

Особенности диагностики лекарственной аллергии. Лабораторные методы исследования

Диагностика лекарственной аллергии (ЛА) представляет необычайную сложность, что обусловлено как самой структурой лекарственных аллергенов, так и различными вариантами иммунного ответа на лекарства.

Согласно Международному Консенсусу по лекарственной аллергии (International Consensus on drug allergy) реакции на лекарства, по клиническим признакам напоминающие аллергию, рекомендуются обозначать термином «реакции лекарственной гиперчувствительности» (РЛГ). В то время как «лекарственная аллергия» - это РЛГ, для которой продемонстрирован определенный иммунологический механизм.

По одной из существующих классификаций, различают несколько типов аллергических реакций:

- *I тип* (немедленный тип) аллергических реакций (АР) опосредуется IgE-антителами. Обычно вызывает крапивницу, анафилаксию и бронхоспазм. Симптомы, как правило, проявляются в течение часа после применения лекарства;
- менее типичные реакции *II типа* основываются на IgG-опосредованных цитотоксических механизмах, где мишенью АР служит клеточная мембрана (различные цитопении);
- *III тип* АР опосредуется иммунными комплексами. Встречается, например, при васкулитах;
- *IV тип* АР известен как гиперчувствительность замедленного типа, которая опосредуется сенсибилизированными Т-лимфоцитами.

В случае лекарственной аллергии проведение всех тестов in vivo возможно только по строгим показаниям.

Таким образом, главным патогенетическим механизмом АР на лекарственные средства (ЛС) является измененная иммунная реактивность, которая выражается в гиперпродукции специфических антител, чаще IgE, реже IgG4, специфически сенсибилизированных Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов и других медиаторов, как преформированных (гистамин, триптаза, гепарин, химаза, хемоаттрактанты), так и вторичных (цистениловые лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, фактор, активирующий тромбоциты, брадикины).

При диагностике непереносимости ЛС и протезных материалов прежде всего необходимо ответить на три вопроса:

- является ли эта реакция аллергической;
- какой механизм может быть вовлечен в развитие данной реакции;
- какое лекарство (материал) ее вызвало.

Обратимся, прежде всего, к клинической картине. Чаще всего при аллергии поражается кожа и слизистые оболочки. В этом случае

дифференциальный диагноз нужно проводить с вирусными экзантемами, либо с другими инфекциями, пищевой аллергией, реакцией «трансплантат против хозяина». Сильный зуд, эозинофилия, сам факт развития симптомов после применения нового лекарства или использования материала для протезирования чаще свидетельствует в пользу АР. Необходимо обратить внимание на вовлечение в реакцию лимфоузлов, изменения со стороны внутренних органов, боль и лихорадку, а также данные биохимических исследований: С-реактивного белка, АЛТ, АСТ, ГГТ. Лабораторные исследования помогут определить тяжесть АР. Важным является определение триптазы, причем оптимальный уровень забора биологического материала для этого анализа – 2-4 часа после реакции.

При немедленно-замедленных реакциях, где предполагается участие эозинофилов, полезно определение эозинофильного катионного белка.

Лабораторные исследования помогут определить тяжесть аллергической реакции.

Характерна связь клинических симптомов со временем их развития. Так, немедленное развитие симптомов более характерно для IgE-зависимых реакций или псевдоаллергических реакций, обусловленных высвобождением медиаторов из тучных клеток. Обычно эти симптомы возникают в течение часа после поступления аллергена и сопровождаются крапивницей, ангиоотеком (отеком Квинке) и анафилаксией. Замедленные реакции развиваются не ранее чем через 6-12 часов после поступления аллергена и в большинстве являются не IgE-опосредованными. Они представлены Т-клеточным воспалением или IgG-опосредованными реакциями. При поиске «виновного» аллергена анамнез является определяющим. Очень часто эпизод ЛА несет в себе множество различных патогенетических механизмов. Понятно, что один тест может выявить какой-то единичный механизм, в этой связи отрицательный результат не может отвергнуть лекарственную гиперчувствительность.

Специфическая аллергодиагностика

Среди методов диагностики можно выделить две группы: тесты, выполняемые на самом пациенте (тесты in vivo) и лабораторные методы (in vitro-тесты). И те, и другие методы в случаях ЛА весьма сложны в стандартизации и воспроизведении. Важно соблюдать три главных правила:

- тесты сами по себе лишь дополняют анамнез;
- в большей степени для интерпретации важен положительный ответ, нежели отрицательный, так как последний не может полностью отвергнуть факт наличия аллергии у пациента;
- комбинация различных тестов может увеличить чувствительность.

Тесты in vivo

Для подтверждения аллергических реакций на ЛС используют кожные тесты и дозируемый провокационный тест. В случае ЛА проведение всех тестов in vivo возможно только по строгим показаниям.

Тесты in vitro

В этой группе методов используется материал, взятый у пациента – обычно периферическая кровь.

Лабораторно-клиническое исследование крови

Оценка количества эозинофилов в периферической крови считается важным признаком аллергического воспаления. Диагностически значимым является повышение эозинофилов

Определение IgG-антител при аллергии к местным анестетикам и протезным материалам является вспомогательным инструментом диагностики и должен интерпретироваться только совместно с данными определения IgE-антител.

крови свыше 5 %. Однако, в случае непереносимости ЛС эозинофилия встречается крайне редко, и чаще это сочетается с сопутствующей атопической конституцией и аллергией к неинфекционным аллергенам (ингаляционным, пищевым). Некоторые врачи пытаются соотнести повышение количества лейкоцитов периферической крови с аллергическими реакциями на

ЛС, но подобное повышение обычно вызвано другими причинами.

Специфическая аллергодиагностика in vitro

В настоящее время абсолютно достоверных лабораторных методов диагностики ЛА не существует. Иммунологический механизм нежелательного действия ЛС сложен, поэтому один тест не может дать всю информацию о механизме АР. Учитывая, что в случае аллергии к ЛС возможность постановки кожных и провокационных тестов ограничена, важность лабораторных методов диагностики весьма велика. Основными преимуществами методов специфической аллергодиагностики in vitro являются безопасность для больного и высокая информативность. Среди тестов in vitro для диагностики АР немедленного типа предпочтение отдается различным методикам определения специфического IgE и тесту активации базофилов (ВАТ). Реакции гиперчувствительности замедленного типа рекомендуют подтверждать тестом трансформации лимфоцитов (ЛТТ) и тестом активации лимфоцитов (ЛАТ).

Лабораторная диагностика IgE - зависимых реакций

Определение специфических IgE in vitro является одним из самых распространенных методов диагностики АР немедленного типа. Впервые для количественного определения аллергенспецифических антител был применен радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), который и поныне является «золотым» стандартом аллергодиагностики in vitro.

Современной модификацией данного теста является реверсивный аллергосорбентный тест («capture»-вариант иммуно-

ферментного анализа), который выгодно отличается от своего предшественника:

- иммуносорбент на основе антител к IgE, а не фиксированных на твердой фазе аллергенов, обеспечивают высокую специфичность анализа, исключение перекрестных взаимодействий с Ig других классов;
- биотин-стрептавидиновый комплекс дополнительно усиливает сигнал, что определяет высокую чувствительность теста;
- использование тест-системы с жидкофазными аллергенами определяет возможность не только «ручной», но и автоматической постановки;
- отсутствие фиксированных панелей аллергенов позволяет лаборатории выбирать аллергены согласно своим потребностям;
- для проведения подобного вида анализа достаточно стандартного ИФА-оборудования.

В настоящее время предложены новые методы клеточной диагностики аллергии, основанные на модифицированном тесте Шелли – тесте дегрануляции базофилов. Базофилы и мастоциты играют центральную роль в аллергических реакциях немедленного типа. Интерес исследователей возрастает к тесту активации базофилов (ВАТ), в котором активация указанных клеток измеряется методом проточной цитометрии.

В современных условиях аллергодиагностика in vitro служит важным подспорьем для диагностики лекарственной аллергии.

С помощью теста ВАТ определяются специфические маркеры, которые экспрессируются на поверхности базофилов крови после их инкубации с соответствующим лекарственным аллергеном. В настоящее время наиболее часто используются такие маркеры активации базофилов, как CD63 и CD203c. Можно считать метод ВАТ весьма перспективным для оценки АР немедленного типа на ЛС.

При контакте аллергена с молекулами IgE на базофилах и мастоцитах происходит каскад ферментных реакций, приводящий к синтезу и секреции медиаторов аллергического воспаления, в том числе лейкотриенов.

Лейкотриены синтезируются также и в случае псевдо-аллергических реакций, то есть без участия IgE. Технология CAST (Cellular Antigen Stimulation Test, тест антигенной стимуляции клеток) основана на определении сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых примированными ИЛ-3 базофилами под действием аллергенов in vitro. Данный тест также называют провокационным тестом in vitro.

Исследование IgG-антител

Исследование IgG-антител не относится к собственно диагностическим тестам и проводится, как правило, в комплексе с определением IgE - антител. По данным литературы, роль IgG-антител к аллергенам до конца не ясна. Известно, что в сыворотке больных поллинозом после успешной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) повышается

уровень IgG4-антител, что сопровождается смягчением симптомов заболевания. В то же время, у не леченных больных уровень IgG4-антител не изменяется. Специфические IgG-антитела часто встречаются при пищевой аллергии. В то время как доказано, что наличие IgG-антител может быть отражением неумеренного потребления пищевых продуктов, а отнюдь не свидетельством аллергии. Существуют исследования, в которых не доказана связь между наличием в сыворотке крови специфических IgG-антител и IgG4-антител к аллергену и клиническими проявлениями атопии. Однако, известно, что IgG-антитела характеризуют частоту контактов с аллергеном. Наш опыт позволяет заключить, что определение IgG-антител при аллергии к местным анестетикам и протезным материалам является вспомогательным инструментом диагностики и должен интерпретироваться только совместно с данными определения IgE-антител.

Заключение

Таким образом, лабораторные методы диагностики *определяют аллергенспецифические молекулы и продукты аллергенспецифического ответа клеток и тканей*, что не равнозначно наличию и степени гиперчувствительности организма и не характеризует клинически значимого аллергена. Лабораторные методы диагностики аллергии к ЛС выявляют только состояние *сенситизации*. Указанные тесты не могут являться бесспорным доказательством того, что на данное ЛС в будущем не разовьется аллергическая реакция. Постановка диагноза ЛА должна основываться в первую очередь на данных аллергологического анамнеза, осмотра больного, а также данных общеклинического обследования пациента. Бесспорным является тот факт, что в современных условиях *аллергодиагностика in vitro* служит важным подспорьем для диагностики лекарственной аллергии.

Лазаренко Л.Л.

*к.м.н., врач аллерголог-иммунолог высшей категории,
ведущий научный сотрудник НМЦ
по молекулярной диагностике ГМУ им. И.П. Павлова,
член европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.*

Лекарственные аллергены

АллергоИФА- специфические IgE



Предназначен для количественного определения концентрации специфических IgE в сыворотке крови человека методом ИФА

- Реверсивный аллергосорбентный тест «capture»-вариант
- Исключены неспецифические реакции с Ig других классов
- Усиление сигнала за счет использования комплекса стрептавидин-биотин
- Оценка результата- в клинических классах (от 0 до 5) и количественно - в МЕ/мл

РУ РФ № ФСР 2011/121177 от 28.02.2012

Аллергены



Предназначены для использования совместно с тест-системой «АллергоИФА-специфические IgE»

- Широкий ассортимент жидких биотинилированных аллергенов – в том числе **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ** аллергены:
 - местные анестетики,
 - анальгетики и НПВС,
 - антибиотики,
 - противомикробные средства,
 - гормональные препараты,
 - витамины и другие
- Стабильность аллергенов после вскрытия в течение всего срока годности
- Длительный срок годности – 18 месяцев

РУ РФ № ФСР 2011/121177 от 28.02.2012

