

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ЛІКАРСЬКОЇ АЛЕРГІЇ

Тодоров М. І.

к. вет. н., доцент,

Гросу Т. В.

здобувач вищої освіти ступеня магістр,

Нестерук С. К.

здобувач вищої освіти ступеня магістр,

Одеський державний аграрний університет,

м. Одеса, Україна

Актуальність проблеми. Наукові дані наявні на даний час поки що, мабуть, не дозволяють сформулювати вичерпний комплекс заходів щодо діагностики лікарської алергії. У зв'язку з цим визначальне значення, як і раніше, мають методи загально клінічної діагностики, особливо дані анамнезу (алергологічного, фармакологічного, сімейного), загально-клінічного обстеження із виявленням основних синдромів, властивих лікарській алергії.

Для діагностики деяких клінічних та патогенетичних варіантів лікарської алергії можуть бути застосовані тести *in vivo* та деякі біологічні тести *in vitro* [1, 4]. Однак перелік сертифікованих для практичного використання методів дослідження лікарської алергії, як і раніше, досить мізерний. Більшість методів не вийшли за рамки дослідницьких проєктів.

Ретельно зібраний клінічний анамнез має важливе значення у діагностиці лікарської алергії. Перелік питань можна вважати класичним: важливо встановити послідовність виникнення симптомів, їх тривалість та зв'язок із прийомом лікарських засобів, на які, ймовірно, розвинулися гіперчутливі реакції; оцінити тимчасовий інтервал між прийомом лікарських засобів (останньої дози) та виникненням реакції, вплив припинення лікування на динаміку симптомів, а також результати використання у минулому інших ліків того ж класу [1, 2, 4].

Істотне значення мають дані про наявність алергічних реакцій та хвороб у родичів хворого, зокрема реакцій на лікарські препарати. Дані алергологічного та фармакологічного анамнезу дають підстави запідозрити розвиток лікарської алергії або з великою ймовірністю відкинути її наявність у пацієнтів. Слід враховувати, що від 1 до 10 % людей з лікарською алергією мають синдром множинної лікарської непереносимості (непереносимість трьох і більше ні структурно, ні фармакологічно не пов'язаних ліків) [5–10].

Метою роботи було проаналізувати літературні джерела з приводу сучасних підходів до діагностики лікарської алергії.

Що стосується інструментальних та лабораторних методів дослідження при лікарській алергії, то у більшості сучасних літературних джерел підкреслюється, що їх вибір визначається особливостями клінічних проявів, враженістю системних та органоспецифічних симптомів, передбачуваним імунним механізмом лікарської гіперчутливої реакції. У зв'язку з цим до списку методів включено гемограму, рентгенологічне дослідження легень, дослідження функцій печінки та нирок, визначення антинуклеарних та антицитоплазматичних антитіл, специфічні імунологічні тести, у деяких випадках – біопсія тканин [4]. Ретельне клінічне дослідження хворих з лікарською гіперчутливістю дозволяє оцінити характер, тяжкість та небезпеку симптомів та

провести адекватне стану хворого лабораторне обстеження [11]. Такий підхід у значній частині випадків допомагає забезпечити правильну постановку діагнозу. У гострій фазі гіперчутливої реакції він полегшує прийняття рішення щодо продовження або припинення проведеного лікування, яке могло спровокувати формування лікарської гіперчутливої реакції.

Також безсумнівно, що вагомим доповненням до анамнестичних та загально клінічних даних при діагностиці перебігу лікарської алергії є методи дослідження щодо виявлення винного антигену та біомаркерів, властивих конкретним реакціям гіперчутливості. У цьому напрямку протягом останніх років ведуться інтенсивні дослідження [1–4]. Алергологічна діагностика може бути проведена з використанням методів *in vivo* та *in vitro*.

Методи in vivo (шкірні тести, провокаційні тести) зазвичай доступні з економічних позицій, клінічно інформативні. Однак дані тести можуть бути виконані не раніше 4–6 тижнів після усунення лікарської реакції гіперчутливості, вимагають дотримання спеціальних умов. Це знижує їх значущість, оскільки дозволяє застосовувати в умовах екстреної діагностики і терапії (діагностика *post-factum*).

У тих випадках, коли виключити діагноз лікарської алергії на підставі анамнестичних та клінічних даних не є можливим, повинна проводитися специфічна алергологічна діагностика. Вона дозволяє встановити діагноз та рекомендувати альтернативну фармакотерапію. Алергологічна діагностика (шкірне тестування, провокаційні тести) може проводитися тільки після збору даних алергологічного та фармакологічного анамнезу. Питання про застосування алергологічного обстеження для підтвердження алергічної природи лікарських гіперчутливих реакцій найчастіше постає щодо антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, анестетиків.

Шкірні тести. Шкірне тестування є цілком доступним методом для діагностики лікарської гіперчутливості [3, 11]. Однак інформації про наявність стандартних діагностичних алергенів на основі лікарських засобів у літературі ми не виявили. Постановка прик-тестів та внутрішньо шкірних проб особливо важлива з метою виявлення IgE-залежних механізмів лікарської алергії [10]. Прик-тести рекомендуються для початкового скринінгового дослідження [12]. Внутрішньошкірні тести можуть бути виконані при негативних результатах прик-тестів, вони досить інформативні у випадках розвитку негайних гіперчутливих реакцій до бета-лактамних антибіотиків, гепарину, у деяких випадках – при уповільнених реакціях. Для виявлення доказів можливого розвитку Т-клітинно-опосередкованих лікарських гіперчутливих реакцій уповільненого типу виконують патч-тести (аплікаційні нашірні тести) та/або внутрішньо шкірні проби [13–15].

У деяких випадках негативні результати шкірного тестування обумовлені тим, що імуногенні властивості має не сам препарат, а його метаболіти. У цих ситуаціях для підтвердження діагнозу можуть бути використані лікарські провокаційні тести.

Лікарські провокаційні тести. Є "золотим стандартом" для виявлення ліків, що викликали розвиток гіперчутливих реакцій [13]. Постановка провокаційних тестів з ліками, застосування яких вважається причиною розвитку побічного ефекту, може підтвердити або виключити діагноз лікарської гіперчутливої реакції. Виконання такого роду тестів проводиться не раніше ніж через місяць після перенесеної первісної лікарської алергічної реакції, лише спеціально навченим персоналом у спеціалізованих центрах, які мають досвід з раннього виявлення гіперчутливих реакцій та готові надати адекватну лікувальну допомогу у разі виникнення загрозливих для життя станів [17].

Протипоказанням для проведення провокаційного тесту є наявність загрозливого життя хворого на лікарську гіперчутливу реакцію (анафілактичний шок, інші системні алергічні реакції,

тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, васкуліт).

Способи введення підозрюваного лікарського препарату при проведенні провокаційного тесту в принципі ті ж, що і при його початковому прийомі.

У той же час перевага надається пероральному шляху його введення, що пов'язується з меншим ризиком виникнення гіперчутливих лікарських реакцій при введенні препарату *per os* [16].

Біологічні випробування *in vitro*. На розробку біологічних методів діагностики лікарських гіперчутливих реакцій покладаються великі надії [15]. Такі методи є переважними для пацієнтів, які отримують лікування одночасно багатьма лікарськими препаратами, а також у разі виникнення тяжких гіперчутливих реакцій, коли проведення тестів *in vivo* з медикаментами є протипоказаним. Виконання цього виду досліджень безпечно для хворого та можливе на піку клінічних проявів.

Серед тестів *in vitro* більшість методів, впроваджених у клінічну практику, ґрунтуються на визначенні алергенспецифічних IgE-антитіл до лікарських алергенів. Однак лікарські гіперчутливі IgE-залежні реакції, мабуть, менш поширені, ніж, наприклад, гіперчутливі реакції уповільненого типу (опосередковані Т-лімфоцитами) [4]. Крім того, комерційні набори для визначення специфічних IgE є лише для обмеженої кількості лікарських засобів, включаючи амоксицилін, ампіцилін, цефаклор, пеніцилін, інсулін (бичачий, свинячий, людський), адренкортикотропний гормон, суксаметоній та деякі інші препарати [4, 16]. Відсутність специфічних IgE до досліджуваних лікарських засобів (негативні результати тестів) не означає, що в цьому випадку лікарська алергія негайного типу може бути повністю виключена.

Тест вивільнення гістаміну з базофілів із флюорометричним визначенням. Видається дуже перспективним і в даний час активно вивчається на предмет можливого використання для виявлення гіперчутливих реакцій на певні ліки [14–16].

Тест активації базофілів. Також є одним із тестів, що застосовуються для діагностики лікарської алергії. Базофіли з високою спорідненістю їх рецепторів до IgE використовуються в даному тесті як індикаторні клітини. Базофіли, активовані алергенами у присутності алергенспецифічних IgE, експресують на своїх мембранах маркери активації, такі як CD63 та CD203c, а також внутрішньоклітинні маркери. Ці зміни в базофілах можуть бути зафіксовані методом проточної цитометрії з використанням специфічних моноклональних антитіл до маркерів активації. При діагностиці лікарської алергії використовують донорські базофіли, сироватку пацієнта з передбачуваною лікарською алергією та причинно-значущий антиген [17].

Реакції бласттрансформації лімфоцитів з різними лікарськими алергенами та деякі інші методи.

Імунологічні лабораторні методи, перераховані вище, такі як тест вивільнення гістаміну з базофілів (під впливом діагностованого лікарського засобу), тест активації базофілів, тест вивільнення цистеїнових лейкотрієнів, тести активації лімфоцитів, в окремих випадках можуть бути корисні, однак у повсякденній клінічній практиці в даний час вони практично не використовуються, тому що поки недостатньо стандартизовані для діагностики лікарської алергії [4]. Інформативність багатьох із них переконливо не доведена і подальший розвиток потребує значних фінансових витрат.

Слід підкреслити, що остаточно підтвердити або виключити наявність гіперчутливості до тих, або інших лікарських засобів тільки на основі тестів *in vitro* в даний час неможливо. Результати тестів повинні бути інтерпретовані в сукупності з даними анамнезу та клінічними показниками [4].

Висновок. Специфічна діагностика лікарської алергії проводиться з використанням тестів *in vivo* (прик-тести, внутрішньо шкірне тестування, патч-тести, провокаційні тести) та *in vitro* (визначення специфічних IgE до лікарських засобів, тести активації базофілів, реакції

бласттрансформації лейкоцитів, кількісне визначення цитокінів та інших білків, наприклад гранзиму та триптази в периферичній крові). Проте в даний час не всі ці методи доступні в реальній клінічній практиці. перелік комерційних наборів для діагностики лікарської алергії обмежений. При веденні пацієнтів важливо спиратися на дані анамнезу та загально клінічного обстеження, враховувати наявні відомості про асоціацію лікарської алергії та інфікування вірусами.

Література

1. Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., Khan, D. A., Lang, D. M., Park, H. -S., Pichler, W., Sanchez-Borges, M., Shiohara, T., & Thong, B. Y. -H. (2014). International consensus on drug allergy. *Allergy*, 69 (4), 420–437. <https://doi.org/10.1111/all.12350>
2. Rive, C. M., Bourke, J., & Phillips, E. J. (2013). Testing for drug hypersensitivity syndromes. *The Clinical biochemist. Reviews*, 34 (1), 15–38.
3. Chiriac, A. M., & Demoly, P. (2013). Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 13 (4), 323–329. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3283630c36>
4. Neukomm, C. B., Yawalkar, N., Helbling, A., & Pichler, W. J. (2001). T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 11 (4), 275–284.
5. Macy, E., & Ho, N. J. (2012). Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 108 (2), 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.11.006>
6. Asero, R. (2001). Multiple drug allergy syndrome: A distinct clinical entity. *Current Allergy and Asthma Reports*, 1 (1), 18–22. <https://doi.org/10.1007/s11882-001-0092-5>
7. Omer, H. M. R. B., Hodson, J., Thomas, S. K., & Coleman, J. J. (2014). Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. *Drug Safety*, 37 (12), 1037–1045. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0236-x>
8. Hari, Y., Frutig-Schnyder, K., Hurni, M., Yawalkar, N., Zanni, M. P., Schnyder, B., Kappeler, A., Von Greyerz, S., Braathen, L. R., & Pichler, W. J. (2001). T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clinical & Experimental Allergy*, 31 (9), 1398–1408. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01164.x>
9. Bircher, A. J. (2005). Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology*, 209 (2), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.036>
10. Kränke, B., & Aberer, W. (2009). Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29 (3), 503–516. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.003>
11. Rerkpattanapipat, T., Chiriac, A.-M., & Demoly, P. (2011). Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 11 (4), 299–304. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e328348a4e9>
12. Bousquet, P.-J., Gaeta, F., Bousquet-Rouanet, L., Lefrant, J.-Y., Demoly, P., & Romano, A. (2008). Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*, 14 (27), 2792–2802. <https://doi.org/10.2174/138161208786369731>
13. Aberer, W., Bircher, A., Romano, A., Blanca, M., Campi, P., Fernandez, J., Brockow, K., Pichler, W. J., & Demoly, P. (2003). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 58 (9), 854–863. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00279.x>

14. Fontaine, C., Mayorga, C., Bousquet, P. J., Arnoux, B., Torres, M. -J., Blanca, M., & Demoly, P. (2006). Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy*, 62 (1), 47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01268.x>
15. Kvedariene, V., Kamey, S., Ryckwaert, Y., Rongier, M., Bousquet, J., Demoly, P., & Arnoux, B. (2006). Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy*, 61 (3), 311–315. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00978.x>
16. Leysen, J., Sabato, V., Verweij, M. M., De Knop, K. J., Bridts, C. H., De Clerck, L. S., & Ebo, D. G. (2011). The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7 (3), 349–355. <https://doi.org/10.1586/eci.11.14>
17. Pineda, F., Ariza, A., Mayorga, C., Arribas, F., González-Mendiola, R., Blanca-López, N., Davila, G., Cabañes, N., Canto, G., Laguna, J. J., Senent, C., Stahl-Skov, P., Palacios, R., Blanca, M., & Torres, M. J. (2015). Role of histamine release test for the evaluation of patients with immediate hypersensitivity reactions to clavulanic acid. *International Archives of Allergy and Immunology*, 168 (4), 233–240. Portico. <https://doi.org/10.1159/000443274>

Бібліографічний опис для цитування:

Тодоров М. І., Гросу Т. В., Нестерук С. К. Сучасні підходи до діагностики лікарської алергії. Вирішення сучасних проблем у ветеринарній медицині. Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції (18–19 лютого 2025 року м. Полтава). Полтава: ПДАУ, 2025. С. 30–34.



Copyright © The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.