate fi edem al mucoasei tractului traheo-bronhial, digestiv și al meningelor cu dezvoltarea simptomelor respective. Pentru edemul Quincke este caracteristică apariția în unele și aceleași locuri (simptomul de „fixare”).

Urticaria medicamentoasă decurge, de obicei, acut; în cazul administrării repetate a SM sau în cazul unui contact repetat, poartă un caracter evolutiv recidivant cronic. Urticaria acută la penicilină poate persista în cazul prezenței la bolnav a dermatomicozelor concomitente, deoarece produsele metabolismului acestor fungi au determinante antigenice apropiate de penicilină. La fel, urticaria generată de vitamina B₁ și cocarboxilază se cronicizează prin pătrunderea în organism împreună cu produsele alimentare al acestor determinante antigenice.

Uneori se poate constata o stare ce precede urticaria, când la bolnav, în procesul tratamentului medicamentos, se dezvoltă dermografismul urticarian, care evoluează în prurit cutanat. În cazul identificării de laborator a alergenului, poate fi presupusă o stare premorbidă a urticariei acute medicamentoase.

În cazul primei curse de tratament, urticaria apare nu mai devreme de a 5-a zi de la administrarea remediului medicamentos, uneori chiar la a 30–50-a zi, iar cura repetată provoacă imediat apariția erupțiilor. De obicei, fiecare element durează 24–48 ore și dispare fără a lăsa urme, iar elemente noi pot apărea în alte locuri timp de 1–2 săptămâni. Dacă elementele cutanate separate persistă mai mult de 48 ore, leziunile cutanate durează mai mult de 2 săptămâni, trebuie exclusă o altă maladie (de exemplu, vasculita urticariană).

În 50% din cazuri, edemul Quincke se dezvoltă concomitent cu urticaria, dar poate fi și izolat, cu o durată de câteva zile. Cea mai frecventă cauză a angioedemului izolat este administrarea inhibitorilor enzimei de conversiune, dezvoltarea căruia poate avea loc în 0,1–0,2% din cazuri. Angioedemul poate apărea pe față și în zona laringelui, generând obstrucția acută a căilor respiratorii, ceea ce necesită o intervenție medicală urgentă. Majoritatea episoadelor se constată în primă săptămână de tratament, dar se pot dezvolta și peste câțiva ani. Mecanismul patogenetic constă în potențarea efectelor bradikininei. Dezvoltarea angioedemului necesită sistarea tratamentului cu orice inhibitori ai enzimei de conversiune.

Tabloul clinic în cazuri grave se manifestă prin febră, artralgie, mialgie, limfadenopatie, alterarea cordului, rinichilor.

Ignorarea urticariei în trecut, în speranța că AM durează puțin timp, este nejustificată. Introducerea M suspectat poate provoca un șoc anafilactic.

c) Dermatita alergică de contact, maladie alergică inflamatorie locală a pielii ce apare la contact direct repetat cu substanța pentru care a apărut hipersensibilizarea. De obicei, este condiționată de reacții alergice de tip întârziat și se declanșează la 1–14 zile după primul contact cu SM sub formă de picături oftalmice, otice, unguente, praf, aerosol, electroforeză sau la contactul profesional cu personalul medical sau colaboratorii fabricilor farmaceutice. Acest interval poate varia de la 2–3 zile până la câțiva ani și depinde de proprietățile sensibilizante ale M. Intervalul dintre acțiunea substanței sensibilizante și apariția manifestărilor clinice la persoanele sensibilizate constituie 12–48 ore, dar poate fi și de la 4 până la 72 ore. Sensibilizarea se poate păstra mulți ani, dar sunt cazuri de dispariție spontană a acesteia.

Tabloul clinic depinde de stadiul maladiei. Pentru stadiul acut este caracteristic pruritul, eritemul, apariția papulelor și a veziculelor pe fondul pielii edemate și infiltrate, uneori apar bule. Spre deosebire de dermatita simplă de contact, leziunea se răspândește frecvent și în sectoarele ce nu au contactat cu alergenul. Acest fenomen este condiționat de răspândirea alergenului din zona contactului direct în alte sectoare îndepărtate și de migrarea limfocitelor sensibilizate, ce reacționează încrucișat cu proteinele endogene.

În stadiul subacut veziculele, de regulă, lipsesc; predomină elementele descuamative și lichenificarea începătoare. În stadiul cronic, pe fond de piele îngroșată și lichenificată sunt prezente erupții papulo-veziculoase rare, este pronunțată descuamarea. Mai sensibile sunt țesuturile iritate, inflamate și infectate. Contribuie la sensibilizare compresiunea, frecarea, sudorația excesivă, în legătură cu care fapt sunt frecvent sensibilizate pielea gâtului, pleoapelor, genitaliilor, pe când palmele, tălpile și partea piloasă se afectează mai rar.

Dermatita alergică de contact poate fi indusă atât nemijlocit de SM, cât și de ingredientele din componența formelor medicamentoase care se aplică pe piele.

Pentru diagnostic se utilizează testul epicutan (patch-testul). Un risc sporit de dezvoltare a dermatitei alergice de contact la bolnavii cu dermatită congestivă s-au constatat ulcere pe membrele inferioare, dermatită perianală, eczemă a membrilor superioare.

Cel mai frecvent maladia este provocată de folosirea Neomicinei, Benzocainei sau Etilendiaminei, mai rar – a preparatelor antihistaminice, a remediilor fotoprotectoare, a corticosteroidilor locali, Penicilinei, sulfanilamidelor, Levomicetinei, derivaților oxichinolinei.

Neomicina se folosește pe larg pentru tratament topic, de aceea deseori poate provoca dermatită alergică de contact. La bolnavii sensibilizați la Neomicină, administrarea parenterală a altor aminoglicozide poate genera dermatită generalizată de contact. Benzocaina este un anestezic (derivat al acidului paraaminobenzoic), care intră în componența unguentelor fotoprotectoare, a remediilor anestezice locale pentru tratamentul hemoroizilor. Bolnavii sensibilizați la Benzocaină pot reacționa încrucișat la alte anestezice pe baza eterelor acidului paraaminobenzoic, dar și la alte substanțe ce conțin aminogrupă în parapoziție (coloranți ai părului, coloranți anilini, sulfanilamide).

Etilendiamina se folosește în calitate de stabilizator în unguentele combinate ce conțin antibiotice, corticosteroidi, Nistatină. Administrarea parenterală a M ce conțin aminogrupă (aminofilină, hidroxizină) poate genera afectări cutanate generalizate.

d) Erupții fixe medicamentoase (sau exantem medicamentos fix), spre deosebire de alte dermatoze, se referă la manifestări patognomice ale hipersensibilizării medicamentoase. Termenul „fixe” reflectă particularitățile recidivării: la contact repetat cu SM, exantemul are tendința de a apărea de fiecare dată în același loc. Acutizarea dermatitei fixe poate avea loc la administrarea SM cu structură antigenică asemănătoare. În cazuri tipice, leziunile cutanate se prezintă prin elemente de formă ovală sau rotundă cu dimensiunile de la câțiva milimetri până la 30 cm, cu contururile delimitate distincte. Inițial apare un edem, apoi un eritem, care ulterior se întunecă, căpătând aspectul unei tumefieri violacee. Uneori, leziunile pot avea aspectul elementelor eczematoase, urticariene, veziculo-buloase, hemoragice sau nodulare, localizându-se în orice loc al pielii. Afectarea mucoaselor cavității bucale și a genitaliilor se constată rar. La debut este afectat un singur sector; la continuarea administrării SM, numărul de erupții crește. Erupțiile apar la 0,5–8 ore (în medie 2 ore) după introducerea repetată a M și persistă până la 2–3 săptămâni după sistarea SM, reducându-se la descuamări și hiperpigmentări tranzitorii. Poate fi constatat un prurit neînsemnat. Astfel de leziuni induc fenolftaleina, barbituratele, sulfanilamidele, tetraciclinele, antiinflamatoarele nesteroidine, preparatele iodului, bismutului.

e) Afectări ce amintesc eritemul multiform. Pentru acest sindrom heterogen s-a propus următoarea clasificare: afectarea benignă a pielii cu alterarea sau nu a mucoaselor – eritemul multiform minor; reacții mai pronunțate cutanate cu focare semnificative de alterare a mucoaselor (nu mai puțin de două) cu simptome generale – eritemul multiform major. Astfel, sindromul Stevens-Johnson a devenit sinonim al eritemului multiform major. După părerea unor cercetători, la forma cea mai severă a acestui eritem se referă sindromul Lyell.

Eritemul multiform minor se manifestă prin erupții eritematoase cu diametrul până la 5–6 cm pe membrele inferioare (labe, mâini, antebrățe, gambe) fără simptome subiective evidente. Pielea feței și părții piloase a capului nu se afectează. Se constată la vârsta de 20–40 de ani, având uneori o evoluție recidivantă. Dintre mucoase este afectată numai cavitatea bucală. În cazuri tipice, leziunile sunt de tipul papulelor eritematoase, asemănătoare cu urticaria, în formă de cocardă inelară cu zone concentrice interne de culoare surie și externe hiperemiate la periferie. Erupțiile dispar după 2–4 săptămâni, lăsînd o hiperpigmentare neînsemnată. Simptomele generale sunt absente sau ne semnificative. Pentru sindromul Stevens-Johnson (eritem exsudativ malign, sindrom muco-cutanato-ocular, eritem bulos malign) este caracteristică prezența perioadei prodromale cu febră 39–40°C, cefalee, slăbiciune generală, artralгии, ce amintesc o stare de influență. Un simptom mult mai caracteristic și permanent este alterarea mucoaselor cu dificultăți în alimentare din cauza durerilor exprimate. Alterarea mucoasei gurii (în 100% din cazuri) se manifestă prin bule, eroziuni cu depuneri albe sau acoperite cu cruste hemoragice. În 80–90% din cazuri se constată alterarea conjunctivei ochilor de la hiperemie până la formațiuni pseudomembranoase purulente, eroziuni ale sclerei, uveită până la perforarea globului ocular. La 10% dintre bolnavi se constată pierderea constantă a vederii. În 50–57% din cazuri se dezvoltă eroziuni ale mucoaselor genitalelor cu stricturi ale uretrei, hemoragii din vezica urinară, vulvovaginite, balanopostite. În 6–10% din cazuri se alterează mucoasa căilor respiratorii cu dezvoltarea bronhiolitelor grave, mucoasa esofagului cu formarea de stricturi. Mai rar se afectează mucoasa nasului și regiunea anorectală (5%). Dintre alterările organelor interne se remarcă hepatita, glomerulonefrita, pneumoniile, mio- și pericarditele, sepsisul, hemoragiile, peritonitele, meningoencefalitele. În hemogramă se depistează leucocitoză cu deviație spre stînga, accelerarea VSH, eozinofilie, limfopenie. Reconvalența survine nu mai devreme de 6 săptămâni, concomitent cu hiperpigmentarea. Letalitatea poate ajunge până la 15%.

Sindromul Stevens-Johnson este generat cel mai frecvent de sulfanilamide (Biseptol, Sulfalenă), de antiinflamatoarele nesteroidene, anticonvulsante (carbamazepină), antibiotice (Penicilină, Tetracilină), vaccinuri, seruri, preparate de sânge, Codeină, diuretice, Progesteronă, barbiturate, alopurinol, fluorchinolone, Vancomicină, antituberculoase. Rolul etiologic al SM în AM a fost dovedit

aproximativ în ½ din cazuri de sindrom Stevens-Johnson. De obicei, manifestările clinice apar la 1–3 săptămâni de la administrarea M, iar evoluția durează 30–45 de zile. Letalitatea survine din cauza complicațiilor grave (pneumonie, glomerulonefrită cu insuficiență renală, hemoragii digestive, peritonite, perforații ale mucoaselor, sepsis).

f) Dermatita generalizată exfoliativă este o leziune cutanată gravă, periculoasă pentru viață, caracterizată prin eritem, descuamări extinse, prin care stratul extern al pielii decolează de pe tot corpul până la pierderea părului și a unghiilor. Manifestările generale sunt febra, frisoanele, indispoziția.

Se constată o pierdere masivă de lichid prin sectoarele alterate ale pielii, deseori se dezvoltă infecția secundară cu letalitate la vârstnici și persoanele tratate. Diagnosticul de laborator și biopsia pielii sunt rezonabile pentru diagnosticul diferențial cu limfoamele cutanate și psoriazisul. Erupțiile apar pe neașteptate sau se pot dezvolta după unele erupții exantematoase, benigne la prima vedere. Procesul poate dura multe săptămâni sau luni și după sistarea M corespunzător.

Dermatita exfoliativă poate fi secundară unor dermatoze (psoriazis, dermatita seboreică, dermatita atopică, dermatita alergică de contact); este posibilă apariția ei la bolnavii cu limfoame, leucoze sau alte procese oncologice, poate fi generată de SM. Printre M figurează suflamilamidele, Penicilina, barbituratele, anticonvulsantele, Difeina, Fenilbutazona, Alopurinolul, preparatele aurului. Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, apariția eritemului generalizat cu descuamarea ulterioară. În cazuri incerte, sistarea SM și tratamentul adecvat cu corticosteroizi sunt o garanție pentru un pronostic benefic, însă în cazuri grave letalitatea atinge 40%.

g) Reacțiile fototoxice și fotoalergice se dezvoltă în urma interacțiunii SM, ce se află în piele (fotosensibilizator), și energia luminii. SM poate fi introdusă peroral, inhalator, parenteral sau prin aplicare pe piele. Reacția este indusă, de obicei, de lumina solară (iradierea cu lungimea de undă 280–450 nm), dar poate fi generată și de surse artificiale de lumină. Erupțiile sunt delimitate de părțile deschise ale pielii (față, gât, antebrățe, suprafețele dorsale ale mâinilor) și, de obicei, sunt simetrice. Reacțiile fotosensibilizante se împart în reacții fototoxice și fotoalergice.

După mecanismul patogen, **reacțiile fototoxice** sunt pseudoalergice. În majoritatea cazurilor ele apar după expunerea primară la lumină la administrarea SM în stare obișnuită. SM absoarbe iradierea luminoasă concomitent cu formarea produselor toxice, a radicalilor liberi și a fragmentelor moleculare. Energia absorbită se transmite țesuturilor cu alterarea lor și eliberarea mediatorilor, ce provoacă reacție inflamatorie hiperergică sub formă de dermatită. Spectrul razelor absorbite este specific pentru fiecare SM (280–310 nm). Clinic apare un eritem local pronunțat dependent de durata iradierii ce amintește arsura solară peste câteva ore (4–8 ore)

după acțiunea luminii; uneori pot apărea bule, care se reduc la hiperpigmentare. Reacțiile fototoxice nu se dezvoltă, dacă lumina trece prin sticla de la geam. Mai des induc aceste reacții Tetraciclina, Amiodaronul, Clorpromazina.

Reacțiile fotoalergice trec prin faza eczematואasă și amintesc dermatita alergică de contact. Energia ionizantă (320–450 nm) modifică structura SM concomitent cu formarea metaboliților activi, care se leagă cu proteinele pielii, formând antigeni deplini, ce induc un răspuns imun mediat celular. Uneori sunt alterate și proteinele pielii concomitent cu formarea de autoantigeni și autoanticorpi specifici. Se dezvoltă numai la unele persoane sensibilizate timp de câteva zile sau luni. Concentrația SM, ce induce reacții fotoalergice, poate fi minimă. Reacții fotoalergice pot genera și M cu determinante antigenice comune. Pot fi alterate și sectoarele nesupuse iradierii, ascunse și cele supuse iradierii anterior. Reacția se poate dezvolta peste câteva zile sau luni, chiar dacă preparatul este eliminat din organism și nu se mai administrează. Sticla de la geam nu protejează de apariția erupțiilor. Diagnosticul se confirmă prin testarea cutanată (foto-patch-test). Aceste reacții pot fi induse de suflanilamide (antimicrobiene, antidiabetice, diuretice), antiinflamatoarele nesteroidiene, Grizeofulvină. Reacțiile apar peste 12–24 ore după acțiunea iradierii luminoase.

h) Sindromul Lyell (necroza epidermală toxică acută, necroepidermoliza buloasă, toxicodermia buloasă, sindromul cutanatului „ars”) este o maladie acută, vital periculoasă, ce se caracterizează prin alterarea difuză a pielii și mucoaselor cu formarea bulelor, necroliza epidermală, exfolierea pielii, asociată cu intoxicație gravă și lezarea funcțiilor tuturor organelor și sistemelor. Se dezvoltă mai frecvent la adulți. Are loc necroliza cheratinocitelor cu decolarea epidermisului la nivelul stratului bazal și alterarea mucoaselor tractului respirator și digestiv. Evoluează după diferite (I–IV) tipuri de reacții alergice. Se dezvoltă la 10 ore – 21 zile după administrarea M, debutând pe neașteptate, acut, prin febră până la 41°C, frisoane, astenie, sindrom algic pronunțat (cefalee, dureri în gât, artralgie, mialgie, dureri oculare, hiperestezia pielii), diaree, vomă, cu alterarea generală a stării (lipsa apetitului, insomnie, stopor, comă). Eritemul aprins în 1–3 zile progresează, confluează, formând placarde, pe care se dezvoltă bule cu conținut seros sau hemoragic, flasc, ce se aseamănă cu arsurile de gradele II–III și care se sparg în timp. Are loc decolarea întinsă a epidermului și mucoaselor cu formarea eroziunilor și ulcerelor difuze. Pielea are aspectul albiturii înmuiate, hârtiei gofrate cu simptomul Nikolski pozitiv. Decolarea epidermului depășește 30% din suprafață și are loc sub formă de „ciorapi” sau „mănuși”. Uneori are loc detașarea unghiilor, a învelișului pilos al capului, sprâncenelor, genelor. Mucoasa bucală, conjunctivală, nazală și genitală prezintă leziuni buloase superficiale, care se transformă în eroziuni și ulcere acoperite cu cruste sangvinolente. Se dereglează metabolismul proteic și balanța hidrosalină (pierderea lichidului)

cu dezvoltarea șocului toxico-alergic și bacterian, sepsisului, insuficienței și alterărilor poliorganice (rinichi, ficat, plămâni, sistemul cardiovascular, nervos), hemoragiilor ce constituie cauza decesului. În 30–50% din cazuri, la 3–4 zile poate surveni moartea. Sechelele se manifestă prin alterarea ochilor (orbire) și a structurilor digestive, laringiene, uretrale.

Progresarea procesului are loc prin 4 faze evolutive succesive: eritematoasă, buloasă, descuamativă, reparativă. Se constată 3 tipuri evolutive: extrem de acută cu letalitate, acută și benignă. În 80% din cazuri, ca agent cauzal al sindromului Lyell au fost stabilite SM, numărul cărora este apriximativ de 100 (sulfanilamidele, Penicilina, Ampicilina, barbituratele, serurile) (tab. 37).

Tabelul 37

Diagnosticul diferențial al sindroamelor Lyell și Stevens-Johnson

Semnele clinice	Sindromul Stevens-Johnson	Sindromul Lyell
Debutul malădiei	Manifestările generale ale malădiei infecțioase după tipul infecțiilor respiratorii virale acute	Afectarea căilor respiratorii poate lipsi
Afecțiunile cutanate	<p>1. Erupțiile se manifestă mai des peste câteva zile (4-6) după începutul stării febrile. Localizarea caracteristică – extremitățile, mai ales suprafața dorsală a mâinilor și picioarelor (laba piciorului)</p> <p>2. Coeficientul de afectare a suprafeței în raport cu toată suprafața cutanată nu depășește, de regulă, 30–40% (poate fi și mai mare)</p> <p>3. De rând cu elementele aproape contopite, totdeauna există și elemente izolate</p> <p>4. Erupții polimorfe. E posibilă prezența unor elemente aparte, caracteristica pentru eritemul polimorf exsudativ</p> <p>5. Bule de diversă mărime (de la mărunte până la voluminoase), preponderent cu înveliș tensionat (bulele mari pot fi atonice) și localizare caracteristică în grup. Gama coloristică a erupțiilor se caracterizează prin prevalența nuanțelor roșii-violete. Fenomenul Nikolski – negativ</p>	<p>1. Erupțiile sunt legate de administrarea medicamentelor și se manifestă peste 24-48 ore. Localizarea favorabilă nu este marcată, dar mai des apar în regiunea feței, pieptului, spatelui, se coboară în jos, amintind adesea erupțiile în caz de rujeolă</p> <p>2. Coeficientul suprafeței afectate – 80–90% (afecțiune totală)</p> <p>3. Este caracteristică contopirea elementelor</p> <p>4. Erupția la început are caracter eritematos-papulos, apoi sub formă de bule preponderent voluminoase cu învelișul zbârcit și pereții subțiri</p> <p>5. Bulele ușor se distrug, descoperind un înveliș asemănător cu combustii prin apă fierbinte (simptomul „pieții fierte”). Fenomenul Nikolski pronunțat pozitiv</p>

Afecțiunile mucoaselor	Se grupează după timpul apariției, gravitate și extindere. Cel mai frecvent se afectează mucoasele orificiilor de ieșire	Predomină de regulă afecțiunile pielii. La afectarea totală, pot fi afecțiuni ulcero-necrotice și ale mucoaselor
Alte modificări	Diverse afecțiuni ale organelor interne, participarea obligatorie a sistemului nervos	Manifestarea, ce demonstrează gradul înalt de sensibilizare: afectarea simetrică a articulațiilor, edemul angioneurotic etc. anamneza alergologică adesea agravată
Consecința	Adesea deces (în cazul fenomenului de meningo-encefalită și miocardită)	Decesul survine în perioadele timpurii de pe urma proceselor septice

1. Eritemul nodos este caracterizat prin apariția nodulilor bilaterali, simetrici, subcutanați, dureroși, de culoare roșie pe suprafața anterioară a femurului și gambelor, uneori pe frunte, față. Amintesc de hematoame, care nu suferă modificări, păstrându-se până la 6 săptămâni. Apar, de obicei, la 1–2 săptămâni de tratament medicamentos, având diametrul de 0,5–3 cm, culoare roșie – albastră – gălbuie – cafenie, situate solitar sau în grup, consistență moale, uneori dureroasă, fără prurit de obicei. După eliminarea M, eritemul nodos dispare în a 4-a–5-a zi, rareori timp de o lună, lăsând hiperpigmentare neînsemnată și descumare. Poate fi febră, artralgie, mialgie. La reintroducerea SM poate recidiva. Este indus de sulfanilamide, bromide, contraceptive, Penicilină, barbiturate, salicilate, Novocaină.

2. Manifestări pulmonare

Manifestările din partea căilor respiratorii în AM sunt diverse: de la rinită până la edem pulmonar cardiogen. Evoluția clinică este asemănătoare ca și în alte maladii alergice de altă etiologie. Mai frecvent se înregistrează rinite și astm bronșic, precum și asocierea lor (rinită + pneumonită, sinusită + astm bronșic). Alterarea organelor respiratorii deseori se asociază cu alte manifestări ale AM (cutanate, febră, manifestări hematologice).

a) Astmul bronșic

M sunt frecvent cauze ale exacerbării astmului bronșic, conducând la dezvoltarea stării de rău astmatic, inclusiv cu cazuri letale. M pot provoca bronhospasme la bolnavii cu astm bronșic, demascând astfel evoluția subclinică a maladii căilor respiratorii. Reacția poate apărea atât la pătrunderea M pe cale inhalatorie, cât și prin cea enterală și parenterală. Sensibilizarea se observă de la câteva zile până la câțiva ani, evoluând mai frecvent după tipul I, mai rar tipul III de reacții alergice. În alte cazuri are loc acțiunea directă iritantă a SM asupra căilor respiratorii, concomitent cu eliberarea mediatorilor reacțiilor alergice.

Este caracteristică reapariția sindromului bronhospastic după reintroducerea M și remisiunea stabilă după suspendarea administrării sau a contactului cu SM.

Pe de altă parte, AM la bolnavii cu AB se caracterizează printr-o evoluție rapidă și gravitate manifestă până la șocul anafilactic.

Accesul de bronhospasm la bolnavul cu AB poate apărea în timpul inhalării SM în condiții de producere a lor, în instituțiile medicale și în condiții casnice. Generatori ai AB pot fi antibioticele, sulfanilamidele, barbituratele, anestezicele locale, preparatele antiseptice, pancreatina, vitaminele, neurolepticele, hormoni, preparatele de iod. Aproximativ $\frac{2}{3}$ din exacerbările AB, produse de SM, sunt condiționate de antiinflamatoarele nesteroidiene, din care 50% revin Aspirinei, care perturbază metabolismul acidului arahidonic. În majoritatea cazurilor, tusea, obstrucția nazală și bronhospasmul, condiționate de β -blocatori, inhibitorii colinesterazei și inhibitorii enzimei de conversiune a angiotensinei nu se referă la reacții alergice adevărate.

La bolnavii cu AB sau hiperreactivitate bronșică subclinică, bronhospasmul poate fi generat de β -blocatorii adrenergici utilizați peroral sau sub formă de picături oftalmice. Sindromul obstructiv poate apărea îndată după inițierea tratamentului sau după luni sau ani de administrare. Cel mai manifest efect astmogen îl posedă propranololul, nadololul și timololul. Au fost analizate cazuri letale, generate de dezvoltarea stării de rău astmatic la administrarea timololului, ca și cazuri de bronhospasm la bolnavii ce nu suferă de AB. În afară de aceasta, β -adrenoblocatorii nu numai că sporesc frecvența RA imediate generalizate la alte SM, dar și îngreuiază substanțial tratamentul lor.

Administrarea inhibitorilor colinesterazei (metilsulfat de neostigmină, bromură de piridostigmină) în timpul tratamentului glaucomului sau a miasteniei gravis poate induce bronhospasme.

Aproximativ la 10–25% dintre pacienții, ce-și administrează inhibitori ai enzimei de conversiune a angiotensinei timp de 8 săptămâni, se dezvoltă tusea pronunțată, chinuitoare, ce nu dispăre la trecerea pe alți inhibitori ai enzimei de conversiune a angiotensinei. Peste 1–2 săptămâni după suspendarea lor, simptomele dispar. Aceste preparate pot provoca bronhospasme acute, agravarea evoluției AB și dezvoltarea edemului angioneurotic.

Sulfii și metabisulfii, utilizați drept conservanți și decoloranți ai produselor alimentare și antioxidanți în soluțiile bronholitice, uneori induc bronhospasme acute la bolnavii cu AB, mai des la bolnavii steroidodependenți. În asemenea cazuri, bronhospasmul este curmat prin administrarea unor simpatomimetici inhalatori.

b) Infiltratele pulmonare cu eozinofilie sunt provocate de administrarea sulfanilamidelor, Penicilinei, antiinflamatoarelor nesteroidiene, Metotrexatului, Carbamazepinei, Furadoninei, Difeninei, Cromoglicatului de sodiu, Imipraminei, Triptofanului, Testosteronului, sinestrolului, la contactul cu nichelul, cuprul. Simptomele de bază sunt tusea neproductivă, cefaleea, slăbiciunea generală, fe-

bra, obstrucția nazală, rinoreea, dispneea, erupțiile maculo-papuloase. La radiografie se pot depista infiltrate de focar migratoare, iar la biopsie – inflamație interstițială sau alveolară cu infiltrație eozinofilică și mononucleară. Suspendarea M și administrarea corticosteroizilor asigură un pronostic favorabil cu restabilirea totală a funcției de ventilație a plămânilor.

La administrarea difeninei, în 1% din cazuri se poate dezvolta un sindrom acut fără eozinofilie cu simptome caracteristice pentru exsudat pleural: febră, tuse uscată, dispnee (stridor), dureri „pleuritice”, alterări difuze unilaterale interstițiale în zonele hilare, depistate radiologic. În 1% din cazuri poate surveni exitusul. Anularea SM conduce la dispariția manifestărilor radiologice timp de 1–2 zile. În varianta cronică a acestei reacții, care se depistează mai rar, probabilitatea letalității poate fi de 8%. De obicei, tusea și dispneea apar treptat, insidios, peste 1 lună și mai mult de la inițierea medicației. Tabloul clinic, radiologic și histologic este asemănător pneumosclerozei idiopatice.

La administrarea metotrexatului se poate dezvolta alterarea pulmonilor cu eozinofilia sângelui, dar nu a țesuturilor. Simptomele apar timp de 6 săptămâni de la debutul tratamentului: febră, slăbiciune, cefalee, frisoane, tuse neproductivă, dispnee, eozinofilie în 40% din cazuri. Radiologic se remarcă un proces interstițial difuz; în 10–15% din cazuri se dezvoltă adenopatia parahilară și exsudatul pleural. La suspendarea M survine, de obicei, rapid însănătoșirea; în cazuri grave – moartea.

Corticosteroizii accelerează ameliorarea stării bolnavului. Ulterior, unii bolnavi pot suporta metotrexatul fără RA. Reacții analoage pot genera Bleomicina și Natulanul.

c) Pneumonitele și fibrozele lent progresive pot fi induse de Bleomicină, Mielosan, Furadonină. Amiodarona provoacă RA asemănătoare cu pneumonita de hipersensibilizare aproximativ la 6% din bolnavi ce primesc mai mult de 400 mg zilnic de preparat timp de cel puțin 2 luni. Clinic se manifestă ca alveolita subacută cu tuse neproductivă, dispnee, febră cu alterarea interstițiului sau a alveolelor, dar fără eozinofilie. La biopsie se depistează acumularea intraalveolară a macrofagilor, îngroșarea pereților alveolari, alterarea difuză a alveolelor. După sistarea medicației, survine rapid însănătoșirea, dar uneori este necesară corticoterapia, mai ales în cazurile când Amiodarona e vital importantă pentru jugularea aritmiilor grave.

Pneumonita indusă de sărurile de aur apare în a 10–15-a săptămână de la debutul tratamentului, manifestându-se prin dispnee, tuse neproductivă, febră, erupții cutanate. Radiologic se remarcă infiltrate alveolare și interstițiale, iar spi-rografic – modificări restrictive. Eozinofilia se constată rar, iar în lavajul bronhial – limfocitoză pronunțată. Suspendarea medicației și corticosteroizii conduc la însănătoșire.

Preparate chimioterapice (Azatioprina, Bleomicina, Mielosanul, Leiceranul, Ciclofosfamida, Natulanul, Sarcolizina) pot genera febră, tuse neproductivă, dispnee progresivă peste 2 luni – câțiva ani după inițierea terapiei, care pot fi confundate cu infecțiile oportune.

Radiologic se constată un proces interstițial cu alterarea alveolelor în zonele parahilare, iar la biopsie – infiltrarea cu mononucleari, alterarea alveolocitelor cu atipia și proliferarea lor, cu dezvoltarea ulterioară a sclerozei interstițiale și alveolare progresive. Pronosticul este deseori nefavorabil, iar corticosteroizii uneori sunt ineficienți.

d) Edemul pulmonar necardiogen poate fi generat de hipotiazidă, cocaină, heroină, salicilate în doze mari, care amintește de edemul pulmonar în insuficiența cardiacă. Anularea M incriminate conduce la însănătoșire rapidă.

3. Manifestări hematologice

Manifestările hematologice sunt cea mai frecventă formă a RA la M în legătură cu diferențierea înaltă și participarea activă a celulelor sistemului hematopoietic în procesele metabolice și imunitate. Ele includ eozinofilia, trombocitopenia, anemia hemolitică, agranulocitoza. Se presupune că există 2 mecanisme patogenice de bază ale acestor manifestări: tipurile II și III de reacții imune; mai rar – tipurile I și IV de reacții imune. Mecanismele imunologice sunt implicate frecvent în dezvoltarea trombocitopeniei și anemiei hemolitice, mai rar – a agranulocitozei. Debutul acestor manifestări este brusc, iar însănătoșirea survine peste 1–2 săptămâni după suspendarea M incriminat.

a) Eozinofilia poate fi unica manifestare a AM, referindu-se la simptomele precoce de AM, care are incidența până la 0,1%. Totodată, depistarea eozinofiliei nu este un motiv pentru anularea M, dar creșterea ei pe parcursul tratamentului poate servi ca bază pentru suspendarea de probă a SM. Eozinofilia se constată în sânge, secreții patologice, măduva osoasă; poate fi depistată frecvent în miocardita eozinofilică, colita eozinofilică, pneumonia eozinofilică. De obicei, cantitatea de eozinofile ajunge până la 20–25% (1000–1250 în 1 mcl), uneori până la 40–50%.

Preparatele digitalisului produc frecvent eozinofilie, deși reacțiile de hipersensibilitate în acest caz sunt foarte rare. Eozinofilia, ca unica manifestare clinică, poate fi indusă de sărurile de aur, Alopurinol, Acidul paraaminosalicilic, Ampicilină, antidepresantele ciclice, Carbamazepină, Difenină, sulfanilamide, Vancomicină, Streptomycină, care nu poate fi elucidată nici prin structura chimică comună sau prin proprietățile farmacologice ale acestor SM. Majorarea considerabilă a cantității de eozinofile la bolnavii cu artrită reumatoidă se constată în 47% din cazuri, fiind un simptom precoce al RA. Eozinofilia nu evoluează în sindrom hipereozinofilic sau eozinofilie cronică în acest caz, dar abandonarea tratamentului cu sărurile de aur permite de a preveni dezvoltarea consecințelor neplăcute.

b) Trombocitopenia se manifestă clinic prin multiple peteșii și echimoze generalizate, ocazional apar hemoragii gastrointestinale, hemoptizie, hematurie, metroragie. Hemoragiile intracerebrale se depistează rar. Trombocitopenia se poate asocia cu febră, frisoane, artralgie, slăbiciune. Eruptiile se localizează preponderent pe membrele inferioare, mai rar sunt generalizate, cu mărirea de la o urmă de înțepătură de insecte până la o gămălie de ac, ce nu proiectează deasupra pielii și nu dispar la presiune. În sângele periferic se constată trombocitopenie de la 50 000 până la 1000 în 1 mcl, iar în punctatul măduvei osoase o cantitate mărită de megacariocite nemodificate. La anularea M, cantitatea de trombocite se restabilește timp de 2 săptămâni (7–10 zile), cu excepția sensibilizării la preparatele de aur, când trombocitopenia se păstrează timp de câteva luni. Sfârșitul letal este rar. Reintroducerea SM incriminate chiar în doze minime timp de câteva ore (6–24) produce recidiva trombocitopeniei pronunțate. După trombocitopeniile repetate, se poate dezvolta trombocitopenia autoimună.

Trombocitopenia imună mai des este indusă de chinidină, sulfanilamide, diuretice, sărurile de aur, Heparină, Penicilină, Rifampicină, pirazolone, barbiturate, Acidul paraaminosalicilic.

Pentru depistarea anticorpilor antitrombocitari sunt propuse multe teste *in vitro*.

În tratamentul trombocitopeniei, corticosteroizii nu diminuează durata trombocitopeniei, dar accelerează însănătoșirea prin protejarea capilarelor. Nu se recomandă a transfuza trombocite, deoarece trombocitele transfuzate se distrug rapid, producând efecte nedorite.

c) Anemia hemolitică. Aproximativ 16–18% din toate cazurile de anemii hemolitice dobândite sunt provocate de SM. În majoritatea cazurilor, distrugerea eritrocitelor este condiționată de tipul III de reacții imune. Anticorpii sintetizați (mai frecvent IgM) se leagă pe membrana eritrocitelor cu molecula SM în complex cu antigenii grupelor de sânge (Kidd, Kell, Rh, Ji), antrenând activarea complementului și hemoliza hematiilor. După acest mecanism se dezvoltă anemiile hemolitice condiționate de Chinină, Furadonină, Rifampicină, Streptomycină. Multe din aceste M induc trombocitopenii de imunocomplex.

Penicilina induce mai frecvent dezvoltarea anemiei hemolitice după mecanismul haptenic prin conjugarea ei cu proteina membranei eritrocitare. Sinteza anticorpilor IgG față de haptene, adsorbiți pe suprafața eritrocitelor, provoacă hemoliza lor. Se dezvoltă numai la bolnavii ce-și administrează doze mari (nu mai puțin de 10 mln. UA/24 ore i/v), de obicei, peste 1 săptămână de la debutul tratamentului, însă în prezența anticorpilor față de penicilină apariția simptomelor se produce mai rapid. Aproximativ la 3% din acești bolnavi se depistează testul Coombs pozitiv, deși anemia hemolitică se dezvoltă numai la unii din ei. La suspendarea M, cantitatea de eritrocite se restabilește rapid, dar semnele he-

molizei pot persista câteva săptămâni. Cisplastina și Tetraciclina induc hemoliza după același mecanism.

La administrarea Metildopei, anemia hemolitică se dezvoltă după mecanismul autoimun. În funcție de doza preparatului, proba Coombs devine pozitivă la 11–36% dintre bolnavi după 3–6 luni de tratament, în pofida faptului că anemia hemolitică se dezvoltă în mai puțin de 1% din cazuri. La bolnavi se sintetizează autoanticorpi IgG față de antigenii complexului Rh, dar mecanismul inducerii acestui proces până în prezent nu e clar. Simptomele hemolizei se remit, de obicei, timp de 1–2 săptămâni după întreruperea tratamentului, dar proba Coombs pozitivă se poate păstra până la 2 ani. Acest fapt nu poate servi drept motiv pentru suspendarea tratamentului. Anemia hemolitică, după mecanismul autoimun, la fel, poate fi indusă de Levodopă, Acidul mefenaminic, Procainamidă.

La un număr mic de bolnavi, ce-și administrează Cefalotină, proba Coombs este pozitivă, fiind condiționată de adsorbția nespecifică a proteinelor plasmatică pe membrana eritrocitelor, care nu provoacă dezvoltarea anemiei hemolitice, dar pot crea dubii în citirea rezultatelor investigațiilor serologice în timpul pregătirii sângelui.

Aminazina, Eritromicina, Ibuprofenul, Isoniazida, Acidul paraaminosalicilic, Fenacetina, Tiazidele, Triamterena sunt capabile să producă hemoliza eritrocitelor, dar mecanismul ei nu este clar. Printre alte preparate, care pot induce anemie hemolitică, se numără Fenilbutazonul, Insulina, Levomicetina.

Tabloul clinic se caracterizează prin hemoliză intravasculară acută, asociată deseori cu purpura trombocitopenică sau vasculară, mai rar – cu agranulocitoza. Apar febre, vome, dureri în abdomen, hepato- și splenomegalie, hemoglobinurie, anemie normocromă cu reticulocitoză, hiperbilirubinemie din contul fracțiunii indirecte.

d) Agranulocitoza medicamentoasă se poate depista în 40% din cazuri de AM, majoritatea din care sunt condiționate de suprimarea hematopoiezei. Dar se depistează și neutropenii induse de mecanisme imune. Boala se dezvoltă, de obicei, în 6–10 zile de tratament medicamentos, iar la administrarea repetată scăderea pronunțată a cantității de granulocite poate avea loc în 1–2 zile.

La simptomele caracteristice se referă febra pronunțată, frisoanele, artralgiile, slăbiciunea generală. Tabloul clinic se dezvoltă rapid și variază de la forme ușoare până la cele grave cu infecții septicemice și ulcerații ale mucoasei, gurii, gingiilor și laringelui. În unele cazuri pot apărea manifestări anafilactice și colaps cu erupții cutanate urticariene.

Cantitatea de leucocite scade până la 1000 și mai mult în 1 mcl, iar cantitatea de granulocite – până la 5–15%, soldându-se cu dispariția totală timp de câteva ore și restabilire peste 5–10 zile după suspendarea tratamentului. În măduva osoasă inițial se observă o hiperplazie, apoi hipoplazie și aplazie. Însănătoșirea

survine peste 1–2 săptămâni după întreruperea administrării SM și introducerea corticosteroizilor, rareori – după mai multe săptămâni și luni.

Mai frecvent agranulocitoza este condiționată de folosirea sulfanilamidelor, sulfasalazinei, Chinidinei, Procainamidei, difeninei, derivaților fenotiazinei, penicilinelor semisintetice, cefalosporinelor, preparatelor de aur, nesteroidienelor antiinflamatorii, tuberculostaticelor, Diacarbului, Acidului paraaminosalicilic, citostaticelor, antihistaminicelor, levamisolului, analgezicelor, antiaritmiceleor, preparatelor antitireoidiene.

Mecanismul real al neutropeniei imune nu este elucidat: rolul leucoaglutininelor este neclar, deoarece ele se depistează și la bolnavii fără neutropenie.

4. Manifestări hepatice

Ficatul este extrem de vulnerabil la introducerea SM, datorită concentrațiilor mari ce se creează în el la administrarea orală și rolului important al organului în biotransformarea M, în procesul căreia se pot forma metaboliți activi. Ei induc mecanisme imune sau au acțiune toxică concomitent cu lezarea ficatului. Simptomatologia poate fi asemănătoare cu orice formă de boală acută sau cronică a ficatului sau a căilor biliare, însă în majoritatea cazurilor se constată alterări acute.

Între 1% și mai mult de 2% din cazuri, reacțiile patologice din partea ficatului se observă la administrarea Acidului paraaminosalicilic, Dapsoniei, Henofalcului, Ciclosporinei, Isoniazidei; până la 1% – la administrarea Difeninei, sulfanilamidelor, suprastinei, sărurilor de aur, salicilatelor, Metildopei, Eritromicinei, Ketoconazolului, contraceptivelor steroidiene, Hidrolazinei, Ftorotanului, Penicilinei, Cimetidinei.

Leziuni hepatice se constată în 20% din cazuri de reacții alergice la SM. Din alterările toxice, care se depistează rar, un exemplu tipic este administrarea în doze mari a Paracetamolului, metaboliții toxici ai căruia, legându-se cu proteinele intracelulare hepatice, conduc la moartea celulei.

Deși dovezi directe despre participarea mecanismelor imune la inducerea leziunilor hepatice cauzate de SM sunt puține, se presupune că mecanismele de hipersensibilizare sunt implicate în acest caz, când:

- se observă perioada de sensibilizare între 1–5 săptămâni;
- leziunile hepatice se asociază cu alte semne clinice de hipersensibilitate (erupții cutanate, eozinofilie, artralgie, limfadenopatie, febră);
- în biopsatul hepatic se depistează exsudat inflamator bogat în eozinofile;
- se dezvoltă recidivă bruscă la readministrarea dozelor mici de SM incriminată;
- după sistarea tratamentului are loc normalizarea transaminazelor, fibrinogenului, proteinei „C” reactive, probei cu timol și dispariția manifestărilor clinice.

Însănătoșirea după anularea tratamentului medicamentos este posibilă chiar și în cazul când a avut loc lezarea ireversibilă a hepatocitelor. Modificările cauzate de administrarea SM pot fi colestatice, parenchimotoase până la necroză și mixte.

a) Colestaza indusă de icter se manifestă prin febră, icter, erupții cutanate, eozinofilie, majorarea semnificativă (de 2–10 ori) a fosfatazei alcaline și o sporire neînsemnată a aminotransferazelor. Uneori se depistează anticorpi antimitocondriali. În bioptatul hepatic se constată semne de coleastă, infiltrație periportală neexprimată cu mononucleare și eozinofile, sectoare de necroză fiind decelate rar. Însănătoșirea survine după suspendarea tratamentului peste câteva săptămâni. Colestaza persistentă poate imita ciroza biliară primară, dar în acest caz anticorpii antimitocondriali nu se disting. Colestaza poate fi indusă de derivații fenotiazinei (în special, de Aminazină), Eritromicină, Difenină, sulfanilamide, estrogeni, androgeni, contraceptive orale.

b) Lezările parenchimotoase, după tabloul clinic, amintesc hepatita virală, dar letalitatea în primul caz e mai mare; 10–20% din cazurile de insuficiență hepatică acută sunt determinate de SM – Ftrotan, Isoniazidă, Difenină, Metildopă, Furadonină, Alopurinol, sulfanilamide. Afecțiuni parenchimotoase produc și tranchilizantele, antidepresantele, nesteroidienii antiinflamatorii. Pentru afecțiune sunt caracteristice hipertransaminazemia serică, icter, însă modificări patomorfologice specifice n-au fost stabilite. Leziunile induse de Isoniazidă sunt condiționate de acțiunea lor toxică, pe când în cazul Ftrotanului s-a constatat participarea mecanismelor imune prin depistarea anticorpilor circulanți.

c) Varianta mixtă a afectării hepatice nu se include în primele două variante. Pentru ea sunt caracteristice majorarea aminotransferazelor și a fosfatazei alcaline, care se asociază după expresie cu icterul variabil.

În cazul afectării ficatului, indusă de difenină, apar febră, limfadenopatie și hiperplazie limfoidă ce amintesc mononucleoza infecțioasă, iar în lezarea ficatului provocată de chinidină în bioptatul hepatic se determină granuloame cu necroza hepatocitelor. Un tablou analogic se poate dezvolta în cazul administrării sulfanilamidelor, Alopurinolului, Finlepsinei, Metildopei, derivaților fenotiazinei.

Folosirea SM rar produce afecțiuni cronice, care pot fi generate de Metildopă, Isoniazidă, Furadonină. Simptomatice în acest caz se poate păstra și după anularea M.

5. Manifestări renale

Rinichii participă activ la excreția SM din organism, în legătură cu care fapt în organ se creează concentrații înalte de diferite substanțe, inclusiv toxice.

Șocul anafilactic și anemia hemolitică autoimună pot iniția necroza tubulilor renali. La manifestările primare rar stabilite în AM se referă glomerulonefrita, sindromul nefrotic, nefrita acută interstițială.

a) Glomerulonefrita cronică este condiționată de formarea complexelor imune, în compoziția cărora intră substanțele ce apar în componența drogului preparat în

condiții casnice. A fost descris sindromul Goodpasture la un bolnav cu boala Wilson-Konovalov (distrofie hepato-cerebrală), căruia i s-a administrat Penicilină.

b) Sindromul nefrotic, condiționat de hipersensibilitatea medicamentoasă, conduce la dezvoltarea glomerulonefritei membranoase și este provocat de sărurile metalelor grele, de Captopril, heroină, antiinflamatoare nesteroidiene, Penicilinamină, mai rar – de preparatele anticonvulsante, preparatele sulfonilureei, litiului, de Ampicilină, Rifampicină, Mercazolil. La suspendarea administrării, simptomele, de obicei, dispar.

c) Nefrita acută interstițială poate fi indusă de Meticilină, antiinflamatoare nesteroidiene, Rifampicină, sulfanilamide, Captopril, Alopurinol, Metildopa, preparatele anticonvulsante, Cimetidină, Ciprofloxacină. În acest caz, insuficiența renală acută se asociază cu febră, erupții cutanate, artralgie, eozinofilie, proteinurie nemanifestă, microhematurie, eozinofiliurie, care apar peste câteva zile sau săptămâni de la debutul tratamentului. La persoanele în etate, boala poate fi indusă de administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor nesteroidiene, la care, pe fundalul proteinuriei masive, sporește progresiv insuficiența renală. Mecanismele imune implicate în hipersensibilitatea la Meticilină sunt confirmate prin decelarea depozitelor de grupe haptenice, penicilinice și a imunoglobulinelor de-a lungul membranei bazale a tubilor și glomerulelor, a anticorpilor circulanți către membrana bazală a tubilor, de rezultatele pozitive la testarea cutanată și TTBL la Meticilină. Pronosticul este favorabil la suspendarea la timp a M: vindecarea survine, de regulă, peste 12 luni.

6. Leziunile sistemului limfoid

Limfodenopatia se referă la simptomele caracteristice pentru boala serului, deseori întâlnindu-se în sindromul lupusului eritematos indus de M. Limfadenopatia izolată, asemănătoare cu limfomul malign, se poate dezvolta la administrarea îndelungată a unor preparate anticonvulsante (în primul rând, a difeninei). Mai frecvent sunt implicați ganglionii limfatici cervicali, dar este depistată și varianta generalizată; hepatomegalia și splenomegalia nu sunt caracteristice. Paralel apare febră, erupții eritematoase sau rujeoloase, eozinofilie, mai rar – manifestări de artrită și icter. Patogenia nu este cunoscută, însă difenina poate induce imunosupresie, care ulterior conduce la malignizarea limforeticulară.

De obicei, reacția dispăre peste câteva săptămâni după suspendarea administrării SM, dar recidivează rapid la reintroducerea ei. La unii pacienți, după anularea SM, se poate dezvolta limfogranulomatoză sau limfom.

Medicația cu Difenină, Acid paraaminosalicilic și Dapsonă poate induce un sindrom, care clinic amintește mononucleoza infecțioasă.

7. Alterarea inimii

Miocarditele alergice izolate se depistează rar și prezintă dificultăți sub aspect de diagnostic diferențial. În pofida faptului că pentru stabilirea diagnosticu-

lui e necesară doar biopsia endomiocardială, majoritatea cazurilor de miocardite alergice se stabilesc numai la autopsie. De regulă, decesul survine subit în timpul tratamentului altor maladii potențial nepericuloase pentru viață. Mai frecvent ele sunt provocate de sulfanilamide, Metildopă, Penicilină și derivații ei, pirazolone, anestezice, tetraciclina, aminoglicozide, vitaminele din grupul B, Arseniu, Iod, preparatele de aur, Mercazolil, vaccinuri, seruri. S-a dovedit fixarea directă a IgE pe cardiomiocite.

Miocarditele alergice trebuie excluse în cazul apariției la bolnavii cu reacții alergice și eozinofilie a modificărilor ECG, care se asociază cu o tahicardie neprecizată, sporirea neînsemnată a fermenților miocardici în serul sangvin și cardiomegalie. Ele se pot dezvolta de la câteva ore până la 14–16 zile de la debutul tratamentului. Clinic se manifestă prin dispnee, palpitații, slabiciune pronunțată, febră (38–39°C), cardialgii, dereglări de ritm și conductibilitate, hipotonie. Predominante sunt tahicardia și hipotonia. Se constată atenuarea zgomotelor cordului, suflul sistolic la apex, cardiomegalie. La ECG se depistează perturbări ischemice, hipoxemice, de conductibilitate, ultimele fiind mai caracteristice. Sunt specifice răspândirea mare a alterărilor (uneori în toate derivatele), labilitatea și evoluția reversibilă a simptomelor clinice.

Aceste modificări apar de la a 2-a zi până la a 15-a zi de tratament. Sunt caracteristice asocierea cu alte simptome alergice (prurit cutanat, urticarie și angioedem, dermatită, vasculită, boala serului), lipsa dinamicii pozitive la administrarea coronaroliticele și efectul pozitiv la eliminarea SM și administrarea antihistaminicelor. Durata miocarditei nu corelează după expresivitate și gravitate cu alte simptome alergice, evoluând mai îndelung, în medie până la 3 săptămâni. În cazuri mai grave se poate dezvolta miocardita Abramov-Fidler. În sângele periferic se constată modificări inflamatorii nespecifice. Diagnosticul este confirmat prin biopatul endocardial, în care se constată infiltrate difuze interstițiale cu necroza cardiomiocitelor, bogate în eozinofile.

8. Manifestări neurologice

Alterarea sistemului nervos periferic și central se depistează rar. Participarea mecanismelor imunologice în acest caz se presupune, dar confirmări sigure nu sunt. Au fost depistate atât dereglări tranzitorii funcționale ușoare, cât și modificări grave ireversibile: sindrom astenoneurotic, sindrom hipotalamic, migrenă, encefalomielopoliradiculoneurită, psihastenie, dezvoltarea ipohondrică a subiectului, modificări ale funcțiilor vegetative. Se înregistrează reacții tranzitorii ale vaselor și edem al țesuturilor cerebrale, focare de edem seros. Printre reacțiile postvaccinale s-a constatat encefalomielite, iar la bolnavii ce și-au administrat săruri de aur, colhicină, difenină, sulfanilamide – neurita.

TESTELE DE PROVOCARE PE BOLNAV (ALERGODIAGNOSTICUL „IN VIVO”)

Se efectuează în cazul:

- 1) imposibilității efectuării testelor de laborator;
- 2) rezultate neclare și suspecte;
- 3) necesității administrării unui preparat la un bolnav cu grad înalt de alergie (sensibilizare polivalentă), în scopul evitării (profilaxiei) dezvoltării complicațiilor (AM).

Testele de provocare pot fi: cutanate, sublinguale, perorale, intranazale, inhalatorii, administrarea atentă repetată a M suspectat (așa-numita provocare gradată). **Testele de provocare se efectuează numai în cazuri excepționale, după reguli stricte, avându-se în vedere anamneza și posibilitatea apariției complicațiilor și a reacțiilor de șoc la doze mici (micrograme de preparat).**

Regulile efectuării testelor de provocare:

- probele nu se efectuează cu M, la care au fost înregistrate reacții anafilactice sau anafilactoide. În acest caz se fac investigații de laborator;
- în cabinetele de proceduri trebuie să fie prezentă trusa antișoc;
- e necesar să fie respectată succesiunea efectuării probelor: de la mai puțin sensibile, dar mai puțin periculoase (epicutanate, scarificate, testul prick), la cele mai sensibile, dar și mai periculoase (intradermale);
- obligatoriu se efectuează proba scarificată paralelă de control cu dizolvantul M (sol. fiziologică) sau „placebo”, cu care se face comparație, și soluția de 0,01% de histamină cu rezultatul „++++”;
- concentrația preparatului trebuie să fie optimă. În cazul sensibilizării înalte (șoc anafilactic în anamneză la un preparat neidentificat), testarea va începe cu concentrații de 100–1000 ori mai mici (sau 1% din doza terapeutică), urmate de probe cu concentrații crescânde de 10 ori până la concentrația terapeutică. Preparatul poate fi administrat atent în cazul testului intradermal negativ la doza terapeutică;
- preparatul nu trebuie să aibă acțiune iritantă sau toxică asupra pielii sau mucoaselor, nu trebuie să modifice pH-ul dizolvantului;
- e necesar să fie respectată strict tehnica efectuării testelor de provocare;
- probele se efectuează nu mai devreme de 48 ore înaintea presupusei administrări a M, deoarece, cu timpul, sensibilitatea la el se poate modifica;
- se recomandă de a nu se limita numai la efectuarea probei la penicilină tuturor bolnavilor ce necesită tratament cu acest preparat, dar și efectuarea probelor cu alte M.

Rezultatul pozitiv al testelor cutanate cu SM permite de a presupune că bolnavul face parte din grupa de risc de apariție a reacției determinante de IgE. În același timp, rezultatul negativ al testului nu exclude această posibilitate.

La aprecierea rezultatelor testelor cutanate se vor lua în vedere următoarele momente:

1. În cazul reacțiilor alergice de tip imediat, introducerea intradermală a M induce degranularea mastocitară concomitent cu apariția hiperemiei și a papulei pe locul aplicării. Degranularea mastocitelor are loc în cazul legării unei molecule de antigen cu 2 sau mai multe molecule de IgE pe membrana lor. Pentru aceasta, molecula de antigen trebuie să conțină nu mai puțin de 2 determinante antigenice. Deoarece majoritatea M sunt compuși simpli, ce conțin o singură determinantă, constatarea reacțiilor alergice de tip imediat induse de M prin testarea cutanată e dificilă. Doar puține M formează complexe cu proteinele pielii sau se polimerizează în soluție cu formarea moleculelor ce conțin mai multe determinante antigenice și de aceea sunt utile pentru efectuarea probelor cutanate.
2. Multe M produc reacții fals pozitive, deoarece generează fenomene anafilactoide. Reacții fals pozitive pot apărea și la introducerea concentrațiilor mari de soluție de M.
3. Deși la unii bolnavi testele cutanate în cazul reacțiilor alergice de tip întârziat sunt pozitive (la corticosteroizi, ampicilină, anestezice topice), în majoritatea cazurilor, ele nu prezintă o semnificație diagnostică. În afară de aceasta, utilizarea lor e limitată în legătură cu riscul înalt de sensibilizare și apariție a reacțiilor anafilactoide.
4. Probele prin aplicație permit a constata sensibilizarea la M de uz topic. Pentru diagnosticul sensibilizării la preparatele de uz sistemic ele nu se folosesc.
5. Frecvența testelor pozitive cu timpul diminuează: peste 3 luni după reacția alergică suportată testele erau pozitive în 50–80% din cazuri; peste 1 an – în 20%; peste 5 ani – în 11% din cazuri. La bolnavii tratați cu penicilină, fără manifestări alergice, testarea era pozitivă la 3–7% din bolnavi, iar la cei care au avut manifestări clinice alergice la Penicilină – în $\frac{1}{4}$ din cazuri.
6. Probele cutanate pozitive indică prezența sensibilizării pentru M. Este posibilă o sensibilizare ascunsă fără manifestări clinice. Pe de altă parte, probele cutanate pot fi negative, când sunt prezente simptomele clinice ale AM. Numai la coinciderea rezultatelor testelor cutanate cu anamneza datelor clinice și a investigațiilor de laborator diagnosticul AM este cert.
7. Rezultatul probelor cutanate se apreciază peste 20 min pentru reacțiile imediate, peste 4–12 ore – pentru reacțiile de tip intermediar și peste 24–48–72 ore – pentru reacțiile de tip întârziat, după prezența și mărimea hiperemiei, papulei, pseudopodiilor, infiltratului, limfangitei prin gradarea de la „-” la „++++”.

Indicații pentru testarea cutanată în scopul evaluării alergiei imediate la M:

- contact permanent de lungă durată (profesional) cu multe M și în cazul necesității administrării unuia dintre ele;

- reacții alergice (urticarie, prurit etc.) în anamneză cu indicarea incertă a M „vinovat” în cazul necesității vitale de administrare a unuia din M suspectate;
- reacții alergice anamnestică la utilizarea concomitentă a mai mult de 2–3 preparate, când unul dintre ele este vital necesar de administrat;
- indicații vitale pentru administrarea penicilinei la bolnavii cu micoze cronice a unghiilor sau pielii (trichofitie, epidermofitie, pitiriazis rozaceu);
- necesitatea administrării la un bolnav alergic a unui M cu proprietăți alergice înalte, care anterior a fost utilizat de multe ori;
- anamneza alergologică dubioasă și rezultatele negative ale testării imune de laborator;
- necesitatea administrării unui antibiotic cu care pacientul a efectuat tratament în multe cure în trecut, înaintea folosirii ulterioare a acestui antibiotic.

Contraindicații:

- perioada acută a oricărei maladii alergice sau a altei maladii de gravitate medie sau severă;
- suportarea unui șoc anafilactic sau a unei reacții anafilactoide;
- maladii decompensate ale sistemului cardiovascular, respirator, rinichilor, ficatului, sferei neuropsihice, diabetului zaharat, tireotoxicozei, gravidității, alăptării copilului, primele 2–3 zile ale ciclului menstrual;
- lipsa anamnezei alergologice convingătoare și rezultatele negative ale cercetărilor preliminare, ce demonstrează caracterul alergic al reacției la administrarea M;
- suportarea unei reacții alergice la M, la care se preconizează testarea cutanată;
- rezultatele pozitive ale probelor imune de laborator la M suspectat;
- vârsta înaintată.

Condiții:

- testele cutanate nu se practică la persoanele ce nu s-au tratat medicamentos, în lipsa suspiciunii la AM sau sensibilizării latente;
- testarea se efectuează numai de medicul-alergolog sau de un medic cu pregătire în alergologie;
- se testează numai un medicament pe zi;
- pH-ul soluției de M sau al dizolvantului trebuie să fie 7,2;
- personalul medical trebuie să fie instruit strict despre complicațiile posibile;
- anularea cu 24 ore înaintea efectuării probelor cutanate a antihistaminicelor și cu 20 zile ale corticosteroizilor administrați timp îndelungat;
- nu se fac probe cu M combinate; M trebuie să fie solubil în apă.

Testele cutanate pot fi:

1. Epicutan cu picătura și prin aplicație, dacă rezultatul lor este negativ, se efectuează proba prin compres (mai ales în cazul AM profesionale).
2. Epidermal.

3. Proba scarificată se realizează în cazul sensibilizării de grad mediu.
4. Prick.
5. Intradermal (se introduce nu mai mult de 0,05 ml, de obicei 0,02 ml intradermal).
6. Scarificat sub peliculă.
7. Prin electroforeză.

Pentru diagnosticul reacțiilor alergice de tip I se utilizează teste cutanate (epicutan, epidermal, scarificat, prick-testul, intradermal, prin electroforeză) și de provocare (sublingual, peroral, intranasal, inhalatoriu). Nu este rațional să se efectueze alergodiagnosticul in vivo în cazul suspectării reacțiilor de tipurile II sau III. Pentru tipul IV e rațional să se efectueze testul epicutan, testul scarificat sub peliculă, testul prin electroforeză.

Testele cutanate *fals negative* (lipsa reacției în prezența alergiei) pot fi cauzate de:

- reactivitatea diminuată a pielii (copii până la 1 an, vârsta înaintată, patologia sistemului neuroendocrin etc.);
- inhibarea reacțiilor cutanate (folosirea înainte de testare și în timpul efectuării ei a antihistaminicelor, corticosteroizilor, β -simpatomimeticilor și a altor preparate antimediatore sau care coboară reactivitatea pielii);
- încălcarea tehnicii de efectuare a testelor cutanate, selectarea greșită a procedurii probei și dozei de M;
- eliminarea reaginilor din piele după exacerbarea maladiei alergice;
- epuizarea anticorpilor după suportarea reacțiilor alergice sistemice; în acest caz, testele pot fi efectuate nu mai devreme de 4 săptămâni;
- cașexie;
- etapa incipientă de dezvoltare a reacțiilor alergice;
- fixarea slabă a reaginilor și limfocitelor T-sensibilizate, condiționată de particularitățile fiziologice și histologice ale pielii ce generează o sensibilitate insuficientă a ei;
- sensibilizarea înaltă a altor organe de șoc (mucoasele, spre exemplu);
- concentrația redusă a SM testate;
- fenomenul, când în calitate de antigen nu este SM inițială, ci metabolitul ei;
- desensibilizarea bolnavului la contactul permanent cu SM.

Testele cutanate *fals pozitive* (reacția pozitivă în lipsa alergiei) pot fi condiționate de:

- RPA la preparatul testat (liberatori de mediatorii ai reacțiilor alergice);
- efectuarea probelor în perioada acută, când pielea reacționează exagerat la orice iritant;
- proprietățile iritante ale M;
- introducerea intradermală mai mult de 0,15 ml de SM, când are loc degranularea mastocitelor la compresiunea țesuturilor;

- folosirea concentrațiilor înalte ale M (mai mari de 10000 unități/ml);
- prezența impurităților și a altor substanțe ce induc reacții alergice;
- dermografismul pronunțat (sensibilitate sporită a pielii la iritarea mecanică);
- pH-ul soluției M sau al dizolvantului mai mic de 5 sau mai mare de 9.

Probele cutanate în diagnosticul AM n-au căpătat o răspândire largă din cauza că ele nu pot fi considerate absolut specifice, inofensive și veridice. În prezent sunt elaborate teste cutanate cu miorelaxante, anestezice locale, Penicilină, Insulină, tuberculostatice, anticonvulsivante, corticosteroizi, barbiturice, Aspirină, aminoglicozide, Sulfametoxazol. Pentru probă sunt folosite numai preparate standardizate în stare nativă, nediluată sau în diluții diferite. Probele se efectuează în perioada asimptomatică, sistând pentru 48 ore administrarea antihistaminicelor, simpatomimeticelor, hidroxizinelui.

Testele cutanate pot fi utilizate numai în cazul mecanismului IgE-mediat al AM, când există necesitatea administrării M la momentul investigației, nemijlocit înaintea administrării preparatului. Testele cutanate sunt efectuate numai de medicul alergolog, care are certitudinea că este exclusă posibilitatea apariției reacțiilor alergice sistemice (în baza unei anamneze alergologice și farmacologice culese minuțios). Inițial se efectuează proba prin picătură, dacă reacția este negativă peste 20 minute – prick-testul. Peste 20 minute după înregistrarea rezultatului negativ se face testarea cutanată scarificată, și numai când aceasta este negativă, peste 20 minute se poate realiza testul intradermal.

Testul pozitiv cutanat cu SM fundamentează excluderea din uz a acestui preparat și a celor asemănătoare cu el după structura chimică.

Tehnica și aprecierea rezultatelor probelor alergice cu SM sunt date în recomandările metodice și în monografiile respective.

Testele de provocare pe mucoase sunt bazate pe faptul că la contactul mucoasei cu alergenul se declanșează inflamația alergică. La unii bolnavi, diagnosticul etiologic al AM poate fi determinat numai prin testele de provocare, care urmăresc reproducerea la scară redusă a RA. Ele sunt indicate în unele forme de astm bronșic medicamentos, triada astmatică, rinită, urticarie și în cazuri dubioase (incerte), când bolnavului, după indicații vitale, urgent trebuie să i se administreze antibiotice sau sulfanilamide, pe care el le-a folosit de mai multe ori.

Testul de provocare sublingval permite timp de 20 minute de a exclude sau a confirma posibilitatea apariției șocului anafilactic înaintea administrării terapiei medicamentoase, a reacției de bronhospasm în triada astmatică. Se folosește pentru diagnosticul AM induse de Acidul acetilsalicilic și pentru confirmarea sindromului bronhospastic de geneză prostaglandinică.

Efectuarea probei sublingvale necesită o maximă prudență și se realizează numai de medicul alergolog în condiții de staționar alergologic specializat. Mai frecvent este indicată bolnavilor cu urticarie medicamentoasă în anamneză. Ea

permite de a diagnostica rapid AM în cazuri incerte, când bolnavului, după indicații vitale, e necesar să i se administreze un preparat medicamentos. Se efectuează cu preparatele, care nu se pot proba în testele cutanate (insolubile în apă, preparate combinate). În funcție de posibilitatea apariției reacției alergice, se administrează $\frac{1}{10}$ - $\frac{1}{4}$ din doza terapeutică unică sub limbă, fără a înghiți preparatul. Apoi, timp de până la 3 ore, bolnavul este supravegheat neîntrerupt. La apariția peste 5-20 minute a senzațiilor de amorțeală a limbii, buzelor, a paresteziilor, pruritului cutanat, salivației, erupțiilor urticariene, edemului mucoaselor, bronhospasmului înregistrat auscultativ sau la peak-flow-metrice, preparatul se elimină, gura se clătește de câteva ori cu apă distilată, fără a înghiți lichidul. Bolnavului i se administrează un antihistaminic și apoi este supravegheat nu mai puțin de 3 ore. Reacția negativă permite negreșit de a exclude posibilitatea apariției șocului anafilactic după prima administrare de M. Proba este utilă pentru diagnosticul reacțiilor diencefalice, psihogene, când bolnavul indică la o AM polivalentă. În acest caz, efectuarea testului sublingval cu placebo și obținerea unui rezultat „pozitiv” pledează pentru concluzia de simulare (insinuare) din partea persoanei testate.

Testul de provocare nazal este util în diagnosticul rinitelor alergice, bronșitelor astmatice, astmului bronșic de geneză medicamentoasă la farmaciști, asistentele medicale și lucrătorii fabricilor industriei farmaceutice. În meatul nazal se picură 1-2 picături de soluție fiziologică. Dacă peste 15-20 minute starea bolnavului nu se schimbă, se testează preparatul medicamentos suspectat în diluția 1:100, dacă rezultatul este negativ, în diluția 1:10 și M nediluat. Tamponul de vată, îmbibat cu preparatul testat sau presurat cu praf pe soluție fiziologică, se introduce în unul din meaturile nazale. În cazul probei pozitive, peste 5-20 minute la bolnav apare prurit, rinoree, strănut sau bronhospasm. Doza preparatului trebuie să fie minimă, ca în cazul bolnavilor ce au suportat un șoc anafilactic. După testare, mucoasa nasului se spală cu soluție fiziologică, iar în nas se picură 3 picături de soluție de Efedrină de 5% și 2 picături de soluție de Adrenalină de 0,1%. În cazul bronhospasmului se inhalează 1-2 doze de Berotec, Salbutamol.

Testul inhibiției migrării naturale a leucocitelor in vivo (după A.Д. Адо) este bazat pe fenomenul inhibiției migrării leucocitelor (neutrofilelor) în cavitatea bucală, pe suprafața mucoasei în prezența M. S-a stabilit că urgenta clătire a cavității bucale la bolnavii cu AM cu concentrații reduse de alergen provoacă inhibiția migrării naturale a neutrofilelor în cavitatea bucală cu 58-68% în comparație cu controlul. Metoda este inofensivă, simplă de realizat, foarte sensibilă și specifică.

Indicații:

1) diagnosticul AM la bolnavii cu indicații în anamneză a intoleranței la M și a necesității administrării lui;

- 2) necesitatea administrării preparatelor antibacteriene ș.a. la bolnavii cu maladii atopice (astm bronșic, polinoză, dermatită atopică);
- 3) confirmarea AM în cadrul bolilor profesionale.

Contraindicații absolute:

- 1) lipsa deplină a dinților;
- 2) stadiul acut al proceselor inflamatorii în cavitatea bucală (paradontită acută, angină, stomatită etc);
- 3) maladii alergice acute sau în acutizare (exacerbare).

Într-o zi se testează numai un singur preparat de o singură concentrație. Se folosesc formele solubile în apă ale M în concentrații 1-100 μg/ml. Dacă în anamneză s-au constatat reacții anafilactice la M, atunci, indiferent de denumirea preparatului, testarea începe în diluția 1 μg/ml. În caz de rezultat negativ, M se testează în concentrația de 10 μg/ml și dacă este necesar – în doza de 100 μg/ml. Cu 1-2 săptămâni înaintea cercetării, se suspendă corticosteroizii, antihistaminicele, imunodepresantele și alte preparate ce inhibă reacțiile alergice. În ziua testării se anulează toate procedurile curative, inclusiv farmacoterapia. În timpul efectuării probei se interzice de a lua masa, a folosi lichid, a fuma. În cabinetul, unde se efectuează cercetarea, trebuie să fie prezentă trusa antișoc.

Se prepară 4 pahare chimice cu volumul de 50 ml, unde se toarnă câte 10 ml de soluție fiziologică cu pH 7.3-7.4. Paharele se marchează (nr. 1, 2, 3, 4) și în paharul nr. 2 se toarnă M testat în cantitate de 1 ml la 10 ml de soluție fiziologică.

Metodica:

1. Peste 1 oră după masă, bolnavul își clătește minuțios gura cu apă fiartă, timp de 2 minute, pentru curățare mecanică.
2. După 30 minute își clătește gura cu soluție fiziologică din paharul nr. 1, timp de 2 minute, apoi lichidul de spălare se colectează în același pahar (control).
3. Peste 15 minute, cavitatea bucală se clătește cu soluția de M din paharul nr. 2, timp de 2 minute, după care lichidul de spălare se aruncă.
4. După 15 minute, gura iarăși se clătește cu soluție fiziologică din paharul nr. 3, timp de 2 minute, cu colectarea ei în același pahar (porția experimentală);
5. Încă peste 15 minute, cavitatea bucală din nou se clătește cu soluție fiziologică din paharul nr. 4, timp de 2 minute. Lichidul de spălare se colectează în același pahar (porția experimentală). Lichidele de spălare se colorează cu violet de gențiană, timp de 5 minute, se numără cantitatea de leucocite în fiecare porție într-un 1 mm³ în 100 pătrate mari ale camerei Goreaev.

Indicele migrării leucocitelor se calculează după formula:

$$IE = \frac{L_c - L_{3(4)}}{L_c} \times 100\%,$$

unde: IE – indicele migrării;

L_c – cantitatea de leucocite (neutrofile) în porția de control (paharul nr. 1);

$L_{3(4)}$ – cantitatea de leucocite (neutrofile) în porțiile experimentale (paharul nr. 3 sau nr. 4).

Testul se consideră pozitiv în cazul când în ambele sau în una din porțiile experimentale indicele emigrării va fi mai mare de 30%. În cazul când valoarea indicelui este mai mică de 30%, testul este considerat negativ.

Testul de provocare gradat (dozat)

În cazul când în anamneză sunt date despre AM, însă SM dată nu poate fi înlocuită în tratament, în scopul prevenirii posibilei apariții a reacțiilor alergice, la administrarea M se aplică testul de provocare dozat. Capacitatea informativă a acestui test este destul de înaltă: frecvența reacțiilor pozitive la administrarea repetată a SM, care a provocat reacții cutanate, constituie 86%, din care 11% au fost calificate grave. Procedura este periculoasă și poate fi efectuată de medicii alergologi cu o bogată experiență și nu poate fi utilizată pentru satisfacerea curiozității bolnavului sau în scopuri academice. Se aplică numai în staționar, având la dispoziție echipament pentru acordarea ajutorului urgent în caz de reacții anafilactice, nemijlocit înaintea presupunerii administrării preparatului. În testare se utilizează aceeași cale de administrare, care urmează a fi utilizată SM în tratament. Înainte de testare, trebuie solicitat acordul „informativ” al bolnavului, care trebuie neapărat notat în fișa de observație. Pacientului i se aduce la cunoștință riscul pe care îl implică de testarea sau abținerea de la folosirea M. Înaintea testării dozate nu se recomandă utilizarea în scopuri profilactice a corticosteroizilor sau a antihistaminicelor, deoarece ele pot fi necesare pentru jugularea reacțiilor posibile. Această investigație este categoric interzisă în cazurile când reacția alergică anterioară la preparat s-a manifestat prin sindromul Lyell, Stevens-Johnson, prin dermatită exfoliativă și citopenie imună.

Principiul testului de provocare dozat constă în introducerea dozelor mici în creștere, care nu pot provoca reacții serioase, dublându-se atent doza (cantitatea) de administrare la interval de câteva ore sau zile, până când se va atinge doza terapeutică. De obicei, doza incipientă constituie 1% din doza terapeutică; în caz de reacție anterioară pronunțată, doza se reduce de 100–1000 ori. Dacă ea poartă un caracter acut (anafilactic), doza se mărește fiecare 15–20 minute, iar procedeul durează 4 ore. Dacă reacția anterioară a fost de tip întârziat (dermatită), intervalul între administrarea dozelor constituie 24–48 ore, iar durata efectuării

testului poate constitui câteva săptămâni. Pentru testarea dozată enterală intervalul dintre administrări trebuie să fie mai mare. În cazul dezvoltării reacției alergice în timpul efectuării testului, testarea se sistează sau se ia decizia de a efectua desensitizația.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR (TESTAREA „IN VITRO”)

Lipsa metodelor de rutină de cercetare a bolnavilor cu AM face ca procesul diagnosticului de laborator al hipersensibilității medicamentoase să devină o problemă clinică complicată. Spectrul testelor accesibile este limitat, deoarece reacțiile alergice medicamentoase sunt foarte diferite atât după manifestările clinice, cât și după mecanismele de dezvoltare. Are loc formarea anticorpilor sau a altor semne imunologice secundare, a căror depistare depinde de:

- 1) caracteristica calitativă a preparatului;
- 2) metabolismul lui;
- 3) conjugarea lui;
- 4) particularitățile individuale de sensibilizare.

Deoarece unul și același preparat medicamentos poate induce mai multe tipuri de reacții alergice, cantitatea de compuși formați poate fi mare și atunci utilizarea unui singur test de laborator nu va fi suficientă pentru cercetarea bolnavului cu AM.

Diagnosticul AM se bazează, de regulă, pe anamneza alergologică culeasă minuțios, pe analiza simptomelor clinice, în unele cazuri – pe rezultatele probelor cutanate. Medicii și pacienții pot fi satisfăcuți de rezultatele probelor de eliminare (suspendarea M chiar și în cazuri suspecte de AM).

Trebuie de menționat faptul că în prezent, **metodele alergenspecifice de laborator sunt de bază și trebuie să precede diagnosticul „in vivo” (teste de provocare pe bolnav)**. Diagnosticul de laborator este extrem de necesar în cazul anamnezei neclare (bolnavul nu ține minte la care preparat a avut șoc anafilactic) sau culegerea ei este imposibilă (starea inconștientă a bolnavului). **Indicație generală** pentru utilizarea metodelor de laborator în diagnosticul AM este intoleranța medicamentoasă de geneză necunoscută la:

- bolnavii cu anamneză alergologică agravată;
- bolnavii cu diagnosticul neclar, suspiciune la formele viscerale ale AM;
- bolnavii predispuși la reacții pseudoalergice (RPA) pentru excluderea lor în cazul necesității introducerii M;
- dorința bolnavilor și/sau a medicului (înaintea administrării M înainte de operație). **Obligatorii** pentru testarea preliminară de laborator sunt cazurile de:

- șoc, toxicodermii grave în anamneză la o SM necunoscută, în cazul necesității unui tratament medicamentos;
- investigația maturilor și a copiilor cu intoleranță medicamentoasă, când probele cutanate sunt nedemonstrative sau negative și la histamină;
- alterări difuze ale pielii, generate de AM, și cazurile necesității selectării preparatelor medicamentoase;

Necesitate de tratament medicamentos la bolnavii cu AM în anamneză. Ele sunt **actuale** în cazul:

- prezenței la bolnavul, ce a avut reacție alergică la M, a bolilor de piele (eczemă, piodermie, sclerodermie, ihtioză etc.), când nu se pot efectua probele cutanate;
- stării grave a bolnavului, când testarea cutanată poate agrava maladia;
- necesității efectuării probelor cutanate la un M înalt alergen (penicilină), când există pericolul dezvoltării manifestărilor clinice ale AM;
- când bolnavului i se administrează preparate antihistaminice, care nu pot fi suspendate din cauza stării sănătății;
- când bolnavul se află la o distanță mare de alergolog și poate fi testat numai serul pacientului;
- când rezultatele probelor cutanate sunt fals-pozitive sau fals-negative și datele anamnezei nu coincid cu rezultatele cercetărilor specifice.

Scopul testelor de laborator este stabilirea mecanismului patogenetic imun al AM și este axat pe depistarea **activării generale a sistemului imun** indusă de M. Cunoașterea SM de către sistemul imun (reacția imună alergică) poate genera activarea lui generală. Cercetarea de laborator este direcționată spre obținerea caracteristicii sistemului imun în scopul depistării semnelor stimulării antigenice sau al modificărilor funcțiilor imune. În laboratoarele clinice este rațional să se utilizeze testele de determinare a:

1. Concentrației imunoglobulinelor serice (IgE; IgA; IgA secretorie; IgG₍₁₋₄₎; IgM).
2. Conținutului complementului (fracțiunile C₃ și C₄; inhibitorului C₁).
3. Autoanticorpilor (antinucleari; antimitocondriali; specifice unor țesuturi).
4. Mediatorilor inflamației alergice (prostaglandine; leucotriene; factorul activării trombocitelor).
5. Citokinelor (interleukinele IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL-10).

Un test de perspectivă este determinarea triptazei – protează neutră eliberată în cazul activării mastocitelor. Este o proteină relativ stabilă, care poate fi determinată în sânge pe parcursul a 8–12 ore după reacția imediată. Rezultatul pozitiv al testului la triptază în câteva mostre de sânge colectate în acest interval de timp confirmă tipul imediat al reacției generalizate a sistemului imun, deși rezultatul negativ nu se exclude.

Informația de bază pentru diagnosticul sensibilizării medicamentoase sunt testele de laborator orientate spre constatarea reacției imunologice specifice la SM. Alergodiagnosticul specific de laborator include:

1. Decelarea Ac liberi în serul sangvin și secreții.
2. Decelarea Ac conjugați cu leucocitele (bazofile, neutrofile, trombocite etc.).
3. Decelarea limfocitelor T și B sensibilizate față de SM.

1. Decelarea Ac liberi în sânge

În serul bolnavilor cu AM au fost decelați Ac de diferite clase, titrul cărora depinde de perioada AM. Ac față de către SM se depistează și la bolnavii tratați cu această SM, dar fără complicații, de obicei, de clasa IgG, IgM și nu IgE. Concentrația cea mai mare de Ac circulanți în serul bolnavului se depistează la a 7-14-a zi după contactul cu alergenul. În perioada acută titrul lor este mic, iar în cea subacută sporește.

Un rol important în alergodiagnosticul medicamentos joacă determinarea Ac specifici clasei IgE prin metoda imunofermentativă („ELISA”) și radioimună („RAST”).

Principiul RAST (Radioallergosorbent Test) constă în faptul că alergenul (M), conjugat covalent cu discul de hârtie, reacționează cu IgE specifică față de SM din serul bolnavului. După înlăturarea IgE nespecifice, se adaugă la complexul format Ac marcați radioactiv față de IgE alergenspecifică. Se formează complexul IgE specific și Ac anti-IgE. Radioactivitatea acestui complex se determină la gama contor. Cu cât radioactivitatea e mai mare, cu atât este mai mare conținutul IgE specific în serul bolnavului. Metoda dată nu decelează Ac în serul sangvin în cazul când probele cutanate la antibioticele β -lactamice și Paracetamol, reacția Prausnitz-Küstner sunt pozitive. Așadar, în serul sangvin la bolnavii cu AM nu tot timpul sunt decelați IgE alergenspecifici, probabil din cauza lipsei informației despre metabolizării imunogeni ai SM. Pentru Penicilină G, V, Ampicilină, Amoxicilină sunt elaborate metode standard de determinare a IgE alergenspecifice.

La bolnavii cu reacții generalizate imediate s-a decelat IgE alergenspecifică față de Cotrimoxazol, miorelaxante, Insulină, Homopapaină și latex. Metoda RAST este eficientă în decelarea Ac IgE față de determinantele antigenice mari ale Penicilinei (peniciloil), dar și nu cele mici. Rezultatul pozitiv al acestui test poate fi utilizat la depistarea bolnavilor cu risc de dezvoltare a AM, însă rezultatul negativ nu exclude posibilitatea apariției reacției alergice la administrarea M. Rezultatele testului coincid cu datele clinice, probele cutanate și de provocare în 75-95% din cazuri.

Analiza imunoenzimatică constă în utilizarea Ac marcați cu ferment. Serul bolnavului, ce conține IgE față de SM, se adaugă la alergenul conjugat cu suprafața microplăcilor, formându-se complexul alergen - IgE. Cantitatea de IgE conjugată se determină cu ajutorul Ac față de IgE marcați cu fermentul peroxidaza,

care se adaugă la acest complex. Adăugându-se reagentul respectiv, se determină activitatea peroxidazei după reacția colorată, intensitatea căreia este apreciată vizual sau la fotometre speciale. Se consideră că metoda imunofermenativă este mai sensibilă decât RAST și pot fi depistați IgG și IgM specifice față de SM, mai ales în cazul citopeniilor imune incipiente. O corelare concretă între prezența Ac IgG sau IgM specifice și manifestările clinice ale AM nu s-a depistat. Uneori IgG în titre mici pot fi decelați și la persoanele sănătoase tratate cu acest preparat. Însă creșterea titrului IgG față de preparat în timpul tratamentului trebuie luat în vedere și este rațional ca SM să fie suspendată. Sunt elaborate seturi imunofermenative pentru Ac IgG față de Tiopental, Penicilina G, V, Ampicilină, hormonul adrenocorticotrop, Ibuprofenă, Trimetoprină, Captopril, Lidocaină, Amoxicilină, Acid acetilsalicilic produse de compania DEXALL (SUA).

Investigațiile de laborator sunt completate cu teste pentru **determinarea produselor eliberate de celulele-țintă (mastocite, bazofile, eozinofile) sub acțiunea stimulării antigenice** (testul bazofil indirect și direct Shelley și de degranulare a mastocitelor Schwarz). Testele directe sunt indicatori mai siguri, deoarece sunt utilizate celulele activ sensibilizate și nu bazofilele și mastocitele heterologice pasiv sensibilizate, dar sunt pozitive în cazul când Ac IgE sunt conjugați cu leucocitele. Testele indirecte sunt utilizate când Ac IgE circulă liber în sânge, însă interpretarea lor este complicată.

Testul indirect de degranulare a bazofilelor după Shelley și a mastocitelor după Schwarz este o metodă pentru decelarea reaginilor clasei IgE. Principiul reacției constă în faptul că bazofilele și mastocitele sunt capabile să se lege cu Fc-receptorii săi cu partea ușor cristalizabilă (Fc fragmentul) a IgE din serul bolnavului. Este bazat pe studiul modificărilor morfologice ale bazofilelor sau mastocitelor în urma interacțiunii serului bolnavului cu alergenul specific. Pentru reacție sunt necesare leucocite de iepure (mastocite de guzgan), serul bolnavului cu AM și SM suspectată, care se amestecă pe lamela de sticlă colorată cu „roșu neutru” în cantități egale și se incubează în termostat la 37°C timp de 15 minute. Paralel și analogic se pregătesc trei probe de control: a) bazofile (mastocite); b) bazofile (mastocite) + SM testată; c) bazofile (mastocite) + serul bolnavului testat. Sub microscop se numără câte 40 bazofile (mastocite) modificate și neterminate în fiecare preparat și se calculează procentul celulelor modificate. Gradul slab (+) este stabilit, când procentul bazofilelor (mastocitelor) modificate în experiență este mai mare decât în cel de control cu 10%; moderat pozitiv (++) – cu 15%; pronunțat pozitiv (+++) – cu 20% și mai mult.

În cazul șocului anafilactic, preparatul-alergen a fost determinat în 93,3% din cazuri la a 1–3-a zi după accidentul alergic, iar peste 6 luni după manifestările clinice în 78% din cazuri.

Reacția de hemaglutinare pasivă este bazată pe aglutinarea eritrocitelor umane (grupa 0, Rh⁻) sau a altor particule (latex ș.a.) „încărcate” cu alergen. Aglutinarea poate avea loc numai în cazul prezenței anticorpilor deplini (IgG, IgM). Pentru activarea suprafeței eritrocitelor umane (de berbec, iepure), ele se prelucreează cu diferite substanțe chimice (formalină, tanină ș.a.). Reacția s-a dovedit a fi pozitivă la 70–90% din bolnavi cu alergii la Penicilină și la 10–30% din persoane, cărora li s-a administrat preparatul fără complicații, însă reacția nu decelează Ac IgE.

Varianta indirectă a reacției de hemaglutinare pasivă (proba Coombs) este utilizată pentru depistarea Ac incompleți cu ajutorul serului antiglobulinic.

Testul indirect de eliminare a ionilor de potasiu constă în faptul că leucocitele persoanei sănătoase (mastocitele murinelor sau guzganilor), prelucrate cu serul bolnavului cu AM ce conține Ac, se leagă cu ele. SM adăugată interacționează cu Ac, provocând eliminarea ionilor de potasiu din leucocite.

Eficacitatea **testelor bazate pe degranularea histaminei** de către bazofile și mastocite necesită deprinderi speciale și o atitudine delicată cu celulele indicatoare; în caz contrar, rezultatele nu pot fi interpretate corect. În prezent sunt utilizate teste mai precise pentru depistarea eliberării histaminei de către bazofile (Bazofil histamine releasing test – BHRT). Suspensia de leucocite ale bolnavului testat se incubează cu SM, apoi prin metoda ELISA, hemiluminiscentă sau cromatografică, se determină conținutul de histamină.

Se mai determină și **nivelul leucotrienilor** cu ajutorul analizei radioimune sau imunoenzimatice. Aceste metode sunt sensibile și pentru decelarea altor substanțe eucozanoide.

Eliberarea de către eozinofile a proteinelor citotoxice de bază. Proteina eozinofilică cationică și proteina eozinofilică X sub acțiunea alergenului medicamentos, determinate prin metoda imunofermentativă, denotă activarea generalizată a sistemului imun și este caracteristică oricărei reacții atopice, însă nu este un criteriu al reacției specifice la M.

În diagnosticul reacțiilor alergice de imunocomplex, induse de M (boala serului), își păstrează semnificația testele axate spre aprecierea **activării complementului și determinarea complexelor imune** prin sedimentarea lor cu soluție de polietilenglicol în serul sangvin și alte lichide biologice. Dacă în serul bolnavului cu AM se adaugă SM suspectată, iar în ser sunt Ac față de ea, atunci mărirea concentrației de complexe imune circulante confirmă prezența Ac alergenspecifici. Metodele ELISA și RAST determină numai surplusul Ac liberi IgE în serul sangvin, dar nu „garantează” lipsa la bolnav a bazofilelor „înarmate” cu IgE și dezvoltarea reacției alergice. Testul pozitiv la IgE specifice indică prezența AM.

2. Determinarea anticorpilor conjugați cu leucocite și trombocite. Pe suprafața tuturor leucocitelor sunt Fc-receptori, care se leagă cu părțile ușor cristalizabile (Fc fragmentul) ale imunoglobulinelor de diferite clase, inclusiv ale anticorpilor specifici. Pe de o parte, leucocitele cu ajutorul acestor Ac pot reacționa specific cu alergenul medicamentos, pe de altă parte – concentrația lor în sânge scade și de aceea ei deseori nu pot fi decelați în serul sangvin. Bazofilele au Fc epsilon-receptori, care leagă IgE, iar neutrofilele – Fc gama, care fixează IgG. Pe decelarea acestor clase de Ac sunt bazate câteva tipuri de reacții.

Testul direct de degranulare a bazofilelor este bazat pe degranularea bazofilelor bolnavilor cu AM sensibilizați cu Ac clasei IgE sub acțiunea alergenui specific. Pe lamela de sticlă colorată cu „roșu neutru” se amestecă în cantități egale suspensia de leucocite ale bolnavului ce conține bazofile și SM. Se incubează în termostat la 37°C, timp de 15 min. Paralel și analog se pregătesc 2 probe de control: a) bazofile+alergen nespecific (SM, la care bolnavul nu este sensibilizat); b) bazofile+soluția folosită pentru diluarea SM. Aprecierea rezultatelor este analoagă, bineînțeles, ca și în testul indirect de degranulare a bazofilelor. În cazul sensibilizării la Penicilină în anamneză, testul a fost pozitiv în 34,7% din cazuri. În schimb, s-a stabilit o corelație înaltă cu datele probelor de aplicare – în 91,7% din cazuri acest test a fost pozitiv, când probele aplicative erau pozitive. Totodată, rezultatele lui pot fi luate în vedere numai în corelare cu alte date de cercetare clinică și de laborator. Pentru amplificarea veridicității, el trebuie efectuat în perioada de remisiune.

Testul de alterare alergenspecifică a granulocitelor este bazat pe faptul că granulocitele bolnavilor cu AM leagă Ac clasei IgG și la adăugarea SM respective ele se alterează până la liza totală, diminuând cantitatea de granulocite în probă. În calitate de granulocite se utilizează leucocitele persoanelor nesensibilizate, iar M trebuie folosite în doze, care nu posedă un efect citotoxic nespecific. În calitate de control servește soluția izotonică de clorură de sodiu adăugată la leucocite. În eprubeta experimentală se adaugă 0,9 ml de sânge și 0,1 ml de M și se incubează la 37°C în termostat, timp de 1 oră, agitând-o fiecare 15 min. Se calculează numărul de leucocite în frotiu în experiență până și după incubare cu SM și în proba de control, diferențiindu-le în normale și alterate. Procentul total de alterare a leucocitelor se calculează, sumând procentul leucocitelor lezate specific și procentul leucocitelor alterate în experiență raportat la leucocitele în proba de control până la incubare cu SM. Valoarea reacției între 21 și 30% se consideră slab pozitivă, moderat pozitivă – de la 31 până la 40% și pronunțat pozitivă – de la 41% și mai mult.

Testul s-a dovedit pozitiv în 75% din cazuri la bolnavii cu AM și numai la 13–35% dintre persoanele care s-au tratat medicamentos, dar fără simptome clinice de AM.

Reacțiile bazate pe **decelarea de către leucocite a M, fermenților și a altor substanțe biologice active**, eliberate sub acțiunea alergenilor, sunt costisitoare și se folosesc în scopuri științifice. Se propune **testul de decelare a histaminei, leucotrienilor sulfidopeptidice (LTC₄)**, fermenților **triptaza** în bazofile și **mieleperoxidază** în toate leucocitele. Determinarea concomitentă a histaminei și triptazei amplifică sensibilitatea metodei până la 80%.

Reacția eliberării ionilor de potasiu din leucocitele sensibilizate este bazată pe interacțiunea SM cu IgE conjugate cu bazofile și IgE conjugate cu neutrofile. După creșterea concentrației ionilor de potasiu, determinate prin fotometrie în supernatantul suspensiei de leucocite, se poate judeca despre sensibilizarea leucocitelor.

3. Determinarea limfocitelor T și B sensibilizate față de alergen

În prezent sunt acumulate tot mai multe date despre rolul recunoașterii alergenului de către limfocitele T în declanșarea AM. S-au separat clone de limfocite T sensibilizate față de anumiți epitopi ai moleculelor de Lidocaină, antibioticele β -lactamice, care pot induce reacții de tip întârziat și/sau sinteza de Ac. Se consideră că sensibilizarea limfocitelor T față de alergeni este prezentă în orice tip de reacție alergică. În acest caz are loc activarea proliferării și diferențierii lor și amplificarea sintezei și secreției unor citokine. Limfocitele B purtătoare de monomeri membranari față de alergeni, posibil, participă la aceste reacții, eliberând sub acțiunea alergenului respectiv citokine. Cu ajutorul acestor teste este posibilă determinarea sensibilizării organismului față de o serie de alergene (proteine, polizaharide, peptide) și substanțe simple (antibiotice și alte SM).

Sensibilizarea limfocitelor T se apreciază prin: 1) determinarea cantității de citokine eliberate de limfocitele T în reacțiile inhibării migrării (migrației) leucocitelor; inhibării aderenței leucocitelor; 2) determinarea modificării rozetării active a limfocitelor T; 3) determinarea creșterii proliferării celulelor T sub acțiunea alergenului în testul de transformare blastică a limfocitelor; determinarea majorării expresiei moleculelor activării – CD₂₅.

Testul inhibiției migrării leucocitelor (RIML) constă în faptul că limfocitele sensibilizate cu alergenul incriminat (suspectat) produc limfokine, care inhibă migrarea normală a leucocitelor. Reacția evoluează în 2 faze: 1) alergen+limfocitul sensibilizat => factorul inhibării migrării leucocitelor (limfokine); 2) factorul inhibării migrării leucocitelor+leucocite => inhibarea migrării leucocitelor.

Sângele bolnavului cu AM în cantitate de 0,2 ml se amestecă cu 0,05 ml de SM (experiență) sau cu 0,05 ml de mediu 199 (control), folosit pentru dizolvarea alergenului pe o lamelă de sticlă. În fiecare amestec se introduce așa-numitele „capilare de migrare”, care se centrifughează, apoi se păstrează în termostat la 37°C 18–20 ore. Indicele inhibării migrării leucocitelor se stabilește prin dife-

rența mărimii medii a zonei de migrare a leucocitelor în control și în experiență. Dacă controlul se deosebește nu mai mult de 30%, reacția este considerată negativă (-); diferența de 30-40% – slab pozitivă (+); 41-50% – moderat pozitivă (++) ; >50% – pronunțat pozitivă (+++).

S-a stabilit că acest test este mai veridic când manifestările acute ale AM lipsesc, specificitatea constituind 76,9%, iar sensibilitatea (stabilirea reacției alergice, când sunt prezente manifestările clinice ale AM) – 95,2%. În lipsa manifestărilor clinice, testul este negativ în 94,7% din cazuri. Rezultatele RÎML corelează în 50-80% din cazuri cu datele anamnestice și clinice la lucrătorii medicali, ce aveau contact permanent cu antibiotice, dar investigați în afara manifestărilor clinice acute; în 96% din cazuri coincidea cu anamneza la persoanele ce nu aveau contact permanent cu antibiotice. O coincidență mai redusă (75% din cazuri) a rezultatelor RÎML cu datele anamnestice s-a constatat în perioada acută a manifestărilor clinice. Deși RÎML este caracteristică tipului IV de reacție alergică, aceasta nu exclude posibilitatea detectării hipersensibilizării imediate, deoarece pentru dezvoltarea reacțiilor alergice este necesară interacțiunea limfocitelor T și B intacte.

Reacția inhibiției aderenței leucocitelor. Este cunoscută în literatura de specialitate ca LAI-test (LAI – leucocyte adherence inhibition) bazat pe faptul că leucocitele bolnavului sensibilizat la un anumit M pierd proprietatea de a adera la sticlă în prezența antigenului M. Indicele de deviație a aderenței (IDA) se stabilește după formula:

$$IDA = (Am - Ac) / Ac \cdot 100;$$

unde: Am – aderența în % în prezența M;

Ac – aderența în % în proba de control (fără M).

Limita de semnificație a scăderii IDA este situată la -30. Sub această valoare aderența este considerată semnificativă. În 61,22% din cazuri, la bolnavii cu manifestări clinice ale AM la preparatele de Penicilină, Streptomicină în doze 100-1000 UA/ml, vitaminele B₁, B₆, s-a constatat inhibarea aderenței leucocitelor. Uneori reacția este mai sensibilă decât reacția de alterare alergenspecifică a granulocitelor, în acest caz apreciindu-se adeziunea nu numai a granulocitelor, dar și a limfocitelor. Pe de altă parte, în unele cazuri sensibilizarea se constată numai în reacția de alterare alergenspecifică a granulocitelor.

Testul de rozetare a celulelor

Metoda este bazată pe aderența eritrocitelor umane din grupa O(I) Rh(-), sensibilizate către M, corespunzător la leucocitele (granulocite, limfocite) bolnavului hipersensibilizat la M dat. Suspensia de 0,5% de eritrocite se incubează cu M suspectat în termostat la 37°C timp de 30 min, după aceasta ea se spală și

se adaugă plasma bolnavului cu leucocite și iarăși se incubează pe 45 min, după care se pune în frigider pentru 19 ore la temperatura de 3°C. Se face frotiul și se colorează după Romanovski celulele ce au format rozete. Se numără la microscopul cu imersiune procentul de celule ce au format rozete (limfocitele sau granulocitele, la care au aderat cel puțin 3 eritrocite) la 100 leucocite. Indicii de 5–10% sunt considerați ca reacție slab pozitivă (+); 11–20% – moderat pozitivă(++); 21–35% – pronunțat pozitivă (+++); > 36% – exagerată (++++).

Testul de transformare blastică a limfocitelor (TTBL)

Se utilizează la bolnavii cu reacții nedorite la Penicilină, sulfanilamide, Carbamazepină, remedii antiinflamatoare nesteroidiene. Reacția este bazată pe capacitatea celulelor limfoide din sângele periferic de a se transforma în blaste sub acțiunea M suspectat la bolnavul sensibilizat față de acest M. Cu cât mai exprimată este sensibilizarea, cu atât mai mare este procentul de limfocite ce proliferază în forme tinere prin activarea sintezei de ADN. Intensitatea stimulării limfocitelor este evaluată prin determinarea procentuală a blaștilor din populație (metoda morfologică) sau prin marcarea cu timidină tritiată (3H – Td) a ADN-ului nou sintetizat și măsurarea cantitativă a acestui izotop incorporat în ADN (metoda izotopică).

În condiții aseptice, suspensia de limfocite din sângele periferic se toarnă în trei eprubete: 1) curată (control I); 2) cu fitohemaglutinină (control II); 3) cu M și se incubează în termostat la 37°C timp de 90–96 ore, apoi din fiecare tub de cultură se fac frotiuri care se colorează după Romanovski-Giemsa. Se numără 1000 de limfocite. În primul control, cultura constă din celule indentificate ca limfocite „mici” și „medii” (80–95%), macrofagi și polinucleare. În al II-lea control, cu FHA, cultura constă din celule blaste (70–95%), macrofagi. Cultura cu M în cazul testului pozitiv conține mai mult de 3% de blaste, celule de tranziție, celule mitotice, uneori macrofagi.

Incubarea limfocitelor T cu sulfanilamide a indicat la sensibilitate și specificitate, respectiv, în 78% și 85% din cazuri. Se comunică despre o sensibilitate înaltă a TTBL în depistarea RA la Penicilină. Răspunsul negativ al TTBL, când proba indradermală este pozitivă, nu neagă sensibilizarea organismului și, deopotrivă, rezultatul pozitiv al TTBL, când proba intradermală este negativă, nu invocă sensibilizarea organismului. Folosirea largă a TTBL este limitată din cauza frecvenței mari a rezultatelor fals pozitive (la metaboliți) și fals negative (la haptene), a duratei îndelungate și necesității instrumentului special.

Testul amplificării expresiei receptorilor față de interleukina-2

După adăugarea M-alergen, în cazul sensibilizării față de el a limfocitelor, pe acestea se amplifică expresia receptorilor față de interleukina-2 după 6–18 ore, care se apreciază cu ajutorul anticorpilor față de antigenul CD25, CD69, CD71.

Complexul de metode de laborator ce asigură diagnosticul sigur al AM

Deoarece probele cutanate nu tot timpul prezintă o informație veridică despre prezența AM, ele nu pot fi folosite în cazul leziunilor pronunțate ale pielii, șocului anafilactic sau posibilității dezvoltării lui în legătură cu anamneza neclară, iar la persoanele vârstnice și la copii ele pot fi negative, metodele de laborator sunt prioritare datorită inofensivității și posibilității aplicării în orice perioadă a maladiei.

Procesul-verbal al complexului minim de metode include:

1. Determinarea în serul sangvin a IgE și IgG față de SM prin metoda imunoenzimatică și/sau în testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu;
2. Determinarea anticorpilor sumari, cuplați cu leucocitele bolnavului în reacțiile directe de eliberare a ionilor de potasiu, a fermenților (mieloperoxidaza, triptaza) sub influența preparatului-alergen.

Testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu era complementar metodei imunofermentative în 14% din cazuri, în pofida faptului că el, la rândul său, era negativ în 12% din cazuri, în timp ce metoda imunofermentativă depista IgE contra preparatului suspectat. Folosirea concomitentă a ambelor teste asigură diagnosticul reacțiilor anafilactice în 90% din cazuri. Însă complexul minim nu garantează diagnosticul tuturor reacțiilor alergice intermediare și întârziate.

Procesul-verbal al complexului de metode ce asigură diagnosticul tuturor tipurilor de hipersensibilitate include:

- 1) Relevarea reacțiilor anafilactice, IgE dependente:
 - decelarea în serul sangvin a IgE față de M prin metoda imunofermentativă și/sau în testul indirect de eliberare a ionilor de potasiu;
 - decelarea IgE, cuplate cu bazofile (testul direct de eliberare a ionilor de potasiu, a triptazei sau a mediatorilor).
- 2) Înregistrarea reacțiilor de imunocomplex:
 - decelarea IgM și IgG în serul sangvin prin metoda imunofermentativă, testele indirecte de eliberare a ionilor de potasiu, a fermenților.
- 3) Relevarea reacțiilor citotoxice și intermediare:
 - decelarea IgG, cuplate cu granulocitele în testele de alterare alergenspecifică a granulocitelor, de eliberare a ionilor de potasiu;
 - depistarea reacțiilor IgG mediate trombocitdependente în testele de agregare și degranulare a trombocitelor sub influența SM.
- 4) Diagnosticul reacțiilor celulare T și B mediate și întârziate:
 - testul de stimulare a expresiei CD25 și a altor molecule de activare;
 - reacția inhibiției migrării sau aderenței leucocitelor, testul de transformare a limfocitelor.
- 5) Diagnosticul RPA:
 - testele de hipersensibilitate nespecifică a leucocitelor față de agenți și inductorii reacțiilor alergice și de activare alternativă a complementului.

În cazul când orice test de laborator la SM este pozitiv, aceasta este contraindicată pentru administrare și numai în cazuri excepționale, când există necesitatea de a administra preparatul, se efectuează testarea cutanată și introducerea dozelor de probă.

Totodată, rezultatele negative ale oricărui test de laborator nu exclud AM, iar testul pozitiv nu prezintă o dovadă indiscutabilă.

Nu se recomandă pentru diagnosticul AM folosirea metodelor neconfirmate, patogenice, neîntemeiate (electroacupunctura, metodele de biorezonanță, kineziologia aplicată etc.).

Inofensivitatea pentru pacient a testelor in vitro este o prioritate importantă a diagnosticului de laborator, care permite de a le utiliza în practica clinică.

TRATAMENTUL ALERGIEI MEDICAMENTOASE

După gravitatea manifestărilor clinice și consecințe, reacțiile alergice medicamentoase, chiar în cazuri ușoare, sunt potențial periculoase pentru viața bolnavului. AM se păstrează „în memoria” sistemului imun pe toată viața și speranța că ea va dispărea sau diminua nu este întemeiată. Pe fondul administrării corticosteroidilor (25–30 mg prednisolon), AM nu apare. Dimpotrivă, substanțele anti-histaminice nu previn apariția AM, ci doar mimează debutul maladiei. De aceea, tratamentul profilactic cu ele nu este argumentat. Acest fapt este condiționat de posibilitatea generalizării rapide a procesului în condițiile insuficienței tratamentului efectuat, întârzierii lui în comparație cu reacția alergică progresivă. În tratamentul AM se utilizează principiile de bază ale tratamentului maladiilor alergice.

Tratamentul trebuie să fie etiopatogenic argumentat, orientat spre toate verigile reacțiilor alergice:

1) de regulă, o măsură obligatorie și urgentă este eliminarea M, care este și un procedeu diagnostic util. Sunt suspendate toate M administrate, mai ales, când nu este cunoscut M vinovat, și nu numai cel responsabil de apariția RA. Această măsură se referă și la M ce au o structură chimică asemănătoare, prevenind astfel dezvoltarea alergiei. Se lasă numai preparatele vital importante (Insulina, în cazul sepsisului – antibioticele). E posibilă administrarea M, pe care bolnavul nu le-a folosit anterior și a celor ce n-au structuri antigenice sau chimice asemănătoare, cu potențial de sensibilizare minim. Pentru a decide care M poate fi administrat, se efectuează testele de laborator (testul Shelley), rezultatul cărora se poate obține în 1–2 ore. Doza incipientă trebuie să constituie $\frac{1}{5}$ din doza terapeutică după testul de provocare sublingual negativ;

2) se indică dieta hipoalergică de bază, ce prevede excluderea produselor alimentare sau a componentelor ce au determinante antigenice comune cu pre-

paratele medicamentoase. Este utilă folosirea în cantitate mare a apei și ceaiului, dar nu a băuturilor compuse;

3) tratamentul etiologic constă în măsurile ce previn pătrunderea și absorbția în continuare a M incriminat: spălarea stomacului, clister evacuator cu administrarea purgativelor (sulfat de magneziu, sare de Karlovara – 15 g la un pahar de apă), timp de 1–2 zile, administrarea enterosorbenților (carbolen, poliphepon, enterodez, enterosgel) în cazul când M a fost administrat intern.

În cazuri de RA la substanțele radiopace iodate, un efect bun are administrarea tiosulfatului de sodiu 30% – 10 ml i/v N10. El este contraindicat în cazul AM la preparatele sulfanilamide și cele ce conțin grupa sulfhidrică. În șoc anafilactic la Penicilină (nu cele semisintetice), se administrează 1 mln UA de penicilază de 2 ori la interval de 6–8 ore. În cazul administrării preparatelor de Penicilină – depou, ea se introduce până la 3 ori la interval de 3 zile.

Dacă M este introdus i/v, acul se lasă în venă pentru a introduce alte M de urgență (simpatomimetice, corticosteroizi, bronholitice, cardiotonice) pentru cuparea reacțiilor sistemice grave;

4) tratamentul patogenic este dirijat spre inhibarea mecanismelor de bază ale reacției alergice, fiind strict individual. Scopul farmacoterapiei este tratamentul simptomatic, orientat spre diminuarea și jugularea simptomatologiei, în legătură cu care fapt intensitatea tratamentului este determinată de caracterul reacției (manifestări locale sau sistemice) și nivelul de gravitate.

În reacții alergice ușoare cu implicarea histaminei, se indică intern antihistaminice cu acțiune rapidă și de lungă durată din diferite grupe: Loratadină, Acrivastină, Cetirizină, Astemizol, Ebastină etc. Trebuie menționat faptul că aceste preparate sunt eficiente mai ales în cazurile ce evoluează după tipul I de reacție alergică, mai puțin eficiente în tipurile II și III de reacții imune și practic nu-s eficiente în tipul IV de reacție alergică. Utilizarea lor este totuși rațională, deoarece blochează receptorii H_1 -histaminici în cazul când histamina se formează prin alte mecanisme (pseudoalergice). Diprazina este un derivat al Fenotiazinei, din care cauză administrarea ei e contraindicată în AM condiționate de preparatele cu structură chimică înrudită: Aminazină, Levomepromazină.

În cazul unui tratament îndelungat, preparatele antihistaminice se schimbă fiecare 10–14 zile. Aceasta se referă în primul rând la antihistaminicele de generația I. Antihistaminicele din generațiile următoare (II, III) pot fi folosite mai mult timp.

Se utilizează Peritolul și Heparina, care are și o acțiune antiserotoninică, iar Ținsetul, Azelastina și Zaditenul stabilizează membrana mastocitară. Heparina leagă și complexe imune circulante. Fencarolul accelerează activitatea histaminazei serice. În cazul în care simptomatologia persistă, se administrează antihistaminice parenteral (i/m), iar dacă se remarcă tendința spre progresare, se ad-

ministrează corticosteroizi parenteral (i/v) în doze de 30–120 mg de Prednizolon (4–16 mg Dexametazon) cât mai devreme pentru a preîntâmpina generalizarea procesului.

În reacțiile de gravitate medie se administrează antihistaminice parenteral (Pipolfen, Suprastin, Peritol). Ineficiența acestor manevre impune administrarea corticosteroizilor enteral sau parenteral, la necesitate, fiecare 6 ore cu mărirea dozei. Corticoizii sunt indicați mai ales în tipurile II și III de reacții alergice, pe o durată până la 1 lună, cu reducerea treptată a dozei după 2 săptămâni de tratament și utilizarea remediilor ce stimulează funcția corticosuprarenalelor (unde cu frecvență ultraînaltă și inductotermia în regiunea suprarenalelor, Gliciram, Etimizol).

În cazurile grave, doza corticosteroizilor poate atinge până la 1200 mg de Prednisolon în 24 ore cu spitalizare după acordarea ajutorului urgent în secțiile de terapie intensivă în cazul șocului anafilactic, sindromului Stevens-Johnson și Lyell. Ultimele sindroame necesită condiții sterile. Se aplică măsuri pentru normalizarea balanței hidrosaline, acido-bazice și proteice (lichid până la 4–6 l în 24 ore, substituenți ai plasmei sângelui), hemosorbția, plasmafereză. În cazul leziunilor inflamatorii extinse ale pielii și mucoaselor are o importanță deosebită tratamentul topic cu implicarea specialiștilor (dermatolog, oculist, stomatolog, ginecolog, urolog, proctolog).

Reacțiile sistemice de tip anafilactic necesită intervenția urgentă cu remedii pentru restabilirea echilibrului vascular și prevenirea complicațiilor organice tardive. După suportarea șocului anafilactic, bolnavii necesită un tratament cu corticosteroizi timp de 1–3 săptămâni, pentru prevenirea complicațiilor tardive din partea multor organe și sisteme. Antihistaminicele, ca și măsurile de reabilitare, se practică la aceste persoane timp de 1 lună.

Tratamentul suplimentar include dezintoxicarea (terapia infuzională, plasmafereza, hemosorbția), restabilirea hemodinamicii, echilibrului acidobazic, balanței electroliților. Trebuie luată în considerare posibilitatea dezvoltării reacțiilor pseudoalergice la soluții, îndeosebi dextrani și hidrolizați proteici, iar uneori și reacțiile alergice. Din acest motiv, e preferabilă administrarea soluțiilor de săruri și glucoza în raport fiziologic de 1:2.

În asemenea cazuri e rațional a aplica inhibitorii proteazelor, chininelor, complementului. Se folosește Acidul epsilon-aminocaproic (se inhibă plasminogenul, complementul), Trasilol, Contrical (se inhibă caliceina etc.), după indicațiile hemostazei – Heparină (anticoagulant, inhibitorul complementului). Dacă afecțiunile cutanate la bolnavi sunt extinse, el este tratat ca un bolnav cu combustii, sub carcasă, în condiții sterile. Sectoarele afectate ale pielii și mucoaselor se prelucrează cu soluții apoase albastru de metilen, verde de briliant, spray cu antiseptice (Furacilină), Ulei de cătină, măceș și alte preparate cheratoplastice. Mucoasele se prelucrează cu soluție de peroxid de hidrogen, 10% de borax

în glicerină, carotolină și emulsii anticombustiționale (Alazol). În stomatită – cu tinctură de romaniță, Romazulan, soluție apoasă de coloranți anilinici etc.

În tratamentul alergiei medicamentoase sunt necesare limitări pe toată durata terapiei auxiliare. Dacă, însă, e prezent pruritul cutanat, se administrează 30% soluție de Tiosulfat de sodiu intravenos (cura – 10–15 injecții), antihistaminice (Peritol, Suprastin). Se folosește balneoterapia, autoseroterapia. Contra edemului Quincke se indică antihistaminice, GCS, preparate diuretice.

Prezența erupțiilor hemoragice servesc drept bază pentru prescrierea Acidului ascorbic, Rutinei, vitaminei K etc. La asocierea sindromului hematologic se utilizează masa trombocitară (trombocitopenie) sau eritrocitară (anemie) sau leucoconcentrat (agranulocitoze).

Tratamentul formelor subacute și cronice ale alergiei medicamentoase prezintă anumite particularități. De regulă, acestea se depistează în urma maladiilor profesionale la lucrătorii medicali, lucrătorii industriei farmaceutice. În aceste cazuri e necesar de a aplica terapia de eliminare, deci excluderea contactului cu alergenii cauzali, angajarea la muncă a bolnavilor. Astfel se va preîntâmpina evoluția la ei a procesului, asocierea alergiei polivalente la alte grupe de alergeni, se va menține capacitatea de muncă, deși cu pierderea parțială a activității profesionale (îndeosebi la surorile medicale). Contingentului dat de bolnavi le este indicată terapia antirecidivă. Ea include mijloacele desensibilizării nespecifice și specifice. Pe fond de acutizare se aplică întreg complexul de preparate antialergice: antihistaminice, antiserotonine, antibradichinine (Proeductină, Anginină etc.), uneori este justificată îmbinarea H1- și H2- (Cimetidină)-blocatorii, precum și a colinoliticelelor (de exemplu, Belaspon etc.).

În perioada de remisiune se efectuează cure de histaglobulină, alergoglobulină, histamină, vitamina A, predecesorilor β -carotinei și vitaminei E, care posedă acțiune oxidantă.

Cu succes se aplică autoseroterapia în asociere cu alte metode de tratament. Serul de la bolnav se obține pe măsura atenuării micșorării manifestărilor clinice, iar tratamentul se începe după calmarea procesului acut. Curele includ 5–10 injecții zilnic sau peste o zi în 2–4 puncte intracutanat câte 0,1–0,2 ml regulat în focarul de afectare. După cure repetate de autoseroterapie efectul se intensifică.

Rezultate bune în formele cutanate dau acupunctura, curele de heparinoterapie (intracutan câte 100–200 UN), diverse băi, individual e indicată fizioterapia (în regiunea glandelor suprarenale etc.).

Tratamentul extern local cu unguente și suspensie trebuie limitat. Este util mai ales în procesele cutanate localizate subacute și cronice (dermatite, eczeme). În calitate de unguent antipruriginos local anestezice, se folosesc unguentele sulfiohtiolate, boroihtiolate cu adăugarea anestezinei, unguentului naftalanic; când nu sunt eficiente alte preparate, se utilizează cremele cu GCS (Sinalar, Flucinar,

Locarten, Oxicort etc.), în cazul unei exudații pronunțate se recomandă comprese cu sol. de acid boric 2%, sol. rezorcină 0,25% apoi cu pastă naftalanică. E posibilă acutizarea procesului. De aceea e mai argumentată utilizarea unguentelor hormonale, care nu conțin preparate suplimentare (vitamine, preparate antibacteriene). Concomitent, în fiecare caz, e rațional de a experimenta preventiv preparatul indicat pe un sector limitat (2–5 cm) de afectare, pentru a clarifica efectele adverse la utilizarea lui. Adesea, utilizarea unguentelor, suspensiilor, compreselor pe sectoarele localizate ale manifestărilor alergice cutanate provoacă acutizarea bruscă și generalizarea maladiei. Concomitent terapia internă sau intramusculară cu GCS are efect pozitiv rapid.

În formele recidivante, lente ale alergiei medicamentoase într-un șir de cazuri se folosesc formele prolongate de corticosteroizi (Kenalog ș.a.), care, acționând un timp îndelungat, permit uneori a obține o remisiune stabilă.

Tratamentul complicațiilor cu afectarea preponderentă a organelor separate se efectuează după aceleași principii, cu aplicarea măsurilor concrete, specifice fiecărui caz.

În unele cazuri de AM, suspendarea SM este imposibilă, chiar dacă ele au fost cauza reacțiilor sistemice (hipersensibilizare la insulină la bolnavii cu diabet zaharat, la bolnavii cu SIDA hipersensibilizat la SM, unica eficientă). Situații analoage pot apărea în cazul necesității administrării vitale a unui preparat, la care hipersensibilizarea este cunoscută din anamneză sau după rezultatele probelor cutanate sau de provocare (necesitatea administrării Penicilinei la bolnavii cu endocardită septică, neurosifilis, la gravide cu sifilis, a serurilor heterogene în cazul tratamentului sau profilaxiei infecției, la oncobolnavii cu eficacitate selectivă la unele citostatice). În aceste cazuri se efectuează *desensitizarea* – procedeu ce permite bolnavului cu AM IgE-mediată să obțină toleranța față de preparatul medicamentos alergen. Procedul desensitizării urgente constă în introducerea timp de câteva ore (4–6 ore la Penicilină) sau zile (la Insulină) a dozelor treptat crescânde de SM, începând cu doze minime (1:10000–1:1000) din doza terapeutică stabilite prin testarea cutanată sau testul dozat i/v. Se practică calea perorală sau i/v. În ultimul caz, fiecare 15 minute dozele se dublează până la atingerea dozei terapeutice. Sunt descrise și cazuri de desensitizare a AM IgE nemediate (Aspirină, sulflanilamide, Alopurinol), care durează zile sau săptămâni. Desensitizarea se efectuează numai de către medici-alergologi în clinici mari și centrele de Imunologie Clinică și Alergologie, în secțiile de reanimare sau saloanele de terapie intensivă, având la dispoziție trusa antișoc. Este obligatoriu acordul în scris al bolnavului. Uneori desensitizarea se efectuează sub acoperirea corticosteroizilor.

PROFILAXIA

RA la M sunt numeroase și de o mare varietate clinică. Deși se spune că nu există M fără RA, prevenirea lor este posibilă sau cel puțin se poate garanta o întârziere a apariției lor. Metoda cea mai optimă și eficientă de diminuare a frecvenței reacțiilor alergice la SM este prescrierea corectă a M, justificată de starea clinică. Pentru aceasta este necesar să se respecte, în primul rând, principiile fundamentale de prescriere și administrare a M. Acestea pot fi rezumate astfel:

- interzicerea administrării oricărui tratament fără o indicație precisă și justificată a M respectiv. Administrarea M trebuie să se efectueze în doze terapeutice, fiind cunoscut faptul că dozele subterapeutice, la fel, pot induce RA;
- revizuirea periodică a medicației în funcție de evoluția bolii și apariția reacțiilor de intoleranță;
- evitarea polipragmaziei, cu precădere a asocierii M, ce sporește riscul accidentelor severe (preparatele penicilinei + antiinflamatoarele nesteroidiene);
- folosirea căilor de administrare cu risc diminuat de apariție a reacțiilor alergice (calea orală);
- reținerea bolnavului sub controlul medicilor nu mai puțin de 20 minute după administrarea parenterală a M;
- identificarea la timp a RA minore, deoarece, în majoritatea cazurilor, RA severe sunt precedate de RA minore;
- asigurarea cabinetelor medicale și a sălilor de tratament cu truse medicale de urgență (seringi, Adrenalină, corticosteroizi, antihistaminice injectabile);
- informatizarea epidemiologică: orice caz de RA majoră trebuie comunicat la Centrul Evaluare Clinică și Farmacovigilență a Institutului Național de Farmacie al Republicii Moldova.

Un rol deosebit în profilaxia AM revine *anamnezei alergologice*. Bolnavul trebuie interogat despre toate RA la M administrate. O informație prețioasă poate furniza studiul inscripțiilor medicale din fișele medicale. O atitudine superficială privind stabilirea anamnezei medicamentoase și înscrierea datelor culese din certificatele medicale poate cauza pretenții din partea bolnavului în cazul apariției RA.

Cea mai sensibilă metodă de diagnostic al reacțiilor acute generalizate IgE-mediate la preparatele proteice este *testarea cutanată*, efectuarea căreia este obligatorie înaintea administrării serurilor imune heterogene, în scopul diminuării posibilității dezvoltării șocului anafilactic.

Pentru preparatele neproteice, ce induc mecanisme haptén-mediate de formare a hipersensibilității imediate, testele cutanate sunt informative doar pentru

Penicilină. Totodată, rezultatul negativ al probelor cutanate nu poate exclude posibilitatea dezvoltării manifestărilor clinice ale alergiei la utilizarea M. Lipsa testelor simple de screening in vitro de determinare a hipersensibilității la SM face ca testarea cutanată, care este ușor de efectuat, sensibilă și informativă într-un timp scurt să fie un procedeu de selectare.

Posibilitatea apariției sensibilizării bolnavului la administrarea perorală a M este mai mică comparativ cu cea parenterală, iar RA se dezvoltă mai rar și sunt mai puțin expresive.

Cel mai mare risc de apariție a RA este condiționat de administrarea topică a SM. La administrarea parenterală este optimă introducerea SM în membre, ceea ce permite, în caz de RA, de a aplica un garou și de a limita răspândirea SM. După injectare, bolnavul trebuie să se afle sub supraveghere timp de 30 min. În caz de predispunere la reacții vasotonice vasculare, SM trebuie administrată în poziție orizontală sau șezând.

Posibilitatea sensibilizării sporește la administrarea îndelungată și frecventă a SM, iar riscul apariției reacției este mai mare în primele luni de tratament.

În caz de apariție a RA la SM, după anularea SM și jugularea simptomelor clinice, bolnavul trebuie informat obligatoriu despre reacția suportată. E necesar să nu i se administreze M suspectat, precum și analogi structurali, capabili de a declanșa RA în viitor. Se vor recomanda pe viitor M alternative. E necesar să se explice bolnavului importanța informării tuturor medicilor despre prezența AM și a altor RA la SM în trecut. Pe foaia de titlu a fișei de boală sau de ambulator cu cerneală roșie se notează prezența AM. E de dorit ca bolnavul să poarte o brățară specială sau o cărticică cu informația despre SM pe care trebuie să le evite.

În caz de necesitate vitală de administrare a SM, care în trecut a produs RA, medicul trebuie să coreleze beneficiul și riscul de administrare repetată a M. În acest scop au fost elaborate o serie de scheme, ce permit de a administra cu siguranță maximă tratamentul medicamentos sau investigația necesară. La aceste elaborări se referă schemele de *premedicație*, *desensitizație* și *testul dozat*. Pentru a decide cât este de necesară administrarea SM, mai ales în cazul utilizării repetate a SM, este solicitat consultul medicului specialist, care decide ce este necesar pentru aplicarea tratamentului.

Această informație trebuie reflectată în documentația medicală. E necesar să se obțină acordul pacientului, care trebuie pus la curent atât cu riscul potențial al procedurii, cât și cu abținerea de la tratament. În timpul tratamentului se exclude administrarea β -adrenoblocatorilor, inclusiv în picături oftalmice, iar în cazul astmului bronșic, e necesar să se efectueze concomitent controlul total asupra maladiei.

Desensitizația poate fi efectuată numai de un alergolog experimentat. Medicul trebuie să fie decis să continue sau nu procedura în cazul apariției compli-

cațiilor. Aceasta se referă și la apariția reacțiilor isterice, condiționate de frica bolnavului.

Premedicația. Administrarea profilactică a corticosteroizilor și antihistaminicelor și combinarea lor cu β -adrenomimetice diminuează eficient frecvența și gravitatea reacțiilor anafilactoide la introducerea substanțelor radiocontraste ce conțin iod la bolnavii care au avut astfel de complicații în trecut. Ea este eficientă și în cazul administrării intravenoase a miorelaxantelor, opioidelor, dextranului, protaminei, dar și în cazul când mecanismul precis al RA nu este cunoscut. O schemă prevede administrarea a 3 doze a câte 30–60 mg de Prednisolon fiecare 6 ore, apoi se indică un antihistaminic. Altă schemă prevede indicarea Prednisolonului în doze de 1 mg/kg 1–2 ori pe zi timp de 2 zile, iar a 3 zi – o doză mai mică, după care se introduce substanța radiopacă. Pentru profilaxia reacțiilor alergice, în caz de intervenție chirurgicală urgentă sau extracție a dinților la bolnavii cu anamneză alergologică și farmacologică agravată sau în lipsa posibilității de culegere obligatorie a acesteia, cu 1 oră înainte de manipulațiile preconizate i/v, în perfuzie, se introduce 4 (8) mg de Dexametazon cu soluție izotonică de clorură de sodiu și 2 ml de soluție de Taveghil cu soluție izotonică sau soluție de glucoză 5%. Premedicația poate fi efectuată intramuscular sau peroral, în funcție de informația parvenită.

În același timp, aceste scheme nu sunt eficiente în prevenirea reacțiilor anafilactice IgE-mediate induse de SM. Din aceste considerente, nu se efectuează tratamentul profilactic înainte de desensibilizare și testul dozat. În acest caz, premedicația doar va masca reacțiile neînsemnate la concentrații reduse ale substanței, dar nu va preveni reacțiile grave și greu cupabile la introducerea dozelor mari de M.

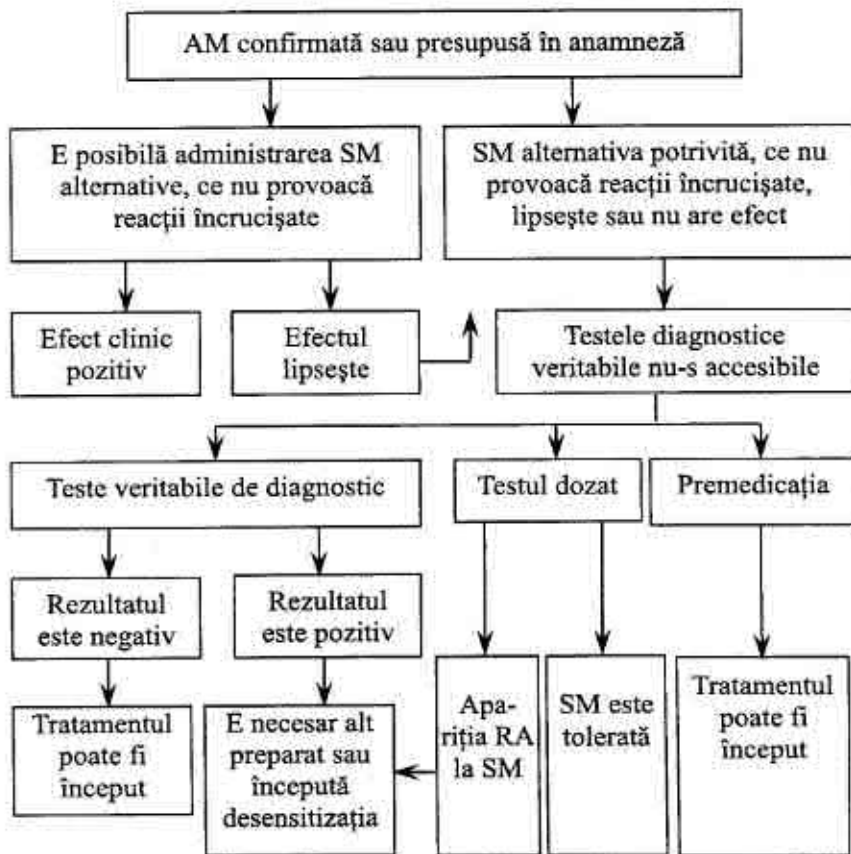
Desensitizația presupune efectuarea unui procedeu special, în urma căruia bolnavul cu reacție alergică generalizată IgE-mediată, condiționată de sensibilitatea mărită la SM, capătă toleranță, ce-i permite un anumit timp să suporte introducerea M. Procedeu desensitizației urgente se reduce la introducerea, timp de câteva ore (pentru penicilină) sau zile (pentru insulină), a dozelor de SM ce se majorează treptat, începând cu cantități minime (1:10000–1:1000 din doză terapeutică) sau $1/_{10} - 1/_{100}$ din doză la care a fost pozitivă proba cutanată sau testul intravenos dozat. Desensitizarea poate fi efectuată pe cale orală sau parenterală, în funcție de starea bolnavului, de experiența sau preferințele medicului. La introducerea intravenoasă a M, dozele se majorează dublu la fiecare 15 min până la atingerea dozei terapeutice. Fiecare doză de M se introduce lent, printr-un cateter intravenos într-un volum mic de soluție izotonică de clorură de sodiu pentru a observa posibilele reacții. Dacă în timpul desensitizației se dezvoltă RA, ea trebuie jugulată prin administrarea remediilor antialergice, apoi M se introduce iarăși, dar mai lent. Utilizarea acestei scheme n-a indus dezvoltarea șocului

anafilactic nici în timpul desensitizației și nici în timpul tratamentului medicamentos cu doze reduse. Aproximativ la $\frac{1}{3}$ din bolnavi în timpul desensitizației apăreau tranzitoriu erupții cutanate și prurit, care treceau de la sine. Numai în unele cazuri era necesar de a modifica dozele sau/și de a administra un tratament simptomatic. După terminarea administrării SM, hipersensibilitatea reapărea peste 48 ore. Aceste manopere sunt utilizate cu succes în cazul hipersensibilității la antibioticele β -lactamice în anamneză și a testelor cutanate pozitive la determinatele majore și minore ale Penicilinei, în cazul reacțiilor alergice sistemice la Insulină și la serurile heterogene cu teste cutanate pozitive. La mulți bolnavi desensitizația reușită conduce la diminuarea sau dispariția reacției cutanate pozitive, în particular, în cazul sensibilității la aminoglicozide și Vancomicină. Sunt descrise scheme de desensitizație nu numai în RA IgE-mediate, dar și în hipersensitizarea la Aspirină, sulfanilamide, Alopurinol, care necesită o durată mai mare (zile – săptămâni).

Testul dozat este utilizat în cazul când medicul are incertitudini privind caracterul alergic al reacției la administrarea SM din lipsa datelor anamnestice precise despre reacția precedentă sau de lipsa calificării SM ca preparat, care, de obicei, provoacă astfel de reacții. Testul dozat sau introducerea gradată a SM permite a stabili dacă este inofensivă pentru bolnav posibilitatea de a administra SM concretă. Acest test este utilizat frecvent, când bolnavului i s-a recomandat să nu-și administreze diferite anestezice, dar situația îl impune să accepte anestezia locală.

Principiile testului constau în faptul că inițial se selectează doza M, care nu poate produce RA gravă, concomitent cu majorarea ulterioară și relativ rapidă a dozei până la doza terapeutică deplină. Acest principiu permite de a determina apariția RA până la introducerea dozei următoare, iar reacțiile declanșate sunt ușor jugulate. Doza inițială, timpul de mărire a dozei și intervalul între administrări depinde de natura SM și de urgență. Pentru SM administrate peroral doza uzuală de start este 0,1–1 mg, apoi se introduce consecutiv 10, 50, 100 și 200 mg. Pentru SM parenterale doza de start constituie 0,001–0,01 mg. Dacă se presupune dezvoltarea reacțiilor imediate, intervalul între administrări constituie 30 minute, iar durata procedurii ocupă 3–5 ore. Pentru reacțiile de tip întârziat, intervalul constituie 24–48 ore cu o durată totală a testului de 1–2 săptămâni și mai mult. Reacții grave la utilizarea acestui test au fost înregistrate rar. Algoritmul decizional în cazul necesității administrării repetate a SM bolnavilor cu RA în anamneză este prezentat în *schema 12*.

Algoritmul decizional în cazul necesității administrării repetate a SM bolnavilor cu RA în anamneză



Profilaxia, în funcție de locul, timpul și contingentul de persoane ce necesită să fie protejate, se împarte în:

1. Profilaxia primară orientată spre anticiparea dezvoltării RA. Include următoarele măsuri:

- participarea lucrătorilor medicali de toate nivelurile la stabilirea și evidența cazurilor de RA atât la stadiul de testare clinică, precum și în cazul administrării preparatelor permise pentru folosire în practica medicală;
- limitarea contactului cu antigene și sarcinii antigenice asupra organismului, excluderea polipragmaziei;
- alimentarea rațională, diminuarea folosirii aditivelor alimentare și suplimentelor alimentare;
- refuzul administrării antibioticelor în scop profilactic;

- excluderea administrării preparatelor Penicilinei persoanelor cu maladii fungice ale pielii (sensibilizare ocultă);
- culegerea și analiza detaliată a anamnezei alergologice și farmacologice înainte administrării oricărui M;
- vaccinarea oportună contra maladiilor infecțioase în scopul prevenirii introducerii ulterioare a serurilor curative antitoxice;
- înlocuirea administrării preparatelor medicamentoase înalt alergizante cu cele mai puțin periculoase;
- excluderea administrării SM gravidelor și în timpul alăptării copilului.

2. Profilaxia secundară prevede prevenirea AM la bolnavii care suferă de maladii alergice și presupune:

- culegerea minuțioasă a anamnezei farmacologice; în cazul depistării AM, se marchează documentația medicală cu indicarea manifestărilor clinice și SM sensibilizante;
- administrarea M, ce nu au determinante antigenice comune cu preparatul, care a provocat AM. M, ce au determinante antigenice asemănătoare, sunt prezentate în *tabelul 38*;
- limitarea administrării M pe cale parenterală, îndeosebi intravenoasă;
- limitarea folosirii M „depou” și a schemelor intermitente de tratament;
- studiul minuțios al anamnezei alergologice. Prezența atopiei familiare este o contraindicație pentru indicarea preparatelor înalt alergizante;
- indicarea numărului necesar minim de M, folosindu-se fizioterapia, fitoterapia, cultura fizică, acupunctura ca metode alternative de tratament;
- limitarea folosirii M multicomponente (Teofedrină, Solutan etc.).

3. Profilaxia terțiară se efectuează pentru persoanele ce au suportat un șoc anafilactic, sindromul Lyell și alte manifestări grave ale AM și include măsuri de lungă durată de control asupra lor:

- anularea M și limitarea automedicației;
 - elaborarea unui plan de tratament în scris pentru bolnav;
 - instruirea și treningul bolnavilor, inclusiv organizarea școlilor de instruire.
- Printre alte măsuri profilactice ale AM au importanță următoarele momente:
- evitarea folosirii M cu potențial sensibilizant înalt (Penicilină, cefalosporine, vitamine etc.);
 - salonul, unde este internat bolnavul cu AM, trebuie să se afle la distanță de sala de manipulații, dulapul cu M;
 - dacă pericolul declanșării AM este major, atunci prima introducere parenterală a SM se efectuează în doze fracționare (0,1 ml, apoi peste 30 minute – 0,2 ml; dacă manifestări ale AM nu apar – se poate administra doza rămasă). Pentru formele comprimate se folosește proba sublinguală ($\frac{1}{10}$ peste 30 min. – $\frac{1}{3}$ din doza uzuală, apoi doza rămasă);

Preparatele medicamentoase care pot genera reacții încrucișate

Alergen	Preparate care pot genera reacții încrucișate
Penicilina	Penicilinele naturale, sintetice și derivate, cefalosporinele, produsele alimentare, în tehnologia cărora au fost folosite fungi din genul <i>Candida</i> (berea, levuri, cașcaval)
Levomicetina	Sintomicina, preparatele din grupul Levomicetinei, soluțiile ei
Streptomicina	Toate preparatele din grupul streptomicinei, aminoglicozidele
Tetraciclina	Toate preparatele din grupul tetraciclinei: Tetraciclina, Vibramicina, Metaciclina, Morfociclina, Oletetrina, Oleandomicina; carnea animalelor hrănite cu tetraciclina
Sulfanilamidele (antibacteriene, diuretice, antidiabetice)	Novocaina, Dicaina, Anestezina, Novocainamida, Trimecaina, Procaina, Belastezina, Biseptol, Almigel-A, Acidul paraaminosalicilic, Hipotiazida, Furosemida, Triampur, Butamida, Bucarban, Orabet, Cerucal, Solutan, Sulfocamfocain, Menovazina
Acid acetilsalicilic	Derivații pirazolonei, Paraminofenolul, Acidul fenil-propionic, Acidul propionic, Acidul indolacetic, Teofedrina, Antastman, Pentalgina, Baralgina, Citramona, Ascofena, Scutamil-C, Colorantul tartrarina, conservanții alimentari cu structura chimică apropiată, pastilele de culoare galbenă
Aminofilina (eufilina, diafilina, miofilina)	Suprastina, Etambutolul
Pipolfenul (diprazina)	Aminazina, Clorpromazina, Tizercina, Etapirazina, Frenolon, Teralena, Triftazina, Majeptil, Propazina
Barbitalul (veronal)	Toate preparatele din grupul barbituratelor, Teofedrina, Antastmanul, Valocordina, Pentalgina, Corvalolul, Spasmalgonul
Iodul	Preparatele ce conțin iod, Solutan, Iodid de potasiu, soluție Lugol, Antistrumin, Enteroseptol, substanțe radiopace cu conținut de iod
Piperazina	Stugeron, Cinarizina, Fezam
Furacilina	Furadonina, Furazolidon, Furagina, soluțiile lor
Dermazolona	Enteroseptol, Mexaza, 5-NOC, Intestopan, Prednizolona
Vitamina B ₁	Cocarboxilaza, polivitamine
Pituitrina	Oxitocina

- excluderea introducerii serurilor și a vaccinurilor; în cazurile necesare imunizarea se efectuează cu anatoxină;
- în cazul bolii serului, acesta se introduce după A.M. Bezredko: intramuscular se introduc 0,5 ml de ser, dacă peste 2 ore nu apar RA, se introduce doza rămasă. Persoanelor cu constituție alergică, prima doză introdusă intramuscular e 0,1 ml diluată 1:10 cu soluție fiziologică de clorură de sodiu, peste 30 minute – 0,7 ml, în cazul toleranței normale, peste 2 ore se introduce doza rămasă. Dacă serul a fost introdus în trecut, se recomandă subcutanat de administrat 0,1 ml ser diluat 1:10 cu ser fiziologic, dacă RA

nu apare peste 1,5 ore, se introduce doza rămasă. Numai după ce constatăm o toleranță bună a unui M, putem folosi următorul M.

- excluderea administrării SM bolnavilor cu eozinofilie mai mare de 10%;
- prezența în toate edificiile curativ-sanatoriale a trusei antișoc și a instrucției de acordare a primului ajutor medical în caz de apariție a RA;
- introducerea pașaportului alergologic pentru bolnavii cu RA la M;
- cunoștințele profunde despre grupul chimic la care se referă M dat;
- doza și frecvența administrării trebuie să corespundă vârstei și greutateii bolnavului;
- înlocuirea metodelor radiologice de diagnostic cu alte metode (ultrasonografia);
- evitarea administrării M cu proprietăți histaminice eliberate bolnavilor cu patologia organelor digestive, cardiovasculare, a rinichilor, cu perturbări de metabolism, și înlocuirea lor cu M din alte grupe chimice;
- sanarea focarelor cronice de infecție.

Printre măsurile organizatorice, o atenție deosebită trebuie acordată următoarelor factori:

- interzicerea vânzării libere a M, în special, a antibioticelor, și argumentarea administrării preparatelor antibacteriene, în particular, în stările febrile;
- perfecționarea tehnologiei de preparare a chimiopreparatelor, în scopul purificării mai sigure și diminuării cantității substanțelor de balast;
- excluderea din substanțele alimentare a antibioticelor (anularea adăugării lor în hrana animalelor cu 2–3 luni până la tăiere) și aditivelor alimentare sintetice;
- efectuarea mai intensă a cercetărilor științifice referitoare la AM;
- includerea în dările de seamă a datelor despre RA la M;
- cunoașterea mai profundă de către medicii-practicieni a etiopatogeniei, tabloului clinic, tratamentului și profilaxiei RA la M;
- neadmiterea la lucru în contact cu SM a persoanelor cu anamneza alergologică agravată;
- la depistarea AM profesionale, pacienții trebuie angajați la alt lucru, unde să nu contacteze cu SM.

Înainte de administrarea oricărui M, medicul curant trebuie să aprecieze raportul între beneficiul și riscul farmacoterapiei. Astfel, medicul trebuie să răspundă la următoarele întrebări *urmând cu strictețe principiul de bază al practicii medicale „PRIMUM NON NOCERE”!*:

- *e necesar să se administreze bolnavului M dat?*
- *ce se va întâmpla, dacă acest M va fi folosit?*
- *care este scopul indicării acestui M?*
- *care sunt RA ale acestui M?*

CAPITOLUL 19

ALERGIA ALIMENTARĂ

Alergia alimentară este o stare de sensibilitate mărită a organismului la produsele alimentare care se caracterizează prin dezvoltarea reacțiilor clinice de intoleranță la unele produse alimentare, condiționate de participarea mecanismelor imunologice.

Conform datelor savanților străini și din Federația Rusă, frecvența alergiei alimentare variază de la 0,1% până la 50%. În practica medicală se întâlnesc și alte tipuri de reacții adverse la alimente:

- 1) reacții pseudoalergice condiționate de proprietățile specifice și compoziția alimentației;
- 2) insuficiența fermentativă (enzimopatiile);
- 3) modificări dobândite ale metabolismului și membranelor biologice;
- 4) reacții psihice neadecvate la hrană.

Deseori se întâlnește asocierea și interacțiunea acestor mecanisme.

În prezent, se cunosc 3 tipuri de bază de intoleranță alimentară, condiționată de reacțiile de hipersensibilitate ale organismului: alergia alimentară, alergia digestivă și reacțiile pseudoalergice. În literatură rusă alergia alimentară este numită „пищевая аллергия”, alergia digestivă – „пищеварительная (дигестивная) аллергия”. А.М. Ногаллер (1983), Д.К. Новиков (1991) mai definesc încă un tip de intoleranță la alimente – „алиментарная аллергия”, numită în literatura română (Georgeta Sinițchi, 1995) reacție de toxicitate alimentară la aditivi și contaminări alimentare.

Noțiunea de *alergie alimentară* întrunește maladiile care au la bază un mecanism comun, ca urmare a reacției alergice la utilizarea produselor alimentare. În acest caz reacțiaergică se caracterizează prin interacțiunea alergenului (antigenului) conținut în aliment (substanța alimentară) sau format în urma scindării (disocierii) produsului alimentar de către fermenții tractului digestiv, cu anticorpii împotriva acestui alergen din circulația sangvină sau fixați în țesuturi. Un rol anumit în mecanismul alergiei alimentare adevărate poate avea și reacția imună dintre antigenii alimentari și limfocitele sensibilizate. Termenul de alergie alimentară însumează multiple tulburări alergice digestive și extradigestive (organe de șoc multiple, inclusiv apariția la distanță de poarta digestivă) determinate de o cauză unică (alimentară) – contactul cu alergenul alimentar.

Alergia digestivă cuprinde manifestări alergice la nivelul aparatului digestiv (localizare unică a organului de șoc) de cauze multiple (alimentare sau nealimentare, medicamentoase, pneumoalergene, venin de insecte etc.), indiferent de calea de pătrundere a alergenului.

Pseudoalergia alimentară definește reacții nespecifice și neimunologice identice sau foarte asemănătoare cu cele alergice (ca regulă, cu cele de tip imediat) determinate de eliberarea nespecifică a mediatorilor reacțiilor alergice (în special a histaminei) din celulele-țintă. Mediatorii reacțiilor alergice (histamina, serotonina, leucotrienele, prostaglandinele și alte citochine) apar fără prima fază a reacției alergice (faza imunologică), adică fără reacția antigen – anticorp, ci prin acțiunea directă a antigenelor substratului alimentar sau aditivilor alimentari asupra celulelor-țintă sau indirect – prin activarea de către antigenele alimentare a unor sisteme biologice (kininei, complementului etc.) și aport excesiv de amine biologice în alimente (tiramina, feniletilamina, histamina) (tab. 39).

Tabelul 39

Semnele distinctive și generale ale reacțiilor alergice și pseudoalergice

Semnele	Reacțiile	
	Alergice	Pseudoalergice
Anamneza alergologică	Agravată	Neagravată
Legătura cu anumite produse alimentare	Este	Este
Legătura cu cantitatea de produs consumat	E posibilă la doze mici	Lipsește la doze mici
Teste de provocare	De regulă pozitive	Mai frecvent negative
Anticorpilor claselor IgE, IgG, IgA către antigeni alimentari	De regulă sunt, mai frecvente IgE și IgG	Lipsesc
Limfocite sensibilizate	Sunt	Nu sunt
Maladiile intestinale	Mai frecvent nu sunt	De regulă sunt
Eficiența imunoterapiei specifice	Eficientă în monoalergie	Nu este eficientă
Dieta de eliminare	Eficientă	E mai puțin eficientă
Mecanismul evoluției	Alergic: imediat și întârziat	Eliberarea nespecifică a mediatorilor

Reacțiile de toxicitate la aditivi și contaminări alimentare pot fi produse de substanțe de geneză nealimentară, care pătrund pe cale orală în organism, prezente în alimente în mod natural (substanțe toxice, cianuri, amine presoare etc.), accidental (contaminări alimentare, pesticide, coloranți, substanțe medicamentoase, microelemente etc.) sau apărute în procesul de prelucrare culinară sau a transportării (aditivi alimentari – coloranți, conservanți, antioxidanți, stabilizatori, aromatizatori).

La maturi alergiia alimentară (AA) are o pondere de 1–2% din bolile alergice fiind mai răspândită printre copii (până la 15%). Bărbații suferă de 2 ori mai

frecvent decât femeile. Incidența alergiei alimentare mediate reagicic constituie 0,1–7% din populație. Printre factorii favorizanți sunt menționați afecțiunile digestive (alterarea mucoasei gastrointestinale, focarele de infecții în tractul gastro-intestinal, perturbarea funcției hepatice); consumul abuziv de alimente; consumul de alimente noi în stare nativă (fructe exotice) sau proteine noi (crustacee, moluște, pești); contact nefiziologic cu alimentele (preparate cosmetice, măști cu alimente, inhalarea profesională în industria de conserve, a laptelui, la brutari, fabricile de ulei, cereale, leguminoase); modificarea alimentului în tehnologia alimentară (texturarea proteinelor, pudrele proteice, omogenizarea, apariția noilor proteine – soia, folosirea aditivilor); deficit de IgA secretorie (malabsorbție, infecții intestinale, micoze); capacitatea sporită de a sintetiza IgE în intestinul subțire (genetică sau dobândită – reacții alergice); anomalii de aport de amine biogene; administrarea unor medicamente ce măresc permeabilitatea mucoasei intestinale (aspirina); enzimopatiile, helmintozele, factori endocrini și neuropsihici, efortul fizic.

Tabloul clinic al AA se caracterizează prin 3 grupe de simptome de bază: 1) manifestări digestive (sindrom oral, angioedem esofagian, dischinezia esofagului), esofagita alergică, gastrita alergică, gastrita pseudopolipoidă, duodenită alergică, diaree postprandială, colon iritabil, rectită cu eozinofilie, dermatite perianale, eczemă sau prurigo perianal, insuficiențe hepatice, pancreatite funcționale tranzitorii; 2) manifestări cutanate; 3) manifestări respiratorii.

Printre manifestările extradigestive se întâlnesc:

1. Manifestări cutanate (prurigo, angioedem, urticarie, dermatită buloasă, eczemă).
2. Manifestări respiratorii: rinită, astm bronșic, traheită, bronșită astmatiformă.
3. Manifestări cardiovasculare (șoc anafilactic, insuficiență mezenterică acută, cefalee vasomotorie).
4. Manifestări hematologice (vasculită hemoragică, purpură trombocitopenică, eozinofilie, limfocitoză, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, anemie).
5. Manifestări reno-urinare (cistite hemoragice cu eozinofilie, sindrom nefrotic)
6. Manifestări oculare (conjunctivită, blefarită, cheratită).
7. Manifestări otice (otită externă recidivantă seroasă).
8. Manifestări nervoase (migrenă, neurite, boala Meniere).

La copiii AA evoluează acut și grav; la maturi tabloul clinic este mai frust, deseori latent, frecvent se asociază cu maladii cronice de etiologie diferită și se manifestă diferit, formând un complex polimorf de simptome. Alergia la lapte, ouă și soie trece spontan în al 2–3-lea an de viață.

Alimentul este un complex format din multipli alergeni, numărul cărora poate depăși 40 trofialergeni. Determinanții alergenicici sunt glicoproteine cu masa moleculară între 10000–67000 daltoni, având 1–2 determinanți majori și restul minori

(epitopi). De obicei, sunt solubili în apă, termostabili și rezistenți la acțiunea acizilor și fermenților. Numărul de produse alimentare intolerate de un bolnav poate atinge la 35. Coacerea, prăjirea amplifică alergenitatea fructelor și legumelor prin reacțiile de brunificare. Prelucrarea termică produce modificări care permit clasificarea alergenilor alimentari în substanțe termostabile sau termolabile. Termostabile sunt peștele, crustaceele, alunele, soia, β lactoglobulina și cazeina din lapte, ovomucoidul din albușul de ou, iar termolabile – α -lactoalbuminele, ovalbumina din ou. Deci, prelucrarea termică a ouălelor și laptelui modifică parțial alergenitatea. Încălzirea, în afară de rearanjarea proteinelor cu transformarea lor în noi compuși mai reactogeni, poate să producă și noi alergeni prin denaturarea proteinelor, deci a epitopilor. Alergenul degradat prin digestie poate constitui o sursă de fragmente antigene nu numai prin scindarea alimentelor de către enzime, dar și prin „descoperirea” unor epitopi prin noua „tăiere” a moleculei, provocând simptome locale digestive sau generale, după câteva ore sau zile.

Destul de frecvent alergenii alimentari dau reacții încrucișate:

- cu alimentele din aceeași familie (grâul cu secara, nucile cu alunele).
- cu alte categorii de alergeni alimentari (asocierea alergiei la alune, măr cu alergia la țelină și morcov; alergia la ou cu carnea de pasăre; alergia la lapte cu alergia la carne de vită sau părul de vite etc).
- cu alți alergeni (polenuri): polenul de mesteacăn reacționează cu alune sau mure și cu țelină; cu alergenii medicamentoși; oul cu vaccinurile; cu alergenii chimici; rujul de buze cu peștele.

În SUA, 93% din cazurile de alergie alimentară sunt provocate, în ordine descrescândă, de ou, arahide, lapte, soia, alune de pădure, pește, crustacee, grâu. Reacții anafilactice cu sfârșit letal pot fi produse, în ordine descrescândă de: arahide, crustacee, alune de pădure, pește. Respectând o dietă strictă de eliminare timp de 1–2 ani, hipersensibilitatea la alergenele de ou, lapte, grâu și soia poate dispărea la copii, dar nu și la maturi. Hipersensibilitatea la arahide, alune de pădure, crustacee se păstrează pe parcursul vieții, de aceea se întâlnește atât la copii, cât și la maturi.

Pentru europeni, trofialergenii cei mai importanți, în ordine descrescândă, sunt laptele, ouălele, ciocolata, drojdia, nucile, portocalele, brânza, peștele, căpșunile, carnea de porc. Pentru Federația Rusă, cei mai răspândiți alergeni alimentari sunt laptele, peștele, ouălele, carnea diferitor animale, cerealele, boboasele, alunele, legumele, fructele, pomușoarele, ciocolata, mierea, cacao.

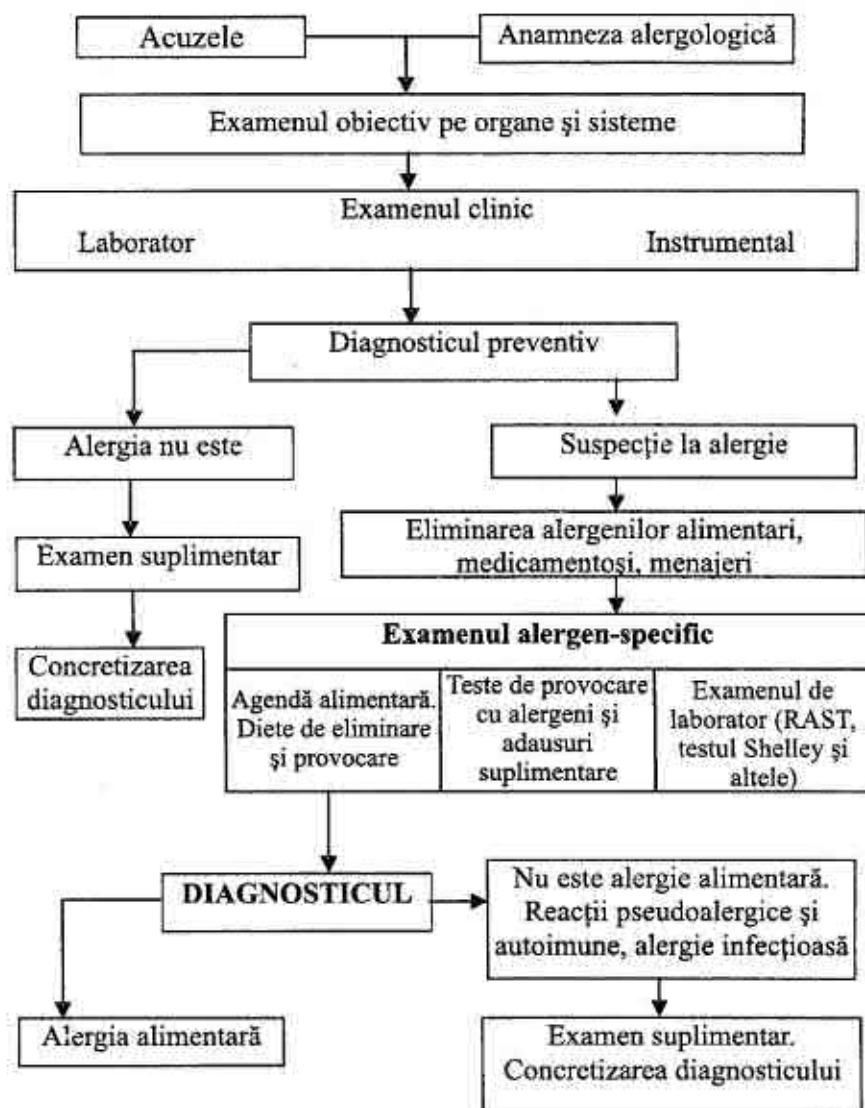
În România sunt actuali următorii alergeni alimentari: ouălele, laptele, făina de grâu, ciocolata, nucile, peștele, fructele și pomușoarele de pădure, porumbul, carnea de porc, citricele, carnea de găină, legumele, brânzeturile, roșiile, mazărea, berea, vinul, cartofii.

Diagnosticul AA se bazează pe metode clinice (acuzele, anamneza, manifestările clinice, ținerea agendei alimentare, regimul de eliminare – provocare),

testarea cutanată, testele de provocare „orb” și „dublu orb” cu control placebo la aliment, probele de laborator biologice și instrumentale (schema 13).

Schema 13

Algoritmul de diagnostic al alergiei alimentare



Alergodiagnosticul „în vivo”. Testele de provocare la bolnav

Testele de provocare, cu introducerea dozelor de probă a alergenilor alimentari, pot fi: cutanate, sublinguale, perorale etc. Testarea cutanată reprezintă una

dintre cele mai folosite metode pentru depistarea unei sensibilizări alimentare imediate prin IgE. Probele de provocare orală constau în reintroducerea alergenului per os. Sunt pozitive în 52% din situații la copilul mic, în 35% la copilul mare și la adult. Testele nu se efectuează la persoanele la care au fost înregistrate reacții anafilactice sau anafilactoide. În acest caz se fac investigații de laborator.

Diagnosticul de laborator (testarea „in vitro”)

La metodele de laborator cu alergeni alimentari se referă: determinarea anticorpilor în serul sanguin; testul direct de degranulare a bazofilelor după Shelley; nivelul IgE totale în ser; determinarea anticorpilor specifici clasei IgG prin metoda imunoenzimatică; („ELISA”) și radioimună („RAST”); testul inhibiției migrării leucocitelor (RIML) și testul de transformare blastică a limfocitelor (TTBL) etc.

Agenda alimentară se completează sub supravegherea medicului și constă în analiza stării bolnavului cu înregistrarea zilnică a tuturor alimentelor ingerate și a manifestărilor clinice apărute. În prima coloniță se notează data, luna și anul, în a II-a ora și minutele de alimentare (dejun, masa, cina); în a III-ea denumirea produselor, cantitatea, ingredientele bucatelor, calitatea și metodele de prelucrare culinară, durata de păstrare. În a IV-a coloniță se notează denumirea simptomelor și expresia lor (de la “-“ la “+++”, prezența defecației, timpul și caracterul ei. În altă coloniță se înscriu medicamentele luate de bolnav. Colonița „Note” este rezervată pentru informații suplimentare, alergenii suspectați și excluși, particularitățile lucrului și vieții cotidiene, starea generală (slăbiciune, somnul). Bolnavul se află pe un regim alimentar obișnuit cu 3–4 alimentări zilnice, fără alimentări complementare, înregistrând datele enumerate mai sus cel puțin 2–3 luni, până la determinarea legăturii dintre simptomele clinice și produsul alimentar, acordând o deosebită atenție alimentelor înalt alergizante. Se recomandă de a folosi așa-numita dietă fracționată ciclică (regimul rotatoriu), când alimentul suspectat ca alergen este folosit la un interval de 4 zile. Acest fapt ușurează evaluarea formelor ascunse, mascate și oculte ale AA, deoarece timp de 3–4 zile se acumulează o cantitate suficientă de anticorpi alimentari pentru a provoca manifestarea clinică a AA. Dacă alimentul suspectat este stabil, el se elimină. Dacă survine ameliorarea, provocarea se repetă peste 5–7 zile. Reapariția simptomelor clinice la reintroducerea alimentului confirmă suspiciunea și produsul dat se elimină din alimentație pe 6–12 luni.

Agenda alimentară se verifică prin *probele de eliminare – provocare* (dieta de eliminare). Dieta de eliminare propusă pentru prima dată de Rowe (1931) constă în eliminarea alergenului constatat și a bucatelor sau a produselor alimentare ce-l conțin.

Există 3 variante de dietă de eliminare:

1. Când există date anamnestice sigure despre legătura dintre un aliment concret și manifestările clinice, el este exclus din rație pe 7–10 zile. Dispariția manifestărilor clinice și apariția lor la reintroducerea alimentului confirmă legătura dintre aliment și boală.
2. În cazul când anamnezic nu se poate stabili legătura dintre alergen și clinică se utilizează *dieta de bază după Rowe*, când se exclud cele mai răspândite produse alimentare alergizante (laptele, ouălele, peștele, ciocolata, mierea, alunele). Dacă simptomele clinice dispar peste 3–7 zile, ulterior se adaugă câte un aliment exclus, consecutiv (provocarea). Recidivarea tabloului clinic confirmă rolul alergizant al alimentului, mai ales când proba este repetată peste 5 zile și probele la placebo sunt negative.
3. Dieta strictă („minimală” după Rowe) presupune eliminarea produselor alimentare suspectate cu alergizante, lăsând doar alimentele care provoacă rar AA. Se permite timp de 1–3 zile ceai slab cu puțin zahăr (3–6 pahare). La etapa a doua, când starea se normalizează, se adaugă pâine albă uscată și terciuri din crupe; peste 2–3 zile se adaugă laptele și produsele lactate. Încă peste 2–3 zile dieta se lărgțește din conținutul cărnii, peștelui, oulelor, fructelor, legumelor. Apariția simptomelor indică la alergenitatea alimentului.

În cazul când limitările alimentare nu permit de a evidenția produsul alimentar alergizant, se indică foame pe 3–5 zile (apă fiartă 1,5–2 l și clistere evacuatoare zilnic). La a 4 zi se administrează dieta minimă după Rowe, apoi fiecare 4–7 zile se introduce câte un aliment.

Dacă alimentul prezintă importanță vitală și nu poate fi eliminat (pâine, carne, cartofi, ouălele, laptele) se efectuează *desensibilizarea specifică*. Produsele alimentare solubile în apă (laptele, făina, gălbenușul de ou) se dizolvă în apă fiartă în raport 1:2, 1:10; 1:100; 1:1000. Tratamentul începe cu diluția maximă: 1 linguriță de ceai pe zi. Apoi se trece la 1 linguriță de 2 ori, 3 ori pe zi până la 10 lingurițe de 3 ori/zi, diluția micșorându-se treptat. Produsul se păstrează în frigider și se reinnoiește la fiecare 3–4 zile. Durata curei este de 3–4 luni. Dacă produsul este insolubil, desensibilizarea se efectuează prin zeama sau fiertura produsului care se ia timp de 4–6 luni.

În cazuri mai ușoare se efectuează desensibilizarea după A.M. Безредко, care constă în ingerarea unei cantități minime de aliment alergizant (1/4 linguriță de ceai de ou, 20–30 ml de lapte) cu 45–60 minute înainte de alimentarea de bază. Acest tratament pe parcursul a 3–4 săptămâni s-a dovedit a fi eficace la unii bolnavi.

În Institutul de nutriție al Academiei de Științe a fostei URSS a fost elaborată pentru utilizarea clinică așa-numita dietă hipoalergenică de bază, alcătuită după principiile dietei lui Rowe (1962) cu excluderea din rația alimentară a laptelui,

ouălelor, cerealelor, limitării alimentelor alergizante mai răspândite, glucidelor simple, sării de bucătărie și a substanțelor extractive.

Scopul dietei hipoalergice constă în diminuarea hipersensibilității organismului bolnavului cu AA față de alimente prin excluderea alergenilor incriminați, asigurarea lui cu alimentație complexă (completă), diminuarea proceselor inflamatorii în organele digestive. Principiile de bază ale dietei se rezumă la următoarele:

- complexitatea chimică și fiziologică a hranei cu cantități normale de proteine (80–90 gr., dintre care vegetale – 40 gr.), grăsimi (70–80 gr., dintre care vegetale – 40 gr.), glucide (380–420 gr, din care simple 30 gr), caloraj 2600–2900 kkal. Dieta trebuie să fie chimic inofensivă. Inofensivitatea mecanică se utilizează când există modificări considerabile în sistemul digestiv;
- alimentarea fracționată. Alimentarea se face de 6 ori pe zi cu cantități și volume mici de produs cu mestecarea minuțioasă a hranei;
- limitarea sării de bucătărie până la 6–8 gr., a glucidelor simple până la 20–30 gr. ceea ce provoacă efect desensibilizant nespecific. Cantitatea de lichid folosit se reduce pînă la 1,2 l, în caz de angioedem – pînă la 0,6 l;
- prelucrarea culinară; bucatele se pregătesc prin fierbere cu schimbarea apei de 3 ori și sare. Ouălele se prelucrează termic nu mai puțin de 15 min. Legumele nu se înăbușă. Mărunțirea bucatelor se efectuează după indicații. Temperatura bucatelor nu mai mare de 62°C și nu mai mică de 15°C. Dieta se extinde numai în limita bucatelor recomandate, respectând strict principiul succesivității în privința noilor substanțe nutritive și a cantității lor.

Noul ingredient se introduce în cantități mici, care se măresc treptat pînă când apare posibilitatea de ingerare a produsului nou în volum deplin. Se interzice de a proba mai multe alimente noi concomitent. Chiar dacă starea bolnavului se ameliorează, nu se permit încălcări grave ale rației și regimului alimentar.

Dieta de alimentare strictă (de bază) se utilizează în staționar timp de 7–10 zile. În continuare se întocmește *dieta hipoalergică individuală* cu includerea acelor ingrediente proteici, pe care bolnavul îi suportă ușor. Cu respectarea acestor condiții se permite utilizarea în bucate a laptelui sau ouălelor, suplimentar pâine albă, crupe.

Din dietă se exclud: bulionul de carne și pește, ciupercile, bucatele prăjite, cozonacul, murăturile, slănina, grăsimea în stare naturală și la prepararea bucatelor, băuturi gazoase, alcoolul, berea, maioneza, ciocolata, cafeaua, cacao, mierea, citricele, căpșuna și fructele de culoare portocalie și roșie, ridichea, ridichea de lună, ceapa, usturoiul. **În dietă se limitează:** bucatele din pește, carnea de pasăre, ouălele, laptele în caz de intoleranță individuală, sucurile de legume și fructe, pâinea albă, cașcavalul, bucatele din multe componente, zahărul, dulceața.

Se permite schimbul unui aliment cu altul cu condiția păstrării valorii biologice a rației. Laptele de vacă poate fi înlocuit cu laptele din soia, capră, iapă, amestecuri uscate de lapte. Proteinele netolerate de origine animalieră (albușul

de ou, pește, carnea de pasăre) se înlocuiesc cu proteine din brânza de vacă, conserve omogenizate din carne, boboase, inclusiv soia.

Pe fond de aplicare a dietei, atât de bază, cât și de eliminare individuală, a fost remarcată dinamica pozitivă a simptomelor primare ale maladiei la majoritatea pacienților. În 70% de cazuri, spre finele tratamentului în clinică (peste 35 de zile) au fost suspendate preparatele antihistaminice, folosite anterior [215].

Dacă reacția alergică reapare, alimentul se exclude din rație fiind folosit ulterior pentru testul de provocare peste 5–6 luni sub controlul medicului. Analiza rezultatelor îndepărtate (peste 1 an) ale dietoterapiei efectuată în cadrul Institutului de nutriție a demonstrat că factorul alimentar este un puternic remediu terapeutic, ce permite de a scădea frecvența acutizărilor (exacerbărilor) ale AA, de a refuza tratamentul medicamentos, de a prelungi remisiunea maladiei. Acest fapt trebuie să-i stimuleze pe medici să folosească mai larg tratamentul dietetic în corecția AA.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ALERGIEI ALIMENTARE (după Sampson A și colab.)

- **Afecțiuni gastrointestinale**

Anomalii anatomice:

- Hernie hiatală
- Stenoză pilorică
- Fistule traheo-esofagiene

Deficite enzimaticice:

Deficite în dizaharidaze:

- lactoze
- sucraze-izomaltaze
- glucoză-galactoza

Galactozemie

Fenilcetonurie

Afecțiuni maligne

Altele:

Insuficiențe pancreatice (mucoviscidoză)

Afecțiuni biliare

Ulcere gastro-duodenale

- **Contaminante și aditivi:**

Agenti de sopeditate și conservanți

Sulfiți

Glutamat monosodic

Nitriți (nitrați)

Aspartam, benzoați, hidroxitoluol butilat, hidroxianisal butilat

- **Coloranți:** Tartrazina
- **Toxice:**
 - Toxine bacteriene (*Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*)
 - Toxine fungice (aflatoxine, trichothecane, ergot)
 - Toxine de animale marine
 - Scombrine (ton și sardele)
 - Ciguatera (barracuda)
 - Saxitoxine (fructe de mare)
- **Agenți infecțioși:**
 - Bacterii (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Iersinia*, *Campylobacter*)
 - Paraziți (*Giardia* și *Trichinella*)
 - Virusuri (hepatită, rotavirus, enterovirus)
- **Contaminante accidentale:**
 - Metale grele (mercur)
 - Pesticide
 - Antibiotice
- **Agenți farmacologici:**
 - Cofeină (cafea, ceai, băuturi gazoase, cacao)
 - Theabromină (ciocolată, ceai)
 - Histamină (pește, bere, vin, ciocolată)
 - Tiramină (brânzeturi, hering, banane, tomate, portocale, avocado)
 - Triptamină (tomate și prune negre)
 - Serotonină (banane, tomate, prune, avocado, suc ananas)
 - Feniletilamină (ciocolată)
 - Alcool
- **Reacții psihologice**

TRATAMENTUL

Tratamentul alergiilor alimentare trebuie să cuprindă:

- evitarea sensibilizării prin excluderea alergenului alimentar
- medicamente antihistaminice și cromoglicat disodic
- hiposensibilizare, în special, orală (în special la copii în alergია la lapte).

Volumul și metoda efectuării terapiei medicamentoase în alergია alimentară se determină după examenul alergologic și clinico-imunologic profundat.

Toți bolnavii au nevoie de înlăturarea factorilor, care contribuie la alergია alimentară, normalizarea funcției tractului gastro-intestinal, sistemelor hepatobiliar și neuroendocrin, tulburărilor de metabolism etc., prescrierea dietei cu limitarea produselor bogate în histamină, corectarea microflorei intestinale etc.

Întrucât la realizarea simptomelor alergiei alimentare, care decurge după mecanismele reacției pseudoalergice, participă unii și aceeași mediatori, terapia simptomatică, orientată spre înlăturarea simptomelor clinice ale maladiei, are mult comun.

În ultimii ani, în practica clinică se folosesc pe larg preparatele antihistaminice de generația I – Peritol, Cloropiramid (Suprastin), Pipolfen; de generația a II-a – Cetirizin (Citirinox, Parlazin), Loratadin (Erolin) și de generația a III-a – Desloratadina (Acrius), Fexofenadin (Telfast, Fexofast), care de rând cu specificitatea și afinitatea înaltă față de H_1 -receptorii, lipsa unor atare efecte cum ar fi blocada altor tipuri de receptori, pătrunderea prin bariera hematoencefalică, tahifilaxia etc, caracteristice pentru preparatele antihistaminice, nu interacționează cu Ketoconazolul și macrolidele.

Farmacoterapia alergiei alimentare, care decurge după diverse mecanisme, de rând cu preparatele antihistaminice, include utilizarea altor mijloace simptomatice, cum ar fi glucocorticosteroizii cu acțiune sistemică și locală, vitaminele, fermenții, biopreparatele și alte grupe de medicamente orientate spre înlăturarea simptomelor maladiei.

Eficiența terapiei, profilaxia și pronosticul în alergia alimentară depind, indiscutabil, de justetea și oportunitatea stabilirii diagnosticului, și deci de evidențierea mecanismului coordonator de formare a intoleranței produselor alimentare.

PROFILAXIA

La elaborarea măsurilor de preîntâmpinare a dezvoltării și acutizării alergiei alimentare o atenție deosebită se acordă următoarelor probleme:

- înlăturarea alergenilor cauzali;
- înlăturarea factorilor declanșatori posibili;
- antrenarea mecanismelor centrale de reglare.

Profilaxia alergiei alimentare se începe până la nașterea copilului. În cazul anamnezei alergologice familiale grave este necesar de a efectua profilaxia sensibilizării intrauterine cu produse alergice. Cu acest scop gravidei i se prescrie dieta hipoalergică cu limitarea produselor cu acțiune sensibilizantă accentuată, însă corespunzătoare după volum și cu vârsta sarcinii.

Supravegherea sistematică a copiilor cu anamneză alergologică agravată de către medicul-alergolog de asemenea contribuie la preîntâmpinarea evoluției alergiei alimentare, la depistarea precoce a maladiei și prescrierea oportună a terapiei adecvate.

În timpul alăptării mama trebuie să respecte dieta cu limitarea produselor înalt alergizante.

CAPITOLUL 20

ALERGIA POLENICĂ (POLINOZA)

Polinoza este o maladie alergică provocată de polenul plantelor, manifestată prin sindrom rinoconjunctival clinic (rinoree cu obstrucție nazală, tuse, prurit ochilor, lacrimație), însoțit uneori de dezvoltarea astmului bronșic și altor simptome. Este una dintre cele mai răspândite maladii alergice.

Prima descriere a maladiei care recidivează în perioada polenizării plantelor și care se manifestă sub formă de guturai și tuse, a fost făcută în secolul II era nouă de renumitul medic italian (din Roma) Galen. În a. 1565 medicul italian Botallus a comunicat despre cazurile de cefalee, guturai și lăcrimare de la mirosul de trandafir, numind această maladie „febra roză”. În 1819 medicul militar Bostock a presupus că cauza maladiei este fânul, numind maladia „febra de fân”. Claritate definitivă în problema dată au adus cercetările medicului practician englez Blackley (1873), care a suferit de această maladie timp de 20 ani. În monografia „Cercetări experimentale: motivele catarului de vară” autorul aduce dovezi în favoarea rolului etiologic al polenului plantelor în apariția rinitelor sezoniere și a conjunctivitelor. El și-a acutizat maladia în perioada de iarnă, aplicând pe mucoasa nazală și conjunctivă polen uscat de ierburi de câmp, frecționând praful pe polen pe suprafața scarificată a pielii antebrațului, peste 20 min Blackley a observat o reacție locală sub formă de papulă urticariană, înconjurată de o zonă hiperemiată. Experimentele lui Blackley nu doar au descoperit motivul real al maladiei „febra de fân”, ci au servit și ca bază pentru elaborarea metodelor principale de diagnostic etiologic al maladiilor alergice – probelor de provocare și cutanate cu alergeni.

RĂSPÂNDIREA

În ultimii ani polinoza capătă o răspândire tot mai mare. Unul dintre cei mai importanți factori, care influențează creșterea morbidității prin polinoză, este poluarea mediului ambiant, de aceea se îmbolnăvesc de această maladie mai des locuitorii de la orașe.

Polinoza se întâlnește la 5–30% din populație. Cercetările epidemiologice indică afectarea în 10% din cazuri a copiilor și în 20–30% a adulților (Адо А.Д., 1978; Ильина Н.И. etc.), incidența fiind mai mare între 15–25 ani. Simptomele pot debuta la orice vârstă, mai frecvent în copilărie sau adolescență, fiind mai rară în primul an de viață, cu ameliorare considerabilă în jurul vârstei de 50 ani și dispariție totală la bătrânețe.

În Republica Moldova cea mai frecventă formă este rinita alergică la polen de graminee. Prevalența rinitei alergice sezoniere este de 15–20%.

Simptomele rinitei alergice la polen de graminee se manifestă între 15 mai și 20 iulie, mai intens între 30 mai – 30 iunie.

Sporii mucegaiurilor atmosferice (*Cladosporium*, *Alternaria*) generează aproximativ $\frac{1}{5}$ din rinitele alergice sezoniere. Se observă o sporire anuală a cazurilor de polinoză în structura alergopatiilor, concomitent cu o micșorare evidentă a calității vieții pacienților. Incidența maximă a polinozelor se înregistrează în zona temperată.

ETIOLOGIA

Capitolul din botanică, destinat studierii particularităților polenului, se numește „polinologie”. Savanții-polinologi au obținut anumite succese în cercetarea etiologiei polinozei. Cauza polinozelor este polenul atmosferic. Activitatea alergică a polenului e legată de partea proteică a celulei – polipeptide și glicoproteide. Sensibilizarea polenică depinde atât de cantitatea, cât și de calitatea de polen. Este cunoscut faptul că nu toate polenurile atmosferice sunt alergogene fiind valabile și astăzi postulatele lui Thommen (citată), care susținea că este alergogen polenul „purtat de vânt”, provenit de la numeroase plante anemofile, cu flori, cu petale și sepale mici, ori absente, lipsite de miros, de nectar sau de culori strălucitoare, iar grăuncioarele de polen sunt mici și uscate, cu puține „ornamente” pe suprafața lor (H.S. Nelson, 1991).

Polenul plantelor din grupurile II, III, IV și V sunt, în principal, sensibilizante (tab. 40).

Tabelul 40

Nomenclatura plantelor

I	II	III
<i>Equisetum avence</i>	<i>Agropyron cristatum</i>	<i>Tolium perenne</i>
<i>Lycopodium clavatum</i>	<i>Agrostis tennis</i>	<i>Pheleum pratense</i>
<i>Juniper communis</i>	<i>Alopecurus pratensis</i>	<i>Poa drnua</i>
<i>Thuria plicata</i>	<i>Antoxantum odoratum</i>	<i>Poa pratensis</i>
<i>Cedrus a.</i>	<i>Avena satira</i>	Secale sereale
<i>Picea abies</i>	<i>Cynodon dactilon</i>	<i>Triticum aestivum</i>
<i>Pinus echinata</i>	<i>Dactylis glomerata</i>	<i>Zea mays</i>
<i>Pinus nigra</i>	<i>Festuca pratensis</i>	<i>Ambrosia artemisitolia</i>
<i>Sequoia sempaeniens</i>	<i>Holcus lanata</i>	<i>Ambrosia edentata</i>
<i>Crocus vernus</i>	<i>Hordeum vulgara</i>	<i>Ambrosia trifida</i>
<i>Hyucintus orientalis</i>		

IV	V	VI
Artemisia annua	Plantago lanceolata	Alnus glutinosa
Artemisia tridentata	Rumex acetosella	Betula spp.
Laetuca sativa	Chenopodium album	Corylus cornuta
Solidago virganuc	Kochia scopuria	Fagus sylvata
Taraxacum officinalis	Acacia decurens	Chuercus spp.
Parietaria officinalis	Sambucus nigra	Juglansregia
Ricinus communis	Amarantus spinosum	Bronssoneta p.
Olea europea	Phus radicans	Morus alba
Fraxinus latifolia	Castanea dentata	Tilia cordata
Populus alba	Populus nigra	Ulmus alba
	Salia caprea	etc.

Polenul prezintă celule sexuale masculine ale plantelor și se prezintă sub formă de grăuncioare de dimensiuni microscopice. Fiecare grăuncior de polen este învelit de două membrane – intima (membrana celulozică internă) și exima (membrana bistratificată externă). Membrana externă e constituită din sporopelină – un polimer al acizilor grași. Suprafața eximei conține diverse excrescențe spini, dințișori etc., care prezintă un caracter de specie.

Din compoziția chimică a polenului fac parte proteinele, lipidele, glucidele, vitaminele, pigmentii, fermeții, hormonii, sărurile minerale. Se formează și se maturizează polenul în microsporangii, iar răspândirea lui se face de către vânt, insecte etc.

Alergenii polenici sunt reprezentați de către glicoproteine cu masa moleculară 10–50 kD. Diametrul grăunciorului de polen al plantelor alergizante constituie, în medie, 20–60 μm . Polenul de un diametru mai mare, 60–100 μm și mai mult, la inspirație se reține pe mucoasa cavității nazale și a sinusurilor maxilare.

Polenul cu diametrul de 20–30 μm ajunge la nivelul bronhiilor medii și mici, iar cu diametrul mai mare de <3 μm – în alveole. Astfel, sensibilizarea se efectuează cu polen cu diametrul de 20–60 μm . Acțiune alergizantă exprimată posedă exima, ribozomii și mitocondriile. Nimerind pe mucoasa nasului subiectului atopic, polenul, datorită factorului de penetrare, trece prin epiteliul mucoasei.

Factori favorabili polenizării sunt timpul cald cu soare și umiditatea. Arșița și ploile dereglează procesele de producere și maturizare a polenului, reducând concentrația lui în aer.

La plantele polenizate prin vânt (anemofile), florile, de regulă, sunt mărunte și fără miros, iar polenul lor este ușor, mărunț, neted, fiind ușor transmis la

distanțe mari (arbori – mesteacăn, arin etc; ierburi – timofitică, păiuș, golomăt etc.). La plantele polenizate prin insecte (entomofile) florile sunt viu colorate, mirositoare, grăuncioarele de polen sunt mari, lipicioase.

Pentru a fi sensibilizant, polenul plantelor trebuie să posede următoarele caracteristici:

- să aparțină preponderent plantelor anemofile;
- dacă aparține plantelor entomofile, trebuie să fie produs în cantități mari; aceeași mențiune se referă și la polenul plantelor amfifile (polen transmis cu ajutorul vântului și insectelor);
- să fie ușor și zburător;
- diametrul grăunciorului de polen nu trebuie să fie mai mare de 35 μm;
- să aparțină plantelor larg răspândite.

În mod obișnuit, polen alergogen produc gramineele, unele ierburi și arbori.

Gramineele: *Dactylis glomerata*, *Festuca elation*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Avena sativa*, *Holcus lanata*, *Agrostis stolonifera*, *Alopecurus pratensis*, *Antoxantum odoratum* etc. între Festuce și Secale cereale, *Triticum sativum*, *Cynodon dactilon*, *Sorghum halepense* etc., dintre Hordee și Panicoidee. Sunt cele mai importante plante cu poleni alergogen din Moldova și Europa temperată, cu perioada de polenizare mai – iulie.

Polenul de ierburi este al doilea în ceea ce privește sensibilizarea polenică în Moldova, dar primul pentru alte țări (SUA, țările mediteranene, Mexic etc.). Cele mai numeroase și mai severe sensibilizări produce polenul de *Ambrosia* (*A. artemisiifolia*, *psilostachya*, *trifida*) și mai puțin falsele ambrozii (*Franseria*) sau *Iva ciliolata*. Cresc în SUA, Canada, Japonia, Australia și în Europa: pe valea Ronului, în Balcani, regiunea Krasnodar, iar în România pe valea Mureșului. Perioada de polenizare vara târziu – toamna târziu. În Moldova o importanță regională prezintă ierburile cu perioada de înflorire mai-iulie (august).

Dintre Artemide este alergogen, polenul de *Artemisia absinthium*, *A. vulgaris* și *crysantemum*; dintre Poligonacee – *Rumex acetosella*; dintre Pantaginacee – *Plantago lanceolata* (*ovata*) (lunile VI, VII, VIII). O importanță regională mare prezintă Urticaceele: *Urtica dioica* și *Parietaria officinalis* (lunile VIII, IX, X).

Arborii, care produc polen alergogen, fac parte din familia Fagale.

Calendar (de înflorire) polenic (Moldova)

I. Arbori		Lunile anului	
Лещина обыкновенная	<i>Corylus avellana</i> L.	Alun	2, 3
Ольха серая клейкая	<i>Alnus incana</i> Moench, <i>glutinosa</i> (L.) Gaerth.	Arin	3, 4

Ива козья, белая, ломкая, пятитычинковая, пурпуровая, трехтычинковая, корзиночная	<i>Salix caprea, alba, fragilis, pentandra, purpurea, triandra, viminalis</i>	Salcie	3, 4, 5, 6
Ясень высокий	<i>Fraxinus excelsior</i>	Frasin	3, 4
Вяз граболистный, голый, гладкий	<i>Ulmus carpiniifolia (Rupp. glabra Huds-laevis Pall)</i>	Ulm	3, 4, 5, 6
Береза бородавчатая	<i>Betula pendula Roth</i>	Mesteacan	4, 5
Дуб черешчатый, скальный, пушистый	<i>Quercus robur, petraea, pubescens Willd</i>	Stejar	4, 5
Клен ясенелистный	<i>Acer negundo L.</i>	Arjar	4, 5
Орех грецкий	<i>Juglans regia</i>	Nuc	4, 5
Облепиха крушиновая	<i>Hippophae rhamnoides L.</i>	Cătină	4, 5
Сосна австрийская, лесная	<i>Pinus austriaca Hoss, sul-vestris</i>	Pin-negru	4, 5
Акация белая	<i>Robinia pseudacacia</i>	Salcâm	5, 6
Бук	<i>Fagus Silvatica</i>	Fag	5, 6
Виноград лесной, виноградная лоза	<i>Vitis silvestris C. C. Gmel.</i>	Viță-de-pădure	5, 6
Каштан настоящий	<i>Castanea sativa Mill</i>	Castan	5, 6
Платан кленолистный	<i>Platanus acerifolia Willd</i>	Platan	5, 6
Липа	<i>Tilia cordata</i>	Tei	6
II. Ierburii			
Мать – и – мачеха	<i>Tussilago farfara</i>	Podbal	3, 4, 5
Осока ложноострая, парвская, соседняя, пальчатая, расставленная, прерванная коротковолосистая, ячменерядная, черноколосая; Микели горная, ключковатая; отрубы висячая, волосистая, многолистная, ранняя, раздвинутая, береговая, узколистная, лесная остролистная	<i>Carex acutiformis, bre-vicollis, caryophyllea La-tourr, contigua Hoppe, digitata, distinas, divulsa stokes, hirta, hordestichos vill, meldnostachya Beib., michelli Host, montana, remota, riparia Curt., muricata, otrubae pop., pendula, Huds, pilosa Scop., Polyphylla Kar, precox Schreb, Stenophylla Wahlenb, sylvatica Huds, tomentosa, vilpina</i>	Rogoz	3, 4, 5, 6
Одуванчик лекарственный	<i>Taraxacum officinale</i>	Păpădie	4, 5, 6
Коленница цилиндрическая	<i>Algilops cylindrica</i>	Ciucuri	4, 5, 6

Мятлик луговой узколистный, однолетний, луковичный, сплюснутый, дубравный, болотный, лесной, обыкновенный	<i>Poa pratensis, angustifolia, annua, bulbosa, compressa, nemoralis polustris sulvicola Guss, trivialis</i>	Firuța	4, 5, 6
Ячмень заячий, двухрядный, мышиный	<i>Hordeum Lepurinum, distichon, mirinum</i>	Orz	7, 8, 9
Ковыль волосовидный, опушенолистный, лес-синга перистый, краси-вейший, узколистный, украинский	<i>Stipa capillata, dasyphylla, lessingiana, pennata, pullherima, trisa, ucrainica</i>	Negară	4, 5, 6
Полевица гигантская, побегоносная	<i>Agrostis gigantea. Roth, Stolonifera</i>	Iarbă-de-câmp gigantă	4, 5, 6, 7
Лисохвост луговой, рав-ный, тростниковый	<i>Alopecurus pratensis, aequalis Solod, arundinaceus - oir</i>	Coadă-vulpiei	5, 6, 7
Неравноцветник бес-плодный, кровельный	<i>Anisantha sterilis, tectrum</i>	Anizantă	5, 6, 7
Овёс пустой, персидский	<i>Avena fatua, persica</i>	Ovăz	5, 6
Бекманна обыкновенная	<i>Beckmannia eruciformis</i>	Becmanie	5, 6, 7
Костер Бенекена, безос-тый, береговой	<i>Bromus benekenii, inermis, riparia</i>	Obsigă	5, 6, 7
Костер полевой, пере-менчивый, японский, мягкий, ржаной, расто-неный	<i>Bromus arvensis com-mutatus, japonicus ihumb., mollis secalinus, squarrosus</i>	Obsigă	5, 6, 7, 8
Вейник наземный	<i>Calamagrostis epiglos</i>	Trestie-de- câmp	5, 6
Ежа сборная	<i>Dactylis glomerata</i>	Golomăț	5, 6, 7, 8
Овсяница гигантская, лу-говая, Регеля, валиская	<i>Festuca gigantea, pratensis Huds, regiliana Pavl., valesiaca Gaudin</i>	Paiuș	5, 6
Овсец опушенный	<i>Helictotrichon pubescens</i>		5, 6
Тимофеевка луговая, степная	<i>Phleum pratense, phleoides</i>	Timofitică	5, 6, 7, 8
Ромашка	<i>Chamomilla recutita</i>	Romaniță	5, 6, 7
Пырей ползучий, сред-ний, волосоносный	<i>Elytrigia repens Nevski, intermedia, trichophora Nevski</i>	Pir	5, 6, 7, 8
Манник плавающий, тростниковый, большой, дубравный, складчатый	<i>Glyceria fluitans arundinacea Kunth, maxima, hemoralis, plicata</i>	Mană-de- apă	5, 6, 7, 8
Бор развесистый	<i>Milium effusum</i>	Meișor	4, 5
Душистый колосок	<i>Anthoxanthum odoratum</i>	Vițelar	4, 5

Двукосточник тростниковый	Phalaroides arundinacea	Ierbăluță	5, 6, 7
Подорожник Корнута, ланцетный, большой, приморский, средний шероховатый, тонколистный, степной	Plantago cornuți lanceolata, major, maritima, media scabra Moench, tenuiflora, urvellii Opiz	Patlagină	5, 6, 7, 8, 9
Щавель кислый, водный, конский, клубковатый, курчавый, Эвинский, пучковато-лопастный, водно-щавелевый, приморский, ложно-солончаковый, кровяно-красный, узколистный, лесной, пирамидальный, щавелек	Rumex acetosa, aquaticus, confertus Willd, conglomeratus urr., crispus, luxinus Klok, fascilobus, hydrolapathum, maritimus, pseudonatronatus, sanguineus, stenophyllus, sulvsetris, thyrsoiflorus acetosella	Ștevie	5, 6, 7, 8, 9
Зубровка душистая	Hierochlve adorata	Scardă (paragină)	5, 6
Тонконог гребенчатый	Koeleria cristata	Chelerie	5, 6
Крапива двудомная, жгучая	Urtica dioica, urnes	Urzică	5, 6, 7, 8
Райграс высокий, многолетний	Lolium perenne, elatus	Zizănie (Raigras)	5, 6
Метлица обыкновенная	Apera spicaventi	Iarba-vântului	6, 7
Свиной пальчатый	Cynodon dactylon	Pir-gros (Iarba-câinelui)	6, 7, 8
Пырейник собачий	Elumus caninus		6, 7, 8
Бухарник шерстистый	Holcus lanatus	Flocoșică	6, 7
Горделимус европейский	Hordelymus europæus	Orz-sălbatic	6, 7, 8
Кохия стелющаяся, вечнозеленая	Kochia prostrata, scoparia	Mături	6, 7, 8, 9
Перловник высокий, ресничатый, поникающий, одноцветковый, пестрый, трансильванский	Melica altissima, ciliata, nutans, picta, uniflora transsilvanica	Mărgică	4, 5, 6
Чертополох колючий, курчавый	Cardus acanthoides, crispus	Spin	6, 7, 8, 9
Бородач обыкновенный	Bothriochloa ischaemum	Bârboasă	7, 8, 9
Короткожка перистая, лесная	Brachypodium pinnatum sylvaticum	Obsigă	7, 8
Тростник южный	Phragmites australis	Stuh (trestie)	7, 8, 9
Амброзия полынолистная	Ambrosia artemisiifolia	Ambrozie	8

III. Plante de cultură			
Овес посевной	<i>Avena sativa</i>	Ovăș	5, 6
Люцерна посевная	<i>Medicago sativa</i>	Lucernă	5, 6
Конопля посевная	<i>Cannabis sativa</i>	Cânepă	6
Картофель	<i>Solanum tuberosum</i>	Cartof	6
Баклажаны	<i>Solanum melongena</i>	Vânătă	7, 8
Перец горький	<i>Capsicum annum</i>	Ardei	6
Табак крылатый	<i>Nicotiana glauca</i>	Tutun	6, 7
Бобы	<i>Faba sativa</i>	Bob	6
Горох	<i>Pisum sativum</i>	Mazăre	6, 7
Томаты	<i>Lycopersicon esculentum</i>	Roșii	7, 8
Петрушка кудрявая	<i>Petroselinum crispum</i>	Pătrunjel	6, 7
Георгина перистая	<i>Dahlia pinnata Cav.</i>	Gheorghină	7, 8, 9
Сельдерей пахучий	<i>Apium graveolens</i>	Țelină	7, 8
IV. Plante ruderales			
Марь белая, амброзиевидная, душистая, сизая, гибридная, калинолистная, многосемянная, городская	<i>Chenopodium album, Ambrosioides, botrys, glaucum, hybridum opulifolium, polyspermum, urticum</i>	Știr-sălbatic	5, 6, 7, 8, 9
Ширица запрокинутая, белая, хвостатая, кровавая	<i>Amaranthus retroflexus albus, caudatus, cruentus</i>	Știr	6, 7, 8, 9
Полынь горькая, обыкновенная	<i>Artemisia absinthium, vulgaris</i>	Pelin	7, 8, 9
Лебеда	<i>Atriplex</i>	Lobodă	7, 8, 9, 10
Лжесурняк дурнишникolistnyy	<i>Cyclachaena xanthifolia</i>	Scai-fals	6, 7, 8
Конопля сорная	<i>Cannabis ruderalis Janisch</i>	Cânepă	7, 8
Золотарник	<i>Solidago virgaurea</i>	Vargă-de-aur	7, 8
Курай иберийский	<i>Salsola</i>	Săricică	7, 8, 9
Лилия королевская, тигровая	<i>Lilium regale, lancifolium</i>	Crin	5, 6, 7
Роза	<i>Rosa</i>	Trandafir	5, 6, 7, 8
Морковь	<i>Daucus carota var., sativa Hoffm</i>	Morcov	5, 6, 7, 8
Маргаритка многолетняя	<i>Bellis perennis</i>	Părăluță	5

V. Cereale			
Кукуруза	Lea mays	Porumb	6, 7
Ячмень обыкновенный	Hordeum vulgare	Orz	6, 7
Рожь посевная	Secale cereale	Secară	6
Пшеница мягкая, твердая	Triticum aestivum, durum	Grâu	6, 7
Просо посевное	Panicum miliaceum	Mei	6, 7, 8
Подсолнух	Heliantum annum	Floarea-soarelui	6, 7

Calendar polenic (Moldova):

În lunile mai–iulie domină polenul plantelor ierboase (*Dactylis*, *Poa*, *Phleum*, *Festuca*; *Holcus*, *Parietaria*, *Plantago*, *Rumex*), iar polenul de arbori în martie – mai, iunie.

Unii specialiști-alergologi grupează polenurile în următoarele grupe: 1) polenuri de primăvară-vară timpurie (polenul arborilor și arbuștilor ce înfloresc în martie-mai, apoi iunie); 2) polenuri de vară mijlocie (polenul ierbaceelor ce înfloresc în mai-iulie); 3) polenuri de vară târzie (polenul de graminee de cultură și plante ruderales, care înfloresc în iulie-august-septembrie).

În Moldova sensibilizarea maximă se înregistrează la polenul de graminee sălbatice, printre care: timofică, păiuș, obsigă, coada-vulpilor, golomăt, pir, pelin, lobodă etc. Sensibilizarea la polenul de arbori și arbuști se întâlnește mai rar.

Pentru Moldova calendarul polenic se prezintă astfel:

- primăvara (martie-aprilie-mai) – înflorirea arborilor și arbuștilor (mesteacănul, arinul, nucul, stejarul, frasinul, arțarul, plopul, alunul etc.);
- vara (mai-iunie-iulie) – înflorirea gramineelor (timofică, coada-vulpilor, pir, firuță etc.);
- vara-toamna (iulie-septembrie) – înflorirea plantelor ruderales sălbatice (pelin, ambrosie, lobodă, cânepă etc.).

Dintre cele câteva mii de plante răspândite pe Pământ doar 50 produc polen alergogen. Acestea sunt plantele anemofile, polenul cărora se deosebește prin dimensiunile reduse. Plantele cu flori viu colorate și miros plăcut, precum și cele polenizate de insecte, rar provoacă alergie.

Capacitatea polenului plantelor de a provoca o maladie alergică este determinată de următoarele particularități:

1. Particularitățile alergice sunt legate în fond de proteinele și compușii ne-proteici ce conțin azot. S-a demonstrat că polenul posedă factor de penetrare, care asigură trecerea polenului prin epiteliile mucoasei nazale a indivizilor predispuși la maladii alergice.

2. Este ușor, fiind adus de vânt. Polinoza de regulă e provocată de polenul plantelor anemofile. Polinoza provocată de polenul plantelor anemofile (floarea-soarelui etc.) se întâlnește cu mult mai rar, în fond la persoanele care se află în contact permanent cu ele (apicultori, agricultori, floricultori).

3. Apartenența la anumite plante, răspândite pe larg în această regiune. De exemplu, în zona centrală a Rusiei – polenul plantei timoftica, în Asia Mijlocie – pelinul, în Caucazul de Nord – ambrosia, în Moldova – plantele ierboase și gramineele de cultură. E descrisă sporirea frecvenței migrenei în perioada de înflorire a castanului (așa-numita migrenă de castan).

PARTICULARITĂȚILE POLINOZELOR

Polinoza se caracterizează prin următoarele particularități [218]:

- Debutează, de regulă, la o vârstă tânără (8–20 ani).
- Polinoza afectează persoanele cu predispunere la alergii. În copilărie acestea prezintă, de regulă, diateză exsudativă-catarală, la o vârstă mai matură – intoleranța unor produse alimentare. Se manifestă prin apariția periodică a erupțiilor, tulburarea funcției tractului digestiv etc. Acești bolnavi foarte des nu suportă anumite preparate medicamentoase, precum novocaina, analgina, aspirina, antibioticele din grupul penicilinei. În afară de aceasta, aproape întotdeauna prezintă reacții alergice sub formă de rinită, erupții cutanate, disconfort gastric după consumul unor soiuri de miere, halva, semințe de floarea-soarelui, zămos, harbuz.
- Debutul maladiei coincide cu perioada de polenizare a plantelor, față de polenul cărora bolnavul este alergic, simptomele maladiei repetându-se anual în unul și același timp.
- În caz de stopare a contactului cu polenul, care a provocat manifestări alergice, simptomele se julează.
- Un rol important în dezvoltarea polinozei joacă ereditatea.
- Se manifestă la o anumită concentrație a polenului în aer. De regulă, o concentrație a polenului mai mare de 25 de grăuncioare la 1 cm³ de aer duce la apariția polinozei. Cantitatea de polen în aer se modifică în funcție de timpul zilei și condițiile meteorologice. Cea mai mare cantitate de polen de la plante în aer apare în orele de dimineață și zi, în zilele solare uscate. Pe timp ploios, cantitatea de polen din aer se micșorează sau acesta în genere dispare.
- Polinozele sunt provocate de polenul cu anumite dimensiuni. Polenul cu diametrul de până la 25 μm penetrează adânc în căile respiratorii, provocând alergizarea lor, iar cu diametrul mai mare 30 μm se reține în căile respiratorii superioare. Proprietăți antigenice manifestă citoplasma polenului, în timp ce membrana lui posedă proprietăți antigene slabe. Sensibilizarea prin polen are

loc atunci când polenul nimereste întâmplător, pe cale naturală, pe mucoase. Introducerea parenterală a polenului nu conduce la sensibilizare. Unul din factorii care predispun la apariția polinozelor sunt excitanții nespecifici ai țesuturilor căilor respiratorii, infecțiile căilor respiratorii, stresul. Un rol important joacă și predispunerea ereditară. După datele lui Ю.А. Порошина, В.С. Мошкевич, în polinoze factorul ereditar se marchează la 60% din bolnavi. Se moștenește nu polinoza, ci predispunerea la maladiile alergice în genere, ca urmare a unei producții sporite de IgE.

- Polinoza se caracterizează prin sezonalitate strictă, legată de perioada de polenizare a plantelor, față de polenul cărora este sensibil bolnavul.
- Pentru polinoză e caracteristică legătura strânsă cu o anumită localitate, unde înflorește plantele față de care bolnavul e sensibil. Simptomele sunt prezente pe toată perioada polenizării deși există exacerbări periodice. Astfel, în zilele ploioase de vară simptomele sunt minore, iar în zilele călduroase, după furtună – majore.
- Polinozele se asociază cu alerggia alimentară. Bolnavii cu alerggie la polenul unor plante sunt sensibili la fructele și semințele acestor plante, pe care le folosesc adesea în hrană.
- Polinozele se asociază destul de frecvent cu preparatele de proveniență vegetală.
- Adesea la bolnavii cu polinoză se marchează o sensibilitate sporită la produsele alimentare, medicamente și chiar mirosuri, mai ales în perioada manifestărilor clinice ale polinozei. Acest fenomen este numit alergie „sinergică”.

PATOGENEZA

Polinoza se dezvoltă după mecanismul reacțiilor alergice de tip I, fiind atribuite la maladiile atopice IgE – dependente.

Prima etapă în patogeniza polinozei o constituie pătrunderea polenului în organism. Aceasta este condiționată, pe de o parte, de prezența în structura polenului a „factorului de permeabilitate”, ce contribuie la pătrunderea granulelor polenice prin epiteliul mucoasei, pe de altă parte, de dereglarea funcțiilor de barieră, de protecție, ale căilor respiratorii superioare.

Un factor important în dezvoltarea polinozei îl prezintă predispoziția genetică față de alergeni (aproximativ la 60% dintre pacienți). La bolnavii, ce suferă de polinoză, „defectele de protecție” se transmit prin ereditate, în special:

- carența de IgA secretorie;
- dereglarea funcției de protecție a macrofagilor și granulocitelor;
- sindromul diskineziei ciliare,
- scăderea producerii substanței, ce inhibă activitatea „factorului de penetrare” al polenului;
- modificarea clearance-ului traheobronșic.

În urma dezvoltării reacțiilor alergice locale și pătrunderii fracțiilor solubile de alergen în circuitul limfatic și sangvin, are loc creșterea gradului de sensibilizare și implicare în procesul alergic al țesuturilor, ce nu contactează direct cu polenul (compartimentele inferioare ale căilor respiratorii, aparatul gastrointestinal, sistemul urinar etc.).

Fixarea complexelor antigen – anticorp pe suprafața celulelor bazofile și mastocite induce un lanț de transformări biochimice ale lipidelor membranare (faza patochimică) cu secreția ulterioară a mediatorilor anafilaxiei (histamina, serotonina, leucotriene, prostaglandine, triptaze, factorul de activare a trombocitelor), activarea kininelor plasmatică. Б.М. Блохин (1997) menționează că în rinitele sezoniere predomină faza precoce a reacției alergice, condiționată de substanțele biologice active (histamina și produși histaminasemănători), iar în cele perene – faza tardivă, pe fondul căreia se observă un exces de infiltrație celulară. Ultima fază, într-o măsură mai mică, este actuală și în rinitele sezoniere. În faza tardivă se observă o aglomerare locală a celulelor CD₄, CD₂₅ (T limfocite), eozinofilelor, bazofilelor, neutrofilelor. Un rol aparte în activarea și formarea infiltratelor celulare în rinitele alergice îl au citokinele. IL-4 care induc nu numai producerea IgE de către B-limfocite, dar și stimularea maturizării mastocitelor; IL-2, IL-5, IL-6 contribuie la diferențierea și maturizarea eozinofilelor, eliberarea mediatorilor lor și prelungirea longevității lor în țesuturi. Activarea eozinofilelor și infiltrarea țesuturilor cu eozinofile (a mucoasei căilor respiratorii) se evidențiază, în special, în cazul asocierii rinitelor perene și astmului bronșic pe fondul creșterii cantității CD₂₅ (T limfocite, ce posedă receptori față de IL-2), CD₄ (T limfocite ce posedă receptori către IL-5). În eozinofile se conține proteina cationică eozinofilică, ce se elimină din ele în perioada acută, lezând epiteliul și eliberând mediatorii din celulele-țintă ale alergiei în faza tardivă a reacției alergice.

Mediatorii, excitând receptorii organelor – țintă, induc faza fiziopatologică a reacției atopice: edemul mucoasei, creșterea producției de mucus, spasmul musculaturii netede etc. Aceste reacții patofiziologice se realizează peste 10–20 min după acțiunea alergenului, determinând astfel clinica polinozelor.

Histamina provoacă spasmul mușchilor netezi și mărirea permeabilității peretelui vascular. Serotonina, eliberată din trombocite sub acțiunea factorului de agregare a trombocitelor (secretat de mastocite), îngustează arteriile mari și venele, și, totodată, dilată vasele mici. Cu aceasta sunt legate dereglările vasculare, apariția vomei. Acetilcolina este un mediator al sistemului nervos. Bradichinina, 2 tipuri de calidine, provoacă dilatarea vaselor, mărirea permeabilității peretelui vascular etc. În polinoză are importanță și histamina. Cantitatea de histamină eliberată de celule e neproportională cu cantitatea de antigen reagent. Prin aceasta se explică reacțiile pronunțate din partea mucoasei nazale la cantitățile nesemnificative de polen. Histamina exercită acțiune locală puternică asupra vaselor sangvine, dilatănd ca-

pilarele, încetinind curentul sangvin, măbind permeabilitatea endoteliului pereților vasculari, provocând transsudarea plasmei sangvine. În caz de administrare unică a histaminei, reacția inflamatorie durează 1,5–2 ore. În polinoză, când în organism pătrunde permanent polenul, reacția inflamatorie capătă un caracter trenant. Acțiunea generală a histaminei se manifestă prin dilatarea vaselor sangvine, fapt ce determină scăderea tensiunii arteriale, dilatarea arteriolelor creierului, ca rezultat se produce creșterea tensiunii lichidului cefalorahidian și apariția cefaleei. În histaminemie apare vomă, diareea, în urma îngustării bronhiilor și edemului mucoaselor căilor respiratorii, se îngreuiază respirația. Se marchează tahicardia, se intensifică secreția sucului gastric, sporește eliminarea salivei și a sucului pancreatic.

MANIFESTĂRI CLINICE

Primele manifestări clinice ale polinozei, de regulă, apar la vârsta tânără, până la 20 ani, deși această maladie se poate manifesta la orice vârstă. Se consideră că printre copii mai frecvent suferă băieții, iar printre maturi – femeile cu vârsta cuprinsă între 20–40 ani.

Polinozelor le este caracteristică sezonalitatea strictă și simptomele rino-conjunctivale recidivante acute. Gravitatea acutizărilor sezoniere depinde de concentrația polenului în aer, durata sezonului de polenizare, gradul de sensibilitate individuală. Chiar după micșorarea concentrației de polen în aer, la unii bolnavi timp îndelungat se observă manifestările polinozei în legătură cu reactivitatea nespecifică la diverși factori (miros puternic, poluarea aerului, schimbarea regimului de temperaturi etc.).

O parte dintre bolnavi prezintă simptome legate de afectarea organelor interne, manifestate strict sezonier și care dispar după sezonul de polenizare.

Polinoza se manifestă prin:

1. Rinită alergică polenică sezonieră.
2. Conjunctivită alergică polenică sezonieră.
3. Astm bronșic polenic, atopic.
4. Alte manifestări:
 - alergodermatoze;
 - afectarea SNC;
 - afectarea sistemului endocrin;
 - afectarea aparatului urogenital etc.

Rinita alergică

Inflamația alergică a mucoasei cavității nazale se manifestă prin:

- rinoree cu secret apos bogat în eozinofile;

- strănut „în salve”;
- obstrucție nazală;
- prurit nazal, ocular, al palatului;
- lăcrimare.

Afectarea mucoasei cavității nazale, de regulă, este bilaterală.

Strănutul se poate dezvolta brusc sau este precedat de senzația de prurit nazal. Mai frecvent strănutul apare sub formă de paroxisme, 10–30 strănuturi la rând (strănut „în salve”).

Rinoreea se caracterizează prin eliminări nazale apoase abundente, însoțite de hiperemia și iritarea pielii aripilor nasului și buzei superioare.

Obstrucția nazală este determinată de edemul mucoasei cavității nazale, cu îngustarea ulterioară a foselor nazale, îngreuierea respirației nazale până la dispariția ei. Edemul mucoasei cavității nazale produce diminuarea auzului, mirosului, cefalee.

Pruritul nazal poate apărea spontan sau este precedat de strănut. Pruritul nazal și celelalte simptome ale polinozei se manifestă mai intens dimineața și în perioada de concentrație maximă a polenului în aer. În această perioadă bolnavul poate prezenta fatigabilitate, inapetență, depresie etc. La încheierea perioadei de polenizare a plantelor în cauză, simptomele rinitei polenice, de regulă, dispar. Uneori simptomele rinitei alergice se pot menține 1–3 săptămâni după perioada de polenizare, ceea ce poate fi condiționat de hiperreactivitatea nespecifică a mucoasei cavității nazale, în special, la persoanele din regiunile ecologic nefavorabile. Infecția apărută secundar sau factorii iritanți nespecifici pot intensifica simptomele rinitei și prelungi perioada manifestărilor clinice.

Particularități deosebite ale rinitei sunt sezonalitatea, evoluția cu crize, legată de contactul cu polenul, asepticitatea, însoțită adesea de afectarea alergică a sinusurilor paranazale.

Tabloul rinologic se caracterizează prin prezența edemului mucoasei nazale cu eliminări seroase-mucoase; mucoasa, de regulă, e de culoarea „marmorei” albe sau roz-pale. Prezența polipilor nu e caracteristică. În cazul evoluției clinice grave a polinozei și la persoanele cu durata bolii de 4 ani și mai mult adesea în sinusurile paranazale se dezvoltă procesul patologic, uneori în asociere cu etmoidită și frontită, cel mai des cu caracter edematos – parietal. Procesul în sinusuri este reversibil, de aceea examenul radiologic se recomandă a fi efectuat în perioada de remisiune.

Conjunctivita alergică

Conjunctivita polenică, la fel ca și rinita polenică, se caracterizează prin manifestarea sezonieră a simptomelor oculare.

Manifestările conjunctivitei alergice se observă la 47–92% din bolnavii cu polinoză. La 68% din copii cu polinoză se dezvoltă conjunctivita alergică. Practic la toți copiii cu polinoză la ambrozie în perioada de înflorire se determină afectarea segmentului anterior al ochiului. Simptomele de bază ale conjunctivitei polinice sunt: pruritul ocular, lăcrimarea, senzația de „corp străin” în ochi, uneori – fotofobie. Mai frecvent, în polinoze se determină asocierea simptomelor clinice ale rinitei alergice și conjunctivitei.

De regulă, maladia începe cu senzația de prurit ușor și arsură a pleoapelor. Apoi apare lăcrimare, fotofobie însoțite de hiperemie pronunțată a mucoaselor conjunctivale, edemul pleoapelor. Eliminările din conjunctive sunt transparente, iar uneori, în urma infectării, purulente. Acestea sunt simptomele conjunctivitei alergice sezoniere polinice tipice.

Particularități distinctive ale conjunctivitei polinice alergice sunt sezonalitatea, asepticitatea (dacă nu se alătură infecția secundară), evoluția sub formă de crize preponderent în orele de dimineață și ziua, când în aer se află o cantitate maximă de polen. Fenomenele conjunctivitei alergice se depistează la 95,7% bolnavi.

Astmul bronșic atopic (polenic)

Manifestări clinice sub formă de crize de astm bronșic se observă la 12,1–46,4% din bolnavii cu polinoză (țările CSI).

Simptomele astmului bronșic polenic apar, de obicei, după câțiva ani de manifestare a rinitei și conjunctivitei polinice. Numai la 4% din bolnavi se evidențiază astm bronșic izolat. Astmul bronșic polenic se caracterizează prin reversibilitatea proceselor patologice ale aparatului bronhopulmonar și indici funcționali respiratori normali după perioada de polenizare.

Astmul bronșic polenic este un exemplu tipic de astm bronșic atopic. Maladia se caracterizează prin reversibilitatea modificărilor patologice ale aparatului bronhopulmonar după acțiunea alergenilor polenici specifici. Caracteristic este menținerea indicilor normali ai testelor funcționale respiratorii (spirogramei) în afara perioadei de polinoze a plantelor. Se disting următoarele variante clinice de evoluție a maladii: preastmul, astmul bronșic în exacerbare, de gravitate ușoară, moderată sau severă. Cele mai tipice sunt accesele ușoare și de gravitate medie. În astmul polenic se constată o sensibilitate sporită a receptorilor aparatului bronhopulmonar la acetilcolină, direct proporțională cu gravitatea maladii. Bolnavii cu rinită polenică adesea suferă de traheite și bronșite polinice. La examenul funcțional al plămânilor, la mulți dintre asemenea pacienți în sezonul de polenizare se depistează bronhospasmul subclinic. În afară de triada tipică de simptome ale polinozei (rinită, conjunctivită, astmul bronșic) se întâlnesc și alte manifestări ale polinozei.

Alte manifestări ale polinozei

Adesea la bolnavi se înregistrează diverse variante de îmbinare a rinitei alergice, conjunctivitei cu urticaria. Adesea se întâlnește edemul Quincke, fenomene ale dermatitei alergice răspândite. Pentru aceste afecțiuni este specific caracterul sezonier și dezvoltarea simptomelor la contactul pielii cu polenul sau preparatele cosmetice ce conțin polen sau componente ale plantelor față de care este sensibil bolnavul.

În perioada de înflorire a plantelor, la unii bolnavi de polinoză se evidențiază otita alergică externă cu prurit și zemuire a canalului auditiv. În polinoze sunt descrise cazuri rare de afectare a sistemului nervos. O manifestare neurologică relativ rară a polinozei este sindromul Menier cu accese de amețeli, acufene puternice în urechi. Foarte rar în polinoză se afectează nervul optic ce se manifestă prin senzație de pete întunecate în câmpul vizual.

Manifestări ale polinozei sunt și afecțiunile tractului urogenital – vulvită alergică polenică, cistită (mai des la copii), asociate adesea cu manifestările obișnuite (rinită, conjunctivită). Însă se întâlnește și colecistita alergică polenică izolată, migrena, edemul Quincke, cu o sezonalitate clară, care coincide cu perioada de înflorire a anumitor plante.

Aparatul gastrointestinal se poate afecta la ingerarea produselor alimentare, a apei „contaminate” cu polen. Se caracterizează printr-un caracter sezonier și următoarele simptome clinice: greață, vomă, scaun instabil, dureri (spastice, colicative, săcăitoare), ce dispar după perioada de polenizare.

Intoxicarea polenică

Se manifestă prin slăbiciune pronunțată, vertij, cefalee, scăderea poftei de mâncare și a activității fizice, dereglări vegeto-vasculare, febră, frisoane, sindrom astenic pronunțat, insomnie, mai rar – miocardită alergică polenică.

Complicații:

- otită medie;
- sinusită;
- polipoză nazală;
- astm bronșic (10–20%);
- procese infecțioase (virale, bacteriene, fungice).

Alergenii polenici posedă o reactivitate încrucișată cu unele produse alimentare și fitopreparate (*tab. 41*).

Variantele posibile de incompatibilitate încrucișată a alergenilor înrudiți vegetali cu produsele alimentare și fitopreparate în polinoză

Plantele, polenul cărora provoacă polinoză	Alergenii capabili să provoace reacții încrucișate		
	Polen, frunze, tulpini	Produse alimentare vegetale	Plante medicinale
Mesteacăn	Alun, arin, măr	Suc de mesteacăn, mere, vișine, cireșe, prune, piersici, alune de pădure, morcovi, țelină, cartofi	Frunză de mesteacăn (muguri), alune de arin
Graminee	-	Graminee alimentare (ovăz, grâu, orez etc), măcriș	Toate gramineele
Pelin	Gheorghine, romaniță, păpădie, floarea-soarelui	Citrice, cicoare, semințe de floarea-soarelui (ulei, halva), miere	Pelin, romaniță, calendulă, rostopască, dentiță, iarbă-mare
Lobodă	-	Sfeclă, spanac	-
Ambrozie	Floarea-soarelui, păpădie	Semințe de floarea-soarelui (ulei, halva), zămos, banane	-

Utilizarea produselor alimentare sau a plantelor medicamentoase enumerate în *tab. 41* intern sau local sub formă de comprime poate conduce la acutizarea rinitei alergice, conjunctivitei, apariția urticariei, edemului angioneurotic Quinke, apariția acceselor de asfixie și a altor simptome ale polinozei, inclusiv în perioada „ne-sezonieră”. Aceasta se poate întâmpla la bolnavii care suferă de alergie la polenul arborilor după consumul merelor, nucilor, vișinelor, cireșelor, caiselor, coniacului, la bolnavii cu alergie la graminee alimentare după pâinea de grâu și de seară, vodcă de grâu, iar la bolnavii cu alergie la graminee sălbatice după halva, ulei vegetal, semințe, zămos, harbuz. Alergeni, ce reacționează încrucișat, sunt depistați la frunza de tutun, praful de cacao, boabe de cafea și polenul de ambrozie.

Sunt descrise reacții alergice la persoanele ce folosesc în scop curativ propolisul. În propolis a fost depistată o cantitate mare de polen de păpădie, ambrozie, floarea-soarelui, crizanteme.

Bolnavii cu alergie la pelin pot să reacționeze brusc la calendulă, romaniță, rostopască, iar cei ce suferă de alergie la polenul harbujilor – la mugurii de mesteacăn sau conurile de arin etc.

DIAGNOSTICUL SPECIFIC

Diagnosticul polinozei include 4 etape care urmează să fie aplicate în următoarea consecutivitate:

I – anamneza alergologică;

- 2 – probele cutanate;
- 3 – teste de provocare;
- 4 – examene de laborator.

Anamneza alergologică pune în evidență factorii ereditari (constituția alergică și ereditatea), sezonalitatea manifestării maladii: guturai, tuse în accese, simptome prodromale și alte manifestări ale maladii în funcție de locul aflării (acasă, la locul de muncă, în natură etc.), de consumul produselor alimentare, eficiența imunoterapiei specifice, a terapiei nespecifice etc. Astfel, pentru alergia polenică e caracteristică sezonalitatea evidentă (fixă) a manifestărilor, ce corespunde sezonului de polenizare a harbujilor, gramineelor sălbatice și a altor plante ierboase. În cazul alergiei menajere se constată efectul eliminării – remisiunea în afara casei. În alergia micotică, recidiva apare pe timp umed, cu vânt, chiar și vara, iar remisiunea – din momentul înghețurilor. Adesea se asociază cu alergia la cvas, bere, aluat dospit și alte produse cu conținut micotic. În preastmul bacterial recidivele se depistează toamna târzie, iarna și primăvara devreme, când se creează condiții pentru acutizarea focarelor de infecție. În alergia alimentară se constată legătura cu consumul anumitor produse alimentare.

Probele cutanate se efectuează cu toți alergenii nespecifici (polenici și menajeri). Contraindicații pentru efectuarea probelor scarificate sunt perioada de acutizare a rinitei alergice, infecțiile intercurrente acute, maladiile decompensate ale sistemului cardiovascular, ficatului, rinichilor, maladiile sângelui, procesul tuberculos în perioada acutizării, stadiul acut al reumatismului, maladiile psihice în perioada acutizării, graviditatea, terapia îndelungată cu hormoni glucocorticosteroidi.

Pregătirea și prelucrarea instrumentarului pentru alergeni

În calitate de scarificatori se folosesc ace pentru injecții sau o lancetă ascuțită. Pentru probele intracutanate se folosesc seringile de tip tuberculinic cu diviziuni de 0,01–0,02 ml cu ace ascuțite cu vârf scurt. Fierberea nu înlătură alergenul.

Pentru probele scarificate se folosesc alergeni, care conțin 10000 de PNI. Probele se pun pe suprafața anterioară a antebrațului. Pielea se prelucrează cu alcool etilic de 70%. După uscare se aplică o picătură de lichid test-control, o picătură de soluție (proaspăt preparată) de histamină de 0,01% și alergeni la distanța de 4–5 cm. Apoi prin aceste picături se aplică 2 scarificări (5 mm) paralele. Peste 15 min picăturile în locul scarificării se înlătură cu tampoane de vată sterilă. Reacția se citește peste 20 min (tab. 42).

Evaluarea probelor scarificate (I. Lușca, 1963)

Reacția	Semne convenționale	Dimensiunile și aspectul exterior al reacției
Negativă	–	Dimensiunile ca la control
Suspectă	±	Hiperemia fără papulă în locul scarificării
Slab pozitivă	+	Papulă cu diametrul de 2–3 mm cu hiperemie, e vizibilă doar în caz de întindere a pielii
Pozitivă de grad mediu	++	Papulă cu diametrul mai mare de 5 mm cu hiperemie, e bine vizibilă fără întinderea pielii
Pronunțat pozitivă	+++	Papulă cu diametrul de peste 10 mm cu hiperemie și pseudopodii
Foarte pronunțat pozitivă	++++	Papulă cu diametrul de peste 20 mm cu hiperemie și pseudopodii

Probele intradermale cu alergeni neinfecțioși

În caz de anamneză alergologică pozitivă cu probe scarificate negative sau suspecte, se efectuează probe intradermale cu alergen suspectat în diluția 10^{-3} (cu alergen polenic) și alergen menajer, iar în cazul rezultatelor negative – cu alergen integral (10000 PNU).

Controlul se efectuează cu lichid test-control. Cu seringă de tuberculină se administrează 0,02 ml de lichid test-control și apoi de fiecare alergen. Reacția se citește peste 20 min (tab. 43).

Evaluarea probelor intradermale (I. Lușca, 1963)

Reacția	Semne convenționale	Dimensiunile și aspectul exterior al reacției
Negativă	–	Dimensiunile aceleași ca și la control
Suspectă	±	Papulă urticariană se absoarbe mai lent decât la control
Slab pozitivă	+	Papulă urticariană cu diametrul de 4–8 mm, înconjurată de hiperemie
Pozitivă de grad mediu	++	Papulă urticariană cu diametrul de 8–15 mm, înconjurată de hiperemie
Pronunțat pozitivă	+++	Papulă urticariană cu diametrul de 15–20 mm cu pseudopodii, înconjurată de hiperemie
Foarte pronunțat pozitivă	++++	Papulă urticariană cu diametrul mai mare de 20 mm cu pseudopodii, limfangită, „papule-fiice” la periferie și hiperemie pronunțată

Specificitatea probelor scarificate și intradermale nu este absolută. În unele cazuri rezultatele testării pot fi determinate de sensibilitatea sporită a capilarelor pielii față de excitarea mecanică sau de conservant. În unele cazuri și lichidul test-control poate da o reacție pozitivă. Nu se recomandă de a consuma înainte de testare preparatele eliberatoare de histamină. Testul cutanat pozitiv poate fi întâlnit și în sezoanele non-polenice, fără o semnificație patogenă.

În caz de reacție negativă la histamină probele se consideră fals-negative. La administrarea îndelungată a preparatelor antihistaminice, acestea se anulează cu 5–7 zile până la efectuarea testelor, în cazul celor de scurtă durată – cu 3 zile. La unii bolnavi pot lipsi anticorpi specifici fixați pe piele ceea ce este o indicație pentru efectuarea testului de provocare pe organul de șoc.

Evaluarea testelor cutanate

Testele cutanate se citesc peste 15–20 min (reacție de tip imediat). Testele sunt considerate valabile dacă reacția la test-control e negativă, iar la histamină – pozitivă.

Dacă proba scarificată dă reacție negativă, iar din anamneză se suspectă sensibilitate sporită față de alergen sau dacă este necesar de a efectua titrarea alergometrică pentru determinarea dozei inițiale pentru efectuarea ITS, se aplică probe intradermale. Specificitatea testelor cutanate și intradermale nu este absolută. În cazuri aparte, rezultatele testării pot fi fals-negative sau fals-pozitive, ceea ce e legat de următoarele cauze:

- a) Sensibilitate sporită a capilarelor față de iritarea mecanică a conservantului (fenol), care se conține în alergeni, și față de lichidul test-control (în asemenea cazuri și lichidul test-control dă o reacție pozitivă).
- b) Utilizarea preparatelor antihistaminice și a bronholiticelor care dau reacții fals-negative. Se recomandă de a anula aceste preparate cel puțin cu 3 zile înainte de efectuarea diagnosticului specific.

Testele de provocare cu alergeni neinfecțioși

În ultimul timp, indiferent de coincidența anamnezei cu probele cutanate, se efectuează teste de provocare pe organul de șoc în legătură cu faptul că există:

1. Eficiența redusă a ITS în cazul când selectarea alergenilor pentru tratament se efectuează după datele probelor cutanate.
2. Necoresponderea dintre datele anamnestică și rezultatele probelor cutanate cu alergeni (probele cutanate pozitive în caz de anamneză negativă și invers).

3. Diferența dintre rezultatele probelor cutanate și de provocare cu alergeni (foarte des organul de șoc rămâne indiferent la contactul cu extractul alergenului, care a dat o reacție pozitivă cutanată și invers).
4. Decalajul dintre rezultatele diagnosticului cutanat și reacțiile imunologice (reacția pozitivă cutanată adesea este însoțită de valoarea negativă a diverselor teste imunologice).

Înainte de fiecare test se efectuează controlul cu lichid – test-control. În caz de obținere a rezultatului negativ se efectuează testul cu alergen.

Testul de provocare nazal se efectuează cu diluțiile 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , iar în cazul rezultatelor negative – cu alergen integral (10000 PNU). Rezultatul se evaluează peste 20 min. În cazul alergiei menajere pot fi reacții intermediare peste 40–60 min, uneori peste 12 ore sub formă de obstrucție a nasului, strănut, rinoree.

Test de provocare prin inhalare. În cazul alergiei polenice testul se efectuează cu diluțiile alergenului de la 10 PNU până la alergenul integral (10000 PNU). Rezultatele se evaluează peste 10, 20, 30, 40 min și 6–12 ore sub controlul funcției respirației externe (peak flow-metria sau spirografia). Testul se consideră pozitiv la apariția bronhospasmului. Conform datelor PEF-ului (debitul expirator de vârf cu peak flow-metrul) coeficientul bronhospasmului trebuie să fie nu mai mic de 15–17%.

Diagnosticul de laborator

La diagnosticul de laborator se referă examenul paraclinic, care are valoare doar în asociere cu datele anamnezei alergologice, tabloului clinic, testelor cutanate și de provocare.

Pentru determinarea reacțiilor alergice de tip IgE-dependent se utilizează următoarele teste: testul radioalergosorbent (RAST), testul imunoenzimatic, testul de degranulare a bazofilelor după Shelley (indirect și direct) și de degranulare a mastocitelor după Shwarz etc. În cazul reacțiilor alergice preponderent de tip T-dependent se utilizează testul inhibiției migrării leucocitelor (RIML), testul de rozetare a celulelor, testul de transformare blastică a limfocitelor (TTBL) etc.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice sezoniere (*tab. 44*).

Diagnosticul diferențial al rinitelor (*tab. 45*).

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice sezoniere

Criteriu	Rinită alergică sezonieră	Rinită alergică perenă	Rinită vasomotorie	Rinită neutrofilică (infecțioasă)	Rinită nealergică eozinofilică (sindromul NARES)	Rinită indusă de medicamente	Polipoza nazală
Istoric personal de alergii	+	+	-	-	±	-	±
Istoric familial de alergii	+	+	-	-	±	-	±
Apariție (variații sezoniere)	Sezonieră	Perenă (constantă)	Perenă	Sporadică	Perenă	Utilizarea îndelungată a medicamentelor	Perenă
Cauză/mecanisme	Alergie	Alergie	Vasculară	Infecție	Necunoscută	Medicație inadecvată	Infamatie
Strănut și prurit	++	++	-	-	+++	-	-
Rinoree	++	++	±	Purulentă	+++	-	+
Obstrucție	+	+	+++	+	±	++	+++
Drenaj postnazal	+	+	+++	++	+	-	+
Anosmie	+	+	+	++	+	+	+
Simptome oculare	+	±	-	±	-	-	-
Factori asociați	Atopie în familie	Atopie în familie	Sarcina, boli ale gl. tiroide	Infecții respiratorii asociate	Mucoasa palidă	Administrații de picături decongestionante	Sensibilitate la aspirină
Rinoscopia:							
• Edemul mucoasei	++	++	+++	++	+	++	+
• Culoarea mucoasei	palidă	palidă	violacee	palidă	palidă	palidă	palidă
• Caracterul secretului	após	após	após	mucos	após	após	-
Eozinofilie în secretul nazal	+	+	-	Neutrofile	++	-	+
IgE totală și IgE specifică în ser	+	+	-	-	+	+	-
Teste cutanate	+	+	-	-	-	-	-
Efect la tratament							
• Antihistaminice	+++	++	+	+	-	+	-
• Decongestionante	+	+	++	+	+	+	+
• Intal	+++	+++	+	-	+	+	-
• Corticosteroidi	++++	++++	+	+++	+++	+	-
• Imunoterapia	+++	++	-	-	-	-	-

Legenda: +++ = marcată, ++ = moderată, + = ușoară, ± = chesționabilă, - = absentă

Diagnosticul diferențial al rinitelor

Semnul	Rinită polenică	Rinite alergice de altă etiologie (praful, menajer, substanțe chimice)	Rinite nealergice infecțioasă și vasomotorie
<i>Alergoanamneză</i>	Agravată	Agravată	Neagravată
<i>Sezonalitatea</i>	Legătură fixă	Nu	Nu
<i>Etiologie</i>	Polenul plantelor	Alți alergeni	Infecția factori nespecifici
<i>Secretul</i>	Abundent, apos cu eozinofile și mărirea nivelului de IgE-anticorpi	Moderat cu eozinofile și mărirea nivelului de IgE-anticorp	Moderat, adesea dens, cu neutrofile
<i>Clinica</i>	Paroxisme ale strănutului, prurit intens	Același	Edemul mai mic (cruste, puroi), obstrucția permanentă a nasului
<i>Îmbinarea cu conjunctivită</i>	De regulă	Rar	Lipsește
<i>Influența mediului înconjurător, anotimpului, locului de aflare</i>	Timp uscat de primăvară, vară, vîlă, pădure	Fabricile de producere sau poluarea aerului, condițiile menajere	Suprarăcirea
<i>Febră</i>	De reholă	De regulă	Adesea este
<i>Examenul alergologic specific</i>	Pozitiv cu alergeni polenici	Pozitiv cu alergeni specifici	Negativ sau pozitiv cu antigeni bacterieni
<i>Examenul virusologic și bacteriologic</i>	Negativ	Negativ	Pozitiv (virusuri, microbi și antigenii lor)
<i>Efectul temporal: al</i>			
• α -adrenomimetice	Bun	Bun	Satisfăcător sau negativ
• β -adrenomimetice	Satisfăcător sau bun	Satisfăcător sau bun	Satisfăcător sau lipsește
• colinolitice	Slab sau lipsește	Slab sau lipsește	Uneori satisfăcător (rinite vasomotorii)
• antihistaminice; Intal	Bun	Bun	Satisfăcător sau rău
• antibacteriene	Rău	Rău	Satisfăcător sau bun

TRATAMENTUL

Strategia tradițională terapeutică în polinoză include metode nespecifice și specifice.

Metodele hiposensibilizării specifice dau rezultate cu mult mai bune în comparație cu metodele terapiei nespecifice, ce constau din:

- controlul expunerii la alergeni;
- dieta hipoalergică și de eliminare;

- măsuri de evitare a alergenilor de polen, a fungilor, alergenilor din praful menajer (*Dermatofagoides*), alimente, medicamente;
- farmacoterapia.

Controlul expunerii la alergeni

Pentru reducerea expresivității simptomelor polinozei (rinitei sezoniere) este necesar de a reduce contactul cu polenul. În acest scop bolnavului i se pot da următoarele recomandări:

- ❖ Concentrația maximă a polenului în aer se înregistrează dimineața și în zilele călduroase, cu aer uscat, de aceea în această perioadă se vor evita plimbările în aer liber.
- ❖ La serviciu și acasă nu se recomandă de a deschide ferestrele, îndeosebi în orele de dimineață. E de dorit de a utiliza purificatoare de aer, care captează polenul din încăperi.
- ❖ Se va evita odihna în natură în perioada concentrației sporite a alergenilor polenici la care bolnavul reacționează. După aflarea în natură se vor spăla fața, mâinile, se va schimba îmbrăcămintea.
- ❖ Se vor închide ermetic geamurile la mașină, îndeosebi în afara orașului.
- ❖ Schimbarea zonei geografice pe durata perioadei de înflorire a speciilor față de care bolnavul este sensibil.

FARMACOTERAPIA

Pentru tratamentul polinozei sau pentru preîntâmpinarea acutizării se utilizează următoarele grupe de medicamente (*tab. 46*):

1. Preparate antihistaminice.
2. Preparate vasoconstrictoare (decongestionante).
3. Preparate combinate (îmbinarea preparatelor antihistaminice și a decongestionantelor).
4. Preparatele cromoglicatului de sodiu în nas.
5. Corticosteroizi, în primul rând, intranasal.
6. Preparate antihistaminice local.
7. Preparate anticolinergice intranasal.
8. Mijloace umezitoare.

Eficiența diverselor preparate în tratamentul rinitei polenice la adulți

Preparatul	Prurit, strănut	Eliminări din nas	Obstrucție nazală	Dereglări olfactive
Cromoglicat de sodiu	+	+	+/-	-
Preparate antihistaminice per os	+++	++	+/-	-
Preparate vasoconstrictoare locale	-	-	+++	-
Corticosteroizi local	+++	+++	++	+
Corticosteroizi per os	+++	+++	+++	++

Pentru toate tipurile de rinită e caracteristică prezența inflamației mucoasei nazale, de expresivitatea căreia depinde gravitatea simptomaticei clinice.

Reieșind din gravitatea evoluției rinitei, consensul internațional recomandă tactica de tratament a rinitelor în trepte (vezi tabelul nr.10, capitolul "Rinita alergică").

Preparate antihistaminice:

- Antihistaminice sistemice de I generație: Cloropiramină (Suprastin); Clemastin, Prometazin (Pipolfen); Ciproheptadin (Peritol).
- Antihistaminice de generația a II-a: Cetirizin (Parlazin), Zirtec; Loratadin (Erolin, Claritin, Lomilan).
- Antihistaminice de generația a III-a: Fenoxefenadin (Telfast, Fexofenadin, Fexofast); Desloratadin (Aerius).

Preparate vasoconstrictoare (decongestionante). În caz de obstrucție pronunțată a nasului apare necesitatea în aplicarea locală a mijloacelor vasodilatatoare – stimulatorii α -adrenoreceptorilor. Unul dintre derivații Imidazolinei – Oximetazolină (Afrim), Xilometazolină (Galazolin, Otrivin), Nafazolină (Nafizin, Sanorin). Durata tratamentului cu picături vasoconstrictoare, de regulă, nu trebuie să depășească 3-5 zile în legătură cu pericolul dezvoltării rinitei medicamentoase.

Preparate combinate. Sunt preparatele antihistaminice în combinație cu pseudoefedrină. În țara noastră cele mai cunoscute sunt Clarinaze și Actifed. **Preparatele cromoglicatului de sodiu** – stabilizatorii de membrană mastocitară. Se administrează local, în picături nazale (Lomuzol, Cromoglicat), oftalmice (Lecrolin, Oftan, Dexametazon, Oftagel de ochi); inhalajii (Cropoz, Intal).

Cromolin-sodiu este inofensiv și eficient în tratamentul polinozei. Datorită faptului că influențează hipersensibilitatea în fazele timpurii și tardive, la administrarea lui se reduce intensitatea simptomelor. Este rațional de a utiliza cromolin-sodiul pentru profilaxia simptomelor alergiei. Datorită inofensivității

ții, este prescris adesea persoanelor de vârstă înaintată, copiilor și gravidelor care suferă de alergie sezonieră și anuală (perenă). Preparatul practic este ineficient în rinita nealergică, manifestând eficiență înaltă în cazul simptomelor oftalmologice.

Cromoglicat-sodiu 2% – Lecrolin. Picături oftalmice sterile în flacoane de 10 ml. Preparat antialergic local. Stabilizează membrana mastocitară, preîntâmpină eliberarea histaminei și altor mediatori, care provoacă inflamația. Preparatul manifestă o eficiență înaltă în simptomele oculare – dispar pruritul, hiperemia, lăcrimarea în polinoze și alte forme de conjunctivită (conjunctivite alergice acute și cronice, cheratoconjunctivită de primăvară etc.). Manifestă eficiență înaltă în profilaxia dezvoltării alergizării. Administrarea se prelungește pe toată perioada de alergizare.

Nedocromil-sodiu. Ca și cromolin-sodiul se folosește pentru acțiunea asupra reacției alergice în fazele timpurii și tardivă. Spre deosebire de cromolin-sodiu, nedocromil-sodiu poate fi folosit pentru profilaxia reacției alergice și pentru influență asupra alergiei existente. Acest preparat posedă o acțiune de 10 ori mai puternică decât cromolin-sodiul. Regularitatea recomandată de administrare este de 2-4 ori în zi.

Manifestă eficiență înaltă la blocarea simptomelor în caz de utilizare nemijlocită până la acțiunea posibilă a alergenului.

Preparatele antihistaminice cu utilizare topică (locală) pot frâna dezvoltarea simptomelor nazale induse de alergeni, inclusiv strănutul și rinoreea. Efectele adverse (arsura, pruritul nazal și uneori în faringe) au un caracter local și se înregistrează la 7-30% din pacienți.

Alergodil (azelastin) – spray nazal, preparat antihistaminic local pentru tratamentul rinitei alergice.

Preparatele anticolinergice intranazale

Ipratropii bromură este un compus anticolinergic care influențează receptorii colinergici ai glandelor din cavitatea nazală, atenuând rinoreea.

Glucocorticoizii. Glucocorticoizii topici nazali sunt considerați preparate farmacologice eficiente în tratamentul rinitelor alergice și nealergice. În caz de tratament al rinitei alergice sezoniere, efectul se dezvoltă peste 2-4 zile. La majoritatea bolnavilor, cu ajutorul glucocorticoizilor topici se reușește a controla simptomele nazale. Cura de tratament poate dura 3 luni. Terapia glucocorticoidă topică este eficientă și la bolnavii cu rinită anuală, precum și la bolnavii cu polipi nazali.

Oftan Dexametazon 0,1% – 5 ml.

Fluticozon – aerosol pentru inhalări și aerosol nazal.

Beclometazon dipropionat (Beconase) – aerosol nazal 50 mg/1 doză.

IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ CU VACCINURI POLENICE

Imunoterapia specifică (ITS) se indică în cazurile când este imposibilă excluderea contactului bolnavului sensibilizat cu alergenul (tab. 47, 48).

La efectuarea ITS de către medicul-alergolog alergenul se administrează subcutanat.

Pentru tratamentul și diagnosticul polinozelor se administrează alergeni polenici cu următoarele denumiri:

Nr. d/o	Denumirea română	Denumirea latină
1.	Ambrosia	Ambrosia artemisiifolia
2.	Golomăț colectat	Dactylis glomerata
3.	Porumb	Zea mays
4.	Obsigă-erectă	Bromus erectus
5.	Lobodă-tătărească	Artiplex tatarica
6.	Cânepă	Cannabis ruderalis
7.	Coadă-vulpiei	Alopecurus pratensis
8.	Floarea fânului	Poa pratensis
9.	Păpădie	Taraxacum officinale
10.	Păiuș-de-câmp	Festuca pratensis
11.	Pir-tărător	Agropyrum repens
12.	Pelin-amar	Artemisia absinthium
13.	Floarea-soarelui	Helianthus annuus
14.	Raigras (zizănie)	Lolium perenne
15.	Secară	Secale cereale
16.	Timofitică-de-câmp	Phleum pratense
17.	Ciclačenă	Cyclachaena xanthifolia
18.	Mesteacăn-plângăreț	Betula pendula
19.	Stejar-pețiolat	Quercus robur
20.	Arțar-cu-frunze-de-fras	Acer negundo
21.	Alun-obișnuit	Corylus avellana
22.	Arin-cleios	Anus aglutinosa
23.	Frasin-obișnuit	Fraxinus excelsior
24.	Iarba-câmpului	Agrostis alba

Alergenii polenici reprezintă un extract apos-salin al polenului vegetal fără ulei polenic. Preparatul se produce în flacoane a câte 5 ml care conține 10000 PNU/ml. Reprezintă un lichid de la galben-deschis până la cafeniu-deschis. În calitate de conservant este folosit fenolul.

Particularități biologice și imunologice ale alergenilor polenici. Un început activ al alergenilor polenici îl constituie complexul proteino-polizaharidic care prin efectuarea probelor cutanate și a reacțiilor *in vitro* permite a diagnostică la bolnav o stare alergică la polenul unei anumite plante și a efectua ITS a polinozelor.

Capacitatea alergenului de a interacționa cu anticorpii specifici (reagine) și de a provoca reacție în organismul sensibilizat de polen, determină posibilitățile diagnostice ale alergenului, iar stimularea specifică a sistemului imun al bolnavului la administrarea lui subcutanată asigură efectul imunoterapiei.

Alergenii polenici sunt destinați pentru diagnosticul specific și imunoterapia polinozelor.

Indicații pentru diagnostic și imunoterapie sunt manifestările clinice ale maladiei și anamneza. În baza datelor diagnosticului se soluționează problema despre efectuarea imunoterapiei.

Mecanismele ITS sunt destul de complicate și în prezent se studiază intensiv. Se menționează că sub influența ITS în organism au loc următoarele schimbări:

1. Sporirea conținutului anticorpilor alergenspecifici blocați și IgG1-IgG4.
2. Majorarea în serul sangvin a nivelului de anticorpi-IgE alergenspecifici polenici.
3. Reducerea eliberării histaminei din bazofilele tisulare.
4. Sporirea activității celulelor supresoare.
5. Reducerea concentrației factorilor monocitari care contribuie la eliberarea histaminei.
6. Sporirea conținutului celulelor, care produc IL-12.
7. Intensificarea funcției T-limfocitelor-helperi de tipul 1 (după producerea IL-4, IL-5).

ITS sau hiposensibilizarea specifică cu alergeni polenici se bazează pe formarea „anticorpilor blocați”. ITS este tratamentul etiopatogenic de fond și se efectuează în staționar în secție specializată sau în condiții de ambulator. În polinoze se efectuează ITS presezonieră, anuală, sezonieră cu alergeni sub formă de aerosol – terapie, administrarea enterală și parenterală a alergenilor polenici, tratament cu alergeide etc.

ITS acționează practic asupra tuturor celor mai importante pârghii patogenice ale procesului alergic, frânează acțiunea componentelor celulari și a mediatorilor inflamației alergice, stopează dezvoltarea fazei acute și tardive a alergiei IgE-dependență. Modificările, care apar în ITS, inclusiv inhibarea semnelor inflamației alergice, se mențin un timp îndelungat. Prioritățile ITS sunt determinate de acțiunea terapeutică, care se răsfrânge asupra tuturor etapelor răspunsului alergic. Un spectru atât de amplu de acțiune lipsește la preparatele farmacologice cunoscute.

Căile de administrare și dozarea

Înainte de administrarea alergenului se va studia minuțios instrucțiunea de folosire, se va verifica denumirea alergenului, cantitatea de PNU/ml, termenul de folosire a alergenului, soluția de dizolvare și test-controlul. Se va controla integritatea flaconului și ermicitatea ambalajului, precum și lipsa schimbării culorii, a particulelor străine.

În scop diagnostic preparatul se utilizează pentru efectuarea probelor cutanate (prin metoda scarificată, intracutanat sau prin înțepătură (prik)), precum și pentru probele de provocare (nazale, conjunctivale, inhalatorii) și pentru testul de degranulare indirectă a bazofilelor după Shelley (in vitro).

Pentru diagnosticul specific testele cutanate se efectuează o singură dată. În caz de rezultate suspecte ale probelor cutanate, ele pot fi repetate peste 2 zile după atenuarea reacției locale la probele anterioare. În caz de rezultate pozitive, testele cutanate cu alergeni polenici se pot repeta nu mai des decât 1 dată în lună.

Probele cutanate se efectuează cu alergen care conține 10000 PNU/ml. La pacienții cu grad înalt de sensibilizare e necesar de a aplica un alergen cu concentrația de 5000 PNU/ml. În lipsa reacției la proba cutanată de scarificare cu concentrația alergenului de 10000 PNU/ml se trece la administrarea lui intracutanată în doză de 0,02 ml, începând cu concentrația minimă de 1000 PNU/ml. Imunoterapia se începe cu o doză de 10 ori mai mare decât cea la care s-a înregistrat o reacție pozitivă minimală.

Metoda clasică de ITS presezonieră, efectuată după scheme convenționale, este eficientă în 70–90% din cazuri, dând rezultate bune și foarte bune (tab. 49). Neajunsul acestei metode constă în durata lungă a tratamentului (25–50 injecții). În timpul tratamentului, după fiecare injecție, pacientul trebuie să fie supravegheat de medic în decurs de 40 de minute.

Tabelul 47

Indicații ale imunoterapiei specifice (ITS):

(sursa: Weeke, 1992; Iamandescu, 1991; Seropian, 1972, 1977)

Indicații prioritare:

- La copii și tineri (5–30 ani)
- Forme medii și severe
- Monosensibilizare

Indicații discutabile:

- Dermatita atopică la copii
- Profilaxie specifică deficitară
- Mediu bogat în alergeni
- Anumiți alergeni (mușegaiuri, medicamente etc.)

Contraindicații ale ITS

<ul style="list-style-type: none"> • Boli autoimune • Boli maligne • Epilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculoza (forma activă) • Insuficiență hepatică și renală • Tireotxicoză decompensată • Diabet zaharat • Gravitatea
Precauții: Tratament concomitent cu β - blocante	

Schema ITS în polinoze

Diluția alergenului	Cantitatea de PNU în 1 ml alergen	Doza alergenului administrat (ml)	Notă
10^{-6}	0,01	0,1	Hiposensibilizarea specifică se efectuează nu mai târziu de 1,5 luni până la începutul perioadei de înflorire a plantelor respective. Primele injecții în diluții 10^{-6} - 10^{-3} se efectuează zilnic sau peste o zi; următoarele injecții 10^{-2} - 10^{-1} de 7-10 zile înainte de începutul perioadei de înflorire. Injecțiile cu alergeni se suspendează cu 1-2 săptămâni înainte de înflorirea plantelor respective
		0,2	
		0,4	
		0,8	
10^{-5}	01,	0,1	
		0,2	
		0,4	
		0,8	
10^{-4}	1	0,1	
		0,2	
		0,4	
		0,8	
10^{-3}	10	0,1	
		0,2	
		0,4	
		0,8	
10^{-2}	100	0,1	
		0,6	
		0,2	
		0,7	
		0,4	
		0,8	
		0,5	
0,9			
10^{-1}	1000	0,1	
		0,6	
		0,2	
		0,7	
		0,4	
		0,8	
		0,5	
0,9			

Aerosol-terapia

Diluția alergenului	Doza alergenului administrat
$10^{-15} - 10^{-11}$	0,1 - 0,4 (2 inhalații)
$10^{-10} - 10^{-7}$	0,1 - 0,2 - 0,4 (3 inhalații)
$10^{-6} - 10^{-3}$	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 (4 inhalații)
10^{-2}	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,5 (5 inhalații)
10^{-1}	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,5 - 0,6 (6 inhalații)
În total, 49 inhalații la o cură de tratament	

Pentru administrarea alergenului sub formă de aerosol în laringe, bronhii, endonazal se utilizează pulverizatoare, care dau dispersia de 5-10 μm și un debit de 0,2 ml soluție într-un minut. Durata inhalației - 10 min (tab. 50). În paharul pulverizatorului se toarnă 2 ml de soluție, deci 0,1 ml de alergen de diluția respectivă și 1,9 ml soluție fiziologică. Inhalațiile se efectuează de 5-6 ori pe săptămână. De obicei, se începe cu diluția 10^{-15} . În cazul în care nu se reușește toleranța la doze mari de alergen, atunci, cu 2 ore înainte de inhalații, se inspiră o capsulă de Intal.

Metoda sublinguală de administrare a alergenului este o metodă mai recentă, având la bază stimularea antigenică a limfocitelor din sistemul imun local intestinal (tab. 51). Această metodă este contraindicată în cazul dermatitei atopice la copii și la polisensibilizări (reduce numărul infecțiilor). Doza optimă în ITS orală trebuie să atingă într-un an 5 doze cumulative optime din ITS subcutană. Avantajul acestei metode este toleranța extremă, comoditatea administrării (la domiciliu), lipsa accidentelor anafilactice, utilizarea, în special, la copii.

Tabelul 51

Schema terapiei sublinguale

Ziua I - 1 picătură	Ziua a V-a - 8 picături	
Ziua a II-a - 2 picături	Ziua a VI-a - 10 picături	
Ziua a III-a - 4 picături	Ziua a VII-a - 10 picături	x 4 săptămâni (fiecare săpt. un flacon)
Ziua a IV-a - 6 picături	Săpt. a V-a - 10 picături în zilele impare	x 4 - 5 săpt.

Extrakte alergice modificate, alergoide (tab. 52)

În scopul sporirii solubilității și evitării reacțiilor anafilactice secundare la administrarea extractelor alergice, precum și la creșterea capacității lor de a produce „anticorpi blocați”, au fost propuse și realizate preparate de extracte alergice denaturate sau polimerizate. Ele sunt obținute prin prelucrarea cu: for-

maldehidă, glutaraldehidă (\pm albumină), metoxipoliethylenglicol sintetic – mPEG) sau prin succinilarea grupelor NH_2 .

Tabelul 52

Schema terapiei cu alergoide

$10^{-4} - 10^{-2}$	0,1 – 0,3 – 0,7 ml	de 3 ori pe săptămâna
10^{-1}	0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5 ml	de 3 ori pe săptămână
Apoi doza de întreținere, o dată la 7 zile, în diluția de 10^{-1} 0,1 ml în decurs de 3–4 săptămâni		
Total – 8 săptămâni		

Reacția la administrare. Reacția locală la alergen apare peste 15–20 min (reacția de tip imediat) și are o durată de 30–40 min. La bolnavii deosebit de sensibili poate apărea reacția alergică și șocul anafilactic. În legătură cu aceasta, în cabinetul, unde se efectuează diagnosticul specific și ITS a bolnavilor, trebuie să fie preparat și instrumentariul pentru acordarea ajutorului de urgență.

Acordarea ajutorului de urgență în reacțiile de tip general și șocul anafilactic

Dacă în timpul administrării alergenului cu scop diagnostic și curativ la pacient apare slăbiciune generală sau neliniște, excitație, senzația de arsură (căldură sporită) în tot corpul, înroșirea feței, erupție, tuse, respirație îngreuiată, dureri în abdomen, e necesar de a efectua următoarele măsuri.

Ajutorul primar

1. Se stopează momentan administrarea alergenului. Bolnavul se culcă (capul trebuie să fie mai jos decât picioarele) cu capul într-o parte, se trage mandibula în jos, se înlătură protezele dentare mobile.
2. Dacă alergenul a fost administrat în extremitățile superioare sau inferioare, se aplică garoul mai sus de locul administrării pentru 25 min.
3. Pe locul administrării alergenului se injectează 0,3–0,5 ml soluție de adrenalină de 0,1% cu 4,5 ml, de soluție de clorură de sodium de 0,9%.
4. Pe locul injecției se aplică gheață sau termofor cu apă rece pentru 10–15 min.
5. În extremitatea fără de garou, se administrează 0,3–0,5 ml de soluție de adrenalină de 0,1% (copiilor li se administrează 0,15–0,3 ml).
6. Se cheamă de urgență medicul.

Asistența medicală primară

Dacă după efectuarea primelor cinci puncte (vezi p. 377) nu se înregistrează un efect pozitiv, atunci:

1. Se administrează soluție de adrenalină de 0,1% în doză de 0,3–0,5 ml (copiilor 0,15–0,3 ml) subcutanat cu interval de 5–10 min. Frecvența și doza de adrenalină administrată depinde de gravitatea reacției și nivelul tensiunii arteriale. În cazul șocului anafilactic grav, soluția de adrenalină se administrează intravenos cu soluția de clorură de sodiu de 0,9% – 20 ml. Doza generală de adrenalină nu trebuie să depășească 2 ml (copiilor 1 ml). S-a constatat că administrarea repetată a dozelor mici este mai eficientă decât administrarea unică a unei doze mari.
2. Dacă tensiunea arterială nu se stabilizează, se practică administrarea intravenoasă în perfuzie a 0,2–1,0 ml de Noradrenalină de 0,2% sau 0,5–2 ml de Mezaton de 1% cu 500 ml soluție de clorură de sodiu de 0,9%.
3. Se administrează urgent intramuscular sau intravenos în jet preparate glucocorticoide: în doze inițiale Prednisolon 80–120 mg (copiilor – 40–100 mg), Dexametazon 8–32 mg (copiilor – 4–8 mg) sau Hidrocortizon 250 mg (copiilor – 25–125 mg).
4. Intramuscular se administrează soluție de suprastină de 2,5% – 2 ml (copiilor – 0,5–1,5 ml).
5. În bronhospasm intravenos se administrează 10 ml (copiilor – 2–8 ml) Eufilină de 2,4% cu soluție de clorură de sodiu de 0,9%.
6. Glicozide cardiace, analeptice respiratorii (Strofantină, Corglicon, Cordiamină) se administrează după indicații.
7. În caz de necesitate, se aspiră mucusul din căile respiratorii, masele vomitive, se efectuează oxigenoterapia.
8. Toți bolnavii cu șoc anafilactic sunt supuși spitalizării. Transportarea bolnavilor se va efectua după scoaterea lui din starea gravă de către medicul sau reanimatologul de urgență, deoarece în timpul transportării e posibilă scăderea repetată a tensiunii arteriale și dezvoltarea colapsului.

Dozele preparatelor administrate și tactica medicului sunt determinate de tabloul clinic, însă în toate cazurile e necesar de a administra, în primul rând, Adrenalină, glucocorticoizi, preparate antihistaminice. Nu se recomandă administrarea preparatelor antihistaminice din grupul fenotiazinei (Pipolfen, Diprazină etc.) și a preparatelor de calciu.

Ținând cont de dezvoltarea reacțiilor alergice de tip general și a șocului anafilactic la unele persoane cu sensibilitate sporită, e necesar ca după administrarea alergenilor acești bolnavi să se afle sub supravegherea medicală nu mai puțin de 30 min. Cabinetul alergologic trebuie să fie asigurat cu trusă antișoc.

Contraindicații la efectuarea ITS

1. Acutizarea maladiei alergice.
2. Infecțiile intercurrente acute.
3. Maladiile cronice în stadiu de decompensare.
4. Gravitatea.
5. Tuberculoza de orice localizare în perioada acutizării.
6. Maladiile psihice în perioada acutizării.
7. Colagenozele.
8. Tumorile maligne.

În scopul evidențierii contraindicațiilor, înainte de a efectua probele alergice și imunoterapia specifică, medicul efectuează examenul bolnavului.

Dintre metodele nespecifice se folosește Histaglobulina, care se administrează cu 2 luni înainte de înflorirea plantelor. Preparatul se administrează subcutan câte 1–2 ml de 2 ori în săptămână, în total 8–10 injecții. Preparatul este eficient în tratamentul tuturor maladiilor alergice, inclusiv a polinozelor, nu are efecte adverse și poate fi administrat ambulator.

Н.Г. Астафьева și Л.А. Горячкина (1998) propun o schemă în trepte de tratament al rinoconjunctivitelor polenice (tab. 53):

Tabelul 53

Schema terapiei în trepte a rinoconjunctivitelor polenice

	Steroizi sistemici			
	Steroizi topici			
	Cromoglicat și nedrocomil de sodiu			
	Cure scurte de decongestante topice (local și enteral) Antihistaminice nesedative (intern) Antihistaminice locale Eliminarea alergenului Tratament imunospecific cu alergeni (în lipsa acutizării)			
Trepte ale tratamentului	I	II	III	IV
Gravitatea evoluției	Ușoară intermitentă	Ușoară persistentă	Moderată	Gravă

Prognosticul este, în general, favorabil. Boala este cronică, urmată de perioade de exacerbare.

PROFILAXIA

Evitarea contactului cu polenul (în concentrații mari) se realizează prin evitarea zonelor verzi în perioada de înflorire (a ierburilor, arborilor), prin rămânerea în casă cu ferestrele închise sau cu aer condiționat pe durata perioadei de înflorire, prin scoaterea plantelor cu polen din casă și din jurul ei. Schimbarea zonei geografice pe perioada înfloririi speciilor față de care există sensibilizare (litoral, munte). Evitarea plimbărilor în aer liber în zilele cu concentrații sporite de polen (zile senine cu vânt). Purtarea ochelarilor de soare pentru prevenirea pătrunderii polenului pe conjunctivă. Efectuarea zilnică a curățeniei umede. Respectarea dietei hipoalergice (excluderea produselor la polenul cărora există sensibilizare). Excluderea din uz a medicamentelor și a preparatelor cosmetice, care conțin polen sau părți de plante.

CAPITOLUL 21

RINITA ALERGICĂ

Rinita alergică este o maladie a nasului provocată de alergeni caracterizată prin inflamația IgE-dependentă a mucoasei cavității nazale.

Rinita alergică (RA) reprezintă o problemă globală a Ocrotirii Sănătății. Incidența acestei afecțiuni constituie la moment 10–25% din populație și este într-o continuă creștere. Analiza rezultatelor cercetărilor epidemiologice efectuate în ultimii 10–15 ani în Republica Moldova relevă că de RA suferă până la 10% din populație. Însă nu toți pacienții, afectați de această maladie, se adresează după ajutor, de aceea, probabil, incidența reală e mult mai mare.

Deși rinita alergică nu se consideră o maladie gravă, ea influențează semnificativ activitatea profesională și socială a bolnavilor. Mai mult ca atât, rinita implică cheltuieli semnificative.

În ultimii ani am evidențiat următoarele tendințe de răspândire și particularități de evoluție clinică a RA:

- Creșterea anuală a morbidității.
- Prevalența printre tineri cu vârste între 18–24 ani.
- Cea mai înaltă răspândire a RA se constată în regiunile ecologic nefavorabile (în particular, la populația expusă la acțiunea factorilor chimici și a radiației).

Cazurile de RA constituie 50% din structura maladiilor alergice.

CLASIFICAREA RINITELOR ALERGICE

Se disting: RA sezonieră (RAS) și RA perenă sau anuală (RAP). Academia Europeană de alergologie și imunologie clinică evidențiază suplimentar încă o formă de rinită – rinită alergică profesională.

Clasificarea rinitelor (L. Popescu, 1998)

2. Rinita alergică:
 - sezonieră;
 - perenă.
3. Rinita alergică asociată cu medicamente.
4. Rinita alergică de „ocupație”.
5. Rinita nonalergică.
6. Rinita nonalergică cu eozinofile (NARES).
7. Tipuri „speciale” de rinită.
8. Rinita infecțioasă.

În anul 2001 un grup de experți ai OMS au propus clasificarea alternativă a rinitei alergice, ținând cont de durata menținerii simptomelor și de gravitatea evoluției clinice (tab. 54).

Tabelul 54

Clasificarea rinitei alergice

Intermitentă simptomele < 4 zile în săptămână sau < 4 săptămâni	Persistentă simptomele > 4 zile în săptămână sau > 4 săptămâni
Ușoară: <ul style="list-style-type: none"> - somnul normal - activitatea zilnică normală - exerciții sportive, odihnă - activitatea profesională normală sau studii la școală - lipsa simptomelor chinuitoare 	De gravitate moderată/severă: Prezența cel puțin a unui simptom: <ul style="list-style-type: none"> - tulburarea somnului - tulburarea activității cotidiene - imposibilitatea de a practica sportul, odihna normală - tulburarea activității profesionale sau studiile la școală - simptome chinuitoare

Conform noii clasificări se disting RA intermitente și persistente. După gravitate RA se împart în ușoare, moderate și severe. RA intermitentă ușoară se caracterizează prin manifestarea unor simptome mai puțin de 4 zile pe săptămână în caz de acutizare continuă timp de mai puțin de 4 săptămâni. Concomitent la bolnavi nu se reduce activitatea zilnică, ei pot continua practicarea sportului, somnul și odihna nu sunt derulate. Asemenea stare permite pacienților activitatea profesională și studiile.

RA intermitentă, precum și RA persistentă de gravitate medie sau severă, se caracterizează prin prezența simptomelor mai mult de 4 zile pe săptămână pe fondul acutizărilor continue timp de peste 4 săptămâni. Se conturează și alte deosebiri:

- tulburarea somnului;
- tulburarea activității zilnice, imposibilitatea de a practica sportul;
- lipsa odihnei normale;
- lipsa posibilității de a studia și de a munci rațional;
- prezența simptomelor RA chinuitoare pentru bolnavi.

ETIOLOGIE

Principalul factor etiologic al RAS este polenul plantelor. Particularitatea clinică a RAS constă în faptul că simptomele maladiei în fiecare an se manifestă în anumite luni și chiar zile, când are loc înflorirea anumitor specii de plante.

Pentru Moldova sunt caracteristice 3 unde maxime de creștere a conținutului de polen în atmosferă și de apariție a simptomelor clinice.

- **Primă undă** maximă de sensibilizare se înregistrează primăvara (sfârșitul lunii martie, aprilie, mai) și e legată de înflorirea arborilor (mesteacăn, arun, nuc, stejar, castan, plop, pin-negru, salcâm, platan, alun, frasin, arțar ș.a.).
- A **două undă** maximă de sensibilizare se atestă la începutul verii, când înfloresc ierburile (timoftică, păiuș, raigras, obsigă, coada-vulpiei, golomăț, pir etc.).
- A **treia undă** maximă de sensibilizare ține de finele vierii – începutul toamnei (august-septembrie) și este legată de înflorirea plantelor ruderales – graminee sălbatice (pelin, lobodă etc.).

Plantele de cultură sunt mai puțin alergogene, comparativ cu cele sălbatice.

Factori etiologici principali în RA perenă (aperiodică, nesezonieră) sunt alergenii menajeri, acarienele de tipul *Dermatophagoides*, praful de hârtie, gândacii, alergenii epidermali.

Cauze ale RAP pot fi și alergenii alimentari, infecțioși (în particular, spori ciupercilor) și alergenii medicamentoși. RAP determinate de sensibilizarea la alergenii alimentari, medicamentoși și infecțioși au diverse particularități clinice ale evoluției. În aceste cazuri simptomele rinitei alergice se pot dezvolta în orice anotimp al anului. Concomitent ele au legătură cu administrarea alergenilor cauzali medicamentoși sau alimentari și cu sezonul de formare a polenului.

Rinita alergică profesională se întâlnește la persoanele care după genul de activitate frecvent contactează cu diverse grupe de alergeni, de exemplu, cu făină, medicamente, puf, pene, blana animalelor, latex ș.a. (zootehnicienii, lucrătorii combinatelor de panificație, farmaciștii, lucrătorii medicali ș.a.).

Substanțele care poluează mediul ambiant. Datele epidemiologice arată că substanțele, care poluează mediul ambiant, acutizează rinitele. Un pericol deosebit prezintă poluarea aerului în încăperile, unde lucrătorii petrec mai mult de 80% din timp. În poluarea aerului sunt implicați alergenii „menajeri” și gazele, îndeosebi fumul de țigară.

În multe țări automobilele constituie cauza principală a poluării mediului ambiant, iar poluanții principali sunt oxizii de azot și bioxidul de sulf. Ei pot intensifica simptomele nazale atât la bolnavii de rinită alergică, cât și la pacienții care nu suferă de alergie.

Gazele de eșapament contribuie la formarea IgE și dezvoltarea inflamației alergice.

Aspirina. Aspirina și alte preparate antiinflamatoare nesteroidiene adesea provoacă rinită și astm.

PATOGENEZA

La baza patogenezei rinitelor alergice stau reacțiile hipersensibilității de tip imediat după Gell și Coombs, care se caracterizează prin inflamația IgE-mediată a mucoasei cavității nazale și care se dezvoltă după contactul cu alergenul.

Simptomele principale ale RA, cum ar fi eliminările apoase din nas, pruritul, strănutul, edemul (înfundare), sunt determinate de activarea IgE dependentă a mastocitelor în mucoasa nazală cu eliberarea specifică ulterioară a mediatorilor alergiei. Un rol important în realizarea simptomelor clinice ale RA îl joacă, de rând cu mastocitele, eozinofilele, macrofagii, limfocitele T.

Cel mai important, dar nu unicul mediator eliberat din celulele-țintă (în primul rând mastocite) în RA, este histamina, care prin intermediul receptorilor histaminici duce la edem și obstrucție nazală, și, reflector – la strănut. Rolul mediatorilor biochimici în dezvoltarea tulburărilor funcționale și manifestărilor clinice ale RA se reflectă în *tabelul 55*.

Tabelul 55

Mediatorii biochimici, tulburările funcționale și manifestările clinice în rinita alergică

Simptomele clinice	Mediatorii biochimici	Tulburările funcționale
Senzația de prurit nazal, „salutul alergicului”	Histamina, prostaglandinele	Uscăciune sporită, hiperemia mucoasei
Strănutul	Histamina, leucotrienele	Excitarea terminațiilor nervoase
Obstrucție nazală, respirația pe gură, schimbarea timbrului vocii	Histamina, leucotrienele, bradichinina, factorul activator de trombocite	Edemul mucoasei nazale, permeabilitatea sporită a vaselor
Eliminări din nas, rinoree, „înnecare”	Histamina, leucotrienele	Hiperproducerea și eliminarea secreției nazale

De rând cu histamina un rol important în RA îl joacă metaboliții acidului arahidonic – prostaglandina D₂, leucotrienele sulfidopeptidice C₄, D₄, E₄ și, posibil, mediatorul FAT (factorul activator de trombocite).

În afară de aceasta, alergenul, care a pătruns în organism, activează limfocitele T helperi de tip 2, care produc o serie de citokine – IL-4, IL-5, IL-3, factorul colonostimulant granulocitar monocitar (FCSGM). Sub influența citokinelor survine activarea eozinofilelor, care infiltrează mucoasa nazală, eliberează un șir de mediatori antiinflamatori proprii și duc la dezvoltarea și persistența simptomelor rinitei cronice:

- 1) obstrucție nazală;
- 2) distrucția epitelului;
- 3) pierderea sensibilității senzoriale;
- 4) dezvoltarea hiperreactivității, ce se caracterizează prin răspunsul exagerat la excitanții nespecifici, de exemplu fumul de țigară, diverse mirosuri etc.

Totodată este posibilă dezvoltarea reacțiilor cu complexe imune, citotoxice și chiar întârziate. Mediatorii, care se formează în urma reacției imediate (hista-

mină etc.), provoacă vasodilatate, îndeosebi a sinusurilor venoase ale mucoasei nazale, sporirea permeabilității rețelei capilare, hipersecreția cu mărirea numărului de eozinofile în secret. Sub influența mediatorilor eliminați se formează un dezechilibru stabil în reglarea tonusului vascular de către nervii simpatici și parasimpatici, fapt ce duce la contractarea arteriolelor și dilatarea venulelor, ischemizarea mucoasei, modificări degenerative ale epiteliului. Poziția orizontală a bolnavilor contribuie la mărirea bruscă a rezistenței nazale (de cca 3 ori) care se reduce la activarea sistemului nervos simpatic, de exemplu cu ajutorul exercițiilor fizice. După efort fizic (peste 10–30 min) rezistența respirației nazale se intensifică.

Astfel, răspunsul celular include următoarele componente:

- chemotaxia și migrarea celulelor prin endoteliu;
- secreția citokinelor și chemokinelor;
- activarea și diferențierea diverselor celule, inclusiv eozinofilelor, limfocitelor T, mastocitelor și celulelor epiteliale;
- mărirea duratei vieții lor;
- eliberarea mediatorilor din celulele activate, în fond a histaminei și a leucotrienilor cisteinilice;
- interacțiunea cu sistemul imun și maduva osoasă.

Hiperactivitatea nazală nespecifică este o particularitate deosebită a RA determinată de răspunsul exagerat la stimulii obișnuiți, care provoacă strănutul, obstrucția nazală și/sau rinoreea.

Rinita intermitentă se poate reproduce folosind testul de provocare nazală cu alergeni polenici, inflamația dezvoltându-se în faza tardivă a răspunsului imun.

Simptomele rinitei persistente sunt consecința unei interacțiuni complexe a „trigerilor” alergici și a reacției inflamatorii în continuă declanșare.

„Inflamația persistentă minimă” este o nouă concepție care are o mare importanță. La bolnavii cu rinită alergică persistentă gradul contactului cu alergeni se schimbă pe parcursul anului; în anumite perioade ea poate fi redusă. Însă chiar și în lipsa simptomelor la acești pacienți se menține inflamația mucoasei nazale.

Studierea mecanismelor dezvoltării maladiei creează bază pentru o terapie rațională, care presupune acțiunea asupra procesului inflamator complicat și nu doar a unor simptome aparte.

În evoluția RA se disting câteva stadii:

- vasotonică, ce se caracterizează prin obstrucția periodică a nasului, ca urmare a dereglării tonusului vascular și care necesită utilizarea episodică a decongestionantelor;
- vasodilatația, însoțită de obstrucția frecventă a nasului, de dilatarea vaselor mucoasei nazale și care necesită utilizarea frecventă a decongestionantelor;

- stadiul edemului cronic, manifestat prin obstrucția permanentă a nasului, mucoasa nazală capătând o culoare albăstrie; utilizarea decongestionanților e inefficientă;
- hiperplazică, caracterizată prin obstrucția permanentă a nasului, îngroșarea mucoasei cavității nazale, formarea polipilor. Adesea în proces se implică sinusurile paranasale, se dezvoltă otitele secundare, se asociază infecția secundară; utilizarea decongestionanților nu dă nici un efect.

CLINICA RA

În funcție de tabloul clinic unii autori împart bolnavii de rinită în 2 grupe. Bolnavii din prima grupă, sunt persoane care cel mai des suferă de rinită alergică și posedă următorul tablou clinic:

- Strănutul, mai des în accese.
- Eliminări din nas (mai rar din nazofaringe), cu caracter apos.
- Prurit nazal.
- Expresivitatea simptomelor variază pe parcursul zilei, însă bolnavul se simte mai rău ziua.
- Simptomele rinitei adesea sunt însoțite de conjunctivită.
- Pentru prima dată simptomele maladiei apar, de regulă, în copilărie sau în adolescență.
- Adesea în familiile unor asemenea bolnavi se depistează maladiile atopice.

Examenul de laborator al bolnavilor din această grupă pune în evidență următoarele date caracteristice:

- ❖ Mărirea cantității de eozinofile în sânge.
- ❖ Predominarea eozinofilelor în eliminările nazale.
- ❖ Sporirea moderată a IgE totale în sânge.
- ❖ Testele de provocare nazală pozitive.
- ❖ Prezența în sânge a IgE specifice.

La bolnavii din grupa a II-a, care în majoritatea lor suferă de rinită nonalergică, tabloul clinic puțin diferă și se caracterizează prin următoarele manifestări:

1. Strănutul e rar sau lipsește.
2. Eliminările din nas sub formă de mucus, adesea curgând în faringe.
3. Lipsa pruritului nazal.
4. Obstrucția nazală, adesea pronunțată.
5. Expresivitatea simptomelor pe parcursul zilei, de regulă, e permanentă, cu o oarecare intensificare în timpul nopții.
6. Simptomele rinitei, de regulă, nu sunt însoțite de conjunctivită.
7. Primele simptome ale maladiei apar mai des după 30 de ani.
8. În familiile bolnavilor rar se depistează maladii atopice.

La examenul de laborator al bolnavilor din această grupă se constată următoarele semne caracteristice:

1. Mărirea cantității de eozinofile în sânge.
2. Predominarea eozinofilelor în eliminările din nas.
3. IgE totală în sânge în limitele normei.
4. Probele cutanate cu alergenii „presupuși” negative.
5. Testele nazale de provocare negative.
6. Lipsa în serul sangvin a IgE specifice.

Pentru rinita alergică perenă sunt caracteristice următoarele semne:

1. Prezența simptomelor maladiei pe parcursul anului cu o oarecare corelare temporară a acutizării după contactul cu alergeni (praful menajer, acarieni, sporii de mucegai, blana animalelor etc.).
2. Apariția regulată și repetată din an în an, a simptomelor la vizitarea anumitor locuri, de exemplu școala, locul de muncă, casa părintească, magazinele, locurile de odihnă etc.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Rinita alergică trebuie diferențiată de rinitele infecțioase și, cel mai greu, de rinita vasomotorie, care, ca și cea alergică, poate avea caracter anual, însă în care lipsesc mecanismele inflamației alergice (*tab. 56*). De menționat că de la 5 până la 10% din populație, într-o măsură sau alta, suferă de rinită vasomotorie, îndeosebi în timpul rece al anului, însă doar aproximativ la 1/10 dintre persoanele grupei se manifestă permanent, ceea ce impune consumul preparatelor simptomatice, în particular a picăturilor vasoconstrictoare.

Diagnosticul diferențial al rinitei alergice sezoniere

Criteriu	Rinită alergică sezonieră	Rinită alergică perenă	Rinită vasomotorie	Rinită neuroflică (infecțioasă)	Rinită nealergică eozinofilică (sindromul NARES)	Rinită indusă de medicamente	Polinoză nazală
Istoric personal de alergie	+	+	-	-	±	-	±
Istoric familial de alergie	+	+	-	-	±	-	±
Apariția (variații sezoniere)	Sezonieră	Perenă (constantă)	Perenă	Sporadică	Perenă	Utilizarea îndelungată a medicamentelor	Perenă
Cauză/mecanism	Alergie	Alergie	Vasculară	Infecție	Necunoscută	Medicație inadecvată	Inflamație
Strănut și prurit	++	++	-	-	+++	-	-
Rinoree	++	++	±	Purulentă	+++	-	+
Obstrucție	+	+	+++	+	±	++	+++
Drenaș postnazal	+	+	+++	++	+	-	+
Anosmie	+	+	+	++	+	+	+
Simptome oculare	+	±	-	±	-	-	-
Factori asociați	Atopie în familie	Atopie în familie	Sarcina, boli ale gl. tiroide	Infecții respiratorii asociate	Mucoasă palidă	Administrație de picături decongestionante	Sensibilitate la aspirină
Rinoscopia:							
• Edemul mucoasei	++	++	+++	++	+	++	+
• Culoarea mucoasei	palidă	palidă	violacee	palidă	palidă	palidă	palidă
• Caracterul secretului	após	após	após	mucos	após	após	-
Eozinofile în secretul nazal	+	+	-	Neurofile	++	-	+
IgE totală și IgE specifică în ser	+	+	-	-	+	+	-
Teste cutanate	+	+	-	-	-	-	-
Efect la tratament							
• Antihistaminice	+++	++	+	+	-	+	-
• Decongestanți	+	+	++	+	+	+	+
• Intal	+++	+++	+	-	+++	+	-
• Corticosteroidi	++++	++++	+	-	+	+	-
• Imunoterapie	+++	++	-	-	-	-	-

Legenda: +++ = marcată, ++ = moderată, + = ușoară, ± = chestionabilă, - = absentă

Utilizarea permanentă a picăturilor vasoconstrictoare aprofundează simptomele mucoasei nazale, fapt ce conduce la obstrucția permanentă a nasului, care nu este influențată de anumite preparate medicamentoase. Pe de altă parte, la cca 50-80% dintre bolnavii de rinită alergică, îndeosebi a formei perene, sunt unele fenomene vasomotorii, ceea ce în mare măsură agravează diagnosticul și tactica de tratament.

Rinita non-alergică cu eozinofile. Jacob și colab. au prezentat 52 de bolnavi cu simptome de rinită și eozinofilie nazală; dar nici la unul dintre ei nu s-a putut face dovada unei sensibilizări clinice prin teste cutanate sau IgE crescute. Se admite că mulți dintre bolnavi cu manifestări clinice anuale se încadrează în această formă în care este eficientă doar corticoterapia local-nazală.

Se discută despre asocierea sindromului de mai sus cu sensibilizarea la aspirină (intoleranță). Noi încadrăm aparte **rinita cu intoleranță** la aspirină în sindromul F. Widal, asociată frecvent cu polipoză nazală și astm bronșic, deseori sever, corticodependent. Anamneza este utilă pentru diagnostic, dar uneori avem nevoie de un test de provocare, per os, cu aspirină în doze crescânde (efectuat cu multă prudență). Triada astmatică, cum mai este denumit acest sindrom, poate evolua timp îndelungat, chiar în absența administrării aspirinei. Este vorba despre o deviere cronică, ireductibilă a metabolismului acidului arahidonic prin inhibarea ciclooxigenazei care explică persistența simptomelor în afara cauzei sau indică la un mecanism mai complex.

Rinita cronică non-alergică, vasomotorie se prezintă ca un sindrom inflamator cronic nazal, rinoree seromucoasă, congestie nazală, strănut în salve, prurit nazal și, uneori, conjunctival. Simptomele pot apărea la orice vârstă, la orice oră a zilei, deși sunt mai frecvente dimineața, la scularea din pat. Simptomele pot apărea la ingestia de băuturi prea reci, la modificarea bruscă a temperaturii și umidității aerului, la unii iritanți minori, la miros de parfum în aer, la poluanți atmosferici obișnuiți (gaze de eșapament etc.) și, deseori, la perturbări emoționale mai deosebite. Rinoreea, congestia nazală se asociază frecvent cu lăcrimarea. Testele cutanate negative, IgE normale, datele clinice nu indică la un alergen de mediu. Considerăm aceste cazuri non-alergice sau cu sensibilizare nedemonstrat. Edemul nazal poate fi și unilateral sau apărut în timp la una sau alta dintre narine.

Rinita alergică (sau rino-sinuzita alergică) asociată cu astmul bronșic este redutabilă la tratament; uneori, sensibilizarea începe cu mucoasa pituitară și continuă cu cea respiratorie inferioară. Sunt cunoscute și cazuri de sensibilizare bronșică anticipată. Aici enunțăm doar această asociere, în care, uneori, este mai rezistentă la tratament rinita decât astmul. Ne punem întrebarea (nu știm însă răspunsul) dacă sensibilizarea respiratorie pentru unii alergeni de tip polen este concomitent întâlnită pe mucoasa respiratorie superioară și inferioară. Un argu-

ment în sprijinul acestei idei ar fi acela că putem întâlni dificultăți ventilatorii obstructive la bolnavii cu rinită alergică, fără „wheezing”. Poate că disfuncția ventilatorie ține de o altă genă, decât sensibilizarea IgE propriu-zisă.

Rinita infecțioasă acută este frecvent întâlnită. O cităm aici doar pentru faptul că se presupune că în timp ar exista la copil unele asocieri între virusuri și majorarea IgE. Mixovirusul *Influenzae*, Enterovirusul, Rinovirusul, Adenovirusul, virusurile *Parainfluenzae* și, mai ales, Virusul respirator sincițial sunt cel mai des incriminate în apariția rinitei virale acute. Este vorba despre un sindrom infecțios asociat, uneori, cu creșterea IgE. Rinita bacteriană poate complica rinita virală sau polipoza nazală, transformând-o într-o rino-sinuzită cronică.

Referitor la cealaltă extremitate a vârstelor amintim doar **rinita atrofică** a vârstnicilor, sindrom cu etiologie nonalergică (deși etiologia exactă nu este stabilită). Acești bolnavi se plâng de congestie nazală și „miros urât” din nas. Obiectiv (ORL) se constată: capacități nazale largi, mucoasă nazală atrofică și chiar subțierea oaselor nasului.

DIAGNOSTICUL RINITEI ALERGICE

Diagnosticul rinitei alergice se bazează pe:

- Simptomele alergice tipice în anamneză.
- Simptomele alergice caracteristice pentru „strănutători” și „smârcâitori”, deși nu e obligatorie natura alergică.
- Teste diagnostice:
 - testele alergice *in vivo* și *in vitro* se utilizează pentru depistarea IgE totale și IgE-specifice. Diagnosticul alergiei s-a ameliorat semnificativ datorită standartizării alergenilor, fapt ce a permis a obține vaccini diagnostice de calitate adecvată pentru majoritatea alergenilor inhalatori.
- Pentru diagnosticul reacțiilor alergice IgE-mediate se folosesc pe larg testele cutanate, rezultatele cărora au o deosebită valoare diagnostică în alergologie. La interpretarea corectă ele permit de regulă de a confirma prezența hipersensibilității la anumiți alergeni. Asemenea teste trebuie să fie efectuate de specialiști, ținând cont de faptul că metodele și interpretarea rezultatelor sunt destul de complicate.
- Determinarea nivelului IgE alergen-specifice în serul sangvin după valoarea diagnostică este comparabilă cu probele cutanate.
- Probele de provocare nazale cu alergeni se utilizează atât în scopuri de cercetare cât și în practica clinică. Ele pot fi utile, îndeosebi în diagnostica rinitei profesionale.
- Examenul radiologic de regulă este obligatoriu.

Reieșind din mecanismele dezvoltării RA, tratamentul bolnavilor trebuie orientat spre:

- eliminarea sau reducerea contactului cu alergenii cauzali semnificativi;
- de înlăturat contactul cu alergenul cauzal în RA se poate, transferându-se din sezonul polenizării plantelor cauzali-valoroși în altă zonă geografică. De exclus contactul cu animalele, păsările, hrana pentru peștele din acvarii etc., urmând dieta de eliminare, folosind purificator de aer etc.
- înlăturarea simptomelor RA (farmacoterapia);
- efectuarea imunoterapiei alergen-specifice. Imunoterapia alergen-specifică reprezintă o metodă unică de tratament al RAS, care permite a influența pârghiile patogenic-valorose ale imunității, asigurând realizarea efectului clinic stabil al terapiei;
- utilizarea programelor de instruire pentru pacienți.

FARMACOTERAPIA RA

Farmacoterapia în RA presupune utilizarea a 5 grupe de preparate medicamentoase:

- preparatele antihistaminice cu acțiune sistemică și locală;
- stabilizatori de membrană mastocitară;
- preparatele vasoconstrictoare (decongestionante);
- preparatele anticolinergice;
- glucocorticosteroizi.

Printre preparatele antihistaminice se pot evidenția 3 grupe de preparate medicamentoase principale folosite în tratamentul maladiilor alergice în general și RA în particular:

- preparate ce blochează receptorii H1-histaminici;
- preparatele, care sporesc capacitatea serului sangvin de a lega histamina (în particular, histaminoglobulinele);
- preparate, care frânează eliberarea histaminei din mastocite (Ketotifen, Cromolin-sodiu etc.).

SELECTAREA PREPARATELOR

Preparatele medicamentoase nu dau un efect stabil care să se mențină după anularea lor. În legătură cu aceasta, în forma persistentă a maladiei e necesară terapia de susținere. În unele cercetări s-a evaluat eficiența comparativă a diverselor preparate. Cel mai exprimat efect se înregistrează la utilizarea corticosteroizilor intranazali (*tab. 57*).

Tot mai des în tratamentul rinitei se folosesc și metodele alternative (de exemplu, homeopatia, ierburile, acupunctura), eficiența cărora este confirmată de date științifice și clinice.

De regulă, nu se recomandă administrarea intramusculară a glucocorticosteroizilor ținând cont de riscul efectelor sistemice adverse.

Injectarea intranasală a glucocorticoizilor de obicei nu este indicată din cauza riscului dezvoltării efectelor adverse (tab. 58).

Tabelul 57

Eficiența acțiunii diferitor preparate asupra simptomelor rinitei

	Strănutul	Rinoreea	Obstrucția nazală	Pruritul nazal	Simptomele oculare
H1-blocatorii:					
Intern	++	++	+	+++	++
Intranazal	++	++	+	++	0
Picături în ochi	0	0	0	0	+++
Corticosteroizii:					
Intranazal	+++	+++	+++	++	++
Cromoni:					
Intranazal	+	+	+	+	0
Picături în ochi	0	0	0	0	++
Decongestanți:					
Intranazal	0	0	++++	0	0
Intern	0	0	+	0	0
Preparate anticolinergice	0	++	0	0	0
Antagoniștii leucotrienilor	0	+	++	0	++
Cauwenberge P. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy, 2000, 55 (2), 116-134.					

Preparate pentru tratamentul rinitei

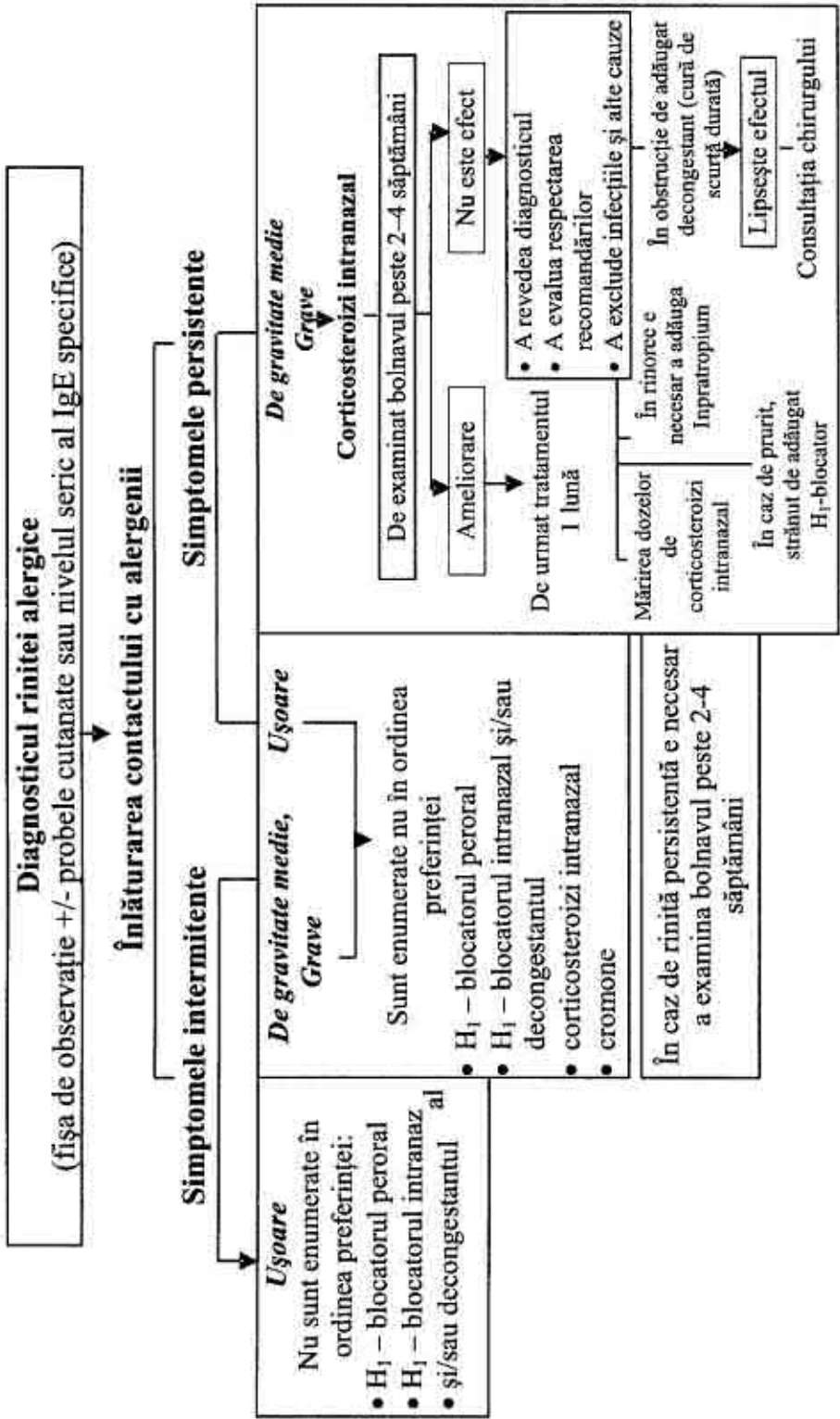
Grupa	Denumirea genetică	Mecanismele de acțiune	Efecte adverse	Comentarii
Preparate antihistaminice orale:	De generația a II-a Cetirizina (Partazin) Loratadin (Erolin) Preparate noi Dezloratadin (Aerius) Fexofenadin (Telfast, Fexofast) De generația I: Clorpiramin (suprastina) Clemastin Ketotifen Ciproheptadin (peritol)	blocada receptorilor H ₁ , o oarecare activitate antialergică, preparatele de generația nouă se pot prescrie o dată în zi, nu provoacă tahifilaxie	De generația a II-a majoritatea nu provoacă sedare, nu provoacă efect anticolinergic, nu posedă cardiotoxicitate De generația I Adesea provoacă sedare și/sau dau efect anticolinergic	Preparate antihistaminice perorale de generația nouă Sunt mai preferabile și ținând cont de ameliorarea raportului eficiență fără pericol și farmacocinetică, ușor redus (pe parcursul a mai puțin de 1 oră) simptomele nazale și oculare
Preparate antihistaminice (picături intranasale, oftalmice)	Azelastina Levocabastina	blocada H ₁ -receptorilor, o oarecare activitate antialergică la azelastină	Efecte adverse nesemnificative, azelastina, gust amar la unii bolnavi	Reduce rapid (< 30 min) simptomele nazale și oculare
Picături oftalmice cu corticosteroizi	Oftan Dexametazon	Activitate majoră antiinflamatorie, antialergică, imunodepresantă	Tratamentul îndelungat poate duce la mărirea tensiunii intraoculare	Reduce simptomele oculare
Preparate oftalmice în terapia topică (locală)	Oftageli	Mecanism de apărare a ochilor la acțiunea alergenilor și altor factori nocivi din mediul înconjurător	Fără efecte adverse	Reduce rapid simptomele oculare (hiperemia, uscăciunea ochilor, lacrimația etc.)
Corticosteroizi intranasal	Beclometazon Budesonida Flunizolida Fluticazona Mometazona Triamcinolona	Reduc hiperreactivitatea nazală, reduc activ inflamația mucoasei nazale și oculare	Efecte adverse nesemnificative, cu precauție în privința influenței posibile a unor preparate asupra creșterii copiilor mici: a discuta necesitatea, combinarea preparatelor intranasale și inhalatoare	Cele mai eficiente mijloace de tratament a rinitei alergice reduc obstrucția nazală, influențează simțul olfactiv; efectul se manifestă peste 6-12 ore și atinge maximum peste câteva zile

Corticosteroidii: intramuscular, peroral	Dexametazon Hidrocortizon Metilprednizolon Prednizon Triamci- nolon Betametazon	Reduce activ inflamația mu- coasei nazale, hiperreactivi- tatea nazală	Adesea se observă efectele adverse siste- mice, îndeosebi la administrarea i/m, preparate- le pot provoca atrofia locală a țesutului	La necesitate, preparatele peror- ale și i/m trebuie să schimbată prin cele intranazale. În cazul simpto- melor pronunțate poate fi necesară o cură de terapie cu preparate ste- roide perorale
Cromonii (local, intranazal, pică- turi în ochi)	Cromoglicat (Lecrolin) Nedocromil	Efect antialer- gic, stabilizează membranele mastocitelor, stopând elimina- rea mediatorilor alergiei	Efecte adverse locale neînsem- nate	Cromonii sunt foarte eficienți, sub formă de picături oftalmice, cromonii intra- nazali sunt mai puțin eficienți, iar acțiunea lor nu e îndelungată, si- guranță perfectă
Decongestio- nanți perorali	Efedrina Pseudoefedrina <i>Altele</i>	Simptomatic, reduce obstruc- ția nasului	Hipertensi- une, palpitație, neliniște, agitație, tremor, insomnie, durere de cap, uscăciunea mu- coaselor, retenția urinei, acutizarea glaucomului sau hipertireoză	Decongestio- nantele perorale trebuie utilizate atent la bolnavii cu maladii cardi- ace. Combinația preparatului antihistaminic și a decongestio- nantelor pentru administrare in- ternă poate fi mai eficientă decât fie- care în parte, însă efectele adverse se sumează
Decongestio- nanți intranazali	Epinefrina Naftazolina Oxime- tazolina Fenilefrina Tetrahidrozolina Xilometazon <i>Altele</i>	Simpatomimetic, reduce obstruc- ția nasului	Unele efecte adverse carac- teristice pentru decongestionanți perorali, dar mai puțin pronunțate, rinită medica- mentoasă (feno- menul „ricoset”, ce se dezvoltă pe parcursul trata- mentului mai mult de 10 zile)	Acționează mai rapid și mai eficient decât de- congestionantele perorale – durata tratamentului nu mai mult de 10 zile; pentru a evita dezvoltarea rinitei medica- mentoase

Preparate anticolinergice intrnazale	Ipratropium	Preparatele anticolinergice reduc doar rinoreea	Efecte adverse nesemnificative, practic nu posedă activitate anticolinergică de sistem	Sunt eficiente în rinita alergică și nealergică, însoțită de rinoree
Antagoniștii leucotrienilor	Montelukast Zafirlucast	Blochează receptorii leucotrienici	Se suportă ușor	Sunt de perspectivă atât pentru monoterapie, cât în combinație cu preparate perorale antihistaminice. Însă determinarea locului în tratament al antagoniștilor leucotrienici are nevoie de studiu continuu

Nota: de examinat posibilitatea utilizării imunoterapiei specifice.

Schema de tratament în trepte a RA (adolescenți și adulți)



Consensusul Internațional recomandă următoarea tactică de tratament în trepte a RA (*schema 14, tabelul 59*).

Tabelul 59

Strategia tratamentului în trepte a RA

Tipul rinitei și caracterul evoluției	Tratamentul
<i>Rinită alergică sezonieră (RAS)</i> Evoluția ușoară a maladiei sau simptomele episodice	Administrarea blocatorilor- H_1 -receptorilor histaminici nosedativi perorali (cu acțiune rapidă)
Evoluția de gravitate medie cu simptome pronunțate din partea nasului	Zilnic glucocorticoizi intranasal (de început tratamentul la începutul sezonului) Preparate antihistaminice sau cromoglicatul de sodiu local în ochi (Lecrolin)
Evoluția de gravitate medie cu simptome pronunțate din partea ochilor	Blocatorii H_1 -receptorilor histaminici perorali zilnic sau glucocorticozii intranasal și antihistaminice sau cromoglicat de sodiu (Lecrolin) local în ochi
Evoluție severă	Aceeași ca și în cazul evoluției de gravitate medie + steroizii sistemici pentru un timp scurt Tratament simptomatic
<i>Rinită alergică perenă (RAP)</i> Evoluția intermitentă (ondulantă) a maladiei	Blocatorii nosedativi perorali ai H_1 -receptorilor histaminici Folosirea episodică a decongestionantelor
<i>Maladia evoluează un timp îndelungat</i>	Glucocorticoizi intranasal + blocatori nosedativi perorali H_1 -receptorilor histaminici
<i>Maladia evoluează îndelungat, refractară la tratamentul cu preparate topice corticoide și antihistaminice</i>	Cură de scurtă durată cu glucocorticoizi sistemici și imunoterapia specifică; preparate anticolinergice topice

IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ

Un loc deosebit în tratamentul bolnavilor alergologici, în primul rând, a celor suferinzi de RA, o deține imunoterapia specifică (ITS). Scopul ei este de a reduce sensibilitatea specifică a unui bolnav concret față de un alergen cauzal concret (sau la câțiva alergeni), prin urmare de a induce la bolnav hiposensibilizarea specifică. Acest lucru se realizează prin administrarea unui alergen cauzal (sau a câtorva alergeni), începând cu doze mici și măbind apoi treptat dozele. La un efect pozitiv bolnavul devine nesensibil la acțiunea acestor alergeni din mediul extern. O asemenea nereceptivitate poate dura 3-5 ani și mai mult.

Lucru de obținere a vaccinurilor polenice pentru ITS a fost început în a. 1907 de către savantul rus A.M. Безредко.

În alergologia practică imunoterapia cu alergen a fost folosită pentru prima dată în a.1911. În Rusia dezvoltarea metodelor de hiposensibilizare e legată de academicianul A.D. Ado și discipolii săi.

OMS recomandă substituirea termenilor de hiposensibilizare specifică, imunoterapie specifică, imunoterapie alergenspecifică pentru desemnarea metodei imunoterapiei maladiilor alergice cu termenii: imunoterapie cu alergeni, vaccinarea specifică a alergiei, alergovaccinare specifică, vaccinuri alergene sau vaccinuri terapeutice pentru maladiile alergice.

Vaccinurile alergice (vaccinuri terapeutice pentru maladiile alergice) reprezintă extracte apoase – saline purificate ale alergenilor sau ale unor componente ai alergenilor, extrași din ei. În corespundere cu cerințele Comitetului de standardizare a alergenilor de pe lângă Uniunea mondială a comunităților imunologice, vaccinurile terapeutice pentru maladiile alergice se standardizează după activitatea biologică proprie (unități internaționale – UI). Pentru aprecierea calității alergenilor pentru tratament se folosesc etaloane internaționale sau „preparate-referans” interne. Standardizarea activității alergice se bazează pe teste *in vitro*, care determină IgE-răspunsul, și pe testele *in vivo* – probele cutanate, ținând cont de echivalenții histaminei.

Aspecte pediatrice

Rinita alergică este o manifestare a alergiei la copii. Rinita intermitentă alergică se întâlnește rar la copiii de până la 2 ani, fiind mai răspândită printre școlari. Probele alergice, care permit recepționarea informației importante, pot fi efectuate după vârsta de 1 an.

Principiile tratamentului la copii sunt aceleași ca și la maturi, însă e necesar de a lua măsuri de precauție pentru a evita efectele adverse tipice pentru această grupă de vârstă.

Alegerea dozelor și administrarea preparatelor medicamentoase la copii se efectuează în corespundere cu recomandările speciale. La moment puține preparate au fost studiate la copiii de până la 2 ani.

La copii simptomele rinitei alergice se pot răsfrânge asupra funcției cognitive și a studiilor școlare, care se pot înrăutăți sub influența blocatorilor perorali ai H_1 -receptorilor, care posedă activitate sedativă.

E necesar de a evita aplicarea perorală și intramusculară a glucocorticoizilor pentru tratamentul rinitei la copiii mici.

Glucocorticoizii intranazali sunt mijloace eficiente pentru tratamentul rinitei alergice. Alarmează influența posibilă a unor preparate asupra creșterii la copii. S-a dovedit că Mometazonul și Fluticazonul în doze recomandate intranazal nu influențează creșterea copiilor cu rinoconjunctivită alergică.

În tratamentul rinoconjunctivitei alergice la copii, ținând cont de siguranța lui, se folosește adesea Cromoglicatul de sodiu.

Aspecte speciale ale tratamentului

Gravide

Adesea rinita este o problemă în perioada gravidității, deoarece poate provoca creșterea obstrucției nazale. În graviditate orice preparat trebuie utilizat cu precauție, deoarece majoritatea lor trec prin placentă. Experiența de studiu a majorității preparatelor la gravide este limitată, iar efectele lor îndepărtate nu sunt încă studiate.

Persoane de vârstă înaintată

În procesul îmbătrânirii au loc diverse modificări fiziologice ale țesutului conjunctiv și a vaselor nasului care, probabil, și contribuie la dezvoltarea rinitei cronice. Alergia mai rar este un motiv al rinitei persistente după vârsta de 65 ani.

- rinita atrofică se întâlnește des și cu greu se tratează;
- rinoreea poate fi redusă cu ajutorul mijloacelor anticolinergice;
- unele preparate (Rezerpina, Guanetidina, Fentolamina, Metildopa, Prazosina, Clorpromazina și inhibitorii enzimei de conversie, Antigiotensină) pot provoca rinită. Unele preparate pot provoca reacții adverse specifice la persoanele de vârstă înaintată.
- Decongestionantele și preparatele care posedă proprietăți anticolinergice, pot provoca reținerea urinei la bolnavii cu hiperplazia prostatei.
- Efectele secundare (adverse) ale preparatelor sedative pot fi mai pronunțate.

Complicații ale rinitei alergice (sau non alergice) sunt: otita medie, sinuzita, polipii nazali, bronșita cronică, astmul bronșic (10–20%), procese infecțioase (virale, bacteriene, fungice) ș.a.

Pronosticul este în general bun. Boala este cronică cu episoade de exacerbare.

PROFILAXIA

Obiectivul major al terapiei este realizarea controlului asupra bolii. Obiectivele intermediare sunt reprezentate de:

- Identificarea și eliminarea factorilor exacerbanți și/sau precipitanți (expunerea la fumul de țigară, praful menajer, la produsele epiteliale ale animalelor de casă, la sensibilizanți chimici, la poluanți atmosferici).
- Excluderea contactului cu polenul (în concentrații mari) prin evitarea zonelor verzi în perioada de înflorire (a ierburilor, arborilor), rămânerea în casă cu ferestrele închise sau cu aer condiționat în perioada de înflorire; scoaterea plantelor înflorite din casă. Schimbarea locului de trai pe perioada înfloririi speciilor față de care există sensibilizare. Respectarea dietei hipoalergice (excluderea produselor la polenul cărora exista sensi-

bilizare). Excluderea medicamentelor și a preparatelor cosmetice în componența cărora intră polen sau plante.

- Terapia medicamentoasă nu numai la acutizări, dar și între crize, vizând reducerea la minimum a simptomelor RA și evitarea exacerbărilor.
- Normalizarea permeabilității nazale.
- Imunoterapia (vaccinurile alergice în ITS) RA, când alergenii majori nu pot fi eliminați și/sau contactul nu poate fi evitat.
- Educația pacienților privind boala, monitorizarea evoluției și implicarea activă în conducerea terapiei.

CAPITOLUL 22

BOALA SERULUI

Termenul „*boala serului*” a fost propus la începutul sec.XX pentru desemnarea maladiei care apărea la bolnavii sensibilizați la administrarea de seruri heterospecifice, de regulă, la cal. Boala serică are o mare importanță, îndeosebi în pediatrie, unde serurile se aplică pentru tratamentul difteriei, tetanosului și profilaxia acestor maladii. Pentru prima dată boala serului a fost descrisă de Pirke și Şik în 1905. La studierea bolii și-au adus contribuția savanții ruși H.H. Сиротинин, E.H. Коротаев, A.A. Колтыпин ș.a.

La începutul sec. XX, în urma utilizării serului nepurificat de proteine nespecifice, boala serului era un fenomen frecvent, în prezent incidența acesteia s-a redus semnificativ.

ETIOLOGIA ȘI PATOGENEZA

Cauza apariției bolii serului este administrarea în organismul omului a preparatelor proteice hetero- sau homologice [137]. Preparate heterologice sunt serurile antitoxice (contra tetanosului, difteriei, botulismului, gangrenei gazoase, infecției stafilococe, antiveninul viperelor) și antilimfocitare. Majoritatea se prepară din sângele cailor hiperimunizați. Proteinele acestor seruri și sunt antigenele, care provoacă dezvoltarea bolii serului. Primele seruri de cal active erau foarte reactogene, provocând numeroase reacții alergice. Prin aplicarea diverselor metode de purificare a serurilor după înlăturarea proteinelor de balast, proprietățile lor alergice s-au redus. Capacitatea alergică accentuată a serurilor heterologice a fost un motiv pentru a le înlocui cu preparate proteice homologice (plasmă sangvină integră sau o fracție a ei – albumina serică, gamaglobulina normală sau specifică).

Boala serului într-un organism sensibil poate fi indusă, în primul rând, de către proteinele heterogene utilizate în calitate de preparate medicamentoase. Acestea sunt antiserurile, administrate cu scop profilactic și de tratament în maladiile infecțioase (antitetanic, antigripal, antidifteric, antibotulinic, antirabic, antigangrenos etc.); serul antilimfocitar și gamaglobulina, utilizate ca imunodepresante; hormoni proteici (insulină); vaccinuri și anatoxine, veninul insectelor și al șerpilor. Cauza bolii serului poate fi introducerea intraarterială a streptochinazei în tromboze (Effmeger, 1986). Uneori asemenea complicații provoacă preparatele alogene: transfuzia plasmei, serului, sângelui, îndeosebi în transfuzii repetate.

Tot mai des se înregistrează reacții sero-asemănătoare, ce apar sub influența haptanelor, în primul rând, a preparatelor medicamentoase (antibioticelor etc).

Baza patogenezei bolii serului se consideră acumularea și depunerea în pereții vaselor a complexelor imune patogene, formate după administrarea antigenului. Eliminarea antigenului constă din trei faze. La început, pe parcursul a 1–3 zile, se stabilește un echilibru dintre concentrația lui în sânge și țesuturi, apoi timp de 6–8 zile nivelul lui se reduce treptat (lent), după care urmează faza dispariției rapide ca urmare a legării de către anticorpii apăruți. În faza de eliminare imună a antigenului în caz de exces a acestuia, se formează complexe imune, care activează complementul, ai cărui factorii activi provoacă simptomatologia clinică a maladiei. De aceea, la prima administrare a serului simptomele apar la a 7-a–15-a zi – perioada formării răspunsului imun și a anticorpilor.

Dezvoltarea bolii serului este influențată și de particularitățile antigenului, cantitatea lui, reactivitatea organismului și alți factori. Purificarea antiserurilor de proteinele de balast, utilizarea fracțiilor gamaglobulinice dezagregate și îndeosebi a fragmentelor lor reduc frecvența reacțiilor. Prelucrarea cu pepsină a anatoxinei tetanosului reduce capacitatea acesteia de a induce boala serului.

Reacțiile alergice, care stau la baza bolii serului, se pot dezvolta după administrarea primară a proteinei heterogene sau după efectuarea repetată a injecțiilor. În ultima variantă se dezvoltă reacțiile anafilactice tipice cu participarea anticorpilor de clasa IgG4, IgE.

Procesul dezvoltării bolii serului după prima injecție include perioada de sensibilizare și de formare a răspunsului imun la antigen, când se sintetizează anticorpi de clasele M și G. Un moment critic este formarea complexelor imune capabile de a activa complementul și de a se depune sub membranele bazale ale vaselor și epitelului. Complexele imune apar la a 6-a – a 10-ea zi, iar la a 10-a ating nivelul maxim. Complexele formate în *excesul antigenului* sunt mai patogene și se elimină mai greu, fapt ce condiționează acumularea și depunerea lor în pereții vaselor sangvine din diverse organe. Alt motiv poate fi inhibarea funcției macrofagilor participanți la fagocitoză care efectuează degradarea acestor complexe. Complexele imune mici circulă un timp îndelungat, pe când cele mari părăsesc mai rapid fluxul sangvin. Mărimea și alte particularități fizico-chimice ale complexelor, deci, influențează soarta lor ulterioară. În timp ce proteinele serice normale trec prin pereții capilarelor, complexe voluminoase se rețin în membranele bazale și pot desfășura reacții alergice inflamatorii, activând complementul, neutrofilele și inducând infiltrația mononucleară în locul depunerii lor. De aceea, reacțiile de tipul III prin complexe imune, însoțite de vasculite, sunt caracteristice pentru boala serului.

Formele cronice ale bolii serului care apar la administrarea repetată a antigenului sunt însoțite de reacții repetate suplimentare cu degenerare fibrinoidă

și hialinizarea vaselor, până la vasculite necrotice. Patogeneza formei cronice a bolii serului apare în lipsa administrării repetate a antigenului și poate fi determinată de dereglarea rețelei antiideopatică. Depinde de asemenea de apariția anti-anticorpilor, care formează complexe imune cu anticorpii, orientați contra antigenului serului.

CLASIFICAREA

Pe parcursul timpului s-au făcut mai multe încercări de a clasifica tipurile de boli ale serului. Una dintre primele a fost cea propusă de Pirk și Šik, care deosebeau formele imediate și accelerate ale bolii serului. Н.Н. Сиротинин (1935) a pus la baza clasificării tipurilor de boli ale serului analiza lor patogenică. Primul tip de boală a serului autorul l-a caracterizat ca tablou al șocului anafilactic, care se înregistrează, de regulă, la bolnavii cu alergii la mătreața calului după administrarea serului de cal, sau la persoanele cu boala serului în antecedentă. Al doilea tip al bolii serului era caracterizat ca maladie serică clasică. Un șir de autori clasifică bolile serice în funcție de gravitate (ușoară, de gravitate medie și gravă), durata evoluției (acută, subacută, prelungită și cronică) și caracterul simptomelor clinice (tipice și atipice).

CLINICA

Se disting 2 forme de evoluție a bolii serului. La administrarea primară a serului, maladia se dezvoltă între a 7-a-12-a zi. În cazuri rare perioada de incubație se extinde până la 20 zile sau se reduce până la 1-5 zile. Cea de-a doua formă a bolii serului se dezvoltă după administrarea repetată a serului heterologic. Perioada de incubație în acest caz se reduce până la 1-3 zile. În acest caz este vorba despre forma „accelerată” a bolii serului. Concomitent, la bolnavul cu boala serului în anamneză se poate declanșa șocul anafilactic (ȘA). ȘA poate apărea și după prima administrarea serului heterologic la bolnavii cu alergii la mătreața calului (serul de cal și mătreața calului au particularități antigenice comune).

După datele diverșilor autori, influența vârstei, asupra dezvoltării bolii serului e diversă. Majoritatea autorilor consideră că cu vârsta frecvența bolii serului și intensitatea ei cresc, iar la sugari se întâlnește rar, ceea ce e legat cu dezvoltarea insuficientă a reactivității organismului la această vârstă. În prezent boala serului se dezvoltă mai des de la administrarea serului antitetanic. Sunt descrise cazuri de apariție a acestei maladii și de la administrarea serurilor antigripale, antirabice, precum și a vaccinurilor utilizate cu scop profilactic.

Boala serului se caracterizează prin diversitatea de manifestări clinice:

1. Afectarea pielii se depistează în 85–98% din cazuri, în 85% din cazuri sub formă de urticarie. Debutează, de regulă, pe locul administrării serului. Manifestările clinice sunt ondulante. Afecțiunile cutanate se pot manifesta și sub formă de papule, eritem, erupții scarlatiniforme.
2. Febra se înregistrează în 70% din cazuri (de la 2–3 zile până la 2–3 săptămâni și mai mult). Caracterul creșterii și scăderii temperaturii poate fi absolut diferit: debutează cu 1–2 zile până la erupții sau concomitent cu ele.
3. Edemul pielii (edemațierea feței) în urma hidrofilității ei sporite se depistează în 22–33% din cazuri.
4. Se constată afectarea ganglionilor limfatici, mai des a celor regionali, precum și polilimfadenopatie. Mărirea splinei se observă foarte rar, mai ales în formele grave.
5. Afectarea articulațiilor se întâlnește în medie în 20% din cazuri. Apar dureri în articulațiile genunchilor, talocrurale, a coturilor, radiocarpene, metacarpene și cele mici interfalangiene la mâini și picioare. Mișcările sunt active și pasive, dureroase. Uneori are loc exsudația lor.
6. Se pot asocia afecțiuni alergice ale căilor respiratorii superioare și inferioare, uneori emfizem acut al plămânilor.
7. În afectarea sistemului cardiovascular scade tensiunea arterială, determinată de reducerea tonusului sistemului nervos simpatic în asociere cu bradicardia sau tahicardia (mai des).
8. În afectarea tractului gastrointestinal apar dureri în abdomen, diaree, vomă.
9. Complicațiile neurologice pot viza diverse niveluri ale sistemului nervos. Uneori se dezvoltă nevrite periferice, se constată afectarea plexului brahial, paralizia Duschenn-Erb. Sunt frecvente astenia și slăbiciunile musculare.
10. Afecțiunile rinichilor în bolile serului se manifestă clinic sub formă de edem răspândit sau edemul feței însoțite de oligurie, mai rar de albuminurie și apariția cilindrilor hialinici unitari în urină. Se înregistrează mărirea semnificativă a nivelului azotului restant. Conform datelor necropsice, mai des se dezvoltă arterita rinichilor. După părerea majorității cercetătorilor, în boala serică afectarea glomerulilor e ne semnificativă.
11. Afectarea sistemului hematopoietic se caracterizează prin leucocitoză ne semnificativă în perioada prodromală cu leucopenie ulterioară, limfocitoză, cozinofilie. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) la începutul maladiei e scăzută, apoi se mărește. Sunt caracteristice micșorarea complementului, trombocitelor, coagulării sângelui și hipoglicemia.

Forma ușoară a bolii serului se manifestă sub formă de simptome. În forma gravă simptomele principale ale maladiei sunt pronunțate, cum ar fi febra, manifestările cutanate, polilimfadenopatia, modificările pronunțate din partea organelor respiratorii, cardiovascular, sistemului digestiv și a rinichilor. Continuitatea unei astfel de forme a maladiei constituie 2–3 săptămâni și mai mult.

În boala serului sunt posibile recidivele legate de acumularea repetată a IgG specifice care interacționează cu serul calului rămas în sângele pacientului. În asemenea cazuri boala poate dura câteva săptămâni și luni. În 57% din cazuri se depistează forma ușoară a bolii serului cu o durată de 6–7 zile. Se manifestă prin febra nesemnificativă, erupții urticariene care durează câteva ore sau zile, prin mărirea neînsemnată a ganglionilor limfatici. Toate simptomele dispar destul de repede.

Forma anafilactică a bolii serului se poate dezvolta în caz de administrare repetată a serului sau după prima lui administrare la persoane sensibilizate deja la alergenii de cal. Îndată după administrarea serului de cal apare tabloul tipic al șocului anafilactic.

Forma acută a bolii serului durează până la 5 zile, subacută – până la 15 zile, prelungită sau cronică – peste 15 zile.

DIAGNOSTICUL. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul bolii serului, de regulă, nu prezintă dificultăți. Anamneza caracteristică, acuzele bolnavului (prurit cutanat, frison, cefalee, transpirații, dureri migratoare în articulații); tabloul obiectiv (erupții pe piele cu erupții primare în zona injecției, mărirea ganglionilor limfatici, febră, hipotensie, tahicardie, leucopenie cu limfocitoză relativă). În cazurile clasice ale bolii diagnosticul corect se poate stabili oportun și cu ușurință.

Diagnosticul diferențial al bolii serice care evoluează cu erupții cutanate numeroase trebuie efectuat cu bolile infecțioase (rujeola, rubeola, scarlatina, mononucleoza infecțioasă). În favoarea diagnosticului bolii serului se prezintă anamneza caracteristică și caracterul pruriginos al erupției.

În cazul reacției alergice acute de genă medicamentoasă sau alimentară, erupțiile sunt pruriginose și în proces, de regulă, rar se implică articulațiile și ganglionii limfatici. În afară de aceasta, în sânge se constată leucocitoză moderată sau sporită.

Examele în perioada secundară a sifilisului pot fi însoțite de limfadenopatie, însă erupțiile în sifilis nu sunt pruriginose. Diagnosticul sifilisului se confirmă prin reacții serologice specifice.

Forma articulară a bolii serului trebuie diferențiată de reumatismul articular acut sau de artritele acute. În favoarea ultimelor pledează lipsa anamnezei caracteristice pentru boala serului, tabloul respectiv al sângelui (leucocitoză sporită), reacțiile imunologice specifice. Forma gravă a bolii serului trebuie diferențiată de sepsis, ceea ce într-un șir de cazuri prezintă mari dificultăți. Diagnosticul se confirmă în baza rezultatelor analizei sângelui și însămânțării sângelui la sterilitate.

Modificările anatomopatologice se caracterizează prin afectarea articulațiilor, organelor interne (inimii, rinichilor, glandei tiroide etc.), care amintesc afecțiunile din periarterita nodoasă (asemănător necrozei fibrinoide cu hialinizare și infiltrare leucocitară), dereglarea microcirculației (stază, tromboze, hemoragii). O manifestare frecventă a bolii serului este miocardita cu infiltrație interstițială difuză de către mononucleare, endocardită cu focare de necroză fibrinoasă în valvulele aortale. E caracteristică hiperplazia ganglionilor limfatici, splinei, unde apar acumulări de macrofagi „spumoși” în jurul arteriolelor (afectarea granulomatoasă).

TRATAMENTUL

În forma anafilactică se aplică metode antișoc. În cazurile ușoare se poate limita la anularea administrării serului din preparatele suspectate vinovate, administrarea preparatelor antihistaminice și unele antimedietoare.

La o evoluție de gravitate medie se prescriu ICS intravenos în jet, apoi în perfuzie (30–90 mg de Prednisolon sau 4–8 mg Dexason în 300–500 ml de sol. fiziologică cu administrarea repetată peste 4–6 ore). Suplimentar aceste preparate se pot administra intramuscular sau peroral câte 0,5–1 mg/kg masă, iar în caz de ameliorare a stării doza se reduce până la 5–10 mg/zi. Paralel se utilizează preparate antihistaminice. În formele grave și cronice, suplimentar la terapia steroidă cu doze mari, se prescriu imunodepresante. În caz de edeme se folosesc diureticele. După indicații se aplică terapia simptomatică: preparate cardiovasculare (glicozide cardiace), în artrite – salicilate, Indometacină, Butadion, în bronhospasme și dispnee – Euphilină. Terapia se anulează treptat după dispariția simptomelor clinice.

PROFILAXIA

Profilaxia bolii serului se efectuează în 2 direcții:

1. Selectarea preparatelor care n-ar provoca boala serului. Administrarea serurilor semipurificate curățate de proteinele de balast prin metoda hidrolizei fermentative (diaferm-2 și diaferm-3), electrodializă, dializă apoasă și combinată. Se fac încercări de a prepara vaccinuri pe medii sintetice și culturale.
2. Efectuarea probelor cutanate. Dacă serul nu a mai fost utilizat, se administrează prin metoda Bezredco A.M. (0,5 ml subcutanat, în lipsa reacției, peste 4 ore se administrează restul dozei). Pentru reducerea termenului de absorbție a primei doze de preparat, acesta se administrează, de obicei, intramuscular, iar peste 2 ore – restul dozei. Persoanelor cu constituție

alergică, prima doză de ser, dizolvată în soluție fiziologică de 10 ori, se administrează intramuscular în cantitate de 0,1 ml, iar peste 30 min – 0,7 ml. În lipsa reacției, peste 1,5–2 ore se administrează doza rămasă profilactică sau curativă.

Dacă în trecut serul a fost administrat, se recomandă de introdus la început subcutanat 0,1 ml de ser dizolvat de 10 ori în sol. fiziologică, în lipsa reacției – peste 30 min câte 0,2 ml intramuscular, peste 1,5–2 ore în lipsa reacției doza rămasă.

Dacă în anamneză la bolnav sunt indicații la boala serului, atunci se administrează gama-globulină umană sau anatoxină bovină. În lipsa preparatelor în cauză, fiecare 30 min se administrează serul antitetanic, începând cu doza 0,1–0,2–0,3 ml etc. până la administrarea dozei terapeutice sau profilactice.

O precauție deosebită implică administrarea serului bolnavilor cu maladii alergice. Aceasta se va face după indicații stricte, cu efectuarea probelor subcutanate. Copiilor cu maladii alergice injecțiile profilactice se efectuează în perioada remisiunii stabile: bolnavilor cu AB – nu mai devreme decât peste 2 ani de la începutul remisiunii, bolnavilor cu bronșită obstructivă – nu mai devreme decât peste 1–1,5 ani, cu eczemă seboreică sau dermatită atopică – peste 1 an de la începutul remisiunii. La bolnavii cu maladii de etiologie infecțioasă-alergică vaccinarea va fi precedată de sanarea focarelor cronice de infecție, dehelmentizare. E important de asemenea de a alege corect anotimpul. В.П. Брагинская, А.Ф. Соколова (1977) recomandă vaccinarea copilului în lunile cu cea mai intensivă saturare a organismului cu vitamine (vara sau la începutul toamnei). Importanță indiscutabilă are respectarea regimului prescris după vaccinare. Nu se permite vaccinarea în perioada epidemiei de gripă sau după o maladie respiratorie acută.

În scopul profilaxiei bolii serului și a reacțiilor asemănătoare celor serice, se aplică metode „de cruțare” în imunizarea copiilor mai mari de 2 ani. Un interes deosebit prezintă metoda vaccinării în 2 etape după A.Herlik. La prima etapă subcutanat se administrează vaccinul inactivat în doză de 0,5 până la 2,0 ml, iar peste 5–6 săptămâni vaccinarea se efectuează prin metodă obișnuită.

Vaccinarea trebuie să fie precedată de examenul medical minuțios, anamneza alergologică bine colectată și accesul individual.

CAPITOLUL 23

ALVEOLITA ALERGICĂ EXOGENĂ

Alveolita alergică exogenă (AAE) este un sindrom clinic ce se dezvoltă în urma afectării țesutului pulmonar de către mecanismele imune în urma acțiunii alergenilor exogeni. Se manifestă sub formă de alveolită difuză diseminată. Unul din cele mai răspândite tipuri de alveolită alergică exogenă este „plămânul fermierului”. J.M. Campbell, în 1932, a descris pentru prima dată această maladie în Anglia. În a. 1958 H.A. Dickie și J. Rankin au introdus termenul „pneumonită interstițială hipersensibilă”. Termenul „alveolită alergică exogenă” a fost propus de J. Pepys în a 1967. În legătură cu faptul că în această maladie adesea se afectează și căile respiratorii inferioare, mai corect se consideră termenul „bronhioloalveolită”. După datele lui F.H. Staines, J.A. Forman (1961), morbiditatea prin alveolită sub aspect de „plămânul fermierului” se depistează în toate țările lumii.

ETIOLOGIA ȘI PATOGENEZA

Cauza alveolitelor alergice exogene o constituie alergenul care pătrunde în organism pe cale inhalatorie cu aerul inspirat [237]. Rolul de alergen îl exercită diferite substanțe, cel mai des sporii ciupercilor, care se conțin în paiele putrede, scoarță de arțar, trestia-de-zăhar etc. Un anumit rol îl joacă polenul, antigenii proteici, antigenii prafului menajer, preparatele medicamentoase (Penicilina, Nitrofuran). O deosebită importanță are mărimea particulelor inspirate și numărul lor. Se consideră că particulele până la 5 μm pot ajunge ușor la alveole, provocând sensibilizarea.

Întrucât inspirația permanentă a unor sau altor substanțe e corelată preponderent cu o anumită profesie, unele tipuri de alveolite alergice au primit denumirea după profesie sau după genul de activitate al bolnavilor (*tab. 60*).

Tabelul 59

Tipul alveolitei alergice exogene	Sursa alergiei	Alergenii la care au fost depistate precipitate sangvine
Maladia de hambar	Grăul, făina	În hambar persistă alergenul longeviv (<i>Sitophilus granarius</i>)
Bagasoz	Trestia-de-zahăr supraîncălzită cu mucegai	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Th. Sacchaci</i>
Maladia celor ce inspiră praf de hipofiză	Praf uscat de hipofiză a porcinelor	La antigenele hipofizei și proteinele serice

Maladia măcinătorilor de cafea	Granule de cafea	La extractele din praful granulelor de cafea
Maladia celor ce fac baie în saune	Lemn umed	La Pullularia, la Altemaria
Maladia producătorilor de cașcaval	Unele sorturi de cașcaval	Penicillium casei P. glaucum
Tusea țesătorilor	Bumbac mucegăit	Cryptostroma cortikae
Plămânul lucrătorilor cu tanin	Scoarță de arțar mucegăită	
Plămânul amatorilor de păsări (avicultori, hulubar)	Pene și găinaț de hulubi, pui, papagai	La proteina serică, antigenii găinațului
Plămânul lucrătorilor din laboratoare	Urina și mătreața rozătoarelor	Proteinele urinei rozătoarelor
Plămânul producătorilor de detergenți	Detergenți, fermenți	Bacillus subtilis
Plămânul blănarului	Blană de oaie, blană de vulpe	
Plămânul măcinătorului de piper	Piper măcinat	La Rhizopys nigricans, Penicillium glaucum
Plămânul „Guinea Nouă”	Praful de trestie mucegăită (de paie)	La Streptomyces olivaceus
Plămânul producătorilor de ciuperci	Compost de ciuperci mucegăite	La Thermoactinomyces vulgaris, Micropolyspora faeni
Plămânul lucrătorilor de malț	Orezul putred, praful de malț	La Aspergillus fumigatus, Aspergillus clavatus
Plămânul fermierului	Paie putrede	La actinomicetele termofile: Micropolyspora faeni etc.
Alveolita hipersensibilă ușoară din Japonia	Aer umed cald în încăperile, care conțin ciuperci și spori de ciuperci	Thermoactinomyces vulgaris, Cryptococcus neoformans
Licoperdonoz	Sporii de „ciuperci după ploaie” la tratamentul hemoragiilor nazale prin metode populare	
Secvoioză	Rumeguș de copac roșu mucegăit	La Aureobasidium pullulans
Suberoz	Praful de plută	La mucegaiul din colb de copac de plută
Maladiile plămânului, provocate de utilizarea climatizatoarelor	Apa și aerul impurificate cu microbi	La Micropolyspora faeni, Pullularia, Bacillus subtilis
Alveolita, provocată de medicamente	Medicamentele	La Penicilină și alte antibiotice, derivații nitrofuranului, sărurile de aur
Alveolite provocate de compuși cu greutate moleculară mică	Substanțe chimice	La ditiozianati, săruri ale metalelor grele

Patogeneza se compune din:

1. Formarea complexelor imune în țesuturi.
2. Activarea complementului pe cale alternativă.
3. Sensibilizarea celulelor T.

În mecanismul dezvoltării are importanță inflamația cutanată determinată de faptul că antigenul constă din particule, care se reprezintă ca corpi străini.

În mecanismul imunologic rolul principal îl joacă precipitinele. Acest fapt se confirmă prin prezența IgG și a complementului în jurul vaselor plămânilor. Morfologic în faza acută se evidențiază exsudat inflamator și edem intraalveolar hemoragic cu necrotizarea pereților bronhiolilor și obliterarea lor. Infiltratul mononuclear constă din limfocite și celule plasmatică în pereții alveolelor. În faza cronică se constată o fibroză neuniformă răspândită a pereților alveolelor ce îngustează lumenul alveolelor și distruge arhitectonica plămânilor. Modificările fibrinoase sunt mai pronunțate în zonele superioare decât în cele inferioare. În stadiile tardive alveolita criptogenă fibrozantă se localizează în zonele inferioare.

Depozitarea locală a CI provoacă afectarea acută a stratului interstițial al vaselor și alveolelor, activează sistemul complementului (C3a, C5a) și macrofagii alveolari, stimulând chemotaxia neutrofilelor și a macrofagilor. Ultimii produc produse antiinflamatoare și toxice ale acidului arahidonic, radicalii de oxigen ș.a., intensificând răspunsul inflamator acut și susținând în continuare reacția de hipersensibilitate de tip întârziat. La această etapă în serul sangvin și lichidul bronhoalveolar se depistează concentrații mari de anticorpi precipitanți din clasa IgM.

În continuare reacțiile imune, mediate de limfocite-T (tipul IV) includ CD4+ T-celulară și CD8+ citotoxicitate T-celulară. Reacțiile HSÍ se desfășoară peste 24–48 ore după expoziția antigenului. O particularitate deosebită a acestei faze a răspunsului imun este activarea macrofagilor de către gama-interferonul secretat de limfocitele activate CD4. Stimularea antigenică duce la formarea granuloamelor și activarea fibroblaștilor și, de asemenea la sinteza în exces a colagenului și fibrozei interstițiale.

CLINICA

Manifestările clinice „ale plămânului fermierului” se împart în 3 faze: 1) acută; 2) subacută; 3) cronică (irreversibilă).

Faza acută se caracterizează prin febră peste 3–6 ore după expoziție la alergenii, dureri de cap intense, mialgie, tuse cu spută care conține eozinofile sau limfocite, greață, vomă. Intensitatea manifestărilor clinice depinde de frecvența și durata contactului cu praful organic. Datele fizice sunt ne semnificative. În plămâni la auscultație se depistează raluri mici și medii.

În sângele periferic este prezentă leucocitoza fără eozinofilie. Spirografic rar sunt modificări. Se înregistrează dereglări de difuziune în legătură cu edemul alveolelor și interstițiului. Radiologic uneori se depistează focare limitate cu modificări, infiltrație difuză sau modificările pot lipsi.

Faza subacută se caracterizează prin tuse uscată, frisoane nocturne, progresarea insuficienței respiratorii. Cutia toracică emfizematoasă. În plămâni se auscultă raluri crepitante, preponderent în segmentele inferioare ale plămânilor. Pe radiograme se depistează focare diseminante sub formă de umbre intensive lineare și reticulare. În spută se depistează eozinofilie – 8–10%, creșterea actinomicetului termofil. În sângele periferic se marchează o leucocitoză nesemnificativă cu neutrofiloză.

Formele cronice în urma unui contact multianual îndelungat cu alergenul se caracterizează prin para- și peribronșită cu fibroză ulterioară, polichistoză, bronșectazii. Bolnavul acuză tuse, temperatură subfebrilă, inapetență, dispnee la efort fizic, pierderi de greutate. La auscultație în plămâni se aud raluri de calibru mic și mediu. Fibroza duce la pierderea elasticității țesutului pulmonar, la spiogramă depistându-se tipul restrictiv de dereglare a funcției respirației externe, pe radiogramă – tabloul de fibroză pulmonară, poate fi polichistoză, bronșectazie. Hemogramă indică leucocitoză, VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL

În cazurile tipice diagnosticul AAE poate fi pus în baza:

1. Datelor anamnezei:
 - maladia se dezvoltă de regulă după contactele îndelungate cu sursa de alergen;
 - se îmbolnăvesc preponderent persoanele nepredispuse la maladii atopice.
2. Tabloului clinic al maladii.
3. Datelor examenului radiologic:
 - intensificarea desenului pulmonar și prezența umbrelor micronodulare, care dispar spontan după eliminarea antigenului.
4. Tomografia computerizată executată la inspirație (după indicații) depistează:
 - noduli centrolobulari, înconjurați de sectoare ale țesutului pulmonar de formă neregulată, permeabilitate sporită, care reflectă obstrucția în bronhiile de calibru mic.
5. Examenul spirografic. Indicii spirogramei la evoluție acută a AAE de regulă se manifestă peste 4–6 ore după expoziția antigenului și demonstrează tipul restrictiv al dereglării ventilației. Modificarea spirogramei uneori

decurge în două faze. Prima fază – modificările după tipul obstructiv, reducerea volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS), micșorarea indicelui Tiffeneau ($VEMS \times 100 / CV$). Aceste modificări se mențin cca o oră. În faza a doua, peste 4–8 ore se constată tipul restrictiv de ventilație, micșorarea capacității vitale forțate (CVF), capacității pulmonare totale (CPT), volumului rezidual al plămânului (VR), debitului expirator forțat (DEF) în bronhiile de calibru mic și mediu.

6. Probele cutanate de scarificare în AAE practic nu se utilizează, întrucât adesea dau rezultate fals-pozitive. Pentru determinarea sensibilizării, cele mai evidente și clare rezultate dau probele intracutanate cu alergenii păsărilor, cele cu alergeni micotici sunt mai puțin veridice (din cauza reacțiilor nespecifice). În calitate de alergeni ai păsărilor se utilizează serul sangvin sau extracte din găinaț. Reacțiile cutanate decurg după tipul imediat sau tipul cu complexe imune, mai rar – ca reacție de hipersensibilitate de tip întârziat.
7. Testele de provocare inhalatorii se efectuează în cazurile complicate de diagnostic. În calitate de variantă de provocare în remisiunea maladiei se utilizează testul cu expoziție a alergenului. Pentru aceasta, persoana examinată o vreme oarecare se află în încăperile unde e prezent alergenul, de exemplu, în hulubărie. Apoi pacientul se internează în clinică, unde i se efectuează un examen detaliat. La efectuarea testului de provocare prin inhalare cu inspirația extractelor sterile dozate ale alergenilor se apelează rar și foarte atent. Reacțiile se evaluează peste 4–6 ore după inhalarea alergenului.
8. Diagnosticul de laborator:
 - la hemogramă se constată: leucocitoză – până la 25000, devierea formulei leucocitare spre stânga;
 - VSH marită până la 40 mm/oră;
 - eozinofilia nu este caracteristică și în unele cazuri nu depășește 10%.
9. Examenul imunologic:
 - anticorpii precipitanți (AP) în serul sangvin se depistează la 90% dintre bolnavii cu „plămânul fermierului” în faza acută a maladiei prin metoda imunodifuziei radiale duble. Însă acești anticorpi se depistează în serul a 50% dintre persoanele sănătoase, care au avut contact cu un oarecare alergen, care provoacă AAE. În prezent o metodă mai sensibilă de depistare a AAE este imunoelectroforeza și imunofluorescența;
 - adesea se depistează mărirea IgM și a nivelului de IgA general.

În formele subacute și cronice în lipsa anamnezei pozitive, sporește valoarea probelor intracutanate, a datelor serologice, a testelor de provocare, precum și a

metodelor radiologice de examinare și examinarea componentei celulare a lavajului bronho-alveolar.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial adesea se efectuează cu pneumonia de etiologie infecțioasă, sarcoidoza, tuberculoza diseminativă a plămânilor, alveolita fibrozantă idiopatică [252].

În pneumonia de proveniență infecțioasă radiologic se depistează opacitate segmentară, lobulară sau lobară. În cazul sarcoidozei se afectează ganglionii limfatici bronhopulmonari, crește cantitatea de calciu în urină.

În tuberculoza diseminată pulmonară sunt indicații la tuberculoza suportată anterior, contactul cu bolnavii de tuberculoză în anamneză, probele tuberculice sunt pozitive, prezența agentului patogen în spută. Pentru alveolita fibrozantă idiopatică e caracteristică dezvoltarea pneumofibrozei și a insuficienței respiratorii.

TRATAMENTUL

Ca și în cazul altor maladii alergice, cel mai eficient procedeu de tratament este stoparea contactului cu alergenul „vinovat”. Întrucât maladia adesea are caracter profesional, e obligatorie respectarea măsurilor igiene la locul de muncă: utilizarea filtrelor, ventilatoarelor, măștilor de protecție sau schimbarea profesiei. Aplicarea corticosteroizilor în stadiul acut contribuie la restabilirea rapidă a dereglărilor funcționale. În stadiul subacut și cronic eficiența terapiei hormonale e neînsemnată.

Preparatele antihistaminice și bronholitice practic nu influențează simptomatica maladii.

Din motivul probabilității sporite a complicațiilor legate de formarea complexelor imune și a dezvoltării ulterioare a vasculitei sistemice sau a bolii serului, hiposensibilizarea specifică în AAE nu se efectuează.

CAPITOLUL 24

REAȚII ALERGICE POSTVACCINALE

Administrarea vaccinurilor și anatoxinelor oamenilor sănătoși în scopul profilaxiei infecțiilor e însoțită de dezvoltarea răspunsului imun, în procesul căruia se înregistrează modificări temporare ale indicilor sistemului imun, fermentilor, funcției glandei suprarenale și altor sisteme fiziologice ale organismului. Aceste modificări durează 2–3 săptămâni, în unele cazuri – până la 2 luni.

Uneori vaccinurile provoacă manifestări clinice pronunțate, deci *reații postvaccinale* (RPV). Ele sunt de același tip și, de regulă, sunt caracteristice pentru fiecare tip de vaccin. De regulă RPV nu provoacă tulburări serioase în organism. Sub noțiunea de *complicații postvaccinale* se subînțeleg fenomenele patologice care apar după vaccinare și nu sunt caracteristice procesului vaccinal obișnuit. Însă administrarea vaccinurilor poate conduce la acutizarea infecției cronice sau la activizarea infecției latente. De aceea procesele patologice, care apar în perioada postvaccinală, se pot diviza în câteva grupe: a) complicații postvaccinale propriu-zise – în urma efectuării vaccinării; b) acutizarea infecției cronice și latente; c) asocierea infecției intercurrente.

Schimbarea reactivității organismului și prezența maladiilor alergice joacă un rol important în patogeneza complicațiilor postvaccinale. Reactivitatea organismului poate fi modificată în prezența focarelor cronice de infecții, după infecții virale acute (IRVA) suportate cu puțin timp până la vaccinare, în caz de supraîncălzire, suprarăcire. Persoanele cu atopie sunt predispuse la RPV. De rând cu reacțiile reaginice, imediate se pot declanșa și reacții prin complexe imune cu predominarea clinicii vasculitelor și poliserozitelor sau citotoxice – cu afectarea celulelor sângelui. Unele tipuri de vaccinuri antituberculoase (BCJ) provoacă reacții întârziate. Uneori apar reacții toxico-alergice și pseudoalergice [207].

Astfel, mecanismele RPV sunt destul de variate. S-au stabilit următoarele mecanisme patogenetice:

1. Vaccinurile reprezintă un complex de diverși antigeni, care includ mecanisme imune. Prin urmare, într-un șir de cazuri, în funcție de particularitățile reacției imune (titrele anticorpilor, apartenența lor la diverse clase de imunoglobuline) și alte particularități ale organismului, se pot crea asemenea condiții, când reacția antigen-anticorp va afecta țesuturile organismului și, astfel, va trece din categoria de imune în alergice. Asemenea variantă e posibilă mai ales la persoanele care suferă de maladii atopice. Ei sunt predispuși la formarea în surplus a anticorpilor, la dezvoltarea complicațiilor, la formarea anticorpilor precipitanți. E posibilă includerea mecanismului cu complexe imune de afectare etc.

2. Vaccinurile virale conțin mediul pe care se cresc virusurile respective. Pe țesuturile embrionilor de găină, rață, prepeliță se cresc virusurile gripei, rujeolei, rubeolei, parotiditei, variolei, febrei galbene, encefalitei acariene și japoneze. Întrucât oul de găină este unul dintre cei mai frecvenți și „puternici” alergeni alimentari, reacțiile la administrarea vaccinurilor pot fi condiționate de amestecurile de proteină de ou și nu sunt chiar rare. În caz de sensibilizare de grad înalt, ele se pot manifesta prin șoc anafilactic grav. Antibioticele se adaugă în vaccinuri pentru a preîntâmpina impurificarea bacteriană. Primele încercări de asemenea fel s-au referit la Penicilină și Streptomycină, însă în legătură cu reacțiile alergice la aceste antibiotice, un șir de vaccinuri au fost substituite prin Neomicină. Numărul de reacții s-a redus, însă nu se exclude creșterea lor pe viitor.

Într-un șir de cazuri virusurile se cresc pe medii care conțin țesuturi de organe (de exemplu, creierul de animale la creșterea virusului turbării). Aceste vaccinuri conțin alergeni organospecifici. La administrarea lor e posibilă afectarea autoalergică a organului respectiv al omului. De exemplu, în cadrul vaccinărilor antirabice uneori se dezvoltă procesele demielinizante în sistemul nervos cu apariția parezelor și a paraliziiilor.

3. Diverse tipuri de imunodeficiente pot fi cauzele nu numai a efectului redus al vaccinării, dar și a reacțiilor adverse la vaccin. Cel mai des e vorba despre o maladie gravă la aplicarea vaccinurilor vii la copii. De exemplu, în caz de deficit în sistemul limfocitar T, după vaccinarea contra variolei se poate dezvolta tabloul variolei grave. O situație asemănătoare e posibilă la bolnavii care administrează preparate imunosupresive (Azatioprină ș.a.) și corticosteroizi. De aceea, bolnavilor cu tulburări endogene și exogene ale sistemului imun nu li se administrează vaccinuri vii. Ele nu se administrează și femeilor gravide, deoarece e descrisă îmbolnăvirea de rubeolă a femeilor gravide după vaccinarea cu vaccin viu.
4. Unele produse de proveniență bacteriană sunt structuri policlonale ale sistemelor T și B ale imunității. Aceasta poate conduce la dezvoltarea proceselor autoalergice.

Reacțiile la anatoxinele bacteriene. În prezent se aplică pe larg anatoxina tetanosului atât pentru profilaxia primară, de regulă în îmbinare cu vaccinul tusei convulsive și anatoxina difterică, cât și pentru cea secundară în legătură cu traumele. După gravitate reacțiile variază de la forme pirogene ușoare până la grave de tipul Arthus, boala serului și șoc anafilactic. Reacțiile locale se manifestă prin edem și hiperemie pe locul injecției, care, de regulă, apar peste 10–12 ore, ajungând la maximum peste 24 ore. În cazul utilizării anatoxinei, adsorbită pe hidroxid de aluminiu, frecvența reacțiilor locale se reduce de la 13 până la 2,6%. Reacțiile generalizate grave sunt depistate cu frecvența de cca 0,2%, deci cu mult mai

rar decât în imunizarea pasivă cu serul străin. Majoritatea reacțiilor generalizate se manifestă prin durere de cap, hiperemie, slăbiciune generală, mialgie. Geneza alergică a acestora nu este stabilită. Însă atât pentru anatoxinele tetanosului, cât și pentru cea difterică, sunt descrise reacții care pot fi calificate ca alergice.

Experimental, în anii 50–60 s-a stabilit că ambele anatoxine pot induce la animale reacțiile alergice de tip imediat, cât și întârziat.

Există descrieri unice ale șocului anafilactic după administrarea repetată a anatoxinei difterice la adulți, precum și accesele de astm în cazul imunizării prin metoda de inhalare. Sunt descrise sindroamele bolii serului și purperei trombocitopenice după administrarea anatoxinei purificate difterico-tetanice, precum și un caz de neurodermită în forma gravă la o fetiță de 9 ani după două administrări ale anatoxinei tetanosului.

Reacțiile la vaccinurile bacteriene. Reacțiile la vaccinurile bacteriene se întâlnesc mai des decât reacțiile la anatoxină. În țara noastră, în calitate de imunizare planică se utilizează complexele vaccinurilor difterico-tetanice pertusis (DTP), în care vaccinul bacterian omorât este cel de tuse convulsivă. Majoritatea complicațiilor descrise sunt induse anume de el. Reacțiile sunt de diversă gravitate și geneză, atât alergice, cât și nealergice. Dintre reacțiile alergice e cunoscut șocul anafilactic.

Alergică este și reacția de tipul bolii serului care apare, de regulă, peste 8–16 zile după vaccinare. Sunt posibile formele abortive, de exemplu sub formă de febră și reacție locală sau manifestări ample grave cu afecțiuni polisistemice și uneori cu complicații tardive. Alergice sunt și diverse tipuri de erupții cutanate care apar la 2–4 zile după vaccinare și sunt însoțite adesea de febră înaltă, indispoziție, tulburări de somn și inapetență.

În erupția urticariană e posibilă patogeneza alergică. Manifestările acute dispar peste 1–2 zile. Indispoziția, inapetența, stoparea în sporirea masei corporale la copii persistă timp de câteva săptămâni. Complicații rare sunt purpura trombocitopenică și vasculita hemoragică. Geneza alergică a acestor reacții e posibilă, dar nu a fost încă confirmată.

Cu vaccinul tusei convulsive savanții leagă complicațiile neurologice, care se dezvoltă mai des la copiii mici, până la 6 luni. Manifestările encefalopatiei debutează peste câteva zile după prima vaccinare. În cazurile ușoare se manifestă prin adinamie sau, din contra, neliniște, în cazurile grave – prin convulsii clonice și tonice și prin pierderea de scurtă durată a cunoștinței. Simptomele de focar, de regulă, nu sunt, prognosticul este favorabil. În formele cele mai grave reacțiile neurologice evoluează după tipul encefalitei, encefalomielitei sau encefalomieloradiculoneuritei.

Prezintă interes observările unor autori autohtoni și străini despre interrelațiile vaccinului tusei convulsive și astmului bronșic. În multiple publicații se

constată apariția primelor accese de astm sau acutizarea lor după vaccinare cu vaccinul tusei convulsive. Astăzi aceste reacții se lămuresc, probabil, nu prin alergie, ci prin acțiunea caracteristică pentru bacilul tusei convulsive – blocada β -adrenoreceptorilor. Sunt descrise de asemenea cazuri cu crup fals.

Reacția la vaccinurile virale. În prezent pentru imunizare se aplică vaccinurile virale ale variolei, rujeolei, poliomielitei, rabiei, parotiditei, gripei. După indicații speciale se folosesc vaccinurile Herpesului simplex, febrei galbene, encefalitelor acariene și encefalitei B. Reacțiile adverse sunt studiate în fond pentru prima grupă de vaccinuri.

Cea mai frecventă reacție e cea pirogenă. În unele studii, febră au prezentat 38% din cei vaccinați sub aspect de subfebrilitate, uneori destul de îndelungată. La 5–10% apare reacția locală. După administrarea vaccinului rujeolic subfebrilitatea se manifestă ca o formă abortivă a maladiei. La copiii mici febra uneori este înaltă și însoțită de convulsii. Patogeneza febrei, probabil, e diversă.

O problemă gravă sunt formele paralitice grave ale poliomielitei care apar la imunizarea cu vaccinul viu al poliomielitei, aplicat peroral. Această complicație se întâlnește rar și îndeosebi în grupele de vârstă mai mare. N.V. Dull (1971) a determinat o frecvență de 1 caz la 3 mln de vaccinați. Luând în considerare manifestările clinice cu invalidizare stabilă, studierea cauzelor posibile continuă. N.V. Wyatt (1973) a stabilit că 10% dintre persoanele cu poliomielită vaccinală o constituie copiii cu hipogamaglobulinemie, la care, în opinia autorului, sensibilitatea la infecție e de 10000 ori mai sporită decât la copiii normali.

CLINICA

Manifestările clinice ale RAPV pot fi generale și locale. La cele generale se referă șocul anafilactic, erupțiile polimorfe generalizate, boala serului și sindromul asemănător bolii serului, afecțiunile sistemului nervos. Reacțiile locale pe piele (urticaria, edemul Quincke), în zona administrării vaccinului, cel mai des apar la DTP, la vaccinul antirabic etc. [207]. PAPV trebuie *diferențiat* de maladiile cu tablou clinic asemănător (rujeolă, rubeolă, scarlatină, variolă („vărsatul de vânt”), de diatezele hemoragice.

Afecțiunile sistemului nervos pot fi sub formă de encefalită, meningoencefalită, encefalomieloradiculonevrită, după vaccinările antirujeolică, contra tusei convulsive.

Virusul rabiei crește pe creier de animale. Vaccinul antirabic preparat din asemenea material conține alergeni organospecifici. De aceea, la administrarea ei este posibilă afectarea autoalergică cu dezvoltarea proceselor demielinice în sistemul nervos și apariția parezilor și a paraliziiilor. Clinic se evidențiază accese convulsive de scurtă durată fără fenomene reziduale (sechele), și sindromul ase-

mănător encefalitei cu pierderea cunoștinței, cu convulsii mai îndelungate, evoluție gravă (uneori cu sfârșit letal) și fenomene neurologice reziduale. Apar, de regulă, pe parcursul a 1–3 zile după administrarea preparatului. În unele cazuri complicațiile neurotice sunt posibile după administrarea vaccinurilor tifoparati-foide. Ele apar mai des peste câteva ore după vaccinare și pot evolua sub formă de dereglări funcționale din partea sistemului nervos sau ca encefalomielită gravă. Sunt foarte rare parezele tranzitorii și paralizările unor grupe de mușchi după vaccinare cu vaccinuri vii peroral contra poliomielitei (peste 7–30 zile).

Afecțiunile altor organe și sisteme se întâlnesc mai rar.

Sindromul astmatic, crupul fals pot apărea după administrarea vaccinului rujeolic, DTP ș.a. Se întâlnesc sindroamele purperei trombocitopenice (tipul maladiei Verlgof) și ale vasculitei hemoragice (tipul maladiei Șenlin-Henoh).

Nefropatia tranzitorie, pielonefrita acută, glomerulonefrita difuză gravă se depistează uneori după aplicarea de vaccinuri DTP, rujeolic etc. Sunt descrise cazuri de miocardită postvaccinală și afecțiunile sistemului osos tip ostiomielită.

Dezvoltarea *proceselor autoalergice* după vaccinare pot fi legate de faptul că produsele bacteriene sunt stimulatori policlonali ai sistemelor T și B ale imunității.

După vaccinare contra gripei, rujeolei, rubeolei, parotiditei, febrei galbene, encefalitei acariene și encefalitei japoneze la persoanele cu alergii alimentare la ouă de găină pot fi reacții alergice, până la șocul anafilactic grav. Acest lucru e determinat de faptul că vaccinurile virale conțin acel mediu, pe care se cresc virusurile și, deci, antigenii embrionilor de găină.

Pentru a preîntâmpina impurificarea bacteriană, în vaccinurile pregătite se adaugă antibiotice. Înainte se utilizau penicilina și streptomicina, însă în legătură cu reacțiile alergice frecvente la aceste preparate, au fost substituite prin neomicină. De aceea, persoanelor cu reacții alergice pronunțate la aminoglicozide, administrarea vaccinurilor le este contraindicată.

Diagnosticul complicațiilor alergice postvaccinale se bazează pe datele anamnezei alergologice, utilizarea testelor de laborator pentru depistarea sensibilizării la vaccinul dat (cu ajutorul reacției Shelley, TTBL, RIML).

TRATAMENTUL

Tratamentul complicațiilor alergice postvaccinale se efectuează simptomatic: se administrează preparate antihistaminice, în cazurile grave – corticosteroizi. În funcție de gradul manifestărilor clinice tratamentul se face ambulator sau staționar.

PROFILAXIA

Pentru a preîntâmpina complicațiile postvaccinale, copiii cu reacții alergice se includ în grupul de risc.

Copiii cu anamneză alergologică familială agravată în lipsa semnelor alergiei până la 3 luni de viață și (sau) în prezența manifestărilor locale ușoare ale diatezei exsudative sub formă de înroșire și descuamare a pielii pe obraji și fese, vaccinările se fac în termenele decretate.

După episoade alergice unice sub formă de erupții sau edemul Quincke la produse alimentare sau medicamente, fără dereglări pronunțate ale stării generale, vaccinurile poliomielitei și rujeolei sunt amânate la copil pentru cel puțin 2 luni, iar administrarea anatoxinei difterico-tetanice (DT) și vaccinului parotiditei – cel puțin 3 luni. Permisivitatea la vaccinare se acordă după examenul de control. Dacă reacțiile alergice indicate sunt însoțite de tulburarea pronunțată a stării generale, precum și de erupții alergice recidivante, edeme repetate Quincke, rinită vasomotorie, formele ușoare ale bronșitei astmatice și laringospasmului, vaccinarea poliomielitei și rujeolei se amână pe 3–6 luni, de DT pe 2 ani. În formele localizate ale eczemei și neurodermitei, la accese rare și ușoare de AB, vaccinurile contra rujeolei și poliomielitei se permit peste 2–3 luni, în maladiile cutanate răspândite și AB – nu mai devreme decât peste 12 luni de la începutul remisiunii.

Reacțiile alergice grave de tipul șocului anafilactic, sindroamele Stevens-Johnson, Lyell, eritemul exsudativ polimorf, precum și encefalita postvaccinală sunt contraindicații pentru administrarea continuă a tuturor vaccinurilor, în afară de poliomielită. Vaccinarea contra poliomielitei se permite nu mai devreme decât peste 2 ani după remisiune.

Copiii, care primesc cure de hiposensibilizare specifică și hiposensibilizare nespecifică, se eliberează de la vaccinare până la sfârșitul curei de tratament cu alergeni specifici, histaglobulină, histamină etc. După tratamentul cu histaglobulină se respectă același interval ca și după administrarea gama-globulinei.

Copiii din grupa de risc vaccinurile se administrează separat: poliomielitice de DT și rujeolic de parotită. În timp de vară, în perioada de înflorire a plantelor, a manifestărilor alergice cutanate și respiratorii, nu se fac vaccinări, cu excepția bolnavilor, care des suferă de boli respiratorii virale acute. Pe lângă analiza detaliată a sângelui, acestor copii înainte de vaccinare li se recomandă și examinarea proteinogramei. Disproteinemia, ca și prezența proteinei – C reactive, servește drept contraindicație pentru vaccinare.

În caz de pericol a dezvoltării reacțiilor alergice, cu 1–2 zile până la vaccinare și pe parcursul a 10–14 zile după ea se recomandă preparate antihistaminice.

Dacă în anamneză s-au înregistrat reacții alergice, atunci în ziua vaccinării cu DT și vaccin rujeolic se administrează preparate antihistaminice cu 30–40 min până la injecții.

Copiii cu alergii alimentare nu trebuie să primească în perioada vaccinării (2 săptămâni până și 2 săptămâni după) alimente înalt alergice (ouă, ciocolată, pește etc.).

CAPITOLUL 25

ALERGIA ȘI GRAVIDITATEA

Particularitățile evoluției clinice, diagnosticul și tratamentul bolilor alergice la gravide

Conform datelor din literatură, graviditatea poate să nu influențeze evoluția alergiei sau uneori survine remisiunea alergiei. Uneori pe fond de graviditate poate surveni acutizarea și evoluția mai gravă a alergiei. Acutizarea alergiei la gravide poate fi explicată prin modificările funcționării sistemului neuroendocrin. Desigur, bolile alergice influențează evoluția gravidității din contul tulburărilor sistemului imun.

Trebuie menționat faptul că prezența bolilor alergice nu reprezintă o contraindicație pentru graviditate și nașterea copilului. E necesar de a prescrie corect terapia și profilaxia acutizărilor alergiei [252].

Astmul bronșic

Astmul bronșic se acutizează mai des la a 24–26-a săptămână de sarcină, când sporește tensiunea intratoracică din contul uterului în creștere; necesitatea în O_2 și e prezent riscul hipoxiei fătului și chiar a hipotrofiei fătului. Însă în graviditate crește conținutul de progesteron în sânge, ceea ce contribuie la sporirea activității complementului și sistemului properdinic, relaxării mușchilor netezi ai uterului, căilor respiratorii superioare și tractului gastro-intestinal (TGI).

S-a demonstrat că la gravidele, care suferă de astm bronșic, nu sunt depistate modificările reactivității bronhiilor la mediatorii naturali (metocolină).

La 29% dintre gravide se depistează ameliorarea evoluției astmului bronșic de gravitate ușoară. În astmul bronșic de gravitate medie și severă în 42% din cazuri e necesar a intensifica terapia antiinflamatorie de bază, în 18% – de a o micșora, iar în 40% din cazuri nu sunt necesare modificări în tactica de tratament (Patterson ș.a., 2000).

Conform cercetărilor, în graviditate majoritatea preparatelor antiastmatice nu sunt contraindicate. Mai puțin periculoase sunt preparatele cu acțiune locală (inhalatorii, aerosoli). În tratamentul perioadei acute a astmului bronșic prioritate sunt β_2 -agoniștii cu acțiune de scurtă durată, inofensivi în graviditate.

E studiată insuficient problema administrării β_2 -agoniștilor prolongați pe parcursul gravidității. Teofilina se recomandă în acutizarea astmului bronșic la gravide doar în cazurile excepționale. Inofensivitate și toleranță bună s-au înregistrat în cazul preparatelor acidului cromoglicinic (Intal, Lomuzol etc.).

Doza preparatelor și schema tratamentului la gravide sunt aceleași ca la toți bolnavii de astm bronșic.

Conjunctivita alergică

Principalele cauze ale rinoconjunctivitei alergice la gravide sunt alergenii menajeri și epidermali, polenul, mai rar alergenii alimentari și medicamentoși. Simptomele caracteristice ale rinoconjunctivitei alergice se suportă mai greu de către gravide, contribuind la dereglarea schimbului de gaze și la dezvoltarea hipoxiei.

Manifestările clinice ale rinoconjunctivitei alergice la gravide nu diferă de evoluția lor la alți bolnavi.

În tratament se aplică preparatele antihistaminice sub formă de picături pentru ochi și pentru nas, care sunt suportate ușor de către gravide.

Alergodermatozele

În timpul gravidității se pot dezvolta dermatoze pruriginoase specifice, mecanismele cărora până în prezent sunt insuficient studiate. La gravide cel mai frecvent se constată acutizarea dermatitei atopice și a urticariei, simptomele clinice ale cărora puțin diferă de evoluția obișnuită.

Administrarea parenterală și perorală a corticosteroizilor (CS) în alergodermatozele gravidelor e posibilă doar după indicații stricte. Au demonstrat o toleranță bună preparatele acidului cromoglicinic și preparatele antihistaminice în calitate de terapie profilactică de bază (local și intern).

Șocul anafilactic

În timpul gravidității, dezvoltarea șocului anafilactic e posibilă la gravidele cu alergii la înțepătura insectelor hemiptere, medicamente, dacă în anamneză este prezentă sensibilizarea la medicamente. Șocul anafilactic la gravide evoluează mai favorabil din contul barierei placentare și secreției histaminazei, care poate cataliza alergenii endogeni, inclusiv histamina. Conform datelor unor cercetători, dezvoltarea șocului anafilactic în timpul gravidității poate conduce la moartea fătului ca urmare a diminuării bruște a circuitului sangvin în uter.

Pentru depistarea alergiei și spectrului alergenilor cauzali semnificativi se utilizează metodele specifice de alergodiagnostic în vitro-RAST, analiza imunoenzimatică etc.

Tratamentul șocului anafilactic la gravide se efectuează după aceeași schemă ca și la alți bolnavi.

Standardele medicale de investigații și tratament în alergologie

Cifru clasificării internaționale a maladiilor	Grupuri nozologice	Volumul investigațiilor diagnostice și consultația specialistului	Durata medie de tratament	Volumul tratamentului	Doza
1	2	3	4	5	6
J 20	Broșita acută alergică	<p>Hemograma (1)</p> <p>Analiza sputei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - frotiu Giemsa (1) <p>Spirograma cu proba farmacologică (1)</p> <p>Peak-flowmetria</p> <p>MRF cutiei toracice</p> <p>ECG</p> <p>Teste cutanate cu alergeni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - menajeri (4) - polenici (7) - epidermali (8) - fungici <p>Radiografia sinusurilor paranasale</p> <p>Consultația ORL</p> <p>Consultația alergologului</p>	6 zile	<p>1. Excluderea contactului cu alergeni „vinovați”</p> <p>2. Antihistaminice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Difenhidramină fiolă 1% – 1ml, nr. 10 sau Sol. Cloropiramină 2% – 1 ml, nr. 5 • Cliproheptadină comp. 4 mg, nr. 50 <p>3. Metilxantine (la necesitate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teofilină retard compr. 250 mg, nr. 50 <p>4. Inhibitorii degranulării mastocitelor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acid cromoglicic 5 mg / 1 doză, aer 150 doze • Ketotifen compr. 1 mg N. 30 <p>5. Mucolitice și expectorante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eftusină 130 ml, sirop • Bromhexină 8 mg compr., nr. 10 <p>6. Hiposensibilizare nespecifică</p> <p>Histaglobulină, fiolă 2 ml, nr. 5 sau Imunoglobulină anti-alergică</p>	<p>1 ml - /im</p> <p>4mg. x 3 ori/zi</p> <p>1compr. x 2ori/zi</p> <p>1 doza x 4 ori/zi</p> <p>1 compr. x 2 ori/zi</p> <p>5 ml x 3 ori/zi</p> <p>1 p. x 3 ori/zi</p> <p>2 ml x 1 dată în 3 zile sic</p>
	Rinita alergică intermitentă	<p>Hemograma</p> <p>IgE antigenespecifică</p> <p>IgE totală</p> <p>IgA, IgM, IgG</p> <p>Testarea cutanată (scarificare) cu alergeni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - praft menajer (4) - de polen (7) - epidermali (8) - fungici (9) <p>Teste de provocare (nazale) cu alergeni</p> <p>Spirogramă</p> <p>ECG</p> <p>Rinoscopie</p> <p>Rinoscopie citologică</p> <p>Radiografia în ansamblu a cutiei toracice în 1 incidență</p> <p>Radiografia sinusurilor paranasale</p> <p>Fibrobronhoscopia</p> <p>Anticorpi la helminti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - toxocara - lamblii <p>Consultația ORL</p> <p>Consultația oculistului</p>	7-10 zile	<p>Tratamentul specific cu alergeni se efectuează în faza de remisiune conform schemelor standard</p> <p>Rinita alergică intermitentă forma ușoară</p> <p>1. Antihistaminice:</p> <ul style="list-style-type: none"> Loratadină 10 mg. compr. sau Cetirizină 10 mg. compr. <p>2. Antihistaminice topice:</p> <ul style="list-style-type: none"> Azelastină aerosol nazal 1mg/1ml sau Cromone: Cromolyn sodium 5,3 mg <p>Rinita alergică intermitentă moderată</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroidi nazal: Beclometazonă nazal, spray 50 mcg /1doză sau Fluticazonă nazal, spray, 50 mcg/1 doză sau Nazonex 50 mcg/1doza <p>Rinita alergică intermitentă, forma severă</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Corticosteroidi nazal: Beclometazonă nazal, spray 50 mcg/1 doză sau Fluticazonă nazal, spray 50 mcg/1 doză sau Nazonex 50 mcg/1 doză <p>2. Antihistaminice:</p> <ul style="list-style-type: none"> Loratadină (Pariazin) 10 mg. compr. sau Cetirizină (Pariazin) 10 mg. compr 	<p>(ambulator și staționar)</p> <p>1 compr./zi</p> <p>1 compr./zi</p> <p>2 pufulni/ 3 ori/zi</p> <p>2 pufulni/ 4 ori/zi</p> <p>2 pufulni/2 ori/zi</p> <p>1 pufulni/2 ori/zi</p> <p>2 pufulni/2 ori/zi</p> <p>2 pufulni/3 ori/zi</p> <p>2 pufulni/2 ori/zi</p> <p>2 pufulni/2 ori/zi</p> <p>1 compr./zi</p> <p>1 compr./zi</p>

	Rinita alergică persistentă	<p>Hemograma IgE antipenspecifică IgE totală IgA, IgM, IgG Testarea cutanată (scarifiere) cu alergeni: - menajeri (4) - polenici (7) - epidermali (8) - fungici (9) Teste de provocare (nazale) cu alergeni Spirograma ECG Rinoscopia Rinoscopia citologică Radiografia de ansamblu a cavității toracice în 1 incidență Radiografia sinusurilor paranasale Fibrobronhoscopia Anticorpi la helminti: - toxocara - lamblii Consultația ORL Consultația oculistului</p>	10 zile	<p>1. în caz de rezistență – corticosteroidi sistemici în cure scurte: Prednizolonă 5 mg, compr.</p> <p>Rinita alergică persistentă ușoară 1. Antihistaminice: Loratadină 10 mg, compr. sau Cetirizină 10 mg, compr 2. Antihistaminice topice: Azelastină aerosol nazal, 1 g/1 ml Rinita alergică persistentă moderată 1. Corticosteroidi nazali: Beclometazonă nazal, spray, 50 mcg/1 doza sau Fluticazonă nazal, spray, 50 mcg/1 doza Rinita alergică persistentă severă 1. Corticosteroidi nazali: Beclometazonă nazal, 50 mcg/1 doză sau Fluticazonă nazal spray, 50 mcg/1 doză 2. Antihistaminice: Sol. Difenhidramină 1% – 1 ml fiole sau Sol. Cloropiramină 2,0% – 1 ml 20 mg/1 ml sau Loratadină (Erolin) 10 mg, compr. sau Cetirizina (Parizatin) 10 mg, compr. 3. Intranazali anticolinergice: Ipratropium bromură, nazal, spray 0,03% 4. Alfa-adrenomimetice: Oximetazolină 0,05%, 30 ml 5. O cură scurtă de corticosteroidi Prednizolon 5 mg, în compr. 6. H1stagiobulin fiole 2 ml sau Imunoglobulina antialergică</p>	<p>2 compr./zi</p> <p>1 compr./zi 1 compr./zi</p> <p>2 pufuli x 2 ori/zi</p> <p>2 pufuli x 3 ori/zi 2 pufuli x 2 ori/zi</p> <p>2 pufuli x 4 ori/zi 2 pufuli x 2 ori/zi</p> <p>1 ml /lm 1 ml /lm 1 compr./zi 1 compr./zi</p> <p>2 pufuli x 4 ori/zi</p> <p>2 pic x 3 ori/zi</p> <p>10 mg/zi</p> <p>2 ml subcutan peste 3-4 zile</p>
<p>J 44 J 44.8</p>	Bronșită cronică astmatică	<p>Hemograma (2) Analiza sputei: - frociu Giemsa (1) Investigații la flora nespecifică (metoda culturală) (1) MRF cavității toracice Teste cutanate cu alergeni: - menajeri (4) - polenici (7) - epidermali (8) - fungici (9)</p>	14-18 zile	<p>În remisiune stabilă: imunoterapie specifică cu alergeni la toate formele</p> <p>1. Imunoterapie specifică cu alergeni după schema standardă (ambulador și staționar) 2. Antihistaminice: • Sol. Difenhidramină fiole 1% – 1 ml, nr. 10 sau Sol. Cloropiramină 2% – 1 ml, nr. 5 • Loratadină (Erolin) 10 mg, nr. 10 sau Ciproheptadină (Peritol) compr. 4 mg, nr. 20 3. Stabilizatori ai membranei mastocitare: • Ketotifen compr. 1 mg, nr. 30 4. Metilksantine: • Teofilină retard compr. 250 mg, nr. 10</p>	<p>1 ml /lm</p> <p>1 compr/zi 1 compr./zi</p> <p>1 compr. x 2 ori/zi</p> <p>1 compr. x 2 ori</p>

<p>J 45</p>	<p>Astmul bronic intermitent</p>	<p>Hemograma Analiza sputei - frotiu Giemsa (1) Analiza la anticorpi helminti: - toxocara - lamblia Teste functionale respiratorii: - spirometria cu probe farmacologice - peak-flowmetria Teste cutanate cu extracte de alergeni (scarificare): - de meara (4) - de polen (7) - epidermali (8) - fungici (9) IgE totală IgE specifică cu alergeni - menajeri (4) - Polenici (7) Teste de provocare: - testare prin efort fizic - cu alergeni (1 probă) - cu acetilcolină ECG Radiografia în ansamblu a cuflei toracice în 1 incidență Fibrobronhoscopia Consultatia ORL Consultatia alergologului</p>	<p>Spirograma cu probe farmacologice (1) Peak-flowmetria Fibrobronhoscopia (1) ECG Consultatia alergologului</p>	<p>5. β_2 adrenomimetice: • Salbutamol 100 mcg/1 doză aerosol sau Salmeterol 25 mcg, 1 doză aerosol 6. Corticosteroidi inhalatori: • Becometazonă 50 mcg/1 doză, 200 doze sau Fluticazonă 250 mcg/1 doză, 200 doze 7. Mucolitice: • Acetilcisteină compr. 200 mg sau Bromhexină 8 mg, compr. nr. 20 8. Imunostimulatoare (vaccinuri polivalente) • Broncho-Vaxom 7mg, caps. nr. 10 9. Hiposenzibilizare nespecifică: • Histaiglobulină fiole 2 ml</p>	<p>1 puf x 3-4 ori/zi 1 puf x 2 ori/zi 2puf x 2 ori/zi 1 puf x 2 ori/zi 1 comp. x 3 ori/zi 1 caps. - p/zi 2 ml x 2 ori/săpt. s/c</p>
		<p>Imunoterapia specifică cu alergeni (la forma alergică) se efectuează în lipsa contraindicațiilor după scheme standarde sau Alergioglobulină sau imunoglobulină antiialergică 1. β_2 adrenomimetici cu durată scurtă de acțiune (la efort fizic și contact cu alergeni): • Salbutamol 100 mcg/1 doză, aerosol sau Fenoterol 200 mcg/1 doză, aerosol sau B_2 agonist de scurtă durată per os • Salbutamol 4 mg sau Terbutalină 10 mg 2. Metixantine Teofilină retard 250 mg comp 3. Inhibitorii degranulării mastocitelor • Acid cromoglicic 20 mg, caps. nr. 5 sau Acid cromoglicic 5 mg/1 doză 200 doze, aerosol sau Nedocromil disodic 2 mg/1doză aerosol 4. Stabilizatori ai membranei mastocitelor: Ketotifen 0,001 5. Comb. Acid cromoglicic+ fenoterol</p>	<p>Imunoterapia specifică cu alergeni (la forma alergică) se efectuează în lipsa contraindicațiilor după scheme standarde sau Alergioglobulină sau imunoglobulină antiialergică 1. β_2 adrenomimetici cu durată scurtă de acțiune (la efort fizic și contact cu alergeni): • Salbutamol 100 mcg/1 doză, aerosol sau Fenoterol 200 mcg/1 doză, aerosol sau B_2 agonist de scurtă durată per os • Salbutamol 4 mg sau Terbutalină 10 mg 2. Metixantine Teofilină retard 250 mg comp 3. Inhibitorii degranulării mastocitelor • Acid cromoglicic 20 mg, caps. nr. 5 sau Acid cromoglicic 5 mg/1 doză 200 doze, aerosol sau Nedocromil disodic 2 mg/1doză aerosol 4. Stabilizatori ai membranei mastocitelor: Ketotifen 0,001 5. Comb. Acid cromoglicic+ fenoterol</p>	<p>(ambulator și staționar) 2ml subcutan peste 3-4 zile 1 puf ori/zi 1 puf ori/zi 1-2 ori/5 zile 1-2 ori/5 zile 1-2 ori/ziile 1 caps. x 2 ori/zi 1 puf x 4 ori/zi 1 puf x 4 ori/zi 1 compr. x 2 ori/zi. 1 puf. x 4 ori/zi</p>	

<p>J 45</p>	<p>Astm bronșic preponderent alergic persistent ușor</p>	<p>Hemograma MRS Analiza la helminti (anticorpi): - toxocara - lamblii Analiza generală a sputei: - frotiu Giemsa Teste funcționale respiratorii: - spirometria cu proba farmacologică - peak-flowmetria IgE totală IgE specifică cu alergeni - de menaj (4) - polenici (7) - bacterieni (4) Teste cutanate cu extracțe de alergeni neinfecțioși (scarificare): - menajeri (4) - de polen (7) - epidermași (8) - fungi (9) Teste de provocare: - testare prin efort fizic - cu alergeni (1 probă) - cu acetilcolină ECG Radiografia în ansamblu a cutiei toracice în 1 incidență Fibrobronhoscopia Radiografia sinusurilor paranasale Consultația ORL Consultația alergologului</p>	<p>8 zile</p>	<p>1. Imunoterapia specifică cu alergen (ambulator și staționar) sau Alergoglobulină sau Imunoglobulină antiilergică 2. Inhibitorii degranulării mastocitelor: - Acid cromoglicic 20 mg, capsule sau Nedocromil disodic 2 mg/1 doză, aerosol 3. Stabilizatori ai membranei mastocitare: - Ketotifen 1 mg compr. nr. 10 sau Comb. Acid cromoglicic-Fenoterol 4. Antileucotrieni: - Zileuton 300-600 mg - Zafirlukast (Accolate) 20-40 mg In caz de rezistență se recomandă: 5. Corticosteroidi inhalatori: - Beclometazonă 250 mcg 1 doză aerosol sau Flucicazonă 125mcg 1 doză, aerosol sau Budesonidă forte sau aer. Simbicorn 4,5 mg 6. Bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune: Teofilină retard 250 mg per os, compr.</p> <p>La necesitate: 7. β_2 adrenomimetice cu acțiune rapidă: - Salbutamol 100 mcg 1 doză, aerosol sau Fenoterol 200 mcg 1 doză, aerosol</p>	<p>2 ml subcuan peste 3-4 zile 1 caps x 4 ori/zi 2 puf x 4 ori/zi 1 compr. x 2 ori 1 puf x 4 ori/zi 1-2 x 4 ori/zi per os 1-2 x 2 ori/zi per os 1 puf x 2 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi 1 p x 2 p/orzi 1puff. x p/orzi 1 puf x p/orzi</p>
<p>J 45</p>	<p>Astm bronșic preponderent alergic persistent moderat</p>	<p>Hemograma Analiza la anticorpi helminti - toxococoză - lamblii Analiza generală a sputei: - frotiu Giemsa Teste funcționale respiratorii: - spirometria - peak-flowmetria IgE totală IgE specifică cu alergeni - menajeri (4)</p>	<p>8 zile</p>	<p>1. Tratamentul specific cu alergeni se efectuează în lipsa contraindicațiilor conform schemelor standard - în remisiune stabilă 2. Corticosteroidi inhalatori - Beclometazonă 250 mcg/1 doză, aer 200 doze sau Flucicazonă 250 mcg/ 1 doză, aerosol sau Budesonidă forte sau Simbicorn 4,5 mg 3. β_2 adrenomimetici cu durată lungă de acțiune - Salmeterol 25 mcg 1 doză, aerosol sau</p>	<p>(ambulator și staționar) 1 puf x 4 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi 2 puf x 2 ori/zi</p>

<p>J 45</p>	<p>Astm bronșic preponderent alergic persistent sever</p>	<p>– polenici (7) Teste cutanate scarificate cu alergeni (1 probă) – menajeri (4) – polenici (7) – epidermali (8) – fungici (9) Spirografia cu teste funcționale (β2 –ago- niști cu durată scurtă de acțiune) ECG Radiografia în ansamblu a cufetei toracice în 1 incidență Fibrobronhoscopia Consultația ORL Consultația alergologului</p>	<p>– polenici (7) – menajeri (4) – polenici (7) – epidermali (8) – fungici (9) Spirografia cu teste funcționale (β2 –ago- niști cu durată scurtă de acțiune) ECG Radiografia în ansamblu a cufetei toracice în 1 incidență Fibrobronhoscopia Consultația ORL Consultația alergologului</p>	<p>4. Corticosteroidi inhalatori+ β2 agonist cu durată lun- gă de acțiune în comp. (Salbutamol sau Terbutalin) sau • Teofilină retard 250 mg compr. per os La necesitate: 5. β2 adrenomimetice de durată scurtă de acțiune • Salbutamol, aerosol, 100 mcg/1 doză – 200 doze sau Fenoterol 200 mcg/1doză, aerosol</p>	<p>1 comp. x 2 ori/zi 1 comp. x 2 ori/zi 1 puf x 4 ori/zi 1 puf x 3-4 ori/zi</p>
<p>J 45</p>	<p>Astm bronșic preponderent alergic persistent sever</p>	<p>– polenici (7) Teste cutanate scarificate cu alergeni (1 probă) – menajeri (4) – polenici (7) – epidermali (8) – fungici (9) ECG Radiografia în ansamblu a cufetei toracice în 1 incidență Radiografia sinusurilor paranasale Fibrobronhoscopia Consultația ORL Consultația alergologului</p>	<p>– polenici (7) Teste cutanate scarificate cu alergeni (1 probă) – menajeri (4) – polenici (7) – epidermali (8) – fungici (9) ECG Radiografia în ansamblu a cufetei toracice în 1 incidență Radiografia sinusurilor paranasale Fibrobronhoscopia Consultația ORL Consultația alergologului</p>	<p>1. Corticosteroidi inhalatori: • Beclometazonă 250 mcg/1 doză, 200 doze sau Fluticazonă 250 mcg/1 doză, aerosol sau Budesonid forte (sau Serelide) 2. + β2 adrenomimetici cu durată lungă de acțiune: Salmeterol 25 mcg/1 doză, aerosol sau Corticosteroidi inhalatori + Teofilină retard 250 mg compr. sau 3. Corticosteroidi inhalatori+ M-colinoblocante Ipratropium bromură 20 mcg/1 doză, aerosol 300 doze 4. Corticosteroidi sistemici: Prednisolon 0,5 mg/kg per os La necesitate: 5. β2 adrenomimetice cu durată scurtă de acțiune: Salbutamol aerosol 100 mcg/1 doză, 200 doze 6. Antibiotice (în prezența focarelor de infecții, după antibiocitogramă)</p>	<p>2 pufuri x 4 ori/zi 2 pufuri x 2 ori/zi 2 pufuri x 2 ori/zi 2 pufuri x 2 ori/zi 1 comp x 2 ori/zi 2 pufuri x 4 ori 10-20 mg, apoi doza de susținere 1 puf x 3-4 ori/zi</p>

<p>J 46</p>	<p>Astm bronșic, preponderent alergic Exacerbare ușoară</p>	<p>Investigațiile de bază ale astmului bronșic conform severității (descrise anterior) și adăugător: Hemograma Echilibrul acido-bazic ECC Gazele sângelui</p>	<p>3 zile</p>	<p>1. β2 adrenomimetice cu durată scurtă de acțiune: Salbutamol 100 mcg/1doză, aerosol sau Fenoterol (cu ajutorul Spacer-ului) La răspuns suficient intervalele se măresc fiecare 4-6 ore sau 2. Ipratropium bromură 20 mcg / 1 doză, aerosol, cu ajutorul Spacer-ului, 300 doze In caz de supradozare cu β2 adrenomimetice, tratamentul se începe cu corticosteroizi în asocieră cu melikantline. 3. Corticosteroizi: Prednizolonă 5 mg, compr, nr. 10 sau Dexametazon 4mg 1ml, fiole sau Prednizolon 30 mg 1ml, fiole 4. Metilxantine: Aminofilină 2,5% - 5 ml. Doza se repetă sub controlul concentrației plasmatice 5. Clorură de sodiu 0,9% - 200 ml Apoi tratamentul Astmului bronșic conform severității.</p>	<p>2 puffuri peste fiecare 20 min până la 3 prize, apoi 2 puffuri fiecare 3 ore în perioada de 48 ore 6 comp/zi 5-6 mg/kg/zi doza max. 500 mg/zi 200 ml</p>
<p>J 46</p>	<p>Astm bronșic, preponderent alergic. Exacerbare gravitate medie</p>	<p>Investigațiile de bază ale astmului bronșic se efectuează conform severității și stării de rău astmatic st.1 și adăugător Hemograma (2)</p>	<p>5 zile</p>	<p>1. Oxygen pe sondă nazală (sau masca Venturi) 30% (saturată ≥ 90%) 2. β2 adrenomimetici de durată scurtă de acțiune: • Salbutamol 100 mcg/1doză, aerosol cu ajutorul Spacer-ului sau Ipratropium bromură La răspuns suficient, intervalele se măresc fiecare 4-6 ore 3. Corticosteroizi: • Prednizolon 30 mg 1 ml x 3 ori/iv sau • Dexametazon 4 mg - 1 ml fiole M.10 La răspuns insuficient: • Prednizolon 30 mg, 1 ml asocieră cu • Hidrocortizon succinat 5 ml (125 mg) La răspuns suficient • Prednizolon 30 mg 1 ml fiole, nr. 3 • Prednizolon, compr 5 mg, nr. 10 4. Metilxantine Aminofilină 2,5% - 5 ml, nr. 10. Doza se repetă sub controlul concentrației plasmatice. 5. La pH < 7,2 Bicarbonat de sodiu 4%, 400 ml 6. Clorură de sodiu 0,9% - 200 ml Apoi tratamentul conform severității astmului bronșic</p>	<p>1-5 l/min 2 puffuri fiecare 20 min de la prima oră 90-180 mg fiecare 60-90 min primele 2-3 zile, apoi de micșorat individual 150 mg/zi iv 1 flacon fiecare 6 ore iv Primele 2-3 zile 60 mg fiecare oră, apoi 30 mg fiecare 3-4 ore 50-60 mg/zi 5-6 mg/kg (12-16 comprizi) 500 mg/zi 200-400 ml/zi 200 ml</p>

<p>J 46</p>	<p>Astm bronșic, preponderent alergic Exacerbare gravă</p>	<p>Investigațiile de bază ale astmului bronșic conform severității și stării de rău asimatic st. II Hemograma (2) Echilibrul acido-bazic (2)</p>	<p>5 zile</p>	<p>1. B2 adrenomimetice cu acțiune de scurtă durată prin nebulatizer: Salbutamol sau Fenoterol sau Ipratropium bromură 2. Oxigen terapie, 100% O₂ 3. Corticosteroidi: Prednizolon 30 mg, 1 ml, fiole nr. 3 Hidrocortizon succinat 125 mg, 5 ml fiole Prednizolon 5 mg, compr. 4. Metilxantine: Aminofilină 2,5% – 5 ml, nr. 10 La pH < 7.2 Bicarbonat de sodiu 4% – 200ml în caz de rezistență timp 1–3 ore se recomandă: sol. Adrenalină 0,1% – 1 ml Intubație și respirație artificială 5. Clorură de sodiu 0,9% – 200 ml fiacune Apoi tratamentul Astmului bronșic conform severității</p>	<p>2,5–5 mg fiecare 20 min până la 3 prize, apoi fiecare oră la necesitate 210 mg 125 mg iv 10 compr./zi 5–6 mg/kg, doza maxima 500 mg/24 ore iv 200–400 ml/zi iv, perfuzie 0,3 mg iv 200 ml iv perfuzie</p>
<p>J 46</p>	<p>Stare de rău asimatic</p>	<p>Investigațiile de bază ale astmului bronșic conform severității (descrie anterior) și adăugător: Hemograma (2) Echilibrul acido-bazic (2) ECG (2) Gazele sângelui</p>	<p>3 zile</p>	<p>1. Oxigen 30% – 1–3 l/min, SaO₂ > 92–95% • Albuterol 0,5% pe cale inhalatorie și/sau • Sol. Epinefrină 0,1% – 1ml, subcutan, la pacienții care nu pot efectua sau sunt absente răspunsurile pozitive la terapia inhalatorie 2. Glucocorticoizi: • Prednizolon 30 mg/1ml sau Dexametazon 4 mg/1 ml Prednizolon compr. 5 mg, sau Dexametazon compr 3. Terapia suplimentară: • Ipratropium bromură 20 mcg/1 doză pe cale inhalatorie • Sol. Aminofilină 25 mg/ml iv, lent la pacienții ce nu au utilizat teofilină anterior – numai 0,5 mg/kg iv în perfuzie 4. Reechilibrarea acido-bazică: • Sulfat de magneziu 25% – 10 ml, fiole nr. 10 • Bicarbonat de sodiu 4% – 200,0 ml Clorură de sodiu 0,9% – 200,0</p>	<p>4 pufuri la fiecare 20 minute 0,3–0,5 ml fiecare 20 min sau o oră până la 3 doze 1-a zi – 240 mg/zi apoi de micșorat individual 30–40 mg/zi per os 4–10 pufuri x 3 ori o ore 6 mg/kg fiecare 30 min., doza max. în 24 ore – 500 mg 10 ml iv lent 200,0 200 ml</p>

J 67	Polinoză	<p>Hemograma IgE alergenspecifică la polen (7) și venin de albine (1 probă) IgE totală IgA, IgM, IgG Testare cutanată (scarificare) cu alergeni: (1 probă) - menajeri (4) - polenici (7) - epidermali (8) - fungici (9) - fungici (9)</p> <p>Teste de provocare (nazale, conjunctivale, bronșice) cu alergen de polen (1 probă)</p> <p>Spirograma Peak-flowmetria ECG</p> <p>Radiografia de ansamblu a cuflei toracice în 1 incidență Fibrobronhoscopia Anticorpi la helminti: - toxocara - lamblili</p> <p>Consultația ORL Consultația oculistului</p>	7 zile	<p>1. Tratamentul specific cu alergeni polenici (vaccinoterapia) se efectuează în faza de remisiune a polinozei conform schemelor standardde (ambulator)</p> <p>2. Antihistaminice: • Sol. Difenhidramină 1% - 1 ml fiole, nr. 10 sau • Sol. Cloropramină 2,0% - 1 ml, 20 mg/1ml, nr. 5 • Cipronetadina (Peritol) 4 mg, nr. 20 • Loratadin (Erolin) 10 mg compr., nr. 10 sau • Cetirizină (Parlazin, Lyrtec) 10 mg, nr. 10 sau • Fexofenadin (Telfast, Fexofastim) 150, 180 mg, nr. 20 sau • Dezloratadin (Avenus) 5 mg</p> <p>3. Antihistaminice topice: • Azeclasin aerosol nazal 1 mg/1ml 10 ml • Azeclasin picături oftalmice 0,05% 8 ml flacon</p> <p>4. Inhibitorii degranularii mastocitelor: • Ketotifen compr. 1mg, nr. 10 • Acid cromoglicic 20 mg, caps. sau • Nedocromil disodic 2 mg/1 doză, aerosol • Acid cromoglicic (Lecrolyn), picături oftalmice 20 mg/10 ml, 1 flacon • Orifagel 2,5 mg/g - 10 g</p> <p>5. Corticosteroidzi • Beclometazonă nazal spray, 50 mcg/1 doză sau • Beconaze nazal spray, 50 mcg/1 doză • Olan Dexametazon (picături oftalmice) 0,1% - 5 ml sau Sofradex 8 ml, flacon</p> <p>6. Corticosteroidzi inhalatori în aerosoli: • Beclometazonă 250 mcg aerosol sau • Fluticazonă 250 mcg / 1 doză aerosol</p> <p>7. Corticosteroidzi sistemici: • Prednizolon 5 mg compr., nr. 10 • Prednizolon 30 mg/ml, nr. 3</p> <p>8. M-colinoblocante • Ipratropium bromură 20 mcg/1 doză, aerosol</p> <p>9. Histoglobulin fiole - 2 ml sau Immunoglobulină antiialergică</p> <p>10. Metitranine: • Sol. Aminofilină 2,5% - 5 ml (25 mg/ml), nr. 10 • Teofilină retard 250 mg compr. N10</p> <p>11. β_2 adrenomimetici: • Salbutamol 100 mcg - 1 doză, aerosol sau • Salmeterol 25 mcg - 1 doză, aerosol • Clorură de sodiu 0,9% - 200 ml</p> <p>În astm bronșic la polen, tratamentul descris anterior, conform severității (la necesitate).</p>	<p>1 ml i/vm 1 compr./zi 1 compr. x 2 ori 1 compr./zi 1 compr./zi 1 compr./zi 1 compr./zi 1 compr./zi 1 puf x 2 orezi 2 pic x 2 ori/zi 1 pic x 2 ori/zi 1 caps x 4 ori/zi 2 pufuri x 4 ori/zi 2 pic. x 2 ori/zi 2 pic. x 2 ori/zi 2 puf x 3 ori/zi 2 pufuri x 2 ori/zi 1 pic x 3 ori/zi 1 puf x 3 ori/zi 1 comp x 3-4 ori/zi 30 mg/zi i/vm, iv 2 puf x 3 ori/zi 2 ml x 2 ori în săptămână câine 10 ml iv x 1-2 ori/zi 1 comp x 2 ori/zi 1 puf x 3-4 ori/zi 1 puf x 2 ori/zi</p>
------	----------	---	--------	--	---

T 78.3	Urticarie și edemul Quincke (acută și cronică)	<p>Hemograma An. generală a urinei Coprograme Helminți în masele fecale Examenul bacteriologic al masei fecale Glucoza sângelui Bilirubina Colinesterază AST ALT Creatinina Fosfataza alcalină Amilaza sângelui Fe seric Anticorpi la toxocară și lamblii Markerii hepatitei virale — HBsAg — anti HBcAgsum — anti HCV sum Imunitatea umorală (IgM, G, A și E totală) Cnaglobuline CIC LE celule Test β limfocite cu medicamente ECG MRF cutiei toracice Examinare ultrasonoră a cavității abdominale și sistemului urinar FEGDS (cu biopsia, helicobacter pylori) Colonoscopia Sondaj duodenal PH-metria R0 scopia stomacului Testare prin scarificare cu alergeni neinfectioși și alimentari (1 probă) 1 probă cu alergeni: — menajeri (4) — polenici (7) — epidermali (8) — fungici (9)</p>	10 zile	<p>1. Dieta hipotalergică 2. H₁ - antihistaminice: • Sol. Clorpiramină 2% - 1 ml 20 mg/1 ml, nr. 5 • Loratadină 10 mg, compr., nr. 10 • Ciproheptadină 4 mg, compr., nr. 20 • Cetirizin (Parlazin) 10 mg, nr. 20 sau • Fexofenadîn (Telast, Textofast) 180 mg., nr. 20 sau • Dezloratadin (Aerius) 5 mg, nr. 20 • Ketotifen 1 mg, compr., nr. 30 3. Corticosteroidi: • Sol. Prednizolon 30 mg/1 ml iv sau im nr. 3 sau Sol. Dexametazon 4 mg/1 ml iv sau im nr. 25 • Tab. Prednizolon 5 mg compr. per os (la necesitate) nr. 10 sau Tab. Dexametazon 4 mg, compr., nr. 10 4. Fermenți • Pancreatină, nr. 30 5. Dezintoxicare • Enterodiaz plic 5 g sau Carbolen sau Polilepan sau Enterosgel • Calciu gluconat 10% - 10 ml, nr. 10 sau Clorură de calciu ficale 10% - 10 ml, nr. 10 • Sol. Tosulfat de sodiu, ficale 30% - 10 ml, nr. 10 6. β₂ adrenomimetice: • Sol. Epinefrină 0,1% - 1 ml, la necesitate 7. Propulsive: • Metoclopramid compr., 10 mg, nr. 10 sau Domperidon 8. Coleretic: • Choliver compr., nr. 100 sau Citolenzim, sau Nicodin sau Libil, sau Flamin sau Octaliv 9. H₂ antagonist: Cimetidină 200 mg, compr. sau Ranitidină 150mg, compr La contaminarea microbiană a intestinului în funcție de flora patogenă (conform rezultatelor bacteriologice și sensibilității la antibiotice)</p>	<p>1 ml x 2 ori/zi 10 mg/zi 4 mg x 3 ori/zi 1 compr./zi 1 compr./zi 1 compr./zi 1 mg x 2 ori/zi 30-80 mg/zi 12 mg/zi 20-40 mg/zi 1 p x 3 ori/zi 5 gr/zi x 2 ori/zi 0-8 p/zi 1 ling x 3 ori/zi 10 ml 10 ml iv/zi 10 ml iv 1 ml/im 10 mg x 3 ori/zi 2 compr. x 3 ori/zi 1 comp. x 2 ori/zi 1 compr./zi</p>
--------	--	--	---------	--	--

		<p>Examinarea bacteriologică a mășelor fecale și sensibilitatea la antibiotice</p> <p>ECG</p> <p>MRF cutiei toracice</p> <p>USG organelor abdominale + bazin mic</p> <p>FEGDS cu biopsie</p> <p>Colonoscopia</p> <p>R0 scopia stomacului</p> <p>Sondaj duodenal</p> <p>pH-metria gastrică</p> <p>Consultația dermatologului, gastrologului, neurologului</p> <p>ORL-ului</p>		<p>7. Fenozepam 2,5 mg, compr., nr. 50 sau Tazepam 10 mg, compr., nr. 50</p> <p>8. Antibiotice (la necesitate)</p> <p>8.1. Macrolide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midecamicină 400 mg caps., nr. 15 sau Spiramicină 3 min U, compr., nr. 10 <p>8.2. Fluorchinolone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacina 250 mg, compr., nr. 10 <p>9. Eubiotice</p> <p>Bifidul 5 doze, flacon</p> <p>10. Fermenți:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatină draje nr. 30 <p>La prezența patologiei TGI, tratament corespunzător descris în capitolul „Maladiile TGI și hepatice”</p> <p>11. Tratamentul parazitozelor digestive:</p> <p>La toxocaroză</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eskazol (Albendazol) 400 mg compr La lamblitoză • Metronidazol 250 compr., nr. 20 <p>12. La contaminare microbiană a intestinului, în funcție de flora patogenă tratament conform rezultatelor bacteriologice și sensibilității la antibiotice</p> <p>13. Antibacteriene (7–10 zile)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furazolidonă 50 compr., nr. 10 sau Nifuroxazid 0,1 caps, nr. 30 <p>14. Hiposensibilizare nespecifică</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histaglobulină fiole 2 ml n. 10 <p>15. Plasmafereză sau iradiere cu raze ultraviolete a sângelui Sol. Clorură de sodiu 0,9% 200 ml</p>	<p>1 compr/zi 1 compr/zi</p> <p>1 caps x 3 ori/zi 1 compr x 2 ori/zi</p> <p>0,5 x 2 ori/zi</p> <p>5 doze x 2 ori/zi</p> <p>2 dr x 3 ori/zi</p> <p>100 mg x 2 ori/zi</p> <p>500 mg x 2 ori/zi</p> <p>0,1 x 4 ori/zi</p> <p>0,2 x 4 ori/zi</p> <p>2 ml x 2 ori/ săptăm s/c 200 ml 1 flac x 1–2 ori/zi iv perfuzie</p>
<p>T 634</p>	<p>Alergia la venin de albine și vespe</p>	<p>Hemograma</p> <p>ECG</p> <p>MRF cutiei toracice</p> <p>Testare cutanată cu alergeni de heminoptere</p> <p>IgE specifică la alergeni de heminoptere</p> <p>IgE totale</p> <p>Consultația ORL</p> <p>Analiza la helminti</p> <p>Anticorpi la toxocara, lamblia</p>	<p>5–10 zile</p>	<p>1. Corticosteroidi sistemici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametazon 4 mg, compr. sau Prednizolon 5 mg compr., nr. 30 • Sol. Prednizolon 30 mg/1 ml, fiole, nr. 3 sau Dexametazon 4 mg/1 ml, fiole <p>2. Anthistaminice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Difenhidramină fiole 1% – 1,0, nr. 10 sau Sol. Clorpiramină 2% – 1 ml fiole, nr. 5 • Ciproheptadină (Peritol) 4 mg, compr., nr. 10 • Loratadină (Erolin) 10 mg, compr., nr. 10 • Celirizin (Parlazin, Lyrtec) 10 mg, nr. 10 sau 	<p>8–12 mg/zi 10–20 mg/zi 50–90 mg/zi 8–12 mg/zi</p> <p>1 ml x 1–2 ori/zi iv 1 ml iv 1 compr x 2 ori/zi 1 compr/zi 1 compr/zi</p>

T 85.0	Boala serului	<p>Hemograma Analiza clinică a urinei ECG Analiza la helminți - anticorpi toxocara - anticorpi lambliei MRF cutiei toracice Test B limfocite cu medicamente IgE totală Imunitatea umorală - IgM - IgA - IgG</p>	14 zile	<p>1. Corticosteroidi sistemici • Sol. Prednizolon 30 mg/1 ml fiole nr. 3 sau Dexametazon 4 mg/1 ml fiole • Prednizolon 5 mg compr., nr. 20 sau Dexametazon 4 mg compr., nr. 10 2. Antihistaminice • Sol. Clorpiramină fiole 2% - 1 ml nr. 5 • Loratadină (Erolin) 10 mg, compr., nr. 10 • Cetirizin (Parlazin, Lytec) 10 mg, nr. 10 sau • Fexofenadin (Telifast, Fexofastm) 160, 180 mg, nr. 20 sau • Dezloratadin (Aerius) 5 mg 3. Gluconat de calciu fiole 10% - 10 ml sau Clorură de calciu fiole 10% - 10.0 4. Sol. Tiosulfat de sodiu fiole 30% - 10 ml 5. Sol. Aminoacilă 2,5% - 5ml 6. Hiposensibilizare nespecifică • Histoglobulin 2 ml s/c sau Immunoglobulină antiialergică</p>	<p>1 compri/zi 1 compri/zi 1 mg x 2 ori/zi 5 g x 2 ori/zi 6-8 comprizi 1 ling x 3 ori/zi</p>
L 27.1	Alergie la medicamente (inclusiv sindromul Stevens-Johnson, Sindrom Lyell)	<p>Hemograma Analiza generală a urinei Glucoza sângelui ALT AST Creatinină IgE totală IgA, M, G în ser</p>	6-8 zile	<p>1. întreruperea administrării medicamentului (după indicații vitale) 2. Corticosteroidi: • Sol. Prednizolon 30 mg/1 ml, nr. 3 sau Sol. Dexametazon 4 mg/1 ml, nr. 3 • Prednizolon comp. 5 mg, nr. 10 sau Dexametazon comp. 4 mg</p>	<p>2 ml x 2 ori / săptămână s/c 60-90 mg/zi i/v, i/m 40-20 mg/zi 1 ml/zi i/m 1 compri/zi 1 compri/zi 1 compri/zi 1 compri/zi 10 ml i/v 10 ml i/v 10 ml i/v 10 ml/zi, i/v ml x 2 ori / săptămână</p>

<p>T 88.6</p>	<p>Șocul anafilactic</p>	<p>Hemograma Analiza generală a urinei Glucoza sângelui ALT AST Bilirubina Creatinina Ureea IgE totală IgA, M, G în ser T și B limfocite cu subpopulații IgE antigen specifică cu alergeni (suspectați) 1 probă Anticorpi în sânge la toxocară și lamblii Test B limfocite cu medicamente (1 probă) MRf cutiei toracice ECG Consultația ORL</p>	<p>10 zile</p>	<p>T și B limfocite cu subpopulații IgE antigen specifică cu alergeni suspectați (1 probă) Anticorpi în sânge la toxocară și lamblii Test B limfocite cu medicamente (1 probă) MRf cutiei toracice ECG Consultația ORL</p>		<p>extrem extern</p> <p>1 comprizi 1 comprizi 1 comprizi 1 comprizi 4 mg x 3 ori/zi 2 ml/zi 10 ml/zi, iv 10 ml/zi, iv 2 pic. x 2ori/zi 2 pic. x 2ori/zi 2-4 fiole/zi 200-400 ml/zi 6-8 comp./zi 5 g x 2 ori/zi 200 ml iv 1 x 2 ori/zi.</p>
<p>T 88.6</p>	<p>Șocul anafilactic</p>	<p>Hemograma Analiza generală a urinei Glucoza sângelui ALT AST Bilirubina Creatinina Ureea IgE totală IgA, M, G în ser T și B limfocite cu subpopulații IgE antigen specifică cu alergeni (suspectați) 1 probă Anticorpi în sânge la toxocară și lamblii Test B limfocite cu medicamente (1 probă) MRf cutiei toracice ECG Consultația ORL</p>	<p>10 zile</p>	<p>• Ung. Methylprednizolon aceponat 0,1%, 15 g sau Fluocinolol acetomid, ung. 0,025% - 15 g 3. Antihistaminice: • Loratadină (Erolin), comp. 10 mg, nr. 10 • Cetirizin (Parazin, Lyntec) 10 mg, nr. 10 sau • Fexofenadin (Telfast, Fexofastm) 160, 180 mg, nr. 20 sau • Dezloratadin (Aerius) 5 mg • Ciproheptadină compr. 4 mg, nr. 10 • Sol. Clorpiramină 20 mg/1 ml, nr. 5 • Clorură de calciu fiole 10% - 10 ml, nr. 10 sau • Calciu gluconat 10% - 10 ml, nr. 10 • Tiosulfat de sodiu fiole 30% 10 ml, nr. 10 • Lecrolyn (picături oftalmice) 20 mg/10 ml, 1 flacon • Oftagel 2,5 mg/g - 10 g 4. Melxicetine (la necesitate) • Sol. Aminofilină 2,5% - 5 ml fiole, nr. 10 5. Soluții pentru corecția hipovolemiei: • Sol. Poliglucen 6% - 400 ml 6. Adsorbante intestinale • Cărbune activat 250 mg compr., nr. 10 sau Enteropez pic 5 g. sau Polipepan La necesitate. Tratamentul descris în capitolul „Șoc anafilactic”. 7. Clorură de sodiu 0,9% - 200,0 ml</p>	<p>extrem extern</p> <p>1 comprizi 1 comprizi 1 comprizi 1 comprizi 4 mg x 3 ori/zi 2 ml/zi 10 ml/zi, iv 10 ml/zi, iv 2 pic. x 2ori/zi 2 pic. x 2ori/zi 2-4 fiole/zi 200-400 ml/zi 6-8 comp./zi 5 g x 2 ori/zi 200 ml iv 1 x 2 ori/zi.</p>	

	<p>6. Terapia simptomatică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Strofantină 0,05% – 1ml fiole, nr. 10 • Sol. Aminofilină 2,4% – 5 ml fiole, nr. 10 • Sol. Nicotamidă 25% – 2 ml fiole, nr. 10 • Sol. Cofeaină 20% – 1 ml, nr. 10 • Sol. Diazepam 10 mg/2 ml fiole, nr. 10 <p>7. Antihistaminice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Difenhidramină fiole 1% – 1 ml, nr. 10 sau Clorpiramină 20 mg/1ml fiole, nr. 5 • Loratadină (Erolin), comp. 10 mg, nr. 10 • Cetirizin (Parlazin, Lyrtec) 10 mg, nr. 10 sau • Fexofenadin (Telfast, Fexofastm) 160, 180 mg, nr. 20 sau <p>8. Dezloratadin (Aerius) 5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clorură de calciu fiole 10% – 10 ml, nr. 10 <p>9. Sol. Clorură de sodiu 0,9% – 200,0 ml flacoane</p> <p>9. Dezintoxicare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterodez 5 g pic sau Carbolen 250 mg , compr. sau Polifepan <p>10. Penicilinaza</p> <p>11. La pH <7,2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sol. Bicarbonat de sodiu 5% – 200 ml 	<p>0,5–1 ml i/v 10–20 ml i/v 2 ml x 2–3 ori/zi 1 ml – i/m 2 ml x 1–2 ori/zi i/m 1 ml/zi i/m 1 ml x 2 ori/zi 1 comp./zi 1 comp./zi 1 comp./zi</p> <p>200 ml i/v 5 g x 2 ori</p> <p>200–400 ml/zi</p>
	<p>12. Intubație și respirație artificială</p> <p>Primele zile de tratament se efectuează în secția de reanimare.</p>	

BIBLIOGRAFIE

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. *Cellular and Molecular Immunology*. – 2nd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1994.
2. Adkinson N.F. *Risk factors for drug allergy*. J. Allergy and Clinical immunology. 1984, v. 74, p. 567–572.
3. Agertoft L., Pedersen S. *A randomized double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler* // Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1996, Vol. 153 (Suppl.), nr. 4, Pt 2, P. A 408.
4. Agostoni A., Cicardi M., Porreca W. *Peripheral edema due to increased vascular permeability: a clinical appraisal*. Int. J Clin. Lab. Res. 1992, 21, p. 241–246.
5. *Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma* / A.M. Vignola, P. Chanez, A.M. Campbell et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, Vol 157, nr. 2, p. 403–409.
6. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău, 1993, p. 463.
7. Arai K., Lee F., Miyajima F. et. al. *Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses* // Ann. Rev. Immunol. 1990, Vol. 59, p. 783–802.
8. Armerding D., Hren A., Callard R.E. et al *Induction of cognate and non-cognate T-cell help for B-cell IgE production in relation to CD40 ligand expression* // Int. Arch. Allergy Immunol. 1996, Vol. III, p. 376–384.
9. Armstrong J.L., Stafford C.T. *Chronic idiopathic urticaria: a satisfactory outcome*. Ann. Allergy asthma Immunol. 1999, 83, p. 95–98.
10. *Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome.* / S.M. Harding, J.E. Richter, M.R. Guzzo et al. // Am. J. Med. 1996, Vol. 100, nr. 4, p. 395–405.
11. Aubier M., Neukirch C., Peiffier C., Melac M. *Effect of cetrisine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma* // Allergy 2001, Vol. 56, p. 35–42.
12. Babiuc C.I. *Bolile alergice și profilaxia lor*. Chișinău, 1985.
13. Bachert C., Lange B. *Histamine und Leukotriene bei der allergischen Rhinitis* // Allergologie. 1999, Vol. 22, p. 492–507.
14. Barba D. *Urticaria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului*. Chișinău. Disert. d.ș.m., 2005, 140 p.
15. Batista F.D., Anarid S., Presani G. et al. *The two membrane isoforms of human IgE assemble into functionally B cell antigen receptor* // J. Exp. Med. 1996, Vol. 184, p. 2197–2205.
16. *Beclomethasone Dipropionate and Budesonide* // The clinical evidence Reviewed. 1998, Vol. 92 (Suppl. B).
17. Bernstein I.L., Storm W.W. *Practice parametres for allergy diagnostic testing*. Allergy Asthma Immunol. 1995, 75, p. 543–625.
18. Blimenthal M.N. *Genetics of Allergy and Asthma. Methods of Investigative Studies*. Marcel Dekker, 1996.

19. Bochner B.S., Lusinskas F.W., Gimbrone M.A. et al. *Adhesion of human basophils, eosinophils and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: Contribution of endothelial cell adhesion molecules* // J. Exp. Med. 1991, Vol. 173. – P. 1553-1556.
20. Bockman D.E. *Development of thymus* // Microsc. Res. Tech. 1997, Vol. 38, nr. 3, p. 209–215.
21. Boe J., Rosenhall L., Alton M. et al. *Comparison of dose-response effects of inhaled beclomethasone dipropionate and BUD in The management of asthma* // Allergy. 1989, Vol. 44, p. 349–355.
22. Botnaru V. *Bolile aparatului respirator*. Chişinău, 2001, p. 637.
23. Burks A.W. Jr, Steele R.W. *Selective IgA deficiency* // Ann. Allergy. 1986, Vol. 57, Nr. 1, p. 3–13.
24. Burrows P.D. Cooper M.D. *IgA deficiency* // Adv. Immunol. 1997, Vol. 65, p. 245–276.
25. Campbell A.M., Harper S.T., Hallam C. et al. *Enhancement of leukotriene C4 release from primate airway macrophages by Cellular interactions* // Br. J. Pharmacol. 1989, Vol. 98, p. 637–645.
26. Capron M., Tomassini M., Tornpr G. et al. *Selectivity of mediators released by eosinophils* // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989, Vol. 88, p. 54–58.
27. Chambers C.A., Allison J.P. *Co-stimulation in T cell responses* // Curr. Opin. Immunol. 1997, Vol. 9, p. 396–404.
28. Church M., Okayama G., Bradding P. *The role of the mast cell in acute and chronic allergic inflammation* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994, Vol. 725, p. 2–13.
29. Cicardi M., Agostoni A. *Hereditary angioedema*. N Engl J Med 1996, 334, p. 1630–1634.
30. Cicardi M., Bergamaschini L., Cugno M. et al. *Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency*. Immunobiology. 1998, 199, p. 366–376.
31. Cleach L., Roujeau J.C. *Toxic epidermal necrolysis* // J. Of Dermat. Treatment. 1997, Vol. 8 (Suppl.).
32. Coca A.F., Cooke R.A. *On the classification of the phenomena of hypersensitivity* // J. Immunol. 1923, Vol. 8, p. 163.
33. Corrigan C.J., Iftiy A.B. *T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma*. Today. 1992, Vol. 13, p. 501–506.
34. Conley M.E. *Primary immunodeficiencies: a flurry of new genes* // Immunology Today. 1995, Vol. 16, nr. 7, p. 313–315.
35. Cristea V. *Imunologie clinică*. Cluj, 1999.
36. Cumano P., Kee B.L., Ramsden D.E. et al. *Development of B-lymphocytes from lymphoid committed and uncommitted progenitore* // Immunol. Rev. 1994, Vol. 137, p. 5–33.
37. Daniel Vervloet, Michel Pradal, Michel Castelain. *Drug Allergy*. Pharmacia & Upjohn, 1999, 323 p.
38. De Boer B.A., Kruize Y.C., Rotmans P.J., Yazdambakhsh M. *Interleukin-12 suppresses immunoglobulin E production but enhances immunoglobulin G4 production by human peripheral blood mononuclear cells* // Infect. Immun. 1997, Vol. 65, p. 1122–1125.

39. Demoly P., Bousquet J. *Epidemiology of drug allergy. Current opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001, v. 1, p. 305–310.
40. Dessein A.J., Torpier G., Capron M. et al. *Enhancement by monokines of eosinophil generation by human eosinophils and neutrophils stimulated by calcium ionophore* // J. Immunol. 1986, Vol. 136, p. 3829–3838.
41. Dejica D. *Tratat de imunologie clinică*. Cluj-Napoca, 1998.
42. Donaldson V.H., Bernstein D.I., Wagner C.J. et al. *Angioneurotic oedema with acquired C1 inhibitor deficiency and autoantibody to C1 inhibitor: response to plasmapheresis and cytotoxic therapy*. J. Lab. Clin. Med. 1992, 119, p. 397–406.
43. Donn M., Stewart D.M., Treiber-Held S. *Studies of the Expression of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein* J. Clin. Invest. 1996, Vol. 97, nr. 11, p. 2627–2634.
44. Du Buske L.M. *Clinical comparison of H1-receptor antagonist drugs*. J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 98 (6, part 3), p. 307–318.
45. Du Buske L.M. *Antihistamines – a comparative assesment. Current Concepts in Asthma and Allergic Diseases*. Cannes, France, 2002, p. 1–15.
46. Dumbrava V.T., Onu V.F. *Profilaxia alergiei medicamentoase*. Chişinău, 2004, p. 17.
47. Dumbrava V., Onu V. et al. *Urticaria și angioedemul generate de patologia gastro-intestinală. Materialele Congresului II Național de Dermatovenerologie cu participare internațională*. Chişinău, 7–9 septembrie, 2000, p. 30.
48. *Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge*. / W.J. Calhoun, B.J. Lavins, M.C. Minkwitz et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, Vol. 157, nr. 5 (Pt. 1), p. 1381–1389.
49. Eisenstein E.M., Jaffe J.S., Strober W. *Reduced interleukin-2 (IL-2) production in common variable immunodeficiency is due to a primary abnormality of CD4+ T cell differentiation* // J. Clin. Immunol. 1993, Vol. 13, nr. 4, p. 247–258.
50. Filip V. *Urticaria, angioedemul*. București, 1986.
51. Frank M., Graziano, Robert F., Lemanske. *Clinical Immunology*. Williams/Wilkins, 1989, 319 p.
52. Freedman S.O., Gold Ph. *Clinical Immunology* / 2nd ed. – New York: Harper and Row, 1976.
53. Fujisawa T., Aby-Ghazaleh R., Kita H. et al. *Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation* // J. Immunol. 1990, Vol. 144, p. 642–646.
54. Gabriel Virella, Marcel Dekker. *Medial Immunology*. Marcel Dekker Inc., 1998, 651 p.
55. Galli S.J., Gordon J.R., Wershil B.K. *Mast cell cytokines in allergy and inflammation* // Agents and Actions. 1993, Vol. 43, p. 209–220.
56. Garraud O., Nkenfou C., Bradley J.E., Nutman T.B. *Differential regulation of antigen-specific IgG4 and IgE antibodies in response to recombinant filarial proteins* // Int. Immunol. 1996, Vol. 8, p. 1841–1848.
57. Gawchik S. *Urticaria. Approach to diagnosis and management. Current Concepts in asthma and Allergic Disease*. Cannes, France, 2002, p. 1307–1314.
58. Gell P.G.H., Coombs P.R.A. *Clinical aspects of immunology*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1964.
59. Gluhovschi Gh. *Actualități în imunologia clinică*. „Helicon”, Timișoara, 1994.

60. Gratten C.E., Boon A.P., Winkelmann R.K. *The pathology of autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE – mediated late phase reactions.* Int. Arch Allergy Appl. Immunolog 1990, 93, p. 198–204.
61. Greaves M.W. *Chronic urticaria* // N Engl J. Med. 1995, p. 1767–1772.
62. Greaves M.W. *Chronic urticaria in childhood* // Allergy, 2000, Vol. 55, p. 309–320.
63. Greaves M.W. *Pathophysiology of Chronic Urticaria.* Int. Allergy Immunol., 2002, v. 127, p. 3–9.
64. Greaves M.W., Lawlor F. *Angioedema: manifestation and management.* J. Am. Acad. Dermatol. 1991, 25, p. 155–161.
65. Greaves M.W., O Dannell B.F. *Not all chronic urticaria is idiopathic.* Exp. Dermatol. 1998, 7, p. 11–13.
66. Greaves M.W., Sabroe R.A. *ABC of allergies. Allergy and The skin. L-Urticaria.* BMJ, Vol. 316, p. 1147–1150.
67. Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J. et al. *Autoantibodies in urticarial syndromes.* J. Invest Dermatol. 1988, 90, p. 213–217.
68. Harvell J., Bason M., Maibach H. *Contact urticaria (immediate reaction syndrome).* Clin. Rev. Allergy. 1992, 10, p. 303–323.
69. Helen Chapel, Mansel Haeney. *Essentials of Clinical Immunology.* Blackwell Science, 1993, 336 p.
70. Hoekx J., Hollingworth K.A. *Comparison of fluticasone propionate with budesonide in the treatment of children with asthma* // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1995, Vol. 151, nr. 4, Pt. 2, A 150.
71. Howarth P.H., Salagean M., Dokic D. *Allergic rhinitis: not purely a histamine-related diseases* // Allergy, 2000, Vol. 55, p. 7–16.
72. Huston D.P., Bressler R.B. *Urticaria and angioedema.* Med. Clin. North Am. 1992, 76, p. 805–840.
73. Iarovoi A. și coautori. *Introducere în imunopatologie.* Chișinău, 1995, p. 43.
74. Itu I. *Breviar de alergologie.* București. 2000, p. 161.
75. Ivan Roitt. *Essentials Immunology.* Oxford: Blackwell Scientific publications, 1994, 448 p.
76. Jarisch R., Beringer K., Hemer W. *Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria.* Curr prob. Dermatol 1999, 28Ş, p. 64–73.
77. John Bradley, Jim McCluskey. *Clinical Immunology.* Oxford University Press, 1997, 572 p.
78. Junker A.K., Driscoll D.A. *Humoral immunity in DiGeorge syndrome* // J. Pediatr. 1995, Vol. 127, nr.2, p. 231–237.
79. Kaplan A.P. *Urticaria and angioedema.* In: Meddleton E. Reed C.E., Ellis E.F. et al. *Allergy, principles and practice* 5th Edition. 1998, p. 1104–1122.
80. Kennard C.D. *Evaluation and treatment of urticaria.* In: Charlesworth En, ed.. *Immunology and allergy Clinics of North America.* 1995, 15, p. 785–801.
81. Klein P.A., Clark R.A. *An evidence based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis.* Arch. Dermatol. 1999, v. 135, p. 1522–1525.
82. Kondoh T., Matsumoto T., Tsuji Y. *Wiskott-Aldrich syndrome in two sisters* // Am. J. Med. Genet. 1997, Vol. 74, nr. 2, p. 218–219.

83. Kontou-Fili K., Borici-Mazi R., Kapp A. et al. *Physical urticaria: classification and diagnosis guidelines*. An EAACI position paper // *Allergy*. 1997, Vol. 52, p. 504–513.
84. Knoell K.A., Greeg K.E. *Atopic Dermatitis* // *Ped. Rev.* 1999, Vol. 20, nr. 2, p. 46–52.
85. Lacombe C., Aucouturier P., Preud'homme J.L. *Selective IgG1 deficiency* // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997, Vol. 84, nr. 2, p. 194–201.
86. Lee T.H., Ann J.P., Spur B.W. *Leukotriens and bronchial hyperreactivity* / In: A.B: Kay (Ed.) // *Allergy and Inflammation*. – London: Acad. Press, 1987, p. 245–259.
87. Lehach J.C., Rosenstreich D.L. *Clinical aspects of chronic urticaria*. 1992, 10, p. 281–301.
88. Leichty R.D., Firminger H.I. *Hyperparathyroidism and urticaria*. *JAMA*, 1983, 250, p. 789–790.
89. Levy-Schaffer F., Barkans J., Newman T.M: et al. *Identification of interleukin 2 in human peripheral blood eosinophils* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995, Vol. 95, p. 342.
90. Leznoff A., Sussman G.L. *Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 84, p. 66–71.
91. Lin C.Y., Huang F.Y., Lin Y.N. *Report of a case of Nezelof syndrome* // *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih.* 1980, Vol. 13, nr. 1, p. 52–62.
92. Liu M.C., Proud D., Lichtenstein L.M. et al. *Human lung macrophage-derived histamine releasing factor is due to IgE-dependent* // *J. Immunol.* 1986, Vol. 136, p. 2588–2595.
93. Lodi A., Coussini A. *Urticaria cronica*; Studio Clinico-etimologico su 92 casi G. Ital. *Dermatol e Venerol.* 1997, 132, 3, p. 153–158.
94. Mathews K.P. *Urticaria and angioedema*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983, 72, p. 1–14.
95. Michel F.B., Campbell F., Chaney P. et al. *Alveolar macrophages, cytokines and cellular interactions in bronchial asthma* // In: *Highlights in Allergy and Clinical Immunology*. Seattle, 1992, p. 105–112.
96. Mori A., Suko M., Kaminuma O. et al. *IL-15 promotes cytokine production of human helper cells* // *J. Immunol.* 1996, Vol. 156, p. 2400–2405.
97. Moldovan D. *Alergia*. Târgu-Mureş, 2000, p. 155.
98. Mygind N., Dahl R., Bisgaard H. *Leukotrienes, leucotriene receptor antagonists, and rhinitis* // *Allergy*. 2000, Vol. 55, p. 421–424.
99. Nicholson L.B., Kichroo V.K. *T cell recognition of self and altered self antigens* // *Crit. Rev. Immunol.* 1997, Vol. 17, p. 449–462.
100. Ochensberger B., Rihs S., Brumier T., Dahinden C.A. *IgE-independent interleukin-4 expression and induction of a late phase of leukotriene C4 formation in human blood-basophils* // *Blood*. 1995, Vol. 86, p. 4039–4049.
101. Onu V., Gribiniuc A., Chirvas E. *Actualități în alergologia alimentară. Materialele Conferinței a II-a Republicane „Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale”*. Chișinău, 15–16 mai, 2003, p. 372–380.
102. Onu Vera și coautori. *Polinozele*. Chișinău, 2004, p. 32.
103. Onu Vera și coautori. *Alergia la medicamente*. Ghid practic. Chișinău, 2004, p. 102.
104. Onu Vera și coautori. *Rinita alergică*. Chișinău 2001, p.17.
105. Onu Vera și coautori. *Astmul bronșic*. Chișinău, 2001, p.28.

106. Parker D.C. *T cell dependent B-cell activation* // Ann. Rev. Immunol. 1993, Vol. 11, p. 331–340.
107. Paul W.E., Seder R.A. *Lymphocyte responses and cytokines* // Cell, 1994, Vol. 76, p. 241–251.
108. Peretișanu D., Saragea M. *Imunologia în teoria și practica medicinei*. Vol. I. București, 1996.
109. *Practice parameters for allergen immunotherapy* // J. Allergy Clin. Immunol. 1996, Vol. 98, nr. 6 (Part 1), p. 1001–1011.
110. *Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma* // J. Allergy Clin. Immunol. 1995, Vol. 96, nr. 5 (Pt. 2), p. 707–870.
111. Popescu E. *Mecanisme imune în medicina internă*. București, 1986.
112. Popescu Ion. *Alergologie*. București, 1998, p. 693.
113. Pullerits T., Prasks L., Skoogh B.E., Ani R. et al. *Randomised placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal rhinitis* // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999, Vol. 159, p. 1814–1818.
114. Punnonen J., Aversa G., Cocks B.G. et al. *Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993, Vol. 90, p. 3730.
115. Rees J., Price J. *Treatment of chronic asthma* // B.M.J. 1995, Vol. 310, N 6992, p. 1459–1463.
116. Roujeau J.-C., Kelly P.J. et al. *Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic epidermal Necrolysis* // The New Engl. J. Of med. 1995, Vol. 333 (Suppl. 24).
117. Sabroe R.A., Greaves M.W. *The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria*. Arch dermatol. 1997, 133, p. 1003–1008.
118. Scott P. *Selective differentiation of CD4+ T helper cell subsets* // Curr. Opin. Immunol. 1993, Vol. 5, p. 391–397.
119. Shelley W., Rawnsley H. *Aquagenic urticaria*. JAMA, 1964, 189, p. 895–898.
120. Sinițchi G. *Actualități în patologia alergologică*. Ed. Dosoței, Iași, 1995.
121. Smith C.A., Driscoll D.A., Emanuel B.S. et al. *Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/ velocardiofacial syndrome)* // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1998, Vol. 5, nr. 3, p. 415–417.
122. Smith C.I.E., Islam K.B., Vowehovky I. *X-linked agammaglobulinemia and other immunoglobulin deficiencies* // Immunol. Rev. 1994, Nr. 138, p. 159–183.
123. Subramian N., Bray M.A. *Interleukin-1 releases histamine from human basophils and mast cells in vitro* // J. Immunol. 1987, Vol. 138, p. 271–275.
124. Tarazami S.T., Kringstein A.M., Conte R.A., Verma R.S. *Comparative mapping of the cri du chat and DiGeorge syndrome regions in the great apes* // Genes Genet. Syst. 1998, Vol. 73, nr. 2, p. 135–136.
125. Tharp M. *Chronic Urticaria: Pathophysiology and Treatment*. Approaches, JACI, 1996, vol. 98, p. 325–330.
126. Tsuyuki S., Bertrand C., Erard F. et al. *Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways* // J. Clin. Investig. 1995, Vol. 96, p. 2924–2931.

127. Vercelli D., Leung D.Y.M., Jabara H.H., Geha R.S. *Interleukin 4 dependent induction of IgE synthesis* // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989, Vol. 88, p. 119–121.
128. Volchek CW. L.J.T. *Exercise – induced urticaria and anaphylaxis*. Mayo Clin. Proc. 1997, 72, p. 140–147.
129. Wanderer A.A. *Urticaria and angioedema*. In: Friedman HH, ed. Problem – oriented medical diagnosis. 4 th edition. 1987, p. 29–33.
130. Wang D., Duyck F., Smits J., Clement P. *Efficacy and onset of action of fluticasone propionate aqueous nasal spray on nasal symptoms, eosinophil count, and mediator release after nasal allergen challenge in patients with seasonal allergic rhinitis* // Allergy. 1998, Vol. 53, p. 375–382.
131. Week de A.L., Dahinden C.A., Bischoff S. *Cytokines in regulation of allergic inflammation*. In: *Advances in Allergology and Clinical Immunology* / Ed. by Ph. Godard et al. New Jersey, 1992, p. 67–74.
132. Zavadak D., Tharp M.D. *Chronic urticaria as a manifestation of the late phase reaction*. In: Chralesworth EN, ed Immunology and Allergy Clinics of North America. 1995, 15, p. 745–759.
133. Zeamă C. *Imunologie clinică*. București, 1980, p. 405.
134. Авдеев С.Н. *Комбинированные ингаляционные препараты – новый подход к лечению бронхиальной астмы* // Рус. мед. журн. 2001, № 21, с. 940–944.
135. *Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму (ARIA)* // Аллергология. 2001, №3, с. 45–56.
136. Адо А.Д. *Общая аллергология*. М.: Медицина, 1978, 428 с.
137. Адо А.Д. *Частная аллергология*. М.: Медицина, 1976, 512 с.
138. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. *Лекарственная аллергия. Часть I* // Аллергология. 2000, № 2, с. 40–49.
139. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. *Лекарственная аллергия Часть II*. // Аллергология. 2000, № 4, с. 35–41.
140. Балаболкин И.И. *Поллинозы у детей*. М., 1996.
141. Беклемишев Н.Д. *Имунопатология и иммунорегуляция*. М.: Медицина, 1986, 156 с.
142. Белозеров Б.С., Мошкевич В.С., Шортанбаев А.А. *Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие*. – Алма Ата: Кайнар, 1992.
143. Бережная Н.М., Бобкова Л.П., Петровская И.А., Ялcut С.И. *Аллергология: Справочник-словарь*. Киев: Наукова думка, 1986, с. 446.
144. Борисова А.М., Сетдикова Н.Х., Калязина В.А. и др. *Общая переменная иммунная недостаточность у взрослых и проблемы ее иммунотерапии* // Тер. арх. 1998, Т. 70, №5, с. 14–21.
145. *Бронхиальная астма. Глобальная стратегия / Совмест. докл. Нац. ин-та Сердца, Легких, Крови и Всемир. орг. здравоохранения* // Пульмонология. 1996. Приложение.
146. *Бронхиальная астма / Под ред. А.Г., Чучалина: в 2 т. М., 1997.*
147. Булычева Н.А., Прошалкин А.И. *Аллергия к гельминтам и насекомым и ее клиническое значение*. Учеб. Пособие (центр. Ин-т усовершенствования врачей). М. ЦОЛИУВ, 1990.

148. Васильева Т.Г., Вершинина В.П. *Этиология, патогенез и терапия различных форм крапивницы. Национальная конференция Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунофармакологии»*. М., 1997, с. 679.
149. Вершигора А.Е. *Основы иммунологии*. Киев: Вища школа, 1980, 503 с.
150. Вогралик М.В. *Курс клинической иммунологии*. Горький, 1983.
151. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы («GINA»)*. Пересмотр 2002 г. / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002.
152. Гонжа И.М. *Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов*. Киев, 1985.
153. Горячкина Л.А. *Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний*. 1998, 25 с.
154. Горячкина Л.А. *Методы обследования больных неинфекционной и инфекционной аллергией*. Учеб. Пособие, Центр. Ин-т усовершенствования врачей. М. ЦОЛИУВ, 1989.
155. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. *Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний*. Брошюра, Medland Systems, 1998.
156. Горячкина Л.А. *Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний* // Рус. мед. журнал. 2001, Т. 9, № 21, с. 945–949.
157. Гушин И.С. *Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация)* // Лечащий врач. 2001, №3, с. 10–27.
158. Гушин И.С. *Стресс и аллергия*. Вестн. АМН СССР. 1985, № 8, с. 63–66.
159. Гушин И.С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль*. М.: Фармакус Принт, 1998, 252 с.
160. Гушин И.С. *Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза IgE. Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. М.: Медицина, 1999, №1, с. 24–32.
161. Гушин И.С. *Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры*. М.: Медицина, 1973, с. 176.
162. Гушин И.С. *Специфическая иммунотерапия, как перспективный метод противоаллергического лечения* // Иммунология. 1997, №2, с. 4–8.
163. Гушин И.С., Зебрёв А.И. *IgG-опосредованные процессы при гиперчувствительности немедленного типа. Fc (гамма)- рецепторы клеток-мишеней аллергии* // Иммунология. 1983, №5, с. 71–78.
164. Гушин И.С., Зебрёв А.И. *Молекулярные основы механизма аллергии*. В кн.: *Развивающиеся направления аллергологии* / Под ред. А.Г. Чучалина и И.С. Гушина. Итоги науки и техники. Иммунология. М., 1987, Т. 16, с. 5–48.
165. Гушин И.С., Фассахов Р.С. *Поздняя реакция бронхов в патогенезе бронхиальной астмы* // Пульмонология. 1992, №3, с. 72–77.
166. Гушин И.С., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. *Обоснование контроля аллергии на этапе IgE-запускаемой активации клеток-мишеней* // Иммунология. 1995, №3, с. 55–58.
167. Долгих В.Т. *Основы иммунологии*. Москва. 1998.
168. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Одесса: Астро-Принт, 1999, с. 416–423.

169. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М. 2003, 604 с.
170. Дранник Г.Н., Гриневиц Ю.А., Дизик Г.М. *Иммунотропные препараты*. К.: Здоровье, 1994, 250 с.
171. Зверькова Ф.А. *Об атопическом дерматите* // Вестн. дермат. 1997, №2, с. 27–29.
172. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Новикова Л.А. *Клиническая иммунология и аллергология*. Краткий справочник: Учеб. пособие. Воронеж: ВГУ, 1997.
173. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. *Комбинированная иммунокоррекция*. Наука, 1994.
174. Земсков В.М., Караулов А.В., Земсков А.М., Назаретян. *Иммуномодуляторы в терапии легочной патологии*. М., 1995.
175. Зильбер Л.А. *Основы иммунологии*. М.: Медгиз, 1958.
176. Злушко Е.И. и соавт. *Клиническая иммунология*. Санкт-Петербург. 2001, 574–576 с.
177. Йегер Л. *Клиническая аллергология и иммунология*. Москва, Медицина, 1990, Т. 1–3.
178. Ирвинг Л. Вейсман, Лерой Е. Худ, Уильям Б. Вуд. *Введение в иммунологию*. М.: Высшая школа, 1983, с. 159.
179. Каламкарян А.А., Самсонов В.А. *К вопросу о терминологии: диффузный нейродермит – атопический дерматит* // Вест. дермат. 198, №2, с. 10–16.
180. Караулов А.В. *Клиническая иммунология*. М., 2002.
181. *Клиническая иммунология и аллергология* / Под ред. Л. Йегера. М.: Медицина, 1985–1990.
182. *Клиническая иммунология и аллергология* / Под ред. Л. Йегера. Пер. с нем. М.: Медицина, 1986, Т.1.
183. *Клиническая иммунология*. Под ред. Караулова А.В. Мед. Информационное агентство. Медицина, 1999.
184. *Клиническая иммунология. Руководство для врачей*. / Под ред. Е.И. Соколова. М.: Медицина, 1998, 272 с.
185. Кормейн Р.Х., Асгар С.С. *Иммунология и болезни кожи*. М.: Медицина, 1983, 255 с.
186. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. *Стимуляторы иммунитета*. Москва, «Медицина», 1985.
187. Латышева Т.В., Гушин И.С., Порошина Ю.А. *Современные представления об острых токсико-аллергических реакциях на медикаменты и некоторые аспекты их лечения* // Тер. архив. 1991, №10, с. 25–37.
188. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Иммунограмма в клинической практике*. Москва. «Наука», 1990, 224 с.
189. Лессоф М. *Клинические реакции на пищу*. М. Медицина, 1986, с. 248.
190. Лесков В.П. *Клиническая иммунология для врачей*. Москва, 1997.
191. Лефковите И., Пернис В. *Методы исследований в иммунологии*. Москва, «Мир», 1981, 485 с.
192. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Затина М.М. *Иммунная система болезни органов пищеварения*. Москва. «Медицина», 1986.

193. Лопатин А.С. *Лекарственный анафилактический шок*. М.: Медицина, 1983, 158 с.
194. Лофкович И. *Иммунологические методы исследований*. Москва, «Мир», 1988.
195. Лусс Л.В. *Принципы диагностики и лечения крапивницы*. Consilium Medicum, 2000. Изд-во «Media Medica Webmaster».
196. Лусс Л.В. *Хроническая рецидивирующая крапивница, проблемы диагностики и терапии*. Роль антигистаминных препаратов в лечение хронической рецидивирующей крапивницы. РМЖ. 2003, Т. 11, 5, с. 1–9.
197. Лусс Л.В. *Аллергические и псевдоаллергические реакции на медикаменты* // РМЖ, М., 1993, 220 с.
198. Лусс Л.В. *Аллергия и псевдоаллергия в клинике*: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1993, 220 с.
199. Марчук Г.И. *Математические модели в иммунологии и медицине*. Москва «Мир». 1986.
200. *Медицинские стандарты диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы: Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000, Т.4.
201. *Медицинские стандарты (Протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы*. // Под. ред. Р.М. Хаитова. М., 2001.
202. *Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000)* // Рос. Ринология. 2000, №3, с. 5–25.
203. *Метод оптимизации антиастматической терапии* / А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова и др. М., 1997.
204. Мешкова Р.Я., Ковальчук Л.В., Коновалова М.И. *Клиника, диагностика, лечение некоторых форм иммунодефицитов и аллергических заболеваний с основами организации службы клинической иммунологии*. Смоленск: Полиграфма, 1995, 174 с.
205. Мутина Е.С., Храмцова Н.Н. *Клинические проявления сывороточной болезни*. В кн.: Вопросы аллергии. Каунас, 1976, с. 235–237.
206. Никитин В.М. *Справочник методов иммунологии*. Кишинев, 1982.
207. Новиков Д.К. *Клиническая аллергология*. Минск: Вышэйная школа, 1991, с. 510.
208. Новиков Д.К. *Основы иммунокоррекции*. Витебск. 1998.
209. Новиков Д.К. *Справочник по клинической иммунологии и аллергологии*. Минск. 1987.
210. *Новый справочник по иммунопрофилактике* / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.Ф. Соколова и др. М., 1998.
211. Осипова Г.Д. *Поллиноз – аллергическое сезонное заболевание* // РМЖ. 2000, Т. 8, №3.
212. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. *Аллергические болезни: диагностика и лечение*: Пер. с англ. / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина (гл. ред.), чл.-кор. РАМН И.С. Гущина (отв. ред.), Э.Г. Улумбекова (отв. ред.), Р.С. Фассахова (отв. ред.). М.: Медицина, 2000, с. 733.

213. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. *Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений*. Киев, 1995.
214. Петров Р.В. *Иммунология*. Москва. «Медицина», 1987.
215. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. *Оценка иммунного статуса человека: Методические рекомендации*. М.: Медицина, 1994.
216. Плейфер Дж. *Наглядная иммунология*. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998, 96 с.
217. Под ред. Лолора Г, Фишера Т. *Клиническая иммунология и аллергология*. М. 2000.
218. Поляк А.И., Тимошевская И.А. *Разберемся с аллергией*. Ростов-на-Дону: АО «Книга», 1996, 364 с.
219. Порошина Ю.А., Червинская Т.А. *Эффективность специфической профилактики поллинозов и пылевой бронхиальной астмы* // Тер. арх. 1981, №1, с. 94–98.
220. Прокопишина Л.В., Думбрава В.А., Ону В.Ф. с соавтор. *Роль холинергических процессов в патологии различных вариантов холинергической крапивницы*. *Аллергология и Иммунология*. М., 2003, т.4, №2, с. 84.
221. Пучковская Н.А., Шульгина Н.С., Минев М.Г., Игнатов Р.К. *Иммунология глазной патологии*. М.: Медицина, 1983, 207 с.
222. Пухлик Б.М. *Руководство по практической иммунодиагностике и иммунотерапии*. Винница, 1992.
223. Пыцкий В.И. *Атопическая болезнь*. Тр. 1-й Нац. конф. Российск. ассоц. ал-лергологов и клин. иммунол. М., 1997, с. 38–45.
224. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. *Аллергические заболевания*. М.: Медицина, 1984, 272 с.; М.: Триада-Х, 1999, 470 с.
225. Рапопорт Ж.Ж., Ногаллер А.М. *Аллергия к пищевым продуктам*. Красноярск. Изд-во Краснояр. Ун-та, 1990.
226. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология*. М.: Мир, 2000.
227. *Руководство по иммунологии и клинической иммунологии* // Под ред. акад. РАМН Р.М. Хайтова и акад. АНТК Украины Т.В. Митиной. Львов, 1997, 303 с.
228. Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Федеренко Е.С. и др. *Характеристика нарушений поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных атопическим дерматитом* // Russian Journal of Immunology. 1999, Suppl. 1, p. 117.
229. Самсыгина Г.А., Ильченко Л.И., Ленская Р.В. и др. *Синдром Nezelof у новорожденного ребенка* // Педиатрия. 1992, №1, с. 101–102.
230. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. *Иммунная система человека*. М.: Медицина, 1996, 304 с.
231. Сепиашвили Р.И. *Введение в иммунологию*. Цхалтубо. Кутаиси, 1987.
232. Сергеев А.В., Мокроносова М.А. *Аллергия к пищевым продуктам растительного происхождения у больных поллинозом* // Аллергология. 2002, №1, с. 51–55.
233. Сидоренко Е.Н. *Клиническая аллергология*, Киев. Здоровье, 1991.
234. Ситкевич А.Е., Казеко А.Г. *Профилактика и лечение аллергических заболеваний кожи*: Справ. пособие. Минск, 1997.
235. Скепьян Н.А. *Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение*. Минск, 2000.

236. Смирнов В.С., Фрейдпин И.С. *Иммунодефицитные состояния*. Санкт-Петербург, 2000, 557 с.
237. Соколова Т.С., Рошаль Н.И. *Аллергические заболевания*. Л., Медицина. Ленинград. Отд-ние, 1990.
238. Сохин А.А., Чернушенко Е.Ф. *Прикладная иммунология*. Киев. «Здоровья», 1984.
239. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. *Клиническая иммунология детского возраста*. Ленинград. «Медицина», 1977.
240. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. *Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста // Руководство для врачей*. М.: Медицина, 1996, 384 с.
241. Тернер-Уорвик М. *Иммунология легких*. М.: Медицина, 1982, 336 с.
242. Тиц Н.У. *Клиническая оценка лабораторных тестов*. Москва. «Медицина», 1986.
243. Трунова Л.А. *Иммунология репродукции*. Новосибирск: Наука, 1984, 157 с.
244. *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / Под ред. А.В. Караулова. М., 2000.
245. Феденко Е.С. *Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consillium medicum*. 2001, Т.3, №4, с. 176–183.
246. Феденко Е.С. *Принципы патогенетической терапии атопического дерматита // Лечащий врач*. 2001, №4, с. 4–11.
247. Феденко Е.С. *Современные представления о крапивнице // Consilium medicum*. 2000, Т.2, №5, с. 188–193.
248. Федосеев Г.Б. *Механизмы обструкции бронхов*. С.-Пб.: Мед. Информагентство, 1995, 336 с.
249. Федосеева В.Н. *Аллергены и специфическая иммунотерапия: В сб. «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии»*. М.: Россия, 1997, с. 85–93.
250. Федосеева В.Н., Порядин Г.В. и др. *Руководство по аллергологии и клинической иммунологии*. Львов, 1997, с. 189–193.
251. Хаитов Р.М. *В-клеточная регуляция иммунной системы // Иммунология*. 1987, №3, с. 10–13.
252. Хаитов Р.М. *Клиническая аллергология*. М. 2002, 624 с.
253. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология*. М.: Медицина, 2000, 430 с.
254. Хаитов Р.М., Манько В.М., Алексеев Л.П. и др. *Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекциям*. Ташкент: Изд. Ибн Сины, 1991.
255. Цой А.Н., Шор О.А. *Новое в лечении бронхиальной астмы: ингибиторы лейкотриенов // Тер. архив*. 1997, №2, с. 83–88.
256. Черняк Б.А., Ворожова И.И. *Специфическая иммунотерапия ринитов, как метод профилактики бронхиальной астмы // Рос. Ринология*. 1999, №1, с. 95.
257. Чучалин А.Г. *Бронхиальная астма*. М., Издательский дом, «Русский врач», 2001, 124 с.
258. Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. М.: Медицина, 1999, 607 с.