



ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Белан Элеонора Борисовна,
д.м.н, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии

Донецк
23.06.2022

Лекарственная аллергия – повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы

- **Код МКБ-10**
- **L50.0** - крапивница
- **L51** – эритема многоформная
- **L51.0** – эритема небуллезная многоформная
- **L51.1** – буллезная эритема многоформная
- **L51.2** – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
- **L51.8** – другая эритема многоформная
- **L51.9** – эритема многоформная неуточненная
- **T88.6** – анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство
- Коды клинических проявлений, соответствующих нозологическим формам

Классификация нежелательных лекарственных явлений

(ВОЗ, 2006)

Извращенная реакция на препарат

Тип А (прогнозируемые)
связан с фарм. свойствами
препарата

Передозировка

Побочное действие

Вторичный эффект

Лекарственные
взаимодействия

Тип В (непрогнозируемые)
гиперчувствительность не
связан с фарм. свойствами
препарата

Иммунная
(аллергическая)

5-10%

Неиммунная
(неаллергическая)

5-10%

DRUG не всегда ДРУГ



ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

- Распространенность
 - ❑ в популяции 1-3%
 - ❑ у госпитализированных больных – от 2-3% до 15-30%
 - ❑ в Великобритании – 6,5%
- 1998-2006 г.г. распространенность ЛА увеличилась в 2,6 раза

Причины роста распространенности

- общий рост больных аллергией
- увеличение объемов применения медицинских препаратов
- комплексное использование одновременно ряда лекарственных средств
- усиление общей аллергенной нагрузки

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

- Распространенность 1-3%, у госпитализированных больных – от 2-3% до 15-30% (Р.Паттерсон)

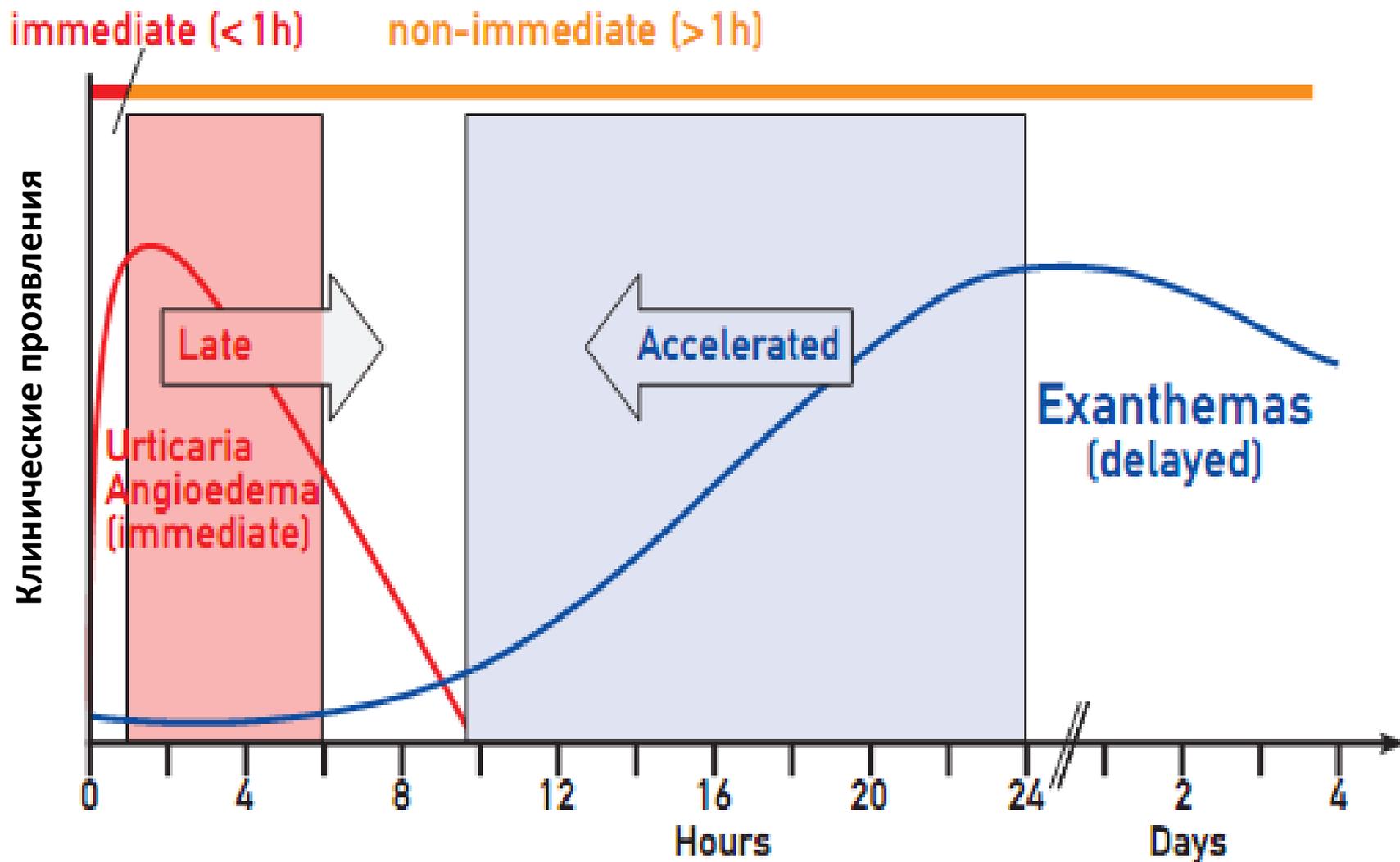
Причины роста распространенности

- общий рост больных аллергией
 - увеличение объемов применения медицинских препаратов
 - комплексное использование одновременно ряда лекарственных средств
 - усиление общей аллергенной нагрузки
- Причины летального исхода: анафилактический шок (1-6%) и синдрома Лайелла (50%)
 - Основная проблема диагностики: аллерген-гаптен
 - Лекарственные средства, являющиеся наиболее частой причиной аллергических реакций:
 - антибактериальные средства
 - Местные анестетики
 - НПВС
 - Вакцины и сыворотки
 - Галогенсодержащие препараты

Классификация аллергических реакции на лекарственные средства по механизмам (Хаитов Р.М.)

- **Реакции немедленного типа** (обусловлены IgE)
 - ❖ анафилактический шок
 - ❖ бронхоспазм
 - ❖ крапивница
 - ❖ ангионевротический отек)
- **Цитотоксические реакции**
 - ❖ гематологические нарушения (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз)
 - ❖ поражения почек (интерстициальный нефрит)
- **Иммунокомплексные реакции**
 - ❖ феномен Артюса
 - ❖ сывороточная болезнь
 - ❖ лекарственный волчаночный синдром (чаще при применении гидралазина и прокаинамида)
 - ❖ васкулиты (чаще при применении сульфаниламидов)
- **Реакции замедленного типа**
 - ❖ контактный дерматит
 - ❖ острый пневмонит (при применении нитрофурантоина)
- **Неуточненные механизмы** (пятнисто-папулезные сыпи, синдром Стивена-Джонсона, Синдром Лайелла)
- **Псевдоаллергические реакции**

ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ



Дифференциальный диагноз

- Нежелательные лекарственные явления другого генеза
- Псевдоаллергические реакции (путем проведения специфического аллергологического обследования)

Особенности аллергических реакций на лекарства

- ❖ Не напоминают фармакологическое действие лекарственного средства
- ❖ Возникают от минимального количества лекарственного препарата
- ❖ Не развиваются при первом введении препарата (исключения: иммунокомплексные реакции; скрытая сенсibilизация)
- ❖ Клинические проявления в виде типичных симптомов аллергии
- ❖ Аллергические симптомы повторяются при последующих введениях причинного средства
- ❖ Развитие реакции не зависит от способа введения препарата
- ❖ Реакции могут воспроизводиться при введении медикаментов со сходной структурой

Методы диагностики лекарственной аллергии

Неспецифические

- Гистамин
- Триптаза

- ☞ Этиологически значимые препараты
- ☞ Способ введения
- ☞ Время между введением препарата и развитием реакции
- ☞ Соответствие симптомов таковым при лекарственной аллергии
- ☞ Чем купировались проявления
- ☞ По поводу чего применялся препарат
- ☞ Сохранение/исчезновение симптомов после отмены препарата
- ☞ Предшествующие реакции на лекарственные средства

Специфические

- Анамнез и фарм.анамнез
- In vivo тесты
 - Кожное тестирование
 - Провокационный тест
- In vitro тестирование
 - Аллерген-специфические IgE
 - Тест активации базофилов
 - ТТЛ и др.

Методы диагностики лекарственной аллергии

Неспецифические

- Гистамин
- Триптаза

- Для исключения ЛА в сомнительных случаях
- Для того чтобы показать пациентам с подтвержденной ЛА на определенную группу ЛС, но при этом с фобическими реакциями перед применением других ЛС
- Для исключения ЛА на ЛС с возможной перекрестной реактивностью
- Для установления точного диагноза в случаях с нетяжелыми реакциями

Специфические

- Анамнез и фарм.анамнез
- In vivo тесты
 - Кожное тестирование
 - Провокационный тест
- In vitro тестирование
 - Аллерген-специфические IgE
 - Тест активации базофилов
 - ТТЛ и др.
 - Генетические методы

Методы диагностики лекарственной аллергии: чувствительность различных тестов

TABLE II. *In vitro* tests in the major categories of DHR

Type of reaction	<i>In vitro</i> test	Sensitivity	Comments/issues
IDHRs at the acute phase	Tryptase determination	31% to 67% ^{14,16}	<ul style="list-style-type: none"> This variability could be related to the type of reaction.^{17,18} Threshold should be revised or, alternatively, the international consensus equation should be applied.^{17,19}
	Histamine determination	61% to 92% ^{20,22}	<ul style="list-style-type: none"> This variability could be related to the type of reaction.^{17,19}
IDHRs at the resolution phase identifying the relevant drug	sIgE by using immunoassay	38% to 85% for BLs ²¹⁻²⁵ 44% to 92% for NMBAs ²⁶⁻³² 26% to 68% for biological agents ^{39,40} 59% to 75% for platins ⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> sIgE to penicillins can produce false-positive results in patients with penicillin V allergy¹²⁰ and in those with high levels of total serum IgE.¹²¹
	BAT	44% to 63% for BLs ^{42,47-52} 36% to 92% for NMBAs ^{35,36,53-58} 42% to 65% for dipyrone ⁵⁹⁻⁶¹ 57% to 77% for quinolones ⁶²⁻⁶⁵ 46% to 63% for RCM ^{66,67}	<ul style="list-style-type: none"> Use of both markers CD203c and CD63 can improve BAT sensitivity. Some patients' basophils can be "nonresponders" in 10% to 20% of the population.⁷³
Non-IDHRs at the resolution phase identifying the relevant drug	LTT	56.1% 58% to 89% in moderate reactions ⁸⁵⁻⁸⁸ 25% to 75% in severe reactions ^{27,89-92}	<ul style="list-style-type: none"> Strongly influenced by the type of reaction, with mild and moderate reactions showing greater sensitivity.
	Cytokine determination by means of ELISA, ELISpot, and bead assay	36.4% to 100% for IFN- γ , IL-5, IL-2, IL-4, or granzyme ^{27,92,99-102}	<ul style="list-style-type: none"> Drug-induced SCARs There is low sensitivity in patients with DRESS but markedly increased sensitivity in patients with SJS/TEN compared with LTTs.
	Combined cytokine and cytotoxicity assays	>80% ^{92,101,102}	<ul style="list-style-type: none"> MPE, AGEP, and DRESS
	HLA markers	45.5% to 80% for HLAB*57:01 in abacavir-induced DHR ¹⁰³⁻¹⁰⁵ 75% to 100% for HLA-B*15:02 in carbamazepine-induced DHR ^{107,108} 55% to 100% for HLA-B*58:01 in allopurinol-induced DHR ^{113,114}	<ul style="list-style-type: none"> Screening for the presence of these alleles could be recommended for at-risk patients before receiving the drug.

AGEP. Acute generalized exanthematous pustulosis; MPE. maculopapular exanthema; NMBAs. neuromuscular blocking agents; RCM. radiocontrast media.

Методы диагностики лекарственной аллергии: генетическое тестирование

- HLA-B*5701 ассоциировано с развитием жизнеугрожающих реакций на абакавир у ВИЧ-инфицированных больных европеоидной расы
- HLA-B*5801 — с развитием синдрома Стивенса — Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) на аллопуринол у тайцев [20], ханьцев, японцев, европейцев
- HLA-B*1502 ассоциировано с развитием ССД/ТЭН на карбамазепин и фенитоин у ханьцев, тайцев, на карбамазепин у индусов
- HLA-A*3101 ассоциировано с развитием реакций на карбамазепин, таких как ССД/ТЭН, DRESS-синдром (drug reaction with eosinophil and systemic symptoms — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) у северных европейцев.
- Таким образом, проведение генетического тестирования является единственным видом обследования, которое целесообразно проводить, чтобы профилактировать развитие тяжелых реакций на такие препараты, как карбамазепин, фенитоин, аллопуринол у определенных этнических групп.



Дифференциальный диагноз

- При анафилактическом шоке - с другими видами шока и острыми состояниями, сопровождающимися острыми гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и т.п.).
- При поражениях кожи:
 - на ранних стадиях заболевания - с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.)
 - на поздних стадиях – с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, системными заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилострептодермией, герпетиформным дерматитом Дюринга и пр.
- При АО – с наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента.



Показания к консультации других специалистов

- По возможности обязательна консультация врача аллерголога-иммунолога
- Для коррекции патологических процессов, развившихся в процессе аллергической реакции на ЛС
- Для лечения сопутствующей патологии показаны консультации других специалистов



**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**