

DEVELOPMENT OF MODERN ASPECTS OF THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC
DISEASES

Madumarova Mahfuza Maksimovna

Senior Lecturer,

Department of Pathological Physiology,

Andijan State Medical Institute,

Republic of Uzbekistan

Alimov Nurmukhammad Ilkhomjon ugli

6th year student, Faculty of General Medicine

Andijan State Medical Institute,

Republic of Uzbekistan

Annotation: The best standard for the diagnosis of drug allergies is a combination of clinical evaluation of the results of targeted laboratory and skin tests. Modern data on the methods of diagnosis of drug allergy are presented. Special attention is paid to the methods of allergen-specific testing in vivo.

Key words: drug allergy, allergic reactions, laboratory diagnostics, in vivo tests, skin testing.

РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ АСПЕКТОВ ДИАГНОСТИКИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мадумарова Махфуза Максимовна

старший преподаватель кафедры патологической физиологии

Андижанский государственный медицинский институт

Республика Узбекистан

Алимов Нурмухаммад Илхомжон угли

студент 6-го курса, лечебный факультет

Андижанский государственный медицинский институт

Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ. Наилучшим стандартом диагностики лекарственной аллергии является сочетание клинической оценки результатов целенаправленных лабораторных и кожных тестов. Представлены современные данные о методах диагностики лекарственной аллергии. Особое внимание уделяется методам аллергенспецифического тестирования in vivo.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, аллергические реакции, лабораторная диагностика, тесты in vivo, кожное тестирование.

Актуальность проблемы. Нежелательные эффекты лекарственной аллергии регистрируются у 6-12% людей. Эти реакции на лекарства подразделяются на предсказуемые (связанные с фармакологическими свойствами лекарственных средств) и непредсказуемые реакции (связанные с иммунологическими механизмами или генетически обусловленными аномалиями). ЛА относится к непредсказуемым реакциям и определяется как повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы с участием антител или Т-клеток. Комиссией Номенклатурного комитета Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААКИ) предложен термин «лекарственная



гиперчувствительность», объединяющий лекарственную аллергию и неаллергическую гиперчувствительность, обусловленную неиммунологическими механизмами (псевдоаллергические реакции). В реальной клинической практике нежелательную реакцию на то или иное лекарственное средство (ЛС) часто определяют как аллергическую, исходя исключительно из данных анамнеза без проведения специфических лабораторных и кожных тестов, что приводит к гипердиагностике ЛА. С другой стороны, при неправильно собранном анамнезе, незнании механизмов формирования лекарственной гиперчувствительности вероятно и недооценка возможности развития такой реакции на ЛС. С целью создания объединенной

базы данных о реакциях лекарственной гиперчувствительности ЕААКИ разработан специальный вопросник – Drug hypersensitivity questionnaire.

Цель исследования. Разработка современных аспектов диагностики лекарственной аллергии.

Материалы и методы. Этапы диагностики ЛА включают: тщательный сбор анамнеза, оценку клинической картины, лабораторные тесты *in vitro*, кожные и провокационные тесты *in vivo*.

Результаты. Аллергические реакции на ЛС подразделяются на опосредованные IgE-антителами – анафилактические (или I тип согласно классификации Джелла и Кумбса) и не IgE-опосредованные – цитотоксические, иммунокомплексные (II, III тип), клеточно-опосредованные (IV тип). В реакцию могут вовлекаться одновременно несколько типов немедленной гиперчувствительности (I, II, III типы), реже наблюдается сочетание немедленной и замедленной (IV тип) гиперчувствительности. В ряде случаев механизмы развития ЛА остаются неясными. Полноценными аллергенами являются высокомолекулярные ЛС: иммунные сыворотки и вакцины, органические экстракты (адренкортикотропный гормон, инсулин). Большинство ЛС – неполные аллергены (гаптены), имеют низкую молекулярную массу и не обладают способностью вызывать иммунный ответ. В организме гаптены могут связываться с белками-носителями и приобретать иммуногенные свойства. ЛА часто вызывают пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противотуберкулезные препараты, нитрофураны, противоэпилептические средства, анестетики (местные и общие), нейролептики.

Правильно собранные данные аллерго- и фармакоанамнеза, а также история болезни пациента имеют ключевое значение для диагностики ЛА. Особое внимание следует обратить на факт повторного приема ЛС, время, прошедшее между последним приемом препарата и развитием реакции, наличие реакций при предыдущем использовании лекарства. Применение пациентом одновременно нескольких лекарственных препаратов существенно затрудняет установление причиннозначимого ЛС.

К признакам, указывающим на ЛА, относят следующие:

– наличие периода сенсibilизации, т.е. времени от первого приема лекарственного препарата до развития аллергической реакции. Обычно период сенсibilизации составляет 5–7 дней. Для некоторых лекарств, которые принимаются длительно (противосудорожные средства, аллопуринол, кортикостероиды), период сенсibilизации может быть от 2 до 6 недель. Если симптомы лекарственной гиперчувствительности развиваются немедленно после первого приема препарата, возможно наличие сенсibilизации в результате предыдущего использования данного лекарства или ЛС, имеющего с ним общие антигенные детерминанты. Это также возможно, если реакция является псевдоаллергической;



– реакция возникает на низкую дозу лекарства, воспроизводится (или усиливается) при повторном введении ЛС, выступающих в роли аллергенов и, возможно, имеющих сходное химическое строение;

– клинические проявления ЛА не напоминают фармакологическое действие ЛС, а имеют вид классических аллергических синдромов, например таких, как крапивница и анафилаксия.

Клиническая картина ЛА очень гетерогенна и отражает различные патогенетические механизмы. ЛА может протекать в форме кожных проявлений или системной реакции с вовлечением многих органов. К аллергическим реакциям немедленного типа относятся анафилаксия, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке; замедленного типа – контактный дерматит, фиксированная лекарственная эритема, токсико-аллергический дерматит, фотоаллергические реакции.

Жизненно опасными проявлениями ЛА являются анафилактический шок, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла. Кожные реакции на прием ЛС встречаются наиболее часто, среди них макуло-папулезные высыпания, крапивница, аллергический контактный дерматит. Реже наблюдаются многоформная экссудативная эритема, узловатая эритема, эритродермия, фотоаллергические реакции, генерализованный эксфолиативный дерматит, зуд кожи.

Предложены многочисленные тесты диагностики ЛА *in vitro* в зависимости от предполагаемого механизма развития аллергической реакции. При немедленных аллергических реакциях I типа используют:

– определение медиаторов (гистамина, триптазы, лейкотриенов) в сыворотке крови, секретах носа и бронхов, моче. Коммерчески доступным является измерение уровня общей триптазы в первые 6 часов после анафилактической реакции. Несмотря на то, что повышение уровня триптазы свидетельствует в пользу диагноза анафилаксии, этот тест не является абсолютно надежным, ее нормальный уровень определялся даже в случае фатальной анафилаксии. Уровень гистамина лучше коррелирует с симптомами и признаками анафилаксии, однако он повышен лишь в течение часа после появления первых симптомов;

– определение уровня специфического IgE в радиоаллергосорбентном тесте, радиоиммунном, иммуноферментном (ИФА), иммунофлуоресцентном методах. Определение специфического IgE возможно для метаболитов пенициллина (пенициллоила G, V), ампициллина, амоксициллина, цефаклора, протамина, суксаметония и др.;

– тест стимуляции клеток антигенами (Cellular Antigen Stimulation Test – CAST) основан на определении методом ИФА сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретлируемых базофилами под действием аллергенов *in vitro*. В цитометрическом варианте теста – FLOW-CAST (FAST) – определяется количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антиген CD63 в ответ на стимуляцию аллергеном.

Наибольшие трудности для диагностика представляют II и III тип аллергических реакций. Используют определение IgG-антител, связанных с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов) и тромбоцитами (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием ЛС). Иммунокомплексные аллергические реакции можно подтвердить путем определения уровня комплемента C3, C4, IgG-и IgM-антител в сыворотке крови (ИФА).

Диагностика клеточно-опосредованных реакций (IV тип) проводится с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов [22].



В сложных диагностических случаях рекомендуется использовать комплекс лабораторных методов. К сожалению, информативность лабораторных тестов при ЛА невысока, требует наличия специализированной лаборатории и дорогостоящих реактивов.

Показаниями к проведению кожных проб при ЛА являются невозможность замены лекарства препаратом из другой группы, неясный аллергологический и фармакологический анамнез. Пациента необходимо проинформировать о возможном риске и получить его согласие на проведение кожных проб. Процедура должна выполняться специалистом, имеющим опыт проведения такого тестирования и подготовленным для оказания помощи при анафилаксии. Пробы должны проводиться в условиях стационара, где имеется отделение интенсивной терапии и реанимации и возможность для последующего наблюдения за пациентом (при положительном внутрикожном тесте не менее 6 часов). Существует единое мнение, что кожное тестирование должно выполняться после разрешения клинических симптомов, очищения организма от циркулирующих подозреваемых лекарств и противоаллергических средств. Большинство исследователей рекомендуют выполнять кожные пробы не ранее чем через 3 недели, но не более чем через 3 мес. После перенесенной реакции.

Ряд лекарств, влияющих на реактивность кожи, должны быть отменены перед проведением проб с учетом их периода полувыведения. Бета-блокаторы отменяются за 48 ч в связи с тем, что при возникновении анафилаксии во время тестирования эти препараты могут препятствовать лечению системных реакций. Противопоказания для проведения кожных тестов: острый период аллергического или инфекционного заболевания в стадии декомпенсации, ранее перенесенный синдром Стивенса–Джонсона или Лайелла, анафилактический шок на подозреваемый лекарственный препарат, период беременности и лактации. Кожное тестирование не информативно при печеночных, почечных, гематологических проявлениях ЛА, а также при лекарственно-индуцированных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, буллезный пемфигоид, вульгарная пузырчатка, интерстициальные заболевания легких и др.).

Выводы. Таким образом, постановка правильного диагноза имеет ключевое значение для профилактики и лечения ЛА. Трудности диагностики лекарственной гиперчувствительности связаны с рядом факторов: механизмы развития ЛА до настоящего времени изучены недостаточно; в качестве аллергенов и гаптенов могут выступать метаболиты ЛС, связанные с различными белками организма; ПАР, сходные по клинической картине с истинными аллергическими реакциями, нельзя диагностировать с помощью иммунологических методов.

Данные, накопленные в настоящее время, позволили уточнить место, которое занимают различные методы диагностики *in vitro* и *in vivo* при ЛА. Дальнейшие исследования направлены на поиск доступных и информативных методов *in vitro*, в том числе и для скрининговой диагностики ЛА, совершенствование протоколов тестирования с различными лекарственными препаратами, разработку диагностических аллергенов на основе метаболитов лекарственных веществ. Следует подчеркнуть, что положительные результаты лабораторных и кожных тестов не равнозначны установлению диагноза лекарственной аллергии и интерпретируются совместно с клинической историей. После постановки диагноза и выявления причинно-значимого лекарственного аллергена необходимо дать рекомендации пациенту по алгоритмам безопасного лечения, научить его принципам профилактики, обеспечить необходимой медицинской документацией.

Учитывая приведенные в данном обзоре сложности проведения и интерпретации результатов кожного и провокационного тестирования, целесообразно его выполнение в



условиях аллергологического стационара или с участием квалифицированного специалиста-аллерголога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. – М., 2001. – 330 с.
2. Реакции немедленного типа при анестезии / под ред. Дж. Уоткинса, С.Дж. Леви. – М., 1991. – 149 с.
3. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Аллергические реакции на антибиотики. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/aballergy/02.shtml#4>.
4. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 854–863.
5. Adams R M. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1981. – Vol. 5. – P. 629–643.
6. Anderson J.A. // *J. Am. Med. Assoc.* – 1992. – Vol. 268. – P. 2845–2857.
7. Barbaud A., Goncalo M., Bruynzeel D., Bircher A. // *Contact Dermatitis*. – 2001. – Vol. 45. – P. 321–328.
8. Barbaud A., Reichert-Penetrat S., Trechot P. et al. // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139. – P. 49–58.
9. Brockow K., Romano A., Blanca M. et al. // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57. – P. 45–51.
10. Demoly P., Bousquet J. // *Cur. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 305–310.
11. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. – Mode of access: http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf.
12. Alimov Nurmukhammad, & Madumarova M.M. (2023). PHARMACOLOGICAL, FARMODYNAMIC PROPERTIES OF ANTIOXIDANT DRUGS. *European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies*, 3(11), 17–20.

