

3. Эпидемиологические исследования точнее случайно-выборочных, но для выявления заболеваемости БА на уровне популяции достаточно выборочного метода.

#### Список литературы.

1. Amdur M.O., Doull J., Klassen C. D. (eds). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 4<sup>th</sup> ed. New York: Mgraw – Hill, inc. Health Professions Division. 1991 - 562.
2. Барзда А. Вредные окружающие производственные средства и заболеваемость работающих. Литовская медицина – 1996 - 51.
3. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 - 42:3-10.
4. Barnes P.J., Grunstein M. M., Leff A. R., Woolcock A. J. Asthma. Philadelphia: Lippincott – Raven 1997.
4. Bojarskas J. Janulis A. Kudzytė J. Study of children allergies prevalence of Kaunas city. Kaunas ecological monitoring 95/96. 1997 - 125.
5. Bajarskas J. Kudrytė J. Misevičienė V. et al. The results from ISAAC (International study of Asthma and Allergies in Childhood) epidemiological study. Medicina. 1999; Nr.1.
6. Burr M. L. Butland B. K. King S. et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arh. Dis. Chil. 1989. Vol.64. - 1452.
7. Gibson P. G., Dolovich J. Gabardo A. et al. The inflammatory response in asthma exacerbation: changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. Clin. Exp. Allergy. 1990 - 20: 661.
8. Gražulevičienė R. Environmental study: particulate air pollution and asthma in Haunas children population. Ed. W. Jedrychowski, M. Krzyzanowski. Host factors in Environmental Epidemiology, ISEE / ISEA. Cracow, 1995 - 193.
9. Гражулявичене Р., Юкнис Р., Дулекене В. Эпидемиологическая студия астмы в г. Каунасе: зависимость риска астмы от загрязнения окружающей среды пылью. Медицина. 1995 - Т.31 - № 7 - 468.
10. Nolan T. Asthma. The epidemiology of childhood disorders. Ed. Pless IB/ Oxford University Press. 1994 - 415.
11. Пыцкий В.И., Адрианов Н.В., Аргомасова А.В. Аллергические заболевания. М., 1984.
12. Ronchi Mc., Piragino C., Rosi E. et al. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. Thorax. 1996; 51: 1000.
13. Smith E. M. Allergies and asthma. IPCS News. Issue 9. Nr. 6.
14. Wnner H. U. Effects of atmospheric pollution in human Health. Experientia. 1993; 49: 754.
15. Шаткаускас Б., Данила Э. Клиническая пульмонология. Вильнюс, 2001 - 105.
16. Янкаускас К. Носецкене Б. Разработка автоматизированной системы диспансеризации детского населения. Педиатрия – 1991 - Nr. 1. - 81.

УДК

#### ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

П.Д. Новиков, Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев

Витебский медицинский университет, Витебск, Беларусь

Рассмотрены методы диагностики лекарственной аллергии *in vitro* и *in vivo*. Предложены протоколы использования комплексов методов диагностики *in vitro*, которые включают определение IgE и IgG антител в крови, антител, связанных лейкоцитами и сенсибилизации Т- и В-лимфоцитов. Только комплекс методов *in vitro* обеспечивает надеж-

ную диагностику и должен применяться до проб *in vivo*. Сочетание методов *in vitro* и *in vivo* обеспечивает профилактику аллергических реакций на лекарства и медикаменты.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, диагностика.

#### DRUG ALLERGY DIAGNOSTICS

P.D.Novikov, D.K.Novikov, Yu.V.Sergeyev

Vitebsk medical university, Vitebsk, Republic of Belarus

Different methods of *in vitro* and *in vivo* drug allergy diagnostics were evaluated. The protocols including *in vitro* diagnostics methods (determination of serum antibodies of IgE and IgG classes, leucocyte-binding antibodies, sensitized T and B-lymphocytes) were proposed. Only this complex of methods provides valid drug allergy diagnostics preceding *in vivo* methods application. Combination of *in vitro* and *in vivo* diagnostics methods makes possible the prophylaxis of allergic reactions to different drugs and remedies.

Key words: drug allergy, diagnostics.

**Лекарственная и медикаментозная аллергия (ЛА)** – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты и медикаменты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только на повторное введение (контакт) препаратов. При первичном контакте появляются антитела и иммунные Т-клетки [1]. Причем Т-лимфоциты способны распознавать лекарства - гаптены, в результате чего образуются Т-клетки со специфическими альфа-бэта и, реже, - гамма-дельта рецепторами, гаптенспецифические клоны которых выделены *in vitro* [2]. Среди них имелись Тх 1, Тх 2 и CD8+ Т-лимфоциты. **Псевдоаллергические реакции** на лекарства – это неспецифические (без антител) повышенные реакции на препараты, которые клинически идентичны аллергическим реакциям [3].

Существуют две категории больных с данной аллергией. У одних ЛА возникает как *осложнение при лечении* какого-то заболевания, нередко аллергического по природе, существенно отягощает его течение, а нередко становится основной причиной инвалидности и смертности. У других - это *профессиональное заболевание*, являющееся основной, а нередко и единственной причиной временной или постоянной нетрудоспособности. Как профессиональное заболевание ЛА возникает у практически здоровых лиц в связи с их длительным контактом с лекарствами и медикаментами (врачи, медицинские сестры, фармацевты, работники заводов медицинских препаратов).

Лекарственная аллергия (ЛА) встречается чаще у женщин, чем у мужчин и детей: среди городского населения у 30 женщин и 14,2 мужчин на 1000 человек, а у сельского соответственно – у 20,3 и 11 на 1000. Чаще ЛА наблюдается у лиц в возрасте 31-40 лет. В 40 - 50% случаев причиной аллергических реакций были антибиотики [4].

Механизмы аллергии на лекарства включают немедленные, замедленные и псевдоаллергические реакции [3, 4]. Поэтому клинические проявления их разнообразны [1], что затрудняет диагностику, особенно у больных с аллергией на многие препараты, синдромом множественной лекарственной аллергии (MDAS) [5].

При возникновении побочного действия лекарства и медикамента необходимо:

- определить, является ли реакция на них аллергической;
- выявить причинный препарат-аллерген и установить диагноз.

Поэтому на первом этапе по существу приходится решать дифференциально-диагностические задачи между лекарственной аллергией и другими видами побочного действия лекарств (токсическими, дисметаболическими и пр.), а также с аутоиммунными, инфекционными и паразитарными заболеваниями, в основе которых лежат тоже гиперергические реакции. На втором этапе (а иногда одновременно), когда установлен аллергический характер заболевания, выясняют его связь с определенным препаратом-аллергеном,

вид и механизм аллергии (см. табл. 1). Параллельно проводится разграничение между аллергическими и псевдоаллергическими реакциями [3].

Основные диагностические критерии ЛА:

1. Наличие характерных анамнеза и клинических проявлений
2. Пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации лекарств; наоборот, резкое обострение в случае повторного их применения
3. Эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений
4. Наследственная предрасположенность к аллергии
5. Характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе
6. Наличие специфических IgE и IgG-антител в сыворотке крови и секретах. Обнаружение пассивно сенсibilизированных тучных клеток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов)
7. Выявление аллергенспецифических Т-лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ)
8. Положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном
9. Эффективность неспецифической антиаллергической (антигистаминные и др.) терапии

*Диагностическими критериями* служат следующие признаки: 1) установление четкой связи клинических проявлений с приемом лекарства; 2) смягчение или исчезновение симптомов после отмены; 3) анамнез, отягощенный по аллергии; 4) хорошая переносимость препарата в прошлом; 5) исключение других видов побочного действия (токсического, фармакологического и пр.); 6) наличие периода сенсibilизации – не менее 7 дней; 7) сходство клинических симптомов с проявлениями аллергии, но не с другим эффектом; 8) положительные аллергологические и иммунологические тесты.

Таблица 1

Связь клиники и диагностики лекарственной аллергии и псевдоаллергии с типами аллергических реакций

| Тип реакции                | Механизм                                     | Клинические проявления          | Диагностические тесты in vitro и in vivo   |
|----------------------------|--|---------------------------------|--|
| <b>Немедленные</b>         |  |                                 |  |
| - анафилактические         | Антитела IgE, IgG4                           | Шок, крапивница и др.           | Определение IgE, IgG4 антител в сыворотке крови и фиксированных базофилами<br>Кожные, подъязычные и другие тесты |
| - цитотоксические          | Антитела IgG, IgM                            | Гематологические и др.          | Определение IgG, IgM ауто- и гаптенспецифических антител в сыворотке крови                                       |
| - иммунокомплексные        | Антитела IgG, IgM, иммунные комплексы        | Сывороточная болезнь, васкулиты | Определение IgM и IgG антител, выявление иммунных комплексов<br>Кожные и другие тесты                            |
| - гранулоцитопосредованные | Антитела IgG, IgA, связанные с гранулоцитами | Любая клиника                   | Реакции выброса медиаторов, ионов калия и ферментов из гранулоцитов<br>Кожные и другие тесты                     |

|                            |                                 |   |   |
|----------------------------|---------------------------------|---|---|
| - антирецепторные реакции  | Антитела IgG и IgM              | Аутоиммунные реакции                          | Антитела против рецепторов клеток, стимуляция или угнетение клеток                  |
| <b>Замедленные реакции</b> | Иммунные Т-лимфоциты            | Контактный дерматит, повреждения органов      | Выявление иммунных Т-лимфоцитов<br>Кожные и другие тесты через 24-48 часов          |
| <b>Смешанные</b>           | Антитела IgE, IgG и Т-лимфоциты | Различные комбинированные, фотосенсибилизация | Определение антител и иммунных Т-клеток<br>Кожные и другие тесты                    |
| <b>Псевдоаллергия</b>      | Неспецифические                 | Любые   | Оценка активации лейкоцитов и альтернативного пути комплемента агентами-индукторами |

### 1. Аллергологический анамнез

При сборе лекарственного анамнеза обращают особое внимание на переносимость лекарств и возможные источники сенсибилизации к ним с учетом того, что могут быть скрытые контакты. Поэтому дополнительно к обычному анамнезу необходимо выяснить следующее.

1. Наследственную предрасположенность: наличие аллергических заболеваний (БА, крапивницы, поллинозов, дерматитов и др.) у кровных родственников.
2. Лечился ли больной ранее какими-либо препаратами, были ли на них реакции и как они проявлялись: применялись ли лекарства (перорально, подкожно, внутривенно); были ли многократные курсы; возникали ли реакции на мази и капли; вводились ли вакцины и сыворотки, были ли на них побочные реакции; в чем они выражались; нет ли связи между непереносимостью разных лекарств, вакцин и яиц и т. д.; имеются (имелись) грибковые заболевания и нет ли связи с непереносимостью антибиотиков.
3. Есть ли профессиональный контакт с медикаментами и с какими; не возникали ли на них аллергические реакции; обостряются ли они на работе и уменьшаются вне ее; усиливаются ли симптомы других заболеваний.
4. Нет ли связи с другими видами аллергии: наличие пищевой аллергии; переносимость пищевых добавок (тартразина), напитков и др.; нет ли химической, бытовой или профессиональной аллергии; нет ли поллиноза, астмы и других аллергических заболеваний.
5. Перенесенные больным ранее аллергические заболевания (шок, сыпь и иные реакции на пищу, лекарства, сыворотки, вакцины, укусы насекомых и другие, какие и когда).

Вывод:

- 1) анамнез отягощен и есть связь заболевания с аллергенами, необходимо аллергологическое обследование;
- 2) анамнез не отягощен и нет связи с действием аллергенов (в обследовании аллергологом не нуждается).

Если в анамнезе имеются четкие указания (или записи в истории болезни) на аллергию к препарату, то его и лекарства, имеющие перекрестно реагирующие общие детерминанты, больному вводить нельзя и ставить провокационные тесты (кожные и др.) с этим препаратом не рекомендуется. Возможно, лабораторное обследование. Оно крайне необходимо, если анамнез неясен (больной не помнит, на какой препарат был шок) или его невозможно собрать (бессознательное состояние).

В острый период аллергического заболевания специфические тесты нередко бывают отрицательными, а тестирование аллергенов на больных может усилить обострение. Поэтому такое обследование проводят обычно в период ремиссии. Альтернативой к тестам на больном служит лабораторное обследование.

Аллергологическое обследование включает два вида методов: 1) *лабораторные методы, которые должны предшествовать тестам на больном*; 2) *провокационные тесты на больном*.

При оценке обследования больного всегда следует помнить, что **при положительном лабораторном и/или провокационном тесте у больного возможна реакция на испытуемый препарат и необходима его замена**. В случае отрицательных тестов (особенно, если ставится один) **возможность реакции не исключается**.

## 2. Лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии

*Аллергенспецифические лабораторные методы* являются базисными для диагностики многих видов аллергии, в том числе лекарственной.

*Общие показания для применения лабораторных методов выявления ЛА:*

- *больные с непереносимостью лекарств неясного генеза*
- *больные с отягощенным аллергоанамнезом*
- *больные с профессиональной лекарственной и медикаментозной аллергией (для постановки диагноза и трудоустройства)*
- *неясные случаи для диагностики, подозрения на висцеральные формы ЛА*
- *необходимость исключения ПАР при введении лекарств и медикаментов больным с предрасположенностью к ПАР*
- *желание больных и/или врача (перед введением лекарства, операцией и др.).*

**Обязательные показания** для предварительного лабораторного обследования больных при непереносимости лекарств:

- шок, тяжелые токсидермии в анамнезе на неизвестный препарат и необходимость лекарственной терапии
- при обследовании детей раннего возраста и взрослых с непереносимостью лекарств, когда кожные пробы недемонстративны или отрицательны даже на гистамин
- при обширных поражениях кожи, обусловленных лекарственной аллергией (тяжелые токсидермии) и необходимости подбора переносимых препаратов (антибиотики и др.)
- при необходимости введения лекарств и медикаментов больным с лекарственной аллергией в анамнезе.

**Специфические методы** лабораторной алергодиагностики направлены на:

- выявление свободных антител в сыворотке крови и секретах;
- обнаружение антител, связанных с лейкоцитами (базофилами, нейтрофилами, тромбоцитами и др.);
- выявление Т- и В-лимфоцитов, сенсибилизированных к аллергену.

### 2.1. Определение антител в крови

В сыворотке больных обнаружены антитела различных классов, причем титр их зависел от периода лекарственной аллергии. Антитела находили и у больных, лечившихся препаратами без аллергических осложнений, но обычно они были классов IgG, IgM, но не IgE [1].

Наибольшее количество свободных антител в крови больного появляется через несколько (7-14) дней после контакта с аллергеном. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при затихании обострения повышается. Большую роль в алергодиагностике играют антитела класса IgE, выявляемые в высоком титре. Обнаружение антител класса IgG менее значимо, так как в невысоких титрах они встречаются к лекарствам даже у здо-

ровых лиц, ранее лечившихся этими препаратами. Однако нарастание уровня этих IgG антител к препарату в процессе лечения к соответствующему препарату обязательно следует учитывать и лучше его отменить. Наиболее часто клинически значимые уровни IgG и IgM антител к лекарствам встречаются при цитопениях (анемии, лейкопении, агранулоцитозы), особенно в ранний период развития. Сорбция на лейкоцитах комплекса гаптен-антитело активирует комплемент, лизирующий клетку. Одновременно появляются ауто-антитела к лейкоцитам и тромбоцитам [1, 3, 4].

*Реакция пассивной гемагглютинации* (РПГА) основана на агглютинации эритроцитов или других частиц (латекса и др.), нагруженных аллергеном. Поэтому естественно, что метод позволяет выявить лишь полные антитела, способные вызывать агглютинацию (антитела классов IgG или IgM). Критический момент этой реакции – приготовление диагностикума. Часто для этого используют эритроциты (барана, кролика, человека и др.). Поверхность их активируют различными химическими веществами (формалином, танином и др.).

Эритроциты, обработанные 0,25% раствором глутарового альдегида [6], хорошо связывают различные белки, а 0,1% раствор хлорида хрома осаждает их на поверхности эритроцитов, что увеличивает плотность аллергенных детерминант на поверхности эритроцитов.

РПГА используется не только с белковыми аллергенами, но и с лекарствами. Например, пенициллиновый диагностикум готовят в щелочной среде. Для этого к суспензии эритроцитов человека (группа 0, Rh-), обработанных танином, добавляют раствор бензилпенициллина (400 мг/мл), приготовленный в фосфатном буфере (рН 8,2) инкубируют 1 час при 37°C и 6-40 часов при 4°C. Затем отмывают. Обработка в щелочной среде способствует формированию дериватов пенициллина, лучше связывающихся с поверхностью эритроцитов и нередко являющихся причиной аллергии к нему. Приготовленный диагностикум используют в обычной РПГА [6].

Другой вариант покрытия эритроцитов пенициллином тоже включает обработку эритроцитов в щелочной среде. Кровь отмывают буфером рН 7,4 и к ее 16% суспензии добавляют 2,5 объема барбиталового буфера рН 8,6. К 3,5 объемам этой смеси добавляют 0,5 объема фосфатного раствора рН с 7,4 бензилпенициллином при концентрации его 400 мг/мл. Инкубируют 1 час при 37°C и 16-40 час при 4°C, отмывают фосфатным буфером 3-4 раза и используют диагностикум в течение недели, отмывая перед употреблением. РПГА с ним ставят обычно [6]. Реакция была положительной у 70-90% больных с аллергией к препарату и у 10-30%, лечившихся без осложнений, однако она не выявляет антител IgE класса.

*Непрямой вариант РПГА* (реакция типа Кумбса) применяется обычно для выявления неполных антител с помощью антиглобулиновой сыворотки. Мы с успехом использовали подобную реакцию, чтобы определить антитела различных классов в сыворотке крови к белковым аллергенам, «посаженным» на эритроциты, которые обработаны глутаровым альдегидом. После инкубации эритроцитарного диагностикума с сывороткой крови или образцом слюны его отмывали и добавляли моноспецифические антитела против IgG или IgA. В случае наличия антител данных классов наступала агглютинация [7].

*Нефелометрический вариант микропреципитации* по Уанье изредка применяют для обнаружения антител против гаптен (лекарств, химических веществ) [7].

*Непрямой тест дегрануляции базофилов* (Шелли) и тучных клеток (Шварца) – распространенные методы выявления реагинов класса IgE. Принцип реакции заключается в том, что базофилы и тучные клетки способны связывать Fc<sub>ε</sub>-фрагменты IgE-антител сыворотки крови больного своими Fc-рецепторами. Таким пассивным путем они сенсибилизируются к аллергенам, добавление которых вызывает дегрануляцию. Клетками-мишенями реакции служат лейкоциты крови кролика, тучные клетки крыс или лейкоциты доноров. При анафилактическом шоке препарат-аллерген был выявлен у 93,3% случаев, на 1-3 сутки послешокового периода, а через 3 недели процент дегранулированных клеток снижал-

ся. Через 6 месяцев после клинических проявлений аллергии аллерген выявлен в 78%, через 1 и 2 года в 3,1 и 56% случаев соответственно [8]. Авторы не сообщают деталей метода и вида использованных тучных клеток, что не позволяет оценить эти результаты.

*Непрямой метод выброса ионов калия из лейкоцитов* используется для выявления антител в сыворотке крови. Лейкоциты здорового человека (или тучные клетки смыва брюшной полости мышей или крыс) обрабатывают сывороткой больного с аллергией, и если в ней были антитела, то они связываются с лейкоцитами. Добавленный аллерген взаимодействует с антителами и вызывает выброс ионов калия из лейкоцитов [7, 9].

*Тесты связывания меченных антител.* В них используются антитела, меченные изотопом, флуоресцином или ферментом. Среди таких методов наиболее распространены радиоаллерго-сорбентный тест (РАСТ) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Принцип РАСТ заключается в том, что аллерген, соединенный ковалентно с бумажным диском, реагирует со специфическим иммуноглобулином класса Е сыворотки крови больного. К образовавшемуся комплексу добавляют радиоактивно меченные антитела против IgE. Образуется комплекс специфического IgE и меченного анти-IgE. Радиоактивность этого комплекса измеряется на гамма-счетчике. Чем больше связанная радиоактивность, тем выше содержание специфического IgE в сыворотке крови больного. Возможности РАСТ ограничены теми наборами (пенициллиновым и др.), которые производят фирмы. Более того, антитела нередко не выявляются РАСТ в сыворотке крови, при положительных кожных пробах. Так, они были положительны на β-лактамы у 19 из 21 детей через 2 года после перенесенных аллергических реакций, а IgE-РАСТ – отрицательный [10]. У больных с анафилаксией на парацетамол внутрикожный тест на чистый парацетамол (100 мг/мл) был положительным, а РАСТ на IgE антитела отрицательным [11]. Также не выявлено IgE-антител у больного после шока на бацитрационовую мазь, хотя реакция Праустница-Кюстнера была положительной при разведении сыворотки 1:8 [12].

Следовательно, в сыворотке крови больных с аллергией далеко не всегда присутствуют IgE-антитела.

*Имуноферментный анализ* включает использование антител, меченных ферментом. Сущность ИФА состоит в том, что при добавлении исследуемой сыворотки, содержащей IgE антитела к аллергену, связанному с полистироловой поверхностью микропланшет, образуется комплекс аллерген IgE – антитело. Количество связанного IgE, т. е. антител, определяют с помощью меченных ферментом антител против IgE. Для этого в отмытые от сыворотки лунки вносят анти-IgE-антитела, меченные пероксидазой хрена (или другим ферментом). В результате этого антитела против IgE специфически связываются с IgE, находящимся в комплексе аллерген – антитело IgE. В дальнейшем добавляют реагенты (орто-фенилендиамин и перекись водорода) и выявляют активность пероксидазы по цветной реакции, интенсивность которой оценивают визуально или на специальном фотометре с вертикальным лучом («Мультискан»).

Считается, что метод ИФА (ELISA) более чувствителен и воспроизводим для выявления антител различных классов при лекарственной аллергии. Он коррелировал в 26,9% случаев с внутрикожным тестом на пенициллоилполилизин, а РАСТ в 15% при аллергии к пенициллину, причем в РАСТ антитела IgE не выявлены в тех случаях, в которых их находили методом ELISA. При испытании 350 сывороток больных с пенициллиновой гиперчувствительностью в 105 выявлены в ELISA антитела класса IgG и/или IgM класса, в РПГА только в 49 из этих 105 сывороток [4].

Метод ИФА, как и РАСТ, выявляет только «избыток» свободных IgE антител в сыворотке крови, но не определяет антитела, связанные с базофилами и другими лейкоцитами. Поэтому **отрицательный тест не гарантирует отсутствия у больного «вооруженных» IgE базофилов** и развитие аллергической реакции. Положительный тест на специфические IgE указывает на наличие аллергии.

*Выявление антител осаждением иммунных комплексов (ИК).* К 0,2-0,5 мл сыворотки крови больного добавляют равный объем аллергена и инкубируют 30 мин 37°C. Если в

ней имеются антитела, то образуются иммунные комплексы - по увеличению их осаждения 2 – 3,5% раствором полиэтиленгликоля можно судить о наличии аллергенспецифических антител. Метод имеет значение для диагностики аллергии к белкам при сывороточной болезни.

### 3. Определение антител, связанных с лейкоцитами и тромбоцитами.

На поверхности всех лейкоцитов имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных классов, в том числе обладающие специфичностью антител. Поэтому, с одной стороны, лейкоциты с помощью этих антител могут специфично взаимодействовать с антигенами-аллергенами, с другой – концентрация антител в крови снижается и нередко из-за этого они не выявляются в сыворотке крови. Базофилы имеют Fcε- рецепторы, связывающие IgE, а нейтрофилы – Fcγ, фиксирующие IgG. На выявлении этих классов антител основано несколько видов реакций.

*Прямой тест дегрануляции базофилов (ТДБ)* основан на дегрануляции базофилов больных аллергией, сенсibilизированных антителами класса IgE под влиянием специфического аллергена. По существу метод является провокационным тестом с клетками больного.

Наши данные [4] показали, что при сенсibilизации к пенициллину в анамнезе, ТДБ был положительным менее чем у половины из них – 34,7%. Очевидно, это связано с полипрагмазией, т. е. проведением пенициллинотерапии на фоне иного медикаментозного лечения, а также с псевдоаллергическими реакциями на пенициллин, когда антитела отсутствуют. В то же время, данные показывают, что анамнез необходимо интерпретировать весьма осторожно и только в совокупности с результатами клинико-лабораторных исследований.

Представляет интерес тот факт, что положительный ТДБ наиболее высоко коррелировал с данными аппликационных проб, несмотря на то что они наименее чувствительны. При обследовании 123 больных с достоверной сенсibilизацией ТДБ с соответствующими аллергенами был положительным у 88 (71,5%). Наиболее высока достоверность теста при положительных аппликационных пробах с лекарствами (91,7%). Результаты ТДБ должны рассматриваться только в комплексе с данными других клинико-лабораторных исследований. Для повышения достоверности теста его следует проводить в период ремиссии заболевания.

*Тест стимуляции базофилов аллергеном.* Под влиянием лекарства-аллергена на базофилах увеличивалась экспрессия CD63-антигенов, измеряемая проточной цитометрией. Тест был положителен в 71% случаев документированной ЛА (на антибиотики и миорелаксанты), тогда как тест выброса гистамина – в 24%, а положительные кожные реакции в 71% случаев [13].

*Реакция аллергенспецифического повреждения гранулоцитов (РАПГ)* [6, 7]. Гранулоциты больных с аллергией связывают антитела (класса IgG) и при добавлении соответствующего аллергена повреждаются, вплоть до полного лизиса. В опытной пробе количество их может уменьшаться (лейколизис). Однако лизис наступает не всегда. Повреждение клеток лучше оценивать по окраске 0,1% раствором трипанового синего, не окрашивающего живые клетки. Апробация РПГ при лекарственной аллергии позволила установить, что положительные результаты при аллергии наблюдаются у 75% больных, а у лечившихся, но без клинических симптомов аллергии у 13-35% случаев.

У 50 больных с диагнозом «лекарственная аллергия» определяли [14] разрушение лейкоцитов под влиянием соответствующего лекарственного препарата. Лекарственная аллергия на антибиотики пенициллинового ряда выявлена таким методом у 30 больных, к сульфаниламидам – у 8, в том числе у 3 лекарственная аллергия выявлена на 2 группы препаратов. Сделан вывод о пригодности метода разрушения лейкоцитов от сенсibilизированных больных под влиянием соответствующего лекарственного препарата.

*Определение показателя повреждения нейтрофилов по В.А. Фрадкину* мало чувствительно и основано на субъективной оценке результатов изменения морфоструктур лей-



коцитов. Недостаточно чувствителен и объективен, иногда используемый метод агломерации («лейкергии») лейкоцитов под влиянием аллергенов. Поэтому эти методы подвергнуты резкой критике и не рекомендуются [15].

*Тест угнетения аллергеном люминол-зависимой хемилюминесценции* сенсibilизированных лейкоцитов по существу основан на их повреждении (РАПГ).

Выявлено, что в пробах крови больных с повышенной чувствительностью к ненаркотическим анальгетикам после предварительной инкубации с анальгином и аспирином интенсивность индуцированной хемилюминесценции достоверно снизилась по сравнению с пробами, инкубированными со средой Хенкса в тех же условиях. У здоровых доноров, не принимавших ненаркотические анальгетики в течение 2 недель перед исследованием, подобного угнетения хемилюминесценции не наблюдалось. Некоторое угнетение хемилюминесценции наблюдалось в пробах крови здоровых доноров, принимавших ненаркотические анальгетики в ближайшие 2 недели перед проводимым хемилюминесцентным исследованием [16].

*Реакции, основанные на выделении сенсibilизированными лейкоцитами медиаторов, ферментов и других биологически активных веществ* под влиянием аллергенов аналогичны феномену дегрануляции и повышения проницаемости клеточной мембраны, когда из лейкоцитов выбрасываются внутриклеточные молекулы.

Тест *выделения гистамина* под влиянием аллергена достаточно широко применяется в научно-исследовательских работах [17], но трудоемок, и только в 24% случаев был положителен при доказанной ЛА [13].

Предложено [18] после инкубации лейкоцитов с аллергеном определять прирост в надосадочной жидкости уровня *сульфидолейкотриенов* (ЛТС4).

Наряду с медиаторами определяют *выделение ферментов*, в частности, *триптазы*, которая содержится в базофилах и *миелопероксидазы*, имеющейся во всех лейкоцитах.

Одновременное определение выделения из лейкоцитов под влиянием аллергенов гистамина и триптазы повышает чувствительность метода с 60-70% до 80% [19]. Однако указанные тесты дорогостоящи и не могут широко использоваться в клинике.

*Реакция выброса ионов калия из сенсibilизированных лейкоцитов под влиянием аллергена* [6, 7, 9] по механизму близка к тесту либерации гистамина и лейкотриенов, однако проще их в исполнении. Под влиянием аллергенов из сенсibilизированных лейкоцитов выбрасываются ионы калия. Это происходит в результате взаимодействия аллергена и антител класса IgE, связанных базофилами и IgG-нейтрофилами. По приросту ионов калия, измеряемой путем пламенной фотометрии, в надосадочной жидкости суспензии лейкоцитов, инкубированных с аллергенами, можно судить о сенсibilизации лейкоцитов.

#### 4. Диагностика аллергии замедленного типа и сенсibilизации лимфоцитов

В настоящее время накапливается все больше данных о роли Т-клеточного распознавания в запуске ЛА. Выделены Т-клеточные клоны, сенсibilизированные к определенным эпитопам таких небольших молекул как лидокаин [2, 20] и β-лактамы, которые могут запускать аллергические реакции замедленного типа (Тх1) и/или синтез антител (Тх2). Мы полагаем, что Т-клеточная сенсibilизация к аллергии присутствует при любом типе аллергической реакции. В случае сенсibilизации Т-лимфоцитов к лекарствам происходит активация их пролиферации и дифференцировки и усиление синтеза и секреции ими ряда цитокинов. В-лимфоциты, несущие мембранные BCR (мономеры Ig) к аллергену, видимо тоже участвуют в этих реакциях, выделяя под влиянием соответствующего аллергена цитокины. С помощью таких тестов возможно выявить сенсibilизацию организма к целому ряду аллергенов (белкам, полисахаридам, пептидам), а также к простым веществам, например, к антибиотикам и другим лекарствам.

Сенсibilизацию Т-клеток выявляют: 1) по выделению ими цитокинов (медиаторов ПЧЗТ) в реакциях подавления миграции лейкоцитов; угнетения прилипаемости лейкоци-

тов; 2) по изменению Т-активного розеткообразования; 3) по усилению пролиферации Т-клеток под влиянием аллергенов – реакция бласт-трансформации с морфологическим учетом бластов или по увеличению включения медленного <sup>3</sup>H-тимидина в их ДНК; по усилению экспрессии молекул активации – CD25 и других [6, 7].

**Реакцию подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ)** можно использовать для диагностики лекарственной аллергии. Диагностические возможности этой реакции определяются стадией заболевания, и она более достоверна при отсутствии острых проявлений аллергии.

Специфичность РПМЛ на лекарственные препараты обычно составляет 76,9%, а чувствительность (по выявлению аллергии при ее наличии) – 95,2, при отсутствии аллергии тест отрицателен в 94,7%.

В реакции подавления миграции лейкоцитов нами [6, 2, 1] изучены лейкоциты (РПМЛ) у 64 больных с лекарственной аллергией, 18 из них являлись медицинскими работниками и лекарственная аллергия была у них основным заболеванием. Большинство остальных страдали хронической или рецидивирующей пневмонией, а лекарственная аллергия возникала как осложнение лечения. Ее проявлениями были реакции замедленного и немедленного типов: зуд кожи, дерматит, сыпь, отеки Квинке, крапивница, конъюнктивит. Вдыхание паров антибиотиков вызывало у некоторых больных, особенно у медицинских работников чихание, затрудненное дыхание и т.д. вплоть до приступов астмы. Два больных перенесли анафилактический шок после инъекции антибиотиков. Результаты РПМЛ хорошо коррелировали с клиническими данными и анамнезом у медицинских работников, имевших постоянный контакт с антибиотиками, но обследованных в период без острых проявлений аллергии. У большинства из них наблюдалась поливалентная аллергия на многие антибиотики, особенно одной фармакологической группы. На такую аллергию указывало подавление миграции лейкоцитов соответствующими препаратами, которое в некоторых случаях было очень сильным и достигало 50-80% по сравнению с миграцией лейкоцитов без аллергена. Среди этих больных лишь у одного не было лабораторных данных за аллергию, несмотря на точные анамнестические данные.

Совпадение результатов РПМЛ и данных анамнеза в 96% реакций наблюдалось у больных, не имевших постоянного контакта с антибиотиками и обследованных также в период без острых проявлений аллергии. У трех больных сахарным диабетом с аллергией к инсулину он вызывал четкое подавление миграции лейкоцитов, несмотря на постоянные его инъекции. Не обнаружено существенных различий в РПМЛ больных, имевших преимущественно замедленный или немедленный тип аллергии.

Меньшее число совпадений (75%) результатов РПМЛ с данными анамнеза получено при обследовании больных в период острых проявлений аллергии или сразу после их затихания. У некоторых из них РПМЛ была отрицательной, несмотря на четкие анамнестические данные, и нередко отмечалась стимуляция миграции лейкоцитов, что указывает или на слабую сенсibilизацию лейкоцитов к антигену, или на извращенную реактивность – синтез фактора, стимулирующего миграцию. По-видимому, в период острой аллергической реакции лимфоциты уже прореагировали с аллергеном и наступал период относительной десенсibilизации. Подтверждением такого предположения служат наблюдения за больными, у которых был шок на инъекцию пенициллина. Этот антибиотик не вызывал у них РПМЛ даже через 8 месяцев после шока, однако она наблюдалась у них с другими антибиотиками. Остается неясным, явилась ли подобная десенсibilизация полной, или, несмотря на отрицательную РПМЛ, у них сохранилась аллергия к пенициллину.

Нами [21] было изучено влияние факторов плазмы крови на подавление их миграции. Лейкоциты больных с лекарственной аллергией сохранили способность реагировать подавлением миграции после их отмывания и культивирования с плазмой крови здоровых лиц, миграция лейкоцитов которых не подавлялась указанными антигенами. С другой стороны, миграция лейкоцитов таких здоровых лиц подавлялась при культивировании их с плазмой крови больных с лекарственной аллергией теми же лекарственными препаратами.

ми, как и в опытах с лейкоцитами больных. Плазма крови больных с лекарственной аллергией обычно переносила способность к подавлению миграции лейкоцитам здоровых лиц.

Хотя реакцию подавления миграции лейкоцитов принято считать характерной для повышенной чувствительности замедленного типа, это, однако, не исключает возможности выявления ею повышенной чувствительности немедленного типа [22]. На замедленный, или клеточно-опосредованный, характер РПМЛ в наших опытах указывает сохранение способности к подавлению миграции отмытыми от аутоплазмы лейкоцитами, культивированными на плазме здоровых лиц.

У 9 больных и 6-ти здоровых лиц, получавших в анамнезе антибиотики, но не имевших аллергии к ним, лишь у одного больного наблюдалось подавление миграции лейкоцитов пенициллином. Поэтому, использованные нами дозы антибиотиков (20-100 ЕД/мл) не вызывали неспецифического подавления миграции лейкоцитов.

Обрабатывая суспензию лейкоцитов крови моноспецифической сывороткой против Т-лимфоцитов (АТС) или антимуноглобулиновой (АИГС) сыворотками, мы выяснили, какие типы лимфоцитов определяют сенсibilизацию к антибиотикам. Когда АТС отменяла подавление миграции лейкоцитов препаратом, считали, что оно определяется Т-лимфоцитами, а когда его отменяла АИГС, то В-лимфоциты определяли сенсibilизацию. Установлено, что в отличие от бактериальной аллергии, где один тип лимфоцитов мог определять сенсibilизацию, при лекарственной аллергии для развития реакции, необходимо было взаимодействие между обоими интактными типами лимфоцитов [6].

Мы применили для диагностики лекарственной аллергии **реакцию изменения прилипаемости лейкоцитов (РИПЛ)** [22].

Антибиотики испытывали в дозах (100-1000 ЕД/ мл), не оказывающих повреждающего эффекта на лейкоциты по данным теста с трипановым синим (РПГ). У 38 из 49 больных с клиническими проявлениями лекарственной аллергии пенициллин, другие препараты пенициллинового ряда, стрептомицин и другие антибиотики, а также витамины угнетали прилипаемость лейкоцитов у 30 из 49 больных. Причем в 15 случаях угнеталась прилипаемость только гранулоцитов, а в 8 – только лимфоцитов. Эти отличия объясняются разной природой их сенсibilизации: гранулоциты несут цитофильные антитела, а лимфоциты – антигенспецифические рецепторы. Раздельный учет сенсibilизации лимфоцитов и гранулоцитов, в отличие от методов, в которых определяется прилипаемость суммарно всех лейкоцитов, позволяет не только определить вид сенсibilизированных лейкоцитов, но и расширяет диагностические возможности реакции. Угнетение прилипаемости лейкоцитов витаминами В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> наблюдалось в 13 случаях лекарственной аллергии и совпадало с клиническими данными.

Сопоставление результатов РИПЛ и реакции повреждения гранулоцитов (РАПГ), учитываемой по цитотоксическому эффекту лекарственных препаратов, показало как сходство полученных данных, так и отличия. Результаты были сходными при оценке прилипаемости только гранулоцитов, но, если учитывались и данные, полученные с лимфоцитами, то РИПЛ выявила сенсibilизацию тогда, когда РАПГ была отрицательной. С другой стороны, иногда сенсibilизация выявлялась только в РАПГ.

**Реакция бластотрансформации и стимуляции лимфоцитов.** В РБТЛ ЛА выявлена в 65,6% случаев при ПЧНТ [8]. Невысокая частота положительных реакций, трудность и длительность постановки реакции (учет на 3-4 день) делают этот метод мало пригодным для диагностики ЛА. Однако имеются сообщения о успешном его применении для дифференциации токсических от аллергических гепатитов при использовании изониазида и рифампицина у больных туберкулезом [23]. У больных с токсическим гепатитом реакция была отрицательной. Все же у двоих здоровых лиц, имевших контакт с препаратами реакция тоже была положительной, как и у больных с аллергическими гепатитами.

Сообщается также [24] о высокой чувствительности реакции бластотрансформации лимфоцитов при выявлении аллергии на пенициллин.

Иследуя VJ перестройку гамма локуса TCR (Т-клеточного рецептора) с помощью полимеразной цепной реакции обнаружено, что лекарства вызывают как поликлональную, так и олигоклональную активацию Т-лимфоцитов у больных с положительной кожной реакцией [25].

Бэта-лактамы вызывают CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточный ответ. В виде конъюгатов с человеческим сывороточным альбумином они стимулировали секрецию Тх 1 типа гамма-интерферона как при ПЧЗТ, так и при ПЧНТ, тогда как выделение Тх 2 ИЛ-4 стимулировалось чистыми антибиотиками только при немедленных реакциях у больных [26].

Новые возможности в плане оценки стимуляции лимфоцитов причинными аллергенами дает *тест усиления экспрессии на них ИЛ-2 рецепторов* [7]. После добавления аллергена - лекарственного препарата, в случае сенсибилизации к нему лимфоцитов на них усиливается экспрессия рецепторов к ИЛ-2 уже через 6-18 часов. Увеличение экспрессии этих рецепторов мы оценивали с помощью моноклональных антител к CD25-антигену. С этой целью можно использовать определение других молекул активации – CD69, CD71. Обнаружено, что при стимуляции лимфоцитов лекарствами-аллергенами усиливается выделение ИЛ-5, иногда ИЛ-4,  $\gamma$ -интерферона, но не ИЛ-2 и ФНО $\alpha$  [27].

**Значение выявления медиаторов и цитокинов ПЧНТ и ПЧЗТ в крови и секретах.** Диагностическое значение имеет определение свободных медиаторов аллергических реакций в крови и биологических жидкостях. Известно, что при немедленной аллергии обычно увеличивается количество свободного гистамина и других медиаторов ПЧНТ, особенно лейкотриенов и ТАФ. Через 3 часа после аллергической реакции в крови (сыворотке) появляется фермент тучных клеток – триптаза, а также эозинофильный белок, цитокины; их наличие указывает на аллергическую реакцию [28].

Для дифференциальной диагностики между сыпью при вирусных инфекциях (корь, краснуха, парвовирус) и лекарственной аллергией предлагается определять в крови уровни цитокинов: при вирусных инфекциях увеличен уровень гамма-интерферона, а при лекарственной – ИЛ-5, но не ИЛ-4, что коррелировало с эозинофилией [29].

В моче на высоте аллергической реакции появляются медиаторы аллергии в частности метил-гистамин [30]. К комплексным реакциям клеточного типа следует отнести *метод определения аллергии по реакции биоптатов* ткани испытуемого на аллерген [30].

### **5. Комплекс лабораторных методов, обеспечивающих надежную диагностику аллергии**

Кожные пробы не всегда дают достоверную информацию о наличии ЛА и их нельзя использовать при выраженных поражениях кожи, а также при анафилактическом шоке, или возможности его развития в связи с неясным анамнезом. У детей раннего возраста, иногда у пожилых людей при ЛА кожные пробы отрицательны. Поэтому лабораторные методы выявления аллергии по безопасности и возможности использования в любой период заболевания остаются предпочтительными.

Однако, как показывает опыт, применение даже самых чувствительных тестов (РАСТ, ИФА) не позволяет в ряде случаев достоверно оценить переносимость лекарств. Как уже указывалось, антитела IgE, IgG могут связываться с аллергеном, с лейкоцитами и другими клетками, имеющими рецепторы к их F<sub>c</sub>-фрагменту. Кроме этого, может развиваться реакция ПЧЗТ, когда антитела не выявляются.

В связи с изложенным, необходимо применение комплекса лабораторных методов для достоверной диагностики лекарственной аллергии. Для этого мы разработали протоколы минимального и максимального комплекса лабораторных методов.

#### *Протокол минимального комплекса методов включает:*

1. Определение в сыворотке крови IgE и IgG-антител к препарату методом ИФА и/или в непрямом тесте выброса ионов калия.

2. Определение суммарных антител, связанных с лейкоцитами больного в прямых реакциях выброса ионов калия, ферментов (миелопероксидаза, триптаза) под влиянием препарата-аллергена.

Прямой тест выброса ионов калия из лейкоцитов под влиянием препарата дополнял ИФА в 14% случаев, хотя, в свою очередь, был отрицателен в 12% случаев при положительном ИФА-IgE. Параллельное применение двух тестов обеспечивало диагностику реакций анафилактического типа в 90% случаев.

Однако данный комплекс методов не гарантирует диагностику всех реакций промежуточного и замедленного типа.

*Протокол полного комплекса методов, обеспечивающего диагностику всех видов гиперчувствительности, включает:*

1. Выявление реакций анафилактического, IgE-зависимого типа:
  - определение в сыворотке крови IgE-антител к препарату методом ИФА и/или в непрямом тесте выброса ионов калия;
  - определение IgE-антител, связанных с базофилами (прямой тест выброса ионов калия, триптазы или медиаторов)
2. Регистрация иммунокомплексных реакций:
  - IgM и IgG антитела в сыворотке крови (ИФА), непрямые тесты выброса ионов калия, ферментов, метахромазии, микропреципитации по Уанье;
3. Выявление реакций цитотоксического и промежуточного (отсроченного) типа:
  - определение IgG-антител, связанных с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов, выброса ионов калия)
  - выявление IgG тромбоцит-зависимых реакций (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием препаратов)
4. Диагностика Т- и В-клеточных и замедленных реакций:
  - тест стимуляции препаратом экспрессии CD25 и других молекул активации;
  - реакции подавления миграции или адгезии лейкоцитов, реакция бласттрансформации лимфоцитов и др.;
5. Диагностика псевдоаллергических реакций: тесты повышенной неспецифической чувствительности лейкоцитов (выброс ионов калия) к агентам-индукторам и альтернативного пути активации комплемента.

При любом положительном тесте на препарат, его не следует назначать больному, а в случае крайней необходимости его применения требуется дополнительное обследование с использованием кожных проб и введение пробных доз.

## 6. Провокационные тесты на больном

Предварительное лабораторное обследование позволяет исключить применение аллергенных лекарств, однако при невозможности лабораторного обследования, сомнительных его результатах и с целью профилактики осложнений, перед введением лекарств высокоаллергизированному больному, используют различные провокационные тесты: кожные, подъязычные, пероральные, интраназальные, ингаляционные и др. Однако следует учитывать возможность осложнений и шоковых реакций даже на микрограммы препарата [32].

Все провокационные тесты должны выполняться *по строгим правилам и с учетом анамнеза* [1]:

1. Пробы не ставят с лекарствами, на которые были анафилактические реакции. При необходимости уточнения и подтверждения непереносимости с препаратами ставят лабораторные тесты, которые должны предшествовать ПТ.
2. В процедурных кабинетах должен быть противошоковый набор.

3. Необходимо соблюдать последовательность постановки проб: от менее чувствительных, но и менее опасных (накожные, скарификационные, прик-тест) к более чувствительным, но и более опасным (внутрикожные).
4. Всегда обязательна параллельная постановка контрольных проб с растворителем препарата (физиологический раствор) или плацебо, с которыми сравнивают реакцию.
5. Концентрация испытуемого препарата должна быть оптимальной. При высокой сенсibilизации у больного (в анамнезе шок на неизвестный препарат) тестирование необходимо начинать с минимальных концентраций, в 100 - 1000 раз меньше терапевтической (или 1% от терапевтической дозы), и затем повторять пробы с 10-кратно увеличенными концентрациями до испытания терапевтической. Препарат можно вводить, если отрицательна внутрикожная проба на терапевтическую концентрацию.
6. Препарат не должен обладать раздражающим и токсическим действием на кожу, слизистые в испытуемой концентрации, не должен изменять рН растворителя в кислую или щелочную сторону.
7. Необходимо строго соблюдать технику выполнения проб.
8. Диагностические пробы, выполняемые с профилактической целью, ставят не ранее чем за 48 ч до предполагаемого лечебного применения препарата, так как чувствительность к препарату может изменяться.
9. Не рекомендуется «тотальная» постановка кожных проб всем больным только с пенициллином, так как при этом забывают о возможности реакций на другие препараты.

Частота положительных тестов с течением времени снижается: через 3 мес. после перенесенной реакции тестирование положительно в 50 - 80%, через год – в 20, через 5 лет - в 11% случаев, а у леченных пенициллином без аллергических проявлений - в 3 - 7 % [31]. Однако есть и другие данные: через год кожные пробы положительны у 73%, в течение 10 лет снижаются до 57 и через 10 лет они сохраняются у 22% больных, перенесших аллергическую реакцию [4].

Большое значение имеют также тесты с «малыми» детерминантами пенициллина, в качестве которых используют его щелочные гидролизаты. Конечная доза для теста уколом составляет 10000 ЕД/мл, начальная 10 - 200 ЕД/мл (индивидуально). На малые детерминанты реакции развиваются чаще. Иногда они бывают не только немедленными, но и замедленными. Поэтому, хотя обычно новая концентрация препарата испытывается через 20 - 30 мин при отрицательной предыдущей, необходимо учитывать возможность развития замедленных реакций или же десенсибилизации предшествующей дозой. Кожные пробы на пенициллин положительны примерно у 75% больных, имеющих в анамнезе на него реакцию, большинство из них реагируют и на его главную детерминанту.

### 6.1. Кожные пробы

Положительные кожные пробы указывают на наличие сенсibilизации к аллергену. Возможна скрытая, клинически не проявляющаяся сенсibilизация. С другой стороны, кожные пробы могут быть отрицательными и при наличии клиники аллергии. Только при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и лабораторными данными этиологический диагноз становится несомненным.

Кожные пробы относительно противопоказаны: 1) в острый период аллергического и любого другого средней тяжести или тяжелого заболевания; при легком течении заболевания вопрос решается индивидуально, с учетом возможных осложнений; 2) во время беременности, кормления ребенка и первых 2 – 3 дней менструального цикла; 3) при отсутствии убедительного анамнеза и предварительного обследования, свидетельствующих об аллергическом характере заболевания.

Однако, при необходимости введения лекарства больному с отягощенным или неясным анамнезом необходимо поставить пробу после исключения аллергенности препарата в лабораторных тестах.

**Скарификационную пробу** ставят при средней степени сенсibilизации. Кожу внутренней поверхности предплечья обезжиривают 70° спиртом и после его высыхания на расстоянии 2,5 – 4 см наносят капли различных аллергенов с помощью разных шприцев, а также их растворитель и 0,01 % раствор гистамина. Через нанесенные капли стерильными скарификаторами или инъекционными иглами делают две параллельные поверхностные царапины длиной по 5 мм с промежутком между ними 3 мм так, чтобы не повредить сосуды кожи и не вызвать кровотечения.

**Проба уколом (prick-тест)** – стандартный и достаточно чувствительный метод определения сенсibilизации кожи к аллергенам. Принцип метода заключается в проколе «прикером» кожи на глубину 0,9 мм (чтобы не было кровотечения) через каплю аллергена (контроль – растворитель).

**Внутрикожные пробы** показаны, когда поставленные скарификационные или проба уколом отрицательны. После обработки кожи 70° спиртом вводят внутрикожно 0,02 мл (не более 0,05 мл) испытуемый препарат; на расстоянии 2 см - другой.

Все реакции оценивают через 20 мин (немедленные), 4 часа – отсроченные, 24-48 часов - замедленные по наличию гиперемии и папулы (от – до ++++).

**Интерпретация результатов специфических кожных проб:** положительные кожные пробы лишь подтверждают наличие сенсibilизации к аллергену и для окончательных выводов необходима корреляция их результатов с анамнезом, клиническими данными и лабораторными исследованиями.

*Кожные пробы могут быть ложноотрицательными* (т. е. отсутствие реакции при наличии аллергии):

1. В случаях угнетения кожных реакций на фоне приема антигистаминных препаратов, кортикостероидов, β-адреномиметиков (адреналина, изадрина и др.); в связи с возрастными особенностями реактивности кожи (у детей до года жизни, иногда у пожилых людей).

2. При недостаточной чувствительности кожи, обусловленной ее гистофизиологическими особенностями, слабой фиксацией в ней реагинов, но высокой сенсibilизации (например, слизистых оболочек) тканей шоковых органов.

3. При низкой концентрации аллергена.

4. Если аллергеном является не исходное вещество, а продукты его метаболизма в организме, что нередко встречается при лекарственной аллергии (например, к пенициллину).

5. При десенсibilизации аллергеном из-за постоянного контакта с ним.

*Ложноположительные пробы могут встречаться:*

1. В случаях псевдоаллергических реакций на испытуемое вещество, когда оно выступает как либератор медиаторов.

2. Если вводимый препарат обладает раздражающими свойствами.

3. При постановке проб в острый период аллергической реакции, когда кожа повышено реагирует на любой раздражитель.

4. При введении внутрикожно больших объемов (более 0,15 мл) растворов, вызывающих дегрануляцию тучных клеток от сдавливания ткани.

5. В случаях недостаточной чистоты препарата аллергена, наличия в нем примесей и других веществ, вызывающих аллергическую реакцию.

### **Провокационные тесты на слизистых оболочках**

*Оральные тесты* основаны на том, что при контакте слизистой рта с аллергеном наблюдается ее аллергическое воспаление.

*Полоскательный тест по А. Д. Адо* (тест торможения миграции лейкоцитов *in vivo*) заключается в том, что при сенсibilизации к аллергену ополаскивание рта слабым раствором этого аллергена вызывает торможение естественной миграции нейтрофилов на поверхность слизистой оболочки рта.

*Подъязычный тест* используется для диагностики лекарственной аллергии, особенно в случаях, когда невозможно поставить кожные пробы. Под язык больной кладет 1/4 или 1/8 таблетки лекарственного препарата или 1/4- терапевтической дозы растворенного препарата, нанесенного на кусочек сахара. При положительной пробе через 5 – 25 мин могут возникнуть отек губ, языка, зуд кожи, жжение, саливация и другие симптомы аллергии. Необходимо удалить остатки аллергена, промыть полость рта водой, принять антигистаминные препараты или симпатомиметики.

#### Заключение

Диагностика ЛА основывается на анамнезе, клинических данных, результатах лабораторного обследования, а при необходимости, провокационных тестах на больном. Комплекс лабораторных тестов, включающий выявление IgE и IgG-антител в крови, антител, связанных с лейкоцитами (базофилами и нейтрофилами) и Т- и В-клеточной сенсибилизации позволяет достоверно определить наличие ЛА у больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн. - 1991.
2. Zanni M.P., von-Greyerz S., Hari Y., Schnyder B., Pichler W.J. Recognition of local anesthetics by alphabeta+ T cells. *J-Invest-Dermatol.* 1999 Feb; 112(2): 197-204.
3. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Механизмы аллергии на лекарства-гаптены. *Иммунопатология, аллергол., инфектол.* №4, 2000.
4. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Аллергические реакции на лекарства. Витебск, 1998, - 203 с.
5. Gruchalla R.S. Approach to the patient with multiple antibiotic sensitivities. *Allergy-Asthma-Proc.* 2000 Jan-Feb; 21(1): 39-44.
6. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. Мн. – 1979.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. Москва-Витебск – 1996 – 281 с.
8. Самойлова Л. Н., Табакова Т. В. К вопросу о диагностике лекарственной аллергии //Тер. архив – 1992, - 10, - с. 17-24.
9. Янченко В.В., Новиков Д.К. Применение теста выброса ионов калия для диагностики и профилактики аллергических осложнений лекарственной терапии, №1 – 1999.
10. Loza-Cortina C. Adverse drug reactions in area I in Asturias. *An-Esp-Pediatr.* 1998 Oct; 49(4): 359-63.
11. Galindo P.A., Borja J., Mur P. et al. Anaphylaxis to paracetamol //Allergol. Immunopathol. Madr. – 1998 Jul-Aug – 26 (4) – 199-200.
12. Woodmansee D., Patterson R. Near-fatal anaphylaxis to topical bacitracin ointment. //J. Allergy and Clin. Immunol. 1998. - 101, - №1, - Pt 1. - 136-137.
13. Monneret G., Dumenil V., Benoit Y., Laffont A., Gutowski M.C., Bernon H., Nicolas J.F., Pacheco Y., Bienvenu J. Diagnostic biologique de l'allergie medicamenteuse immediate etude comparative des tests d'histamino-liberation et d'expression du CD63 en cytometrie en flux (resultats preliminaires). *Allerg-Immunol-Paris.* 1999 Nov; 31(9): 307-10.
14. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Еремина Е.А. Флюоресцентный метод аллергической альтерации лейкоцитов в диагностике лекарственной аллергии. //1 Нац. конф. Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов «Соврем. пробл. аллергол., клин. иммунол. и иммунофармакол.» Сб. тр. – М., - 1997. - с.423.
15. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott – Raven – 1997, 634 с.
16. Чаусова С.В., Бондарева Г.П., Филатов О.Ю., Пыцкий В.И. Влияние ненаркотических анальгетиков на интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции периферической крови больных с непереносимостью этих лекарственных препаратов.



- //1 Нац. конф. Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов «Соврем. пробл. ал-лергол., клин. иммунол. и иммунофармакол.», Москва, 28-31 янв., 1997: Сб. тр. – М., - 1997. - с.441.
17. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль – М. – 1998 – 251 с.
  18. de Weck A.L. Allergy mediator assays: a new dimension in allergy diagnosis. *Allergy-Proc.* 1995 Jan-Feb; 16(1): 33-7.
  19. Gueant J.L., Aimone-Gastin I., Namour F., Laroche D., Bellou A., Laxenaire M.C. Diag-nosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Clin-Exp-Allergy.* 1998 Sep; 28 Suppl 4: 65-70.
  20. Torres M.J., Mayorga C., Garcia J.J. et al. New aspects in betalactam recognition //Clin. Exp. Allergy – 1998 Sep – 28 Suppl 4 – 25-28.
  21. Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение реакции подавления миграции лейкоци-тов для изучения лекарственной аллергии. *Сов. медицина*, 1975, - 8 - с.31 - 35.
  22. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллегологии. Мн.: 1987.
  23. Schreiber J., Zissel G., Greinert U. et al. Lymphocyte transformation test for the evalua-tion of adverse effects of antituberculous drugs //Eur.J.Med.Res. – 1999 Feb 25 – 4 (2) – 67-71.
  24. Eichler G., Merk H.F. Unerwunschte Arzneimittelreaktionen durch Antibiotika. //Allergologie. 1997. - 20, - №8. - 368-374.
  25. Martin S., Barbaud A., Schmutz J.L., Gobert B., Faure G., Bene M.C. Polyclonalite de la reponse lymphocytaire T dans les tests d'activation lymphocytaire medicamenteux. *Ann-Dermatol-Venereol.* 2000 Mar; 127(3): 268-72.
  26. Gaspard I., Guinpepain M.T., Laurent J., Bachot N., Kerdine S., Bertoglio J., Pallardy M., Lebrech H. Il-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J-Clin-Immunol.* 2000 Mar; 20(2): 107-16.
  27. Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D., Brander C., Hunziker T., Pichler W.J. Activa-tion of drug-specific CD4+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J. Immunol.* 1995 Jul 1; 155(1): 462.
  28. Schwartz L.B. Tryptase, a mediator of human mast cells. //J. Allegrty Clin Immunol 1990. – 86. – 594-600.
  29. Hari Y., Urwyler A., Hurni M., Yawalkar N., Dahinden C., Wendland T., Braathen. Dis-tinct serum cytokine levels in drug- and measles-induced exanthema. *Int-Arch-Allergy-Immunol.* 1999 Nov; 120(3): 225-9.
  30. Raithel M., Hahn E.G. Funktionsdiagnostische allergologische Tests fur den Magen-Darmtrakt zur Objektivierung von Nahrungsmittelallergien. //Allergologie. 1998. - 21, - №2. - 51-64.
  31. Клиническая аллергология и иммунология. Под.ред. Йегера Л., Т. 1-3, 1990.
  32. Горячкина Л. А., Барышникова Г.А., Тихомирова С.В. и др. Лекарственная аллер-гия и перекрестные аллергенные свойства препаратов, справочник. М. 1998, 74 с.

УДК

**ФОРАДИЛ – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ  $\beta_2$ -АНТАГОНИСТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Т.С. Колосова, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет, г.Витебск, Беларусь

В настоящем обзоре приведены данные исследований, характеризующие фармако-логические свойства формотерола: высокая эффективность в сочетании с высокой  $\beta_2$ -