



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

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

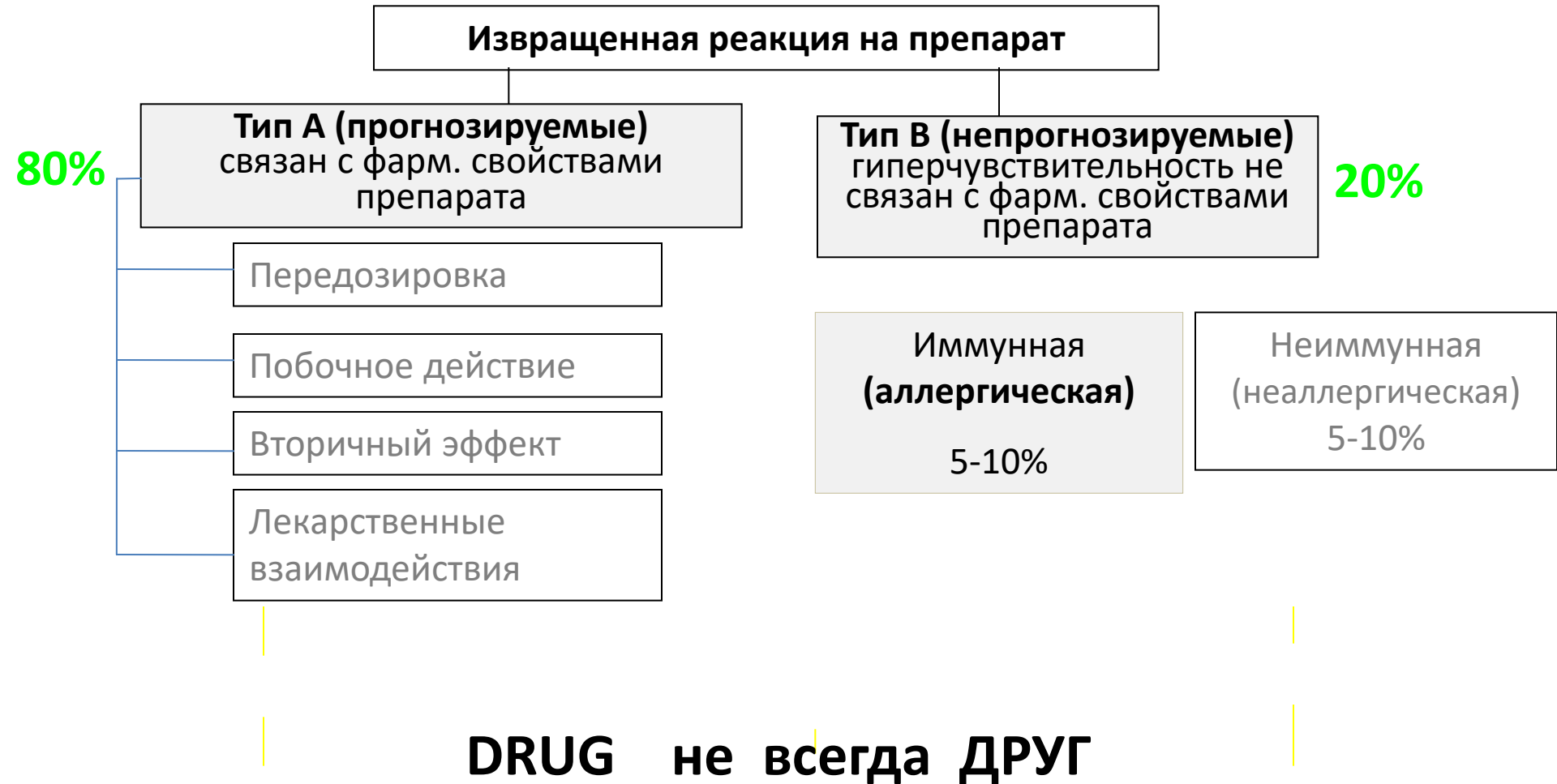
Белан Элеонора Борисовна,  
д.м.н, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии

## **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)



# 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)

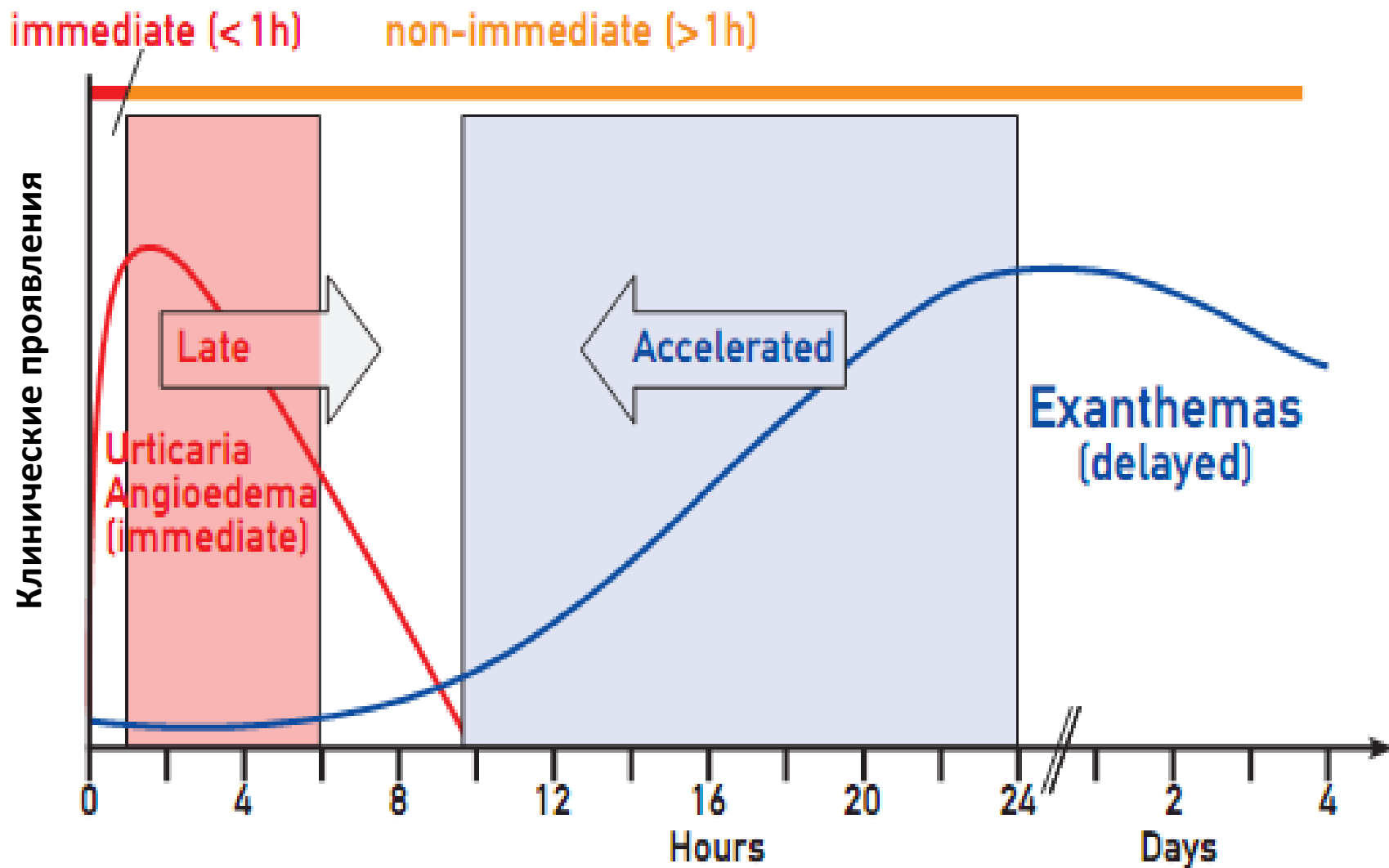
## Причины роста распространенности

- 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% <sup>14,16</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>This variability could be related to the type of reaction.<sup>17,18</sup></li> <li>Threshold should be revised or, alternatively, the international consensus equation should be applied.<sup>17,19</sup></li> </ul>
	Histamine determination	61% to 92% <sup>20,22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>This variability could be related to the type of reaction.<sup>17,19</sup></li> </ul>
IDHRs at the resolution phase identifying the relevant drug	sIgE by using immunoassay	38% to 85% for BLs <sup>21-25</sup> 44% to 92% for NMBAs <sup>26-32</sup> 26% to 68% for biological agents <sup>39,40</sup> 59% to 75% for platins <sup>41</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sIgE to penicillins can produce false-positive results in patients with penicillin V allergy<sup>120</sup> and in those with high levels of total serum IgE.<sup>121</sup></li> </ul>
	BAT	44% to 63% for BLs <sup>42,47-52</sup> 36% to 92% for NMBAs <sup>35,36,53-58</sup> 42% to 65% for dipyrone <sup>59-61</sup> 57% to 77% for quinolones <sup>62-65</sup> 46% to 63% for RCM <sup>66,67</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Use of both markers CD203c and CD63 can improve BAT sensitivity.</li> <li>Some patients' basophils can be "nonresponders" in 10% to 20% of the population.<sup>73</sup></li> </ul>
Non-IDHRs at the resolution phase identifying the relevant drug	LTT	56.1% 58% to 89% in moderate reactions <sup>85-88</sup> 25% to 75% in severe reactions <sup>27,89-92</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Strongly influenced by the type of reaction, with mild and moderate reactions showing greater sensitivity.</li> </ul>
	Cytokine determination by means of ELISA, ELISpot, and bead assay	36.4% to 100% for IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-2, IL-4, or granzyme <sup>27,92,99-102</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug-induced SCARs</li> <li>There is low sensitivity in patients with DRESS but markedly increased sensitivity in patients with SJS/TEN compared with LTTs.</li> </ul>
	Combined cytokine and cytotoxicity assays	>80% <sup>92,101,102</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MPE, AGEP, and DRESS</li> </ul>
	HLA markers	45.5% to 80% for HLAB*57:01 in abacavir-induced DHR <sup>103-105</sup> 75% to 100% for HLA-B*15:02 in carbamazepine-induced DHR <sup>107,108</sup> 55% to 100% for HLA-B*58:01 in allopurinol-induced DHR <sup>113,114</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening for the presence of these alleles could be recommended for at-risk patients before receiving the drug.</li> </ul>

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!**