

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ. ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ТЕСТЫ
IN VITRO И IN VIVO.**

Ёмгурова Озода Ражабтурдиевна

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7847689>

Аннотация. *Перекрестные аллергические реакции на ЛС – это феномен развития повторной реакции при назначении ЛС, имеющих сходные антигенные детерминанты (эпитопы). В небелковых медицинских химических веществах часто имеются специфические структурные части (критические детерминанты), которые индуцируют развитие аллергической гиперчувствительности на ЛС. Возможность развития подобных реакций необходимо всегда учитывать при назначении любой терапии пациентам с ЛА в анамнезе. Также следует учитывать, что существуют комбинированные препараты, вакцины, содержащие ЛС, на которые в анамнезе была аллергическая реакция и препараты, относящиеся по химическому строению к фармакологической группе причинно-значимог.*

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственные препараты, биотрансформации лекарств, полипрагмазия.

**LABORATORY DIAGNOSIS OF DRUG ALLERGY. IN VITRO AND IN VIVO
TESTS ARE USED FOR DRUG ALLERGY DIAGNOSIS.**

Abstract. *Cross-allergic reactions to drugs is a phenomenon of the development of a repeated reaction when prescribing drugs that have similar antigenic determinants (epitopes). Non-protein medical chemicals often have specific structural moieties (critical determinants) that induce the development of allergic hypersensitivity to drugs. The possibility of developing such reactions should always be considered when prescribing any therapy to patients with a history of LA. It should also be borne in mind that there are combination drugs, vaccines containing drugs for which there was a history of an allergic reaction, and drugs that are chemically related to the pharmacological group of causally significant.*

Key words: drug allergy, drugs, drug biotransformations, polypharmacy.

Клинические формы

I. По распространенности.

1. Генерализованные: анафилактический шок; сывороточная болезнь и сывороточный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии); генерализованные токсикодермии с поражением внутренних органов (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона); лихорадка; генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями.

2. Локализованные (органные и системные): поражения кожи и слизистых; гематологические поражения; висцеральные (внутренних органов); дыхательной системы (бронхиальная астма); нервной системы.

II. По тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

III. По течению: острая, подострая, хроническая.

IV. По наличию осложнений: неосложненная, осложненная.

Необходимо помнить, что в отличие от осложнений лекарственной терапии неаллергического генеза, осложнения аллергического характера имеют следующие особенности:

1. Аллергические лекарственные проявления не напоминают фармакологического действия лекарства.
2. Они возникают от минимального количества лекарственного препарата.
3. После первого контакта с лекарством должен обязательно пройти период сенсибилизации не менее 5-7 дней (исключение составляет скрытая сенсибилизация).
4. Лекарственная аллергия проявляется в виде классических симптомов аллергических заболеваний.
5. Аллергические симптомы не только повторяются при последующих введениях лекарств-аллергенов, но могут нарастать по тяжести.
6. Реакции могут воспроизводиться несколькими препаратами, обладающими перекрестными химическими и аллергическими свойствами

Аллергические медикаментозные патологические процессы характеризуются:

- внезапным приступообразным началом, часто с тяжелыми общими симптомами и безлихорадочным состоянием, однако в отдельных случаях лекарственная аллергия проявляется именно лихорадочной реакцией;
- одновременным поражением нескольких органов или систем
- относительной независимостью симптомов от воздействующего медикамента.

Вызванные лекарствами патологические симптомы не являются характерными только для данного препарата. Одно и то же лекарство может вызвать самые различные аллергические изменения, а один и тот же аллергический симптом может быть вызван самыми различными медикаментами.

Лабораторная диагностика лекарственной аллергии.

Диагностика ЛА является одной из самых сложных проблем современной клинической аллергологии и иммунологии. В клинической практике встречается, с одной стороны, гипердиагностика, а с другой – гиподиагностика ЛА и недооценка возможности развития повторной реакции в случае приема ЛС с перекрестными аллергенными свойствами.

Для диагностики ЛА используются тесты *in vitro* и *in vivo*. Тесты *in vitro* являются безопасными. Но, к сожалению, ни один из этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики ЛА. В лучшем случае такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза. Основные проблемы диагностики ЛА обусловлены следующим:

- один и тот же препарат может вызывать аллергическую реакцию, протекающую с разнообразными клиническими проявлениями и имеющую в своей основе различные иммунные механизмы;
- отсутствие стандартных лекарственных аллергенов и тест-систем для большинства ЛС;
- возможность развития лекарственной аллергии не только на само ЛС, но и на его метаболиты.

Диагностические тесты *in vitro* применяются не только для выявления причинно-значимого ЛС, но и для определения характера реакции.

При диагностике ЛА необходимо учитывать не только предполагаемый механизм гиперчувствительности, но и сроки, в которые проводятся диагностические тесты. Большинство тестов рекомендуется проводить через 6 недель после перенесенной реакции.

В острую фазу возможно определение уровней гистамина и триптазы- β для диагностики генерализованной аллергической реакции, протекающей по немедленному типу. Следует учитывать, что уровень гистамина необходимо определять через 15-60 мин после начала реакции, а уровень триптазы – в период от 15 мин до 3 ч, оптимально через 1-2 ч, но не позже, чем через 6 ч. Однако повышенный уровень гистамина будет выявляться как при аллергической, так и при неаллергической гиперчувствительности. А уровень триптазы может также повышаться при инфаркте миокарда, травме, эмболии околоплодными водами, синдроме внезапной смерти младенцев и других состояниях. С другой стороны, нормальный уровень гистамина и триптазы не исключает анафилаксию. Таким образом, изменение уровня гистамина и триптазы не является абсолютным критерием анафилаксии.

Следует отметить, что данные проведенных исследований по определению специфичности и чувствительности различных лабораторных тестов противоречивы. Разные лабораторные тесты отличаются различной информативностью, специфичностью, возможностью ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Некоторые из них: определение антигенспецифических сывороточных IgE антител, применяется для диагностики IgE-опосредованных реакций (анафилаксия, крапивница и пр.); реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) применяется для диагностики гиперчувствительности замедленного типа (антибактериальные препараты (β -лактамы антибиотики, хинолоны, сульфаниламиды и др.), противоэпилептические препараты (ламотригин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), местные анестетики и пр.) и тесты активации базофилов: – CAST (Cellular allergen stimulation test) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций (например, β -лактамы антибиотики, НПВС, мышечные релаксанты и др.); Flow-CAST (FAST) (flow-cytometric allergen stimulation test) (сульфаниламиды, миорелаксанты, β -лактамы антибиотики, метамизол и др.) применяется для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций и неаллергической гиперчувствительности.

Важно! Отрицательный результат теста *in vitro* не исключает возможности развития аллергической реакции в последующем.

Тесты *in vivo* относятся к провокационным тестам и проводятся непосредственно на больном. Тесты проводятся только в период ремиссии при отсутствии любых проявлений аллергической реакции. Пациенту необходимо объяснить необходимость проведения данного обследования, предупредить о возможности развития реакций, в том числе и тяжелых. Все пациенты обязательно подписывают информированное согласие на проведение тестов с ЛС *in vivo*. Следует отметить, что на фоне приема препаратов могут отмечаться психогенные, нейрогенные реакции. Целесообразно больного предупредить о том, что он не будет знать, с каким препаратом проводится исследование, и в план обследования обязательно должно быть включено тестирование с плацебо. Не

рекомендуется проведение тестов на фоне терапии антигистаминными или глюкокортикостероидными препаратами в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов. Кроме этого, реакция не будет распознана на ранних стадиях, что может привести к более тяжелому ее течению.

К провокационным тестам *in vivo* относятся кожные тесты, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕ ЭЛ) по А.Д. Адо, подъязычные тесты, введение препарата с постепенным увеличением дозы до терапевтической. Следует учитывать, что кожные тесты с ЛС может выполнять только обученный персонал. Проведение кожных тестов с лекарственными средствами показано в условиях аллергологического кабинета на базе многопрофильного или аллергологического стационара. Нельзя проводить кожные тесты с лекарственными препаратами в общей клинической практике

1. Кожные тесты с ЛС часто имеют низкую информативность. Недостатки кожного тестирования при ЛА:

- вероятность местного раздражающего действия препаратов на кожу;
- возможность развития некроза при внутрикожном тестировании;
- отсутствие стандартизованных аллергенов;
- наличие только таблетированной формы препарата;
- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- низкая прогностическая ценность кожного тестирования: отрицательные кожные тесты не исключают возможности развития аллергической реакции на препарат.

К кожным тестам относятся капельный, prick-тест, скарификационный, внутрикожный, аппликационный тесты.

Они проводятся в следующем порядке (при отрицательном результате предыдущего теста): капельный, prick-тест, скарификационный, внутрикожный (проводит врач аллерголог-иммунолог в аллергологическом кабинете) для диагностики IgE-опосредованной аллергии на лекарства. Отрицательный контроль (тест-контроль) и положительный контроль (гистамин) – обязательны.

Внутрикожные тесты считаются более чувствительными, но при этом менее специфичными. Возможны ложноположительные результаты из-за раздражающего действия, гистаминолиберации (например, наркотические анальгетики и др.), также описаны и ложноотрицательные результаты. Разработаны данные тесты для низкомолекулярных ЛС (только для пенициллинов, миорелаксантов) и для высокомолекулярных ЛС (гетерологичные сыворотки, химопапаин, инсулин, стрептаза и др.).

Аппликационный тест (patch test) применяют для диагностики реакций гиперчувствительности замедленного типа (проводит врач аллерголог-иммунолог в аллергологическом кабинете).

2. Подъязычный провокационный тест (проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по показаниям).

3. Пероральный, или подкожный, или внутримышечный тесты проводятся строго по показаниям, при невозможности замены препаратом из другой группы, только в условиях стационара с отделением реанимации. Еще раз подчеркиваем, что проведение

провокационного дозирующего теста показано только при невозможности замены ЛС препаратами из другой группы. Если реакция была тяжелой, жизнеугрожающей (анафилактический шок, синдром Стивенса -Джонсона, синдром Лайелла и др.), то необходимо еще раз оценить риск и необходимость проведения тестирования.

В настоящее время золотым стандартом для диагностики ЛА является проведение провокационных тестов *in vivo*. Результат диагностики *in vivo* всегда остается приоритетным по сравнению с лабораторными данными. Если результат данных тестов положительный, то отрицательное значение теста *in vitro* с тем же медикаментом не имеет значения. И, соответственно, наоборот: если провокационные тесты *in vivo* отрицательные, то положительный тест *in vitro* с тем же медикаментом не имеет значения.

Ключевые особенности терапии при лекарственной аллергии (Mirakian R., Ewan P.W, 2008)

- Прекратить прием препарата.
- Лечение, развившейся реакции.
- Идентифицировать и избегать приема ЛС с потенциальной перекрестной реактивностью.

- Записать точные детали реакции, и ее лечение.

- Если возможно, определить и рекомендовать пациенту безопасные альтернативные ЛС. При необходимости десенситизация (проводится редко). После купирования реакции показано обследование у врача аллерголога-иммунолога. Профилактика лекарственной аллергии.

- Не назначают ЛС и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию.

- Не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции.

- Учитывают синонимы ЛС, производимых разными фармацевтическими компаниями.

- На титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и ее клинические проявления.

- Необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения. – Необходимо выдавать пациенту с ЛА паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестнореагирующих ЛС.

- Если подтвержден IgE-опосредованный механизм ЛА, но по абсолютным показаниям необходимо введение причинно-значимого ЛС, то проводят десенситизацию.

В нашей стране этот метод не распространен. По зарубежным данным, существуют схемы десенситизации для антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, моноклональных антител. Для предупреждения развития нежелательных реакций на введение ЛС необходимо:

- Избегать полипрагмазии.

- Дозы ЛС должны соответствовать возрасту и массе тела больного.

– Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
– ЛС-гистаминолибераторы (например, ванкомицин, морфин и др.) должны вводиться медленно.

– Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

– Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями рекомендуется проводить премедикацию.

REFERENCES

1. Офицеров, В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике / В.И. Офицеров. - Кольцово, 2004. – 35 с.
2. Паттерсон, Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 733 с.
3. Порядин, Т.В. Аллергия и иммунопатология / Т.В. Порядин, – М., 1999. – С. 152-166.
4. Пухлик, Б.М. Лекарственная аллергия / Б.М. Пухлик. – Киев, 1989. – 94 с.
5. Скепьян, Н.А. Аллергические болезни / Н.А. Скепьян. – Минск, 2000. – 286 с.
6. Хаитов, Р.М. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Р.М. Хаитов. – Москва, 2001. – 118 с.
7. Хаитов, Р.М. Клиническая аллергология / Р.М. Хаитов. – М., 2002. – 423 с.
8. Sharipova G. I. The effect of dental treatment-profilactics on the condition of oral cavity organs in children with traumatic stomatitis // Тиббиётда янги кун. Бухара. – 2022. – № 5 (43). – С. 103-106. (14.00.00; № 22)
9. Шарипова Г. И. Эрта ёшдаги болалар травматик стоматитлар билан оғриганда оғиз бўшлиғи микрофлорасининг иммуно-микробиологик жиҳатлари // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарқанд. – 2022. – № 2 (136). – С. 296-298. (14.00.00; № 19)
10. Sharipova G. I. Light and laser radiation in medicine // European journal of modern medicine and practice. Belgium. – 2022. – Т. 2. – №. 1. – С. 36-41. (Impact factor: 5.71)
11. Sharipova G. I. The use of flavonoid based medications in the treatment of inflammatory diseases in oral mucus //Asian journal of Pharmaceutical and biological research. India. – 2022. – Т. 11. – №. 1. – С. 2231-2218. (Impact factor: 4.465)