

АЛЕРГІЯ ТА СТРЕС: НЕЙРОІМУННІ МЕХАНІЗМИ Й ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Хронічний психологічний стрес протягом тривалого часу пов'язують з алергічними хворобами в клінічній практиці.

Багато алергічних захворювань вважалися психосоматичними, а їхній перебіг – тяжчим у пацієнтів з високим рівнем психосоціального напруження.

Стрес активує вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові (ГГН), підвищуючи рівень кортизолу. Хоча кортизол має імуномодулювальну дію, він не пригнічує вивільнення гістаміну: навпаки, його рівень може зростати у відповідь на стрес, виступаючи біомаркером цього стану.

Алергічні хвороби часто мають психосоматичний компонент і можуть посилюватися на тлі хронічного стресу [1].



ГІСТАМІН: МЕДІАТОР ЗАПАЛЕННЯ, НЕЙРОМОДУЛЯТОР І БІОМАРКЕР СТРЕСУ

Гістамін – це біологічно активний амін, який синтезується в різних тканинах, зокрема в гранулоцитах (тучних клітинах, базофілах) і гістамінергічних нейронах, що експресують фермент гістидиндекарбоксилазу [1].

Його численні ефекти опосередковуються чотирма типами гістамінових рецепторів (H_1 – H_4), які належать до суперродини рецепторів, з'єднаних із G-білками.

У центральній нервовій системі (ЦНС) гістамін є консервативним моноаміновим нейромоделюатором, подібним до допаміну та норадреналіну. Його вивільнення відбувається через туберомамільярне ядро, що бере початок у задньому гіпоталамусі та проєктується майже на весь головний мозок, включно з корою, мигдалиною, стріатумом.

Хоча точні механізми ще досліджуються, відомо, що гістамін відіграє ключову роль у регуляції циклу сон – неспання; сигналізації насичення; когнітивних функцій тощо.

Щодо ролі гістаміну поза ЦНС, то в периферичних тканинах він діє як локальна сигнальна молекула, беручи участь у вродженій і адаптивній імунній відповіді, а також у функціонуванні шлунково-кишкового тракту.

Коли імуноглобуліни E (IgE) зв'язуються з рецепторами високої афінності (наприклад, FcεRI) на тучних клітинах і базофілах, вивільняються прозапальні агенти: гістамін, триптаза, лейкотрієни та простагландини.

Периферичне вивільнення гістаміну відіграє роль у розвитку анафілаксії, яка проявляється генералізованою кропив'янкою, ангіоневротичним набряком,

бронхоспазмом, гіпотензією, непритомністю, нудотою, спазмами й іншими симптомами.

Хронічне системне вивільнення гістаміну може спричинити загальні симптоми (втома, втрата ваги, нездужання), серцево-судинні прояви (гіпотензія, тахікардія), неврологічні ефекти (тривожність, безсоння, порушення пам'яті).

Гістамін залучений і в гострі, і в такі імунопатологічні захворювання, як алергічний риніт, atopічний дерматит, кон'юнктивіт, кропив'янка, астма, анафілаксія.

У разі хронічної кропив'янки описано дегрануляцію тучних клітин шкіри, опосередкований гістаміном ангіоневротичний набряк і сверблячі висипи.

Також гістамін залучений у вісцеральну гіперчутливість у деяких пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

Стан надмірного утворення тучних клітин (мастоцитоз) або їх надмірної активації також супроводжується порушенням гістамінової сигналізації.



ХРОНІЧНИЙ СТРЕС ЯК ТРИГЕР ГІСТАМІНОЗАЛЕЖНИХ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Хронічний стрес, особливо в умовах сучасної війни, вимушеного переміщення чи травматичних подій, активує вісь ГГН, що призводить до вивільнення кортизолу – ключового гормону адаптації. Хоча кортизол має імуномодулювальну дію, він не пригнічує вивільнення гістаміну. Навпаки, гістамінергічні нейрони можуть активуватися як частина нейроімунної відповіді на стрес, беручи участь у регуляції емоційного стану, сну та запалення.

Гістамін також вивільняється з тучних клітин (мастоцитів), які чутливо реагують на нейропептиди стресу, зокрема субстанцію P. Це створює додатковий механізм зв'язку між психоемоційним станом й алергічними реакціями.

Як медіатор запалення, гістамін зумовлює вазодилатацію, підвищення проникності капілярів, а також набряк, свербіж і ринорею – класичні симптоми алергії. У стані хронічного стресу ці реакції можуть бути значно

підсилені, навіть за мінімального контакту з алергеном, що ускладнює перебіг алергічних захворювань.

Стрес також знижує поріг активації тучних клітин, що призводить до їхньої гіперреактивності. У такому стані вони здатні вивільняти гістамін навіть без прямого контакту з алергеном. Це пояснює, чому в людей з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) або хронічним стресом алергічні реакції можуть бути частішими, інтенсивнішими та менш контрольованими [1].

Клінічні спостереження свідчать про негативний вплив стресу на перебіг алергічних захворювань. Це підтверджується дослідженнями, які показали, що алергічні реакції можуть модулюватися настроєм і психоемоційними стресорами. У дослідженні за участю студентів із бронхіальною астмою було оцінено рівень еозинофілів у мокротинні та крові до й після алергенного виклику в умовах різного рівня психоемоційного навантаження. У періоди низького (середина семестру) та високого стресу (іспитова сесія) базові показники еозинофілів у мокротинні залишалися подібними. Однак після алергенного виклику в умовах іспитового стресу рівень еозинофілів зростав значно більше й залишався підвищеним довше, ніж у період відносного спокою. Аналогічну динаміку зафіксовано в периферичній крові: концентрація еозинофілів до та після провокації була істотно вищою під час іспитів порівняно із серединою семестру [2].

У пацієнтів із тривожними розладами, депресією та ПТСР спостерігаються загострення atopічного дерматиту, алергічного риніту, резистентного до стандартної терапії, а також виражені психосоматичні компоненти алергопатології, що ускладнюють діагностику та лікування [1].

ПСИХОНЕЙРОІМУННИЙ ЗВ'ЯЗОК У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Алергічні хвороби є наслідком імунорегуляторного дисбалансу, при якому переважає відповідь Т-хелперів 2-го типу (Th2). Ключову роль відіграє IgE, котрий зв'язується з тучними клітинами через рецептори високої афінності до IgE (FcεRI). Повторний контакт з алергеном активує ці клітини, спричиняючи швидке вивільнення медіаторів запалення: гістаміну, лейкотрієнів, триптази тощо, що, своєю чергою, провокує типові симптоми алергії: набряк, свербіж, ринорею, бронхоспазм.

Пізні алергічні реакції розвиваються через 6-24 години після впливу алергену, коли до уражених тканин рекрутуються еозинофіли, нейтрофіли, Т-лімфоцити та макрофаги. Цитокіни Th2, зокрема інтерлейкін-4 (IL-4), IL-5 та IL-13, підтримують хронічне запалення, спричиняючи гіперплазію епітелію, фіброз і гіперреактивність дихальних шляхів за бронхіальної астми, а також порушення бар'єрної функції шкіри за atopічного дерматиту [2].

Хронічний психосоціальний стрес, як показано в дослідженнях, зумовлює зсув балансу між Т-хелперами 1-го типу (Th1) і Th2 у бік останніх, що може погіршувати перебіг алергічних захворювань. Зазначене стало підґрунтям для розроблення терапевтичних підходів, які включають зниження рівня стресу як один зі способів контролю алергічних симптомів. Механізми впливу стресу на імунну відповідь при алергії наведено на рисунку.

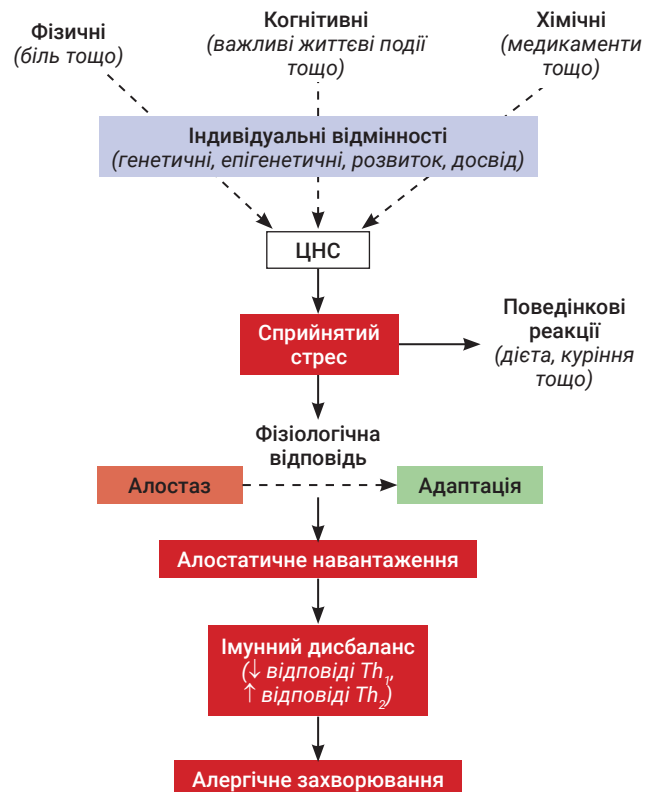


Рис. Парадигма стресу й алергічних захворювань [2]

Спільні патофізіологічні риси мають як алергія, так і ПТСР: дисбаланс цитокінів (IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин-α), гіперреактивність тучних клітин, нейроімунна активація через вісь ГГН. Це створює біологічне підґрунтя для того, щоб розглядати алергію не лише як імунну, а й як психонейроімунну проблему [1].

Отже, в сучасних умовах, коли рівень хронічного стресу зростає, надзвичайно важливо враховувати психоемоційний стан пацієнта при лікуванні алергічних захворювань. Стрес не лише посилює запальні реакції, а й зумовлює гістамінергічну гіперактивність, що ускладнює перебіг алергії.

У таких випадках ефективне лікування має включати одночасний контроль психоемоційного стану та своєчасну корекцію симптомів алергопатології. Призначення антигістамінних препаратів набуває особливого значення: блокада H₁-рецепторів не лише зменшує класичні прояви алергії (свербіж, набряк, ринорею), але й може чинити анксиолітичний ефект, знижуючи нейроімунну активацію, пов'язану зі стресом.

АНТИГІСТАМІНИ В КОНТЕКСТІ НЕЙРОІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Антигістаміни – це різноманітний клас фармакологічних засобів, які стабілізують один або кілька гістамінових рецепторів. Більшість з них класифікуються як інверсні агоністи – подібні до антагоністів, але з додатковою здатністю запобігати базовій (спонтанній) активації рецептора [1].

Термін «антигістамін» є умовним; точніше було би говорити про препарати з антигістамінергічними властивостями, оскільки такі властивості мають не лише класичні протиалергічні засоби, а й деякі антидепресанти, антипсихотики та седативні препарати.

Понад 40 сучасних антигістамінних препаратів діють переважно на H_1 -рецептори гістаміну. Хоча їх часто призначають саме для блокади гістамінової активності, важливо враховувати ширший фармакодинамічний і фармакокінетичний профіль, який може суттєво варіюватися залежно від конкретного засобу.

Антигістаміни традиційно асоціюються з лікуванням алергічних реакцій, однак їхній терапевтичний потенціал значно ширший. Сучасні дослідження демонструють ефективність цих препаратів у лікуванні неврологічних і психоемоційних станів, зокрема безсоння та тривожності.

Гістамінергічні нейрони відіграють ключову роль у регуляції циклу сну – неспання. Вони активізуються під час періодів бадьорості, стимулюючи мозкову активність. Блокада H_1 -рецепторів сприяє зниженню цієї активності, що може полегшити засинання та покращити якість сну.

Оскільки гістамін є чутливим маркером стресу, його надмірна активність може спричиняти розвиток тривожних розладів. Антигістамінні препарати, що блокують H_1 -рецептори, демонструють анксиолітичний ефект – здатність зменшувати тривожність і стабілізувати емоційний стан пацієнта [1].

ЦЕТИРИЗИН – СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО КОНТРОЛЮ АЛЕРГІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ

Цетиризин є представником другого покоління антигістамінних препаратів, що демонструє високу селективність до H_1 -рецепторів гістаміну та має мінімальний седативний ефект [3].

Хоча цетиризин не впливає на причину стресу, він ефективно контролює клінічні прояви алергії, які можуть загострюватися на тлі психоемоційного навантаження. Його механізм дії полягає в блокуванні H_1 -рецепторів, що запобігає активації гістамінергічної відповіді навіть за умови базальної активності рецептора.

У результаті препарат забезпечує стабільний контроль симптомів алергії, знижуючи ризик їх посилення під впливом стресових чинників. Цетиризин ефективно усуває основні прояви алергії – набряк, свербіж, ринорею, сльозотечу та бронхоспазм. Його низький седативний потенціал порівняно з антигістамінами першого покоління робить препарат зручним для щоденного застосування.

Цетиризин призначають для лікування інтермітивного й персистивного алергічного риніту, гострої та хронічної (спонтанної або індукованої) кропив'янки, а також для полегшення симптомів алергії, як-от свербіж, чхання та закладеність носа. У дослідженнях він продемонстрував ефективність у зменшенні симптомів алергічного риніту, кропив'янки й інших IgE-опосередкованих станів [3, 4].

Препарат характеризується високою біодоступністю та швидким усмоктуванням: максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 1 годину після приймання. Метаболізм мінімальний, основний шлях виведення – нирки. Тривалість дії становить близько 24 годин, що дає змогу приймати препарат 1 раз на добу [3].

Цетиризин не застосовують у разі гіперчутливості до активної речовини або похідних піперазину, а також у разі тяжкої ниркової недостатності, коли потрібна корекція дози. Застосування препарату під час вагітності вимагає обережності (категорія B), а в період грудного вигодовування треба враховувати його здатність проникати в грудне молоко. Водночас результати досліджень свідчать, що застосування цетиризину під час вагітності не пов'язане зі зростанням ризику несприятливих наслідків [5]. Дозування для дітей визначається індивідуально, залежно від віку.

Завдяки поєднанню ефективності, безпеки та зручності застосування цетиризин є сучасним стандартом антигістамінної терапії, особливо в умовах підвищеного психоемоційного навантаження.

Література

1. Gunther M., et al. Antihistamines: indications, interactions, and adverse effects. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2025; 27 (5): 25f03958. doi: 10.4088/PCC.25f03958.
2. Dave N.D., et al. Stress and allergic diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011; 31 (1): 55-68. doi: 10.1016/j.jiac.2010.09.009.
3. Naqvi A., et al. Cetirizine. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 31747183.
4. Ben-Shoshan M., et al. Urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20 (Suppl. 3): 64. doi: 10.1186/s13223-024-00931-6.
5. Golembesky A., et al. Safety of cetirizine in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2018; 38 (7): 940-945. doi: 10.1080/01443615.2018.1441271.