

УДК 615.065-053.2/.5+616-07

В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летяго, Т.В. Евдокимова

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ И ЕЕ ДИАГНОСТИКА

Представлены данные о лекарственной аллергии и методах ее диагностики у детей. Особое внимание уделено иммунологическим методам диагностики лекарственной аллергии *in vitro*. Показано, что наилучшим методом ее диагностики остается клиническая оценка и оценка результатов специфических иммунологических тестов.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, иммунодиагностика лекарственной аллергии *in vitro*, псевдоаллергия, кожные пробы, дети.

Лекарственная аллергия – это гиперреакция иммунной системы на лекарственные препараты, приводящая к патологическим изменениям в органах и тканях, которые проявляются различного рода общими и местными клиническими симптомами [1, 2]. Согласно данным ВОЗ, эта патология встречается у 10–15 % населения земного шара и имеет тенденцию к постоянному росту. У 20 % практически здоровых лиц есть скрытая повышенная чувствительность к лекарственным и химическим веществам. Лекарственная аллергия может развиваться на введение практически любого лекарственного препарата, включая антигистаминные и кортикостероидные средства, которые чаще всего используются в лечении аллергии [3, 4].

Наиболее частой причиной развития лекарственной аллергии являются антибиотики (26–55 %), сульфаниламидные препараты (5–10 %), неспецифические противовоспалительные средства (20–25 %), местные анестетики (1–6 %), вакцины и сыворотки (5–20 %), препараты, содержащие йод и бром (0,5–4,0 %). Среди них пенициллин, ампициллин, ампиокс, аминогликозиды, анальгин, амидопирин, ибупрофен, напроксен, ацетилсалициловая кислота, новокаин, лидокаин. Из общего количества аллергических реакций на пенициллин анафилактический шок регистрируется в 0,002 % случаев. В последние годы отмечается повышение частоты перекрестных аллергических реакций между отдельными группами медикаментов (например, между природными и полусинтетическими пенициллинами, стрептомицином и амино-

гликозидами, цефалоспоридами и пенициллином, новокаином и сульфаниламидными препаратами, витамином В1 и кокарбоксилазой, пенициллином и грибами, кефиром, квасом, продуктами на дрожжевой основе). Лекарственная аллергия может развиваться после приема медикаментов внутрь, при парентеральном введении, а также при наружном применении их в виде мазей [4–7].

В основе развития лекарственной аллергии лежат реакции гиперчувствительности I–IV типов и самые разнообразные их комбинации. Тип иммунной реакции определяется физико-химическими свойствами аллергена, путями его проникновения, особенностями иммунореактивности организма. При лекарственной аллергии часто наблюдается переход одного типа реакции гиперчувствительности в другой или развитие одновременно нескольких типов гиперчувствительности. Медикаменты могут быть полноценными антигенами (например, гормоны, препараты сыворотки), которые способны самостоятельно индуцировать иммунные (аллергические) реакции, а также могут представлять собой гаптены. В качестве гаптен могут выступать измененные препараты (например, эритромицин, формальдегид), примеси и продукты распада медикаментов (например, ангидрид салициловой кислоты), продукты биотрансформации лекарственных веществ. Большинство лекарств подвергается в организме метаболическим преобразованиям. Это приводит к образованию соединений, которые выделяются из организма. Если в результате биотрансформации образуется ве-

© В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летяго, Т.В. Евдокимова, 2016

щество, способное соединяться с белками организма, то создаются предпосылки для сенсибилизации организма. Такие условия возникают преимущественно у лиц с особой или измененной активностью ферментативных систем, например, пониженной активности ацетилтрансферазы печени или при определенном метаболизме веществ, что позволяет понять такие случаи, когда препарат на протяжении многих лет хорошо переносится, а потом вдруг начинает вызывать аллергическую реакцию или, наоборот, после излечения основного заболевания наблюдается исчезновение на него аллергической реакции. В случае преобразования лекарственного вещества на гаптен и последующего соединения с белками организма происходит образование полноценного иммунного комплекса, на который организм, как на чужеродное вещество, развивает иммунную реакцию, итогом которой является формирование специфических антител или сенсибилизированных Т-лимфоцитов (Т-клеток ГЗТ) [5, 8].

К факторам, которые способствуют и облегчают сенсибилизацию организма, относятся физико-химические свойства лекарств, способы их введения, комбинации и дозы, особенности иммунореактивности организма, наличие отягощенного аллергологического анамнеза, сопутствующих аллергических заболеваний, наличие заболеваний, требующих длительного лечения, хронические инфекционные процессы, эндокринные нарушения, нарушения функции печени [4, 8, 9].

Следует помнить, что на лекарственные средства, кроме истинных аллергических реакций, могут возникать псевдоаллергические реакции или реакции, связанные с побочными и токсическими их эффектами. Истинные аллергические реакции отличаются от других видов нежелательных проявлений лекарственных средств следующими особенностями:

- аллергические реакции на медикаменты нивелируют их фармакологическое действие;
- первый контакт с лекарственным средством не вызывает развития аллергической реакции;
- развитие аллергической реакции требует предварительной сенсибилизации организма;
- аллергические реакции возникают на минимальное количество препарата;
- аллергические симптомы повторяются при каждом введении «лекарства-аллергена».

Псевдоаллергические реакции с клинической картиной подобны истинной аллергической реакции, но иммунологические механизмы в их развитии не участвуют. Развитие лекарственной псевдоаллергической реакции, как обычно, связано с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов под влиянием лекарственных средств. Прямое неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток способны вызвать плазмозаменители, рентгеноконтрастные вещества, анестетики, миорелаксанты, витамины группы В, препараты, содержащие йод, бром и другие вещества. Процесс накопления гистамина в тканях при нарушении механизмов его инактивации наблюдается при заболеваниях печени и почек, а также может быть причиной развития псевдоаллергических реакций. В ряде случаев псевдоаллергические реакции на медикаменты развиваются в результате неспецифической активации системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути. С3а, С5а, С4а и другие образующиеся при этом метаболиты способны индуцировать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина. Причиной развития псевдоаллергии также могут служить нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Такой механизм может лежать в основе бронхоспазма при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. К медикаментам, которые чаще всего вызывают псевдоаллергические реакции, относятся новокаин, лидокаин, ацетилсалициловая кислота, витамины В1, В2, В6, В12, наркотические вещества, рентгеноконтрастные средства, амидопирин, анальгин, бисептол, сульфадимезин, этазол, тетрациклины, пенициллин [4, 6, 8].

К факторам, способствующим развитию псевдоаллергических реакций, относятся полипрагмазия, хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта и печени, множественные очаги инфекции (хронический тонзиллит, гайморит, бронхит, пневмония), нарушения обмена (сахарный диабет), нейропсихические изменения (астено-невротический синдром), неадекватная терапия сопутствующих заболеваний, одновременное введение несовместимых лекарственных средств, несоответствие дозы препарата массе тела больного. Дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций приведены в табл. 1.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций

Критерии	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Аллергические заболевания у родителей	Как правило, отсутствуют	Как правило, присутствуют
Аллергические заболевания в анамнезе	Отсутствуют: в некоторых случаях непереносимость многих лекарственных средств	Характерный анамнез больного на аллергическое заболевание, признаки атопии
Наличие периода сенсибилизации	Не удается определить	Установлен период сенсибилизации или есть «скрытая» сенсибилизация
Количество препарата, вызвавшее реакцию	Чаще значимое	Не имеет значения
Особенности клинических проявлений	Похожие проявлениями на реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и др.)	Могут протекать по любому из 4 типов аллергических реакций
Длительность реакции	Кратковременна	Зависит от типа аллергических реакций (от минут до недель)
Механизм развития	Либерация медиаторов, активация компонентов С3а, С5а, С4а комплемента, энзимопатии, снижение процесса инактивации гистамина, патология тканевых базофилов и др.	С участием антител и сенсибилизированных Т-лимфоцитов
Результаты лабораторных тестов, определения специфического IgE	Отрицательные	Положительные в 40–60 % случаев
Лечебно-профилактические мероприятия	Терапия основного заболевания: снижение дозы или отмена препарата	Полное прекращение контактов с причинным аллергеном, перекрестно-реагирующими лекарственными и пищевыми аллергенами

Этапы диагностики лекарственной аллергии включают тщательный сбор анамнеза, оценку клинической картины, лабораторные тесты *in vitro*, кожные тесты [2].

Аллергологический и фармакологический анамнез. Правильно собранные данные аллерго- и фармакоанамнеза, а также история болезни пациента имеют ключевое значение для диагностики лекарственной аллергии. Особое внимание следует обратить на факт повторного приема лекарственных средств, время, прошедшее между последним приемом препарата и развитием реакции, наличие реакций при предыдущем использовании лекарства. Применение пациентом одновременно нескольких лекарственных препаратов существенно затрудняет установление причинно-значимого лекарственного средства.

К признакам, указывающим на лекарственную аллергию, относят следующие:

- наличие периода сенсибилизации, то есть времени от первого приема лекарственного препарата до развития аллергической реакции. Обычно период сенсибилизации составляет 5–7 дней. Для некоторых лекарств, которые принимаются длительно (противосудорожные средства, аллопуринол, кортикостероиды), период сенсибилизации может быть от 2 до 6 недель. Если симптомы лекарственной гиперчувствительности развиваются немедленно после первого приема препарата, возможно наличие сенсибилизации в результате предыдущего использования данного лекарства или лекарственного средства, имеющего с ним общие антигенные детерминанты. Это также возможно, если реакция является псевдоаллергической;
- реакция возникает на низкую дозу лекарства, воспроизводится (или усиливается) при повторном введении лекарственных

средств, выступающих в роли аллергенов и, возможно, имеющих сходное химическое строение;

- клинические проявления лекарственной аллергии не напоминают фармакологического действия лекарственного средства, а имеют вид классических аллергических синдромов, например таких, как крапивница и анафилаксия.

Клиника лекарственной аллергии.

Клиническая картина лекарственной аллергии очень гетерогенна и отражает различные патогенетические механизмы. Может протекать в форме кожных проявлений или системной реакции с вовлечением многих органов. К аллергическим реакциям немедленного типа относятся анафилаксия, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке; замедленного типа – контактный дерматит, фиксированная лекарственная эритема, токсико-аллергический дерматит, фотоаллергические реакции. Жизненно опасными проявлениями лекарственной аллергии являются анафилактический шок, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла. Кожные реакции на прием лекарственных средств встречаются наиболее часто, среди них макулопапулезные высыпания, крапивница, аллергический контактный дерматит. Реже наблюдаются многоформная экссудативная эритема, узловатая эритема, эритродермия, фотоаллергические реакции, генерализованный эксфолиативный дерматит, зуд кожи [7–9].

Лабораторная диагностика лекарственной аллергии. Предложены многочисленные тесты диагностики лекарственной аллергии *in vitro* в зависимости от предполагаемого механизма развития аллергической реакции. При немедленных аллергических реакциях I-го типа определяют:

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

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

- сульфидолейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемые базофилами под действием аллергенов *in vitro* методом иммуноферментного анализа в тесте стимуляции клеток антигенами (Cellular Antigen Stimulation Test-CAST). В цитометрическом варианте теста – FLOW-CAST (FAST) – количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антигена CD63 в ответ на стимуляцию аллергеном.

Наибольшие трудности для диагностики представляют 2-й и 3-й типы аллергических реакций. Определяют IgG-антитела, связанные с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов) и тромбоцитами (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием лекарственных средств). Иммунокомплексные аллергические реакции можно подтвердить путем определения уровня комплекса C3a, C4a, IgG- и IgM-антител в сыворотке крови [6, 8].

Выраженность лекарственной аллергии определяют нефелометрической реакцией Уанье с количественным определением аутоантител в сыворотке крови к лекарственным препаратам в модификации В.В. Квирикадзе и др.

Диагностика клеточно-опосредованных реакций (4-й тип) проводится с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов на различные лекарственные средства.

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

Тесты *in vivo*. Показаниями к проведению кожных проб при лекарственной аллергии являются невозможность замены лекарства препаратом из другой группы, неясный аллергологический и фармакологический анамнез. Родителей и ребенка необходимо проинформировать о возможном риске и получить их согласие на проведение кожных проб. Проце-

дура должна выполняться специалистом, имеющим опыт проведения такого тестирования и подготовленным к оказанию помощи при развитии анафилаксии. Пробы должны проводиться в условиях стационара, где имеется отделение интенсивной терапии и реанимации и возможность для последующего наблюдения за пациентом (при положительном внутрикожном тесте не менее шести часов).

Существует единое мнение, что кожное тестирование должно выполняться после разрешения клинических симптомов, очищения организма от циркулирующих подозреваемых лекарств и противоаллергических средств. Большинство исследователей рекомендуют выполнять кожные пробы не ранее чем через 3 недели, но не более чем через 3 мес после перенесенной реакции [9, 10].

Ряд лекарств, влияющих на реактивность кожи, должен быть отменен перед проведением проб с учетом их периода полувыведения (табл. 2).

Бета-блокаторы отменяются за 48 часов до тестирования в связи с тем, что при возникновении анафилаксии во время тестирования эти препараты могут препятствовать лечению системных реакций.

Таблица 2. Лекарственные средства, которые должны быть отменены при проведении кожных проб у детей

Лекарственные средства	Способ применения	Немедленная реакция	Замедленная реакция	Период отмены
H ₁ -антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, фенотиазины	Пероральный, парентеральный	+	–	Через 5 дней
β-адренергические препараты	«	+	–	Через 5 дней
Глюкокортикостероиды: длительного действия	«	+	+	Через 3 недели
короткого действия, высокие дозы				Через 1 неделю
низкие дозы (< 50 мг по преднизолону)				Через 3 дня
Топические кортикостероиды	Местно	+	+	Через 2 недели

Противопоказания для проведения кожных тестов: острый период аллергического или инфекционного заболевания, тяжелые хронические заболевания в стадии декомпенсации, ранее перенесенный синдром Стивенса–Джонсона или Лайелла, анафилактический шок на подозреваемый лекарственный препарат, период беременности и лактации.

Кожное тестирование не информативно при печеночных, почечных, гематологичес-

ких проявлениях лекарственной аллергии, а также при лекарственно-индуцированных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, буллезный пемфигоид, вульгарная пузырчатка, интерстициальные заболевания легких и др.).

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

Данные, накопленные в настоящее время, позволили уточнить место, которое занимают различные методы диагностики *in vitro* и *in vivo* при лекарственной аллергии у детей. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск доступных и инфор-

мативных методов *in vitro*, в том числе и для скрининговой диагностики лекарственной аллергии. Совершенствование протоколов тестирования с различными лекарственными препаратами, разработку диагностических аллергенов на основе метаболитов лекарственных веществ и определение уровня аутоантител к ним позволит диагностировать лекарственную аллергию у детей с различной патологией.

Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – Москва: Медицина, 1978. – 468 с.
2. Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия / Л.А. Горячкина // Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – Москва, 2009. – С. 363–381.
3. Баранов А.А. Детская аллергология : Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
4. Новиков Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков. – Москва, 2001. – 330 с.
5. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: справочное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский. – Москва: Медицина, 1996. – 176 с.
6. Реакции немедленного типа при анестезии / под ред. Дж. Уоткинса, С.Дж. Леви. – Москва, 1991. – 149 с.
7. Страчунский Л.С. Аллергические реакции на антибиотики / Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/aballergy/02_shtml#4
8. Гуцин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гуцин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16–18.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Москва: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
10. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. – Mode of access: http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf

В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, Г.В. Лetyago, Т.В. Евдокимова

ЛІКАРСЬКА АЛЕРГІЯ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ ДІАГНОСТИКА

Наведені дані про лікарську алергію та методи її діагностики у дітей. Особливу увагу приділено імунологічним методам діагностики лікарської алергії *in vitro*. Підкреслено, що найкращим методом діагностики лікарської алергії залишається поєднання клінічної оцінки та оцінки результатів специфічних імунологічних тестів.

Ключові слова: лікарська алергія, імунодіагностика лікарської алергії *in vitro*, псевдоалергія, шкірні проби, діти.

V.G. Chernusky, O.L. Govalenkova, A.V. Letyago, T.V. Evdokimova

DRUG ALLERGY AND ITS DIAGNOSIS AT CHILDREN

Presented current data on drug allergies and methods of diagnosis in children. This paper focuses on immunological methods of diagnosis of drug allergy *in vitro*. It is emphasized that the best method for diagnosis of drug allergy is a combination of clinical evaluation and the results of specific immunological tests.

Key words: drug allergy, drug allergy immune-diagnostics *in vitro*, pseudoallergy, skin tests, children.

Поступила 07.10.15